

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

16+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 9
№ 4
2024



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



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 9
№ 4
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 4
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 № 4 (2024)

Рычкова
Любовь Владимировна

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

Уважаемые читатели!

Сентябрь всегда ассоциируется с началом интересного, продуктивного периода, наполненного новыми идеями, проектами, свершениями. Знания по крупницам собираются из различных источников, создавая прочную базу для новых исследований и направлений развития медицины. Следуя общей тенденции, осенний выпуск журнала *Acta biomedica scientifica* подобрал в себя самые актуальные исследования и обзоры последних инноваций.

Прежде всего, хотелось бы обратить Ваше внимание на несколько статей, посвящённых такому серьёзному заболеванию, как туберкулёз. Эта область медицины требует самого пристального внимания. Авторами из Иркутска (**Жданова С.Н. и соавт.**) было проанализировано 732 штамма и выявлено повышение уровня множественной лекарственной устойчивости до 67,4 % с ростом доли пре-широкой лекарственной устойчивости. Тому виной – доминирование генотипа Beijing за счёт повышения долей субтипов B0/W148 и Central Asian Outbreak при стабильном общем уровне Central Asian Russian и других штаммов Beijing. В свою очередь исследование других авторов (**Хромова П.А. и соавт.**) показало устойчивую ассоциацию уровня заболеваемости не только с микобактериями туберкулёза всего семейства Beijing, но и с его агрессивным субтипом B0/W148 на территориях высокого распространения данного заболевания.

Местность имеет значение не только при исследовании распространения туберкулёза, но и при исследованиях в области гинекологии. Авторами из Мурманской области (**Григорьева Э.И., Мартынова А.А.**) проведено исследование особенностей менструального цикла у девушек, проживающих на данной территории. Наступление менархе отмечается в более позднем возрасте по сравнению с девушками, проживающими в других регионах России и странах ближнего зарубежья, и сопровождается такими симптомами, как обильные и болезненные менструации, аномальные маточные кровотечения, первичная аменорея, синдром поликистозных яичников и т. д. Результаты показали, что только чуть более 20 % девушек не имеют гинекологической патологии, что в определённой степени свидетельствует о низком уровне репродуктивного здоровья. Также авторами из Иркутска (**Бабаева Н.И. и соавт.**) было проведено исследование, направленное на выявление основных модифицируемых факторов, ассоциированных с миомой матки, у женщин репродуктивного возраста в Прибайкалье, в том числе и в отдельных этнических группах. Такими факторами явились не только азиатская этническая принадлежность, но и возраст менархе 12–13 лет, возраст участниц исследования 40–44 года и наличие менопаузальных симптомов, а также наличие аденомиоза.

При интенсивных нагрузках, а также при сопутствующих заболеваниях немаловажную роль играют выгорание и мотивация. Авторами из Иркутска (**Попова К.М., Кузьмин М.Ю.**) была разработана программа снижения уровня выгорания «ОсНОВА» для медицинских работников. При помощи соответствующих опросников были проанализированы результаты участия врачей и медицинских сестёр. В результате было установлено, что наибольшую эффективность программа имеет для тех, у кого выгорание изначально было на высоком уровне. Снижение уровня профессионального выгорания характеризуется повышением осознанности и продуктивных копинг-стратегий. Эффект от пройденной программы сохраняется ещё в течение трёх месяцев и значительно повышает качество жизни участников.

Мотивация изучалась авторами из Иркутска (**Вотинева А.С. и соавт.**) на примере девочек-подростков с ожирением. Первично госпитализированные подростки демонстрировали более высокую мотивацию к лечению, нежели подростки, вторично поступившие в стационар. Вторично поступившие подростки испытывали чувство вины, угрозы счесть себя неудачниками, тревожную мнительность и страх перед неудачами. Доминирующий вид мотивации к лечению у обеих групп складывался из установок достижения симптоматического улучшения, получения «вторичного выигрыша» от болезни и иной мотивации (пассивной позиции).

Возвращаясь к вопросу сопутствующих заболеваний, хотелось бы обратить Ваше внимание и на статью авторов из Нижневартоска (**Колядко П.В. и соавт.**) об оценке результатов эффективности лапароскопической продольной резекции желудка и желудочного шунтирования с одним анастомозом у пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. Операции продольной резекции желудка и мини-гастрошунтирования в группах пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2-го типа демонстрируют практически схожие бариатрические результаты в среднесрочной перспективе. Обе методики позволяют с одинаковой эффективностью достичь компенсации сахарным диабетом 2-го типа в сроки от 3 до 12 месяцев после операции.

И последнее, о чём хотелось бы упомянуть в рамках данной статьи, – это здоровье детей. Дети – это будущее нации, поэтому здоровье каждого отдельно взятого маленького гражданина является такой важной и ответственной задачей. Селективный экзомный скрининг новорождённых детей – наиболее эффективный инструмент, позволяющий выявить признаки таких серьёзных заболеваний, как онкология, эпилепсия, врождённые пороки сердца и т. д. Авторами из Москвы и Иркутска (**Докшуккина А.А. и соавт.**) в рамках регионального пилотного проекта был обследован ребёнок, из образца венозной крови которого была выделена ДНК, проведено последовательно полноэкзомное секвенирование и выполнен хромосомный-микроматричный анализ. В результате были получены данные в пользу наличия ранее не описанной дупликации Xq12q13.2, подтверждённой референсным методом. В данном случае можно предположить такие вероятные исходы, как врождённый порок развития, эпилепсия и задержка психомоторного развития. Применение данного метода даёт возможность прогнозировать течение заболевания, тактику наблюдения и лечения, а также тактику медико-генетического консультирования и обследования семьи проба с целью планирования последующих беременностей и рождения здорового потомства.

Подводя итог работы над данным выпуском, можем смело утверждать, что номер получился информативным и интересным, что, несомненно, является заслугой наших авторов и рецензентов. Хотим пожелать нашим коллегам дальнейших интересных проектов, ярких открытий и профессиональных достижений!

Для цитирования: Рычкова Л.В. Предисловие заместителя главного редактора к № 4 (2024). *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.1

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE TO ISSUE 4, 2024

Lyubov V. Rychkova

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

Dear readers!

September is always associated with the beginning of an interesting, productive period, filled with new ideas, projects, and accomplishments. Knowledge is collected bit by bit from various sources, creating a solid foundation for new research and directions in the development of medicine. Following the general trend, the autumn issue of *Acta biomedica scientifica* has incorporated the most relevant research and reviews of the latest innovations.

First of all, I would like to draw your attention to several articles devoted to such a serious disease as tuberculosis. This area of medicine requires the closest attention. Authors from Irkutsk (**Zhdanova S.N. et al.**) analysed 732 strains and found an increase in the level of multiple drug resistance to 67.4 % with an increase in the proportion of pre-extensive drug resistance. This is due to the dominance of the Beijing genotype due to an increase in the proportion of B0/W148 and Central Asian Outbreak subtypes with a stable overall level of Central Asian Russian and other Beijing strains. In its turn, the study of other authors (**Khromova P.A. et al.**) showed a tolerant association of the incidence rate not only with tuberculosis mycobacteria of the entire Beijing family, but also with its aggressive subtype B0/W148 in the areas of high prevalence of this disease.

The locality is important not only in the study of the spread of tuberculosis, but also in research in the field of gynecology. Authors from the Murmansk region (**Grigorieva E.I., Martynova A.A.**) conducted a study of the characteristics of the menstrual cycle in girls living in this area. The onset of menarche is noted at a later age compared to girls living in other regions of Russia and neighbouring countries, and is accompanied by symptoms such as heavy and painful menstruation, abnormal uterine bleeding, primary amenorrhea, polycystic ovary syndrome, etc. The results showed that only slightly more than 20 % of girls do not have gynecological pathology, which to a certain extent indicates a low level of reproductive health. Also, the authors from Irkutsk (**Babaeva N.I. et al.**) conducted a study aimed at identifying the main modifiable factors associated with uterine myoma in women of reproductive age in the Baikal region, including in certain ethnic groups. Such factors were not only Asian ethnicity, but also the age of menarche of 12–13 years, the age of the study participants of 40–44 years, the presence of menopausal symptoms, and the presence of adenomyosis.

Burnout and motivation play an important role in intensive workloads and concomitant diseases. The authors from Irkutsk (**Popova K.M., Kuzmin M.Yu.**) developed a program to reduce burnout levels "OsNOVA" for medical workers. The results of participation of doctors and nurses were analysed using relevant questionnaires. As a result, it was found that the program is most effective for those who initially had a high level of burnout. A decrease in the level of professional burnout is characterized by increased awareness and productive coping strategies. The effect of the completed program lasts for another three months and significantly improves the quality of life of participants.

Motivation was studied by the authors from Irkutsk (**Votineva A.S. et al.**) using the example of adolescent girls with obesity. Primarily hospitalized adolescents demonstrated a higher motivation for treatment than adolescents admitted to hospital for the second time. Secondly admitted adolescents experienced a sense of guilt, remorse, anxious suspiciousness, and fear of failure. The dominant type of motivation for treatment in both groups consisted of the attitudes of achieving symptomatic improvement, receiving a "secondary gain" from the disease, and other motivation (passive position).

Returning to the issue of concomitant diseases, I would like to draw your attention to the article by authors from Nizhnevartovsk (**Kolyadko P.V. et al.**) on the evaluation of the results of the effectiveness of laparoscopic longitudinal gastrectomy and gastric bypass with one anastomosis in patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus. Longitudinal gastrectomy and mini-gastric bypass operations in groups of patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus demonstrate almost similar bariatric results in the medium term. Both methods allow achieving compensation for type 2 diabetes mellitus with equal efficiency within 3 to 12 months after surgery.

And the last thing I would like to mention in this article is children's health. Children are the future of the nation, so the health of each individual little citizen is such an important and responsible task. Selective exome screening of newborns is the most effective tool for identifying signs of such serious diseases as neoplasms, epilepsy, congenital heart defects, etc. The authors from Moscow and Irkutsk (**Dokshukina A.A. et al.**) examined a child as part of a regional pilot project, from whose venous blood sample DNA was isolated, whole exome sequencing was performed, and a chromosome microarray analysis was performed. As a result, data were obtained in favour of the presence of a previously undescribed duplication of Xq12q13.2, confirmed by the reference method. In this case, one can assume such probable outcomes as congenital malformation, epilepsy, and psychomotor retardation. The use of this method makes it possible to predict the course of the disease, the tactics of observation and treatment, as well as the tactics of medical and genetic counselling and examination of the proband's family for the purpose of planning subsequent pregnancies and the birth of healthy offspring.

Summing up the work on this issue, we can confidently say that the issue turned out to be informative and interesting, which is undoubtedly the merit of our authors and reviewers. We would like to wish our colleagues further interesting projects, bright discoveries and professional achievements!

For citation: Rychkova L.V. Deputy editor-in-chief's preface to Issue 4, 2024. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(1): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.1

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЯ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Предисловие заместителя главного редактора к № 4 (2024). Рычкова Л.В.

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Gut microbiota biodiversity indices as markers of hyperandrogenemia in women of reproductive age. Igumnov I.A., Belkova N.L., Atalyan A.V., Klimenko E.S., Sholokhov L.F., Belenkaia L.V., Samarina Ya.M., Danusevich I.N., Lazareva L.M., Nadeliaeva Ia.G., Suturina L.V.

Особенности менструального цикла у девушек, проживающих в Мурманской области. Григорьева Э.И., Мартынова А.А.

Факторы, ассоциированные с миомой матки у женщин репродуктивного возраста: кросс-секционное исследование. Бабаева Н.И., Наделяева Я.Г., Данусевич И.Н., Лазарева Л.М., Егорова И.Ю., Аталян А.В., Сутурина Л.В.

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Методика применения кардиореспираторного нагрузочного тестирования в медико-биологической практике (обзор литературы). Кирьянов А.Б., Кожевникова И.С., Фаркова А.А., Аникина Н.Ю., Юрьева Е.В., Амелина А.И.

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА

Ассоциация полиморфных вариантов гена лептина с антропометрическими параметрами и биохимическими показателями у подростков с разным статусом веса. Ершова О.А., Баирова Т.А., Самбялова А.Ю., Беляева Е.В., Синьков В.В., Бальжиева В.В., Рычкова Л.В.

Дупликация Xq12q13.2, выявленная у ребёнка в рамках селективного экзомного скрининга. Докшукина А.А., Шубина Е., Масленников Д.Н., Саделов И.О., Толмачева Е.Р., Ионушене С.В., Баирова Т.А., Рычкова Л.В., Трофимов Д.Ю., Дегтярев Д.Н.

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Изменения уровня контрольных точек иммунного ответа у больных с различными формами аутоиммунного тиреоидита. Бабинский В.В.

CONTENTS

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

Deputy Editor-in-chief's preface to Issue 4, 2024. Rychkova L.V.

OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

Индексы биоразнообразия микробиоты кишечника как маркеры гиперандрогенемии у женщин репродуктивного возраста. Игумнов И.А., Белькова Н.Л., Аталян А.В., Клименко Е.С., Шолохов Л.Ф., Бельенка Л.В., Самарина Я.М., Данусевич И.Н., Лазарева Л.М., Наделяева Я.Г., Сутурина Л.В.

Peculiarities of the menstrual cycle in girls living in the Murmansk region. Grigorieva E.I., Martynova A.A.

Factors associated with uterine fibroids in women of reproductive age: A cross-sectional study. Babaeva N.I., Nadeliaeva Ia.G., Danusevich I.N., Lazareva L.M., Egorova I.Yu., Atalyan A.V., Suturina L.V.

INTERNAL DISEASES

Cardiopulmonary exercise test in medical and biological practice (literature review). Kiryanov A.B., Kozhevnikova I.S., Farkova A.A., Anikina N.Yu., Yurieva E.V., Amelina A.I.

GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

Association of polymorphic variants of the leptin gene with anthropometric and biochemical parameters in adolescents with different weight status. Ershova O.A., Bairova T.A., Sambyalova A.Yu., Belyaeva E.V., Sinkov V.V., Balzhieva V.V., Rychkova L.V.

Xq12q13.2 duplication detected in a child in selective exome screening. Dokshukina A.A., Shubina Je., Maslennikov D.N., Sadelov I.O., Tolmacheva E.R., Ionushene S.V., Bairova T.A., Rychkova L.V., Trofimov D.Yu., Degtyarev D.N.

MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

Changes in the level of immune checkpoints in patients with various forms of autoimmune thyroiditis. Babinsky V.V.

Патогенез дыхательной недостаточности при COVID-19, обусловленный коагулопатией и эндотелиальной дисфункцией. <i>Бурдиенко Т.О.</i>	75	Pathogenesis of respiratory failure in COVID-19 due to coagulopathy and endothelial dysfunction. <i>Burdienko T.O.</i>
Роль дисбаланса эндотоксинреализующих систем и вазоконстрикторных маркеров в развитии низкоинтенсивного системного воспаления у пациентов с постковидным синдромом. <i>Белоглазов В.А., Дудченко Л.Ш., Усеинова Р.Х., Яцков И.А., Соловьева Е.А., Андреева Г.Н.</i>	83	Low-grade systemic inflammation in patients with long COVID: The role of imbalance of endotoxin-releasing systems and vasoconstrictor markers. <i>Beloglazov V.A., Dudchenko L.Sh., Useinova R.Kh., Yatskov I.A., Solovyova E.A., Andreeva G.N.</i>
Цитокиновый дисбаланс как фактор осложнений операции удаления нижнего третьего моляра. <i>Глушкова М.И., Семинский И.Ж., Алёшкин И.Г.</i>	91	Cytokine imbalance as a factor of postoperative complications of third mandibular molar extraction. <i>Glushkova M.I., Seminskiy I.Zh., Alyoshkin I.G.</i>

ОНКОЛОГИЯ

Современные представления о патогенезе остеопороза при хроническом лимфолейкозе (обзор литературы). <i>Осиков М.В., Коробкин Е.А., Федосов А.А., Синеглазова А.В.</i>	100
---	-----

ONCOLOGY

Current ideas on the pathogenesis of osteoporosis in chronic lymphatic leukemia (literature review). <i>Osiakov M.V., Korobkin E.A., Fedosov A.A., Sineglazova A.V.</i>	
---	--

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Роль <i>Helicobacter pylori</i> в развитии воспалительных заболеваний век. <i>Казанцева Э.П., Фролов А.М., Фролов М.А., Новикова Е.А., Мугулов К.Ш., Козлова К.С., Волчанский К.И., Максимова С.А., Пилипенко М.О.</i>	108
--	-----

OPHTHALMOLOGY

The role of <i>Helicobacter pylori</i> in the development of inflammatory eyelid diseases. <i>Kazantseva E.P., Frolov A.M., Frolov M.A., Novikova E.A., Mugulov K.S., Kozlova K.S., Volchanskiy K.I., Maximova S.A., Pilipenko M.O.</i>	
---	--

ПЕДИАТРИЯ

Некоторые корреляты неудовлетворённости собственным телом у городских подростков – учащихся школ. <i>Погодина А.В., Астахова Т.А., Лебедева Л.Н.</i>	117
--	-----

PEDIATRICS

Some correlates of body dissatisfaction in urban school students. <i>Pogodina A.V., Astakhova T.A., Lebedeva L.V.</i>	
---	--

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

Взаимосвязь характеристик групповых процессов и изменений функционального состояния участников морской научной экспедиции в Арктику. <i>Трофимова А.А., Корнеева Я.А., Симонова Н.Н., Агафонова А.С.</i>	128
--	-----

PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

The relationship between the group processes characteristics and changes in the functional state of participants of a marine scientific expedition to the Arctic. <i>Trofimova A.A., Korneeva Ya.A., Simonova N.N., Agafonova A.S.</i>	
--	--

Деперсонализационно-дереализационный симптомокомплекс в клинике манифестных форм шизофрении. <i>Лобков С.А.</i>	146
---	-----

Depersonalization-derealization symptom complex in the clinic of manifest forms of schizophrenia. <i>Lobkov S.A.</i>	
--	--

Кататония и нейрокогнитивный дефицит в клиническом пространстве расстройств шизофренического спектра. <i>Игнатьева С.И.</i>	153
---	-----

Catatonia and neurocognitive disorder in the context of schizophrenia spectrum disorders. <i>Ignateva S.I.</i>	
--	--

Коррекция профессионального выгорания медицинских работников в процессе тренинга развития осознанности. <i>Попова К.М., Кузьмин М.Ю.</i>	160
--	-----

Correction of professional burnout of health workers in the process of mindfulness-based training. <i>Popova K.M., Kuzmin M.Yu.</i>	
---	--

Мотивация к лечению у девочек-подростков с ожирением. <i>Вотинева А.С., Прохорова Ж.В., Поляков В.М., Черевикова И.А.</i>	173
---	-----

Treatment motivation in adolescent girls with obesity. <i>Votineva A.S., Prokhorova Zh.V., Polyakov V.M., Cherevikova I.A.</i>	
--	--

ТРАВМАТОЛОГИЯ

Динамика перифокальных реакций на применение антимикробного геля при одноэтапном эндопротезировании тазобедренного сустава в условиях стафилококковой инфекции в эксперименте. *Божкова С.А., Корнева Ю.С., Ливенцов В.Н., Легонькова О.С., Анисимова Л.О., Нетылько Г.И., Гаджимагомедов М.Ш., Ахмедов Б.Г.*

183

TRAUMATOLOGY

Dynamics of perifocal reactions to the application of antimicrobial gel in one-stage hip replacement under conditions of staphylococcal infection in the experiment. *Bozhkova S.A., Korneva Yu.S., Liventsov V.N., Legonkova O.S., Anisimova L.O., Netylko G.I., Gadzhimagomedov M.Sh., Akhmedov B.G.*

ХИРУРГИЯ

Сравнительный анализ результатов эффективности лапароскопической продольной резекции желудка и желудочного шунтирования с одним анастомозом у пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. *Колядко П.В., Колядко В.П., Деговцов Е.Н., Сатинов А.В.*

195

SURGERY

Comparative analysis of the effectiveness of laparoscopic sleeve gastrectomy and one-anastomosis gastric bypass in patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus. *Kolyadko P.V., Kolyadko V.P., Degovtsov E.N., Satinov A.V.*

Эпидемиология осложнений в анестезиологии и возможные пути их профилактики. *Зиганшин А.М., Мараканов Р.М., Мулюков А.Р., Бабоян Д.О., Надыргулов Р.Б., Гилязитдинов Н.М.*

203

Epidemiology of complications in anesthesiology and possible ways of their prevention. *Ziganshin A.M., Marakanov R.M., Mulyukov A.R., Baboyan D.O., Nadyrgulov R.B., Gilyazitdinov N.M.*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Иммунные клетки и метаболизм триптофана в ткани суставной сумки при ревматоидном артрите. *Степанов Е.А.*

215

EXPERIMENTAL RESEARCHES

Immune cells and tryptophan metabolism in the joint capsule tissue in rheumatoid arthritis. *Stepanov E.A.*

Получение маннанов из клеточных стенок дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* и оценка их адъювантной способности на модели субъединичной вакцины. *Есина Т.И., Волосникова Е.А., Щербakov Д.Н., Волкова Н.В., Зайковская А.В., Шимица Г.Г., Даниленко Е.Д.*

221

Mannans: Obtaining from the cell walls of *Saccharomyces cerevisiae* yeast and assessing their adjuvant properties in a subunit vaccine model. *Esina T.I., Volosnikova E.A., Shcherbakov D.N., Volkova N.V., Zaykovskaya A.V., Shimina G.G., Danilenko E.D.*

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Влияние распространения генотипа Beijing *M. tuberculosis* и его субтипа B0/W148 на заболеваемость туберкулёзом населения европейской и азиатской частей России. *Хромова П.А., Савилов Е.Д., Шугаева С.Н., Синьков В.В., Жданова С.Н., Огарков О.Б.*

230

EPIDEMIOLOGY

Influence of the spread of the Beijing genotype of *M. tuberculosis* and its subtype B0/W148 on the incidence of tuberculosis in the population of the European and Asian Russia. *Khromova P.A., Savilov E.D., Shugayeva S.N., Sinkov V.V., Zhdanova S.N., Ogarkov O.B.*

Выявление *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Central Asian Outbreak в Иркутской области. *Жданова С.Н., Кондратов И.Г., Огарков О.Б.*

237

Beijing Central Asian Outbreak strain cluster of *Mycobacterium tuberculosis* detected in Irkutsk region, Russia. *Zhdanova S.N., Kondratov I.G., Ogarkov O.B.*

Популяционная структура субтипа B0/W148 *Mycobacterium tuberculosis*: филогенетический анализ и особенности генотипической лекарственной устойчивости. *Синьков В.В., Огарков О.Б.*

248

Population structure of the B0/W148 *Mycobacterium tuberculosis* subtype: Phylogenetic analysis and characteristics of genotypic drug resistance. *Sinkov V.V., Ogarkov O.B.*

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

GUT MICROBIOTA BIODIVERSITY INDICES AS MARKERS OF HYPERANDROGENEMIA IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Igumnov I.A.,
Belkova N.L.,
Atalyan A.V.,
Klimenko E.S.,
Sholokhov L.F.,
Belenkaia L.V.,
Samarina Ya.M.,
Danusevich I.N.,
Lazareva L.M.,
Nadeliaeva Ia.G.,
Suturina L.V.

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

Corresponding author:
Larisa V. Suturina,
e-mail: lsuturina@mail.ru

ABSTRACT

Introduction. Previously, it was shown that the “classic” phenotypes of polycystic ovarian syndrome (PCOS) are associated with significant decrease in gut microbiota alpha diversity as compared with healthy women.

The aim of the study. To establish cut-off points for alpha diversity indices, significant in polycystic ovarian syndrome with hyperandrogenism.

Material and methods. The manuscript presents a sub-study of Eastern Siberia PCOS Epidemiology and Phenotype Study, conducted in Eastern Siberia (Russia) from 2016 to 2019. All participants (175 women of reproductive age: 26 women with PCOS (according to Rotterdam criteria (2003)) and hyperandrogenemia (increased levels of total testosterone (TT) and/or free androgen index (FAI), and/or dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS)), 149 – without hyperandrogenemia) were recruited during the annual employment medical assessment. Methods included a questionnaire survey, anthropometry and modified Ferriman – Gallwey score, gynecological examination, pelvic ultrasound, and blood serum tests for TT, DHEAS, sex hormone-binding globulin, FAI, prolactin, thyroid-stimulating hormone, and 17-hydroxyprogesterone. Five indices of alpha diversity (amplicon sequencing variant, Shannon index, Simpson index, Chao index, and abundance-based coverage Index) were estimated for the gut microbiota using amplicon metasequencing. Statistical analysis included ROC-analysis for development of cut-off points for the indices, associated with hyperandrogenism in women of reproductive age with PCOS.

Results. According to results of ROC-analysis, the greatest sensitivity with moderate specificity, with a high area under the curve was established for the Shannon and Simpson indices with cut-off points classifying women with or without hyperandrogenemia – 5.84 and 0.97, respectively.

Conclusions. The developed criteria for assessing alpha diversity using cut-off points for the most significant indices can be useful for monitoring the results of different therapeutic interventions (prebiotics, probiotics, etc.) in hyperandrogenic phenotypes of PCOS.

Key words: polycystic ovary syndrome, PCOS, hyperandrogenism, gut microbiota, alpha diversity indices, amplicon metasequencing

Received: 02.09.2024
Accepted: 10.09.2024
Published: 25.09.2024

For citation: Igumnov I.A., Belkova N.L., Atalyan A.V., Klimenko E.S., Sholokhov L.F., Belenkaia L.V., Samarina Ya.M., Danusevich I.N., Lazareva L.M., Nadeliaeva Ia.G., Suturina L.V. Gut microbiota biodiversity indices as markers of hyperandrogenemia in women of reproductive age. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 12-18. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.2

ИНДЕКСЫ БИОРАЗНООБРАЗИЯ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА КАК МАРКЕРЫ ГИПЕРАНДРОГЕНЕМИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Игумнов И.А.,
Белькова Н.Л.,
Аталян А.В.,
Клименко Е.С.,
Шолохов Л.Ф.,
Беленькая Л.В.,
Самарина Я.М.,
Данусевич И.Н.,
Лазарева Л.М.,
Наделяева Я.Г.,
Сутурина Л.В.

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

Автор, ответственный за переписку:
Сутурина Лариса Викторовна,
e-mail: lsuturina@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Ранее было показано, что «классические» фенотипы синдрома поликистозных яичников (СПЯ) связаны со значительным снижением альфа-разнообразия кишечной микробиоты по сравнению с показателями здоровых женщин.

Цель данного исследования. Установить пороговые значения для индексов альфа-разнообразия, значимых при синдроме поликистозных яичников с гиперандрогенией.

Материал и методы. В рукописи представлены результаты, полученные в рамках «Исследования эпидемиологии и фенотипа СПЯ в Восточной Сибири», проведенного в Восточной Сибири (Россия) с 2016 по 2019 г. Все участники (175 женщин репродуктивного возраста: 26 женщин с СПЯ (согласно критериям, принятым в Роттердаме в 2003 г.) и гиперандрогенией (повышенным уровнем общего тестостерона (Т), и/или индексом свободных андрогенов (ИСА), и/или уровнем дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С)) и 149 женщин без гиперандрогении) были рекрутированы во время ежегодного медосмотра по месту работы. Методы включали анкетирование, антропометрию и оценку по модифицированной шкале Ферримана – Галлвея, гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование органов малого таза и анализы сыворотки крови на Т, ДГЭА-С, глобулин, связывающий половые гормоны, ИСА, пролактин, тиреотропный гормон и 17-ОН-прогестерон. Пять индексов альфа-разнообразия микробиоты кишечника (ASV (amplicon sequencing variant), индекс Шеннона, индекс Симпсона, индекс Чао, и ACE (Abundance-based Coverage index)) оценивали с использованием метасеквенирования ампликонов. Статистический анализ включал ROC-анализ для разработки пороговых значений для индексов, ассоциированных с гиперандрогенией у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ.

Результаты. По результатам ROC-анализа наибольшая чувствительность при умеренной специфичности, с высокой площадью под кривой была установлена для индексов Шеннона и Симпсона с пороговыми значениями, классифицирующими женщин с гиперандрогенией или без неё: 5,84 и 0,97 соответственно.

Выводы. Разработанные критерии оценки альфа-разнообразия с использованием пороговых значений для наиболее значимых индексов могут быть полезны для мониторинга результатов различных терапевтических вмешательств (пребиотиков, пробиотиков и т. д.) при гиперандрогенных фенотипах СПКЯ.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, СПЯ, гиперандрогения, микробиота кишечника, индексы альфа-разнообразия, метасеквенирование ампликонов

Для цитирования: Игумнов И.А., Белькова Н.Л., Аталян А.В., Клименко Е.С., Шолохов Л.Ф., Беленькая Л.В., Самарина Я.М., Данусевич И.Н., Лазарева Л.М., Наделяева Я.Г., Сутурина Л.В. Индексы биоразнообразия микробиоты кишечника как маркеры гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 12-18. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.2

Статья получена: 02.09.2024

Статья принята: 10.09.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

BACKGROUND

Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is the most common type of hyperandrogenism in women and is associated not only with reproductive disorders but also with a high risk of developing metabolic syndrome, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, and psychoemotional disorders [1]. The prevalence of PCOS ranges from 2.2 to 19.5 %, depending on the diagnostic criteria used and the characteristics of the population sample [2]. To date, more and more attention is being paid to the role of the gut microbiota in different PCOS pathways: chronic systemic inflammation, digestive hormone imbalance, and decreased insulin sensitivity [3–5]. Nevertheless, the study results are inconsistent and different authors considered the same bacterial species as probiotics or, on the contrary, as pathogens causing polycystic ovary syndrome in model animals. Dysbiosis of gut microbiota correlates with the clinical features of PCOS [6, 7]; however, the role of gut microbiocenosis in the development of hyperandrogenemia has not been definitively established.

Currently, some studies have reported the relationship between PCOS and at least one alpha diversity index [7, 8]. At the same time, in general, data on gut microbiota biodiversity in PCOS and hyperandrogenemia are contradictory and demonstrate decreased [7–9] or comparable diversity with controls values [10].

Previously, we have shown that the “classic” PCOS phenotypes are associated with a significant decrease in the alpha diversity of the intestinal microbiota as compared to healthy women, which was consistent with findings of other studies [11–13]. However, a diagnostic value of biodiversity indices regarding hyperandrogenism is not determined clearly. Therefore, the objectives of this study were to establish cut-off points for the main indices of alpha diversity that are significant in PCOS women with hyperandrogenism.

METHODS

Study design

We performed this research as a sub-study of cross-sectional, multicenter, institution-based Eastern Siberia PCOS Epidemiology and Phenotype (ESPEP) Study, conducted in the Irkutsk region and the Republic of Buryatia (Eastern Siberia, Russian Federation) from 2016 to 2019 (ClinicalTrials.gov ID: NCT05194384) [14].

All participants (175 women of reproductive age: 26 women with PCOS phenotypes A, B, C (according to Rotterdam criteria (2003)) and hyperandrogenemia (increased levels of total testosterone (TT) and/or free androgen index (FAI), and/or dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS)), and 149 women without hyperandrogenemia) were recruited during the annual employment medical assessment. The study was conducted in accordance with the WMA Declaration of Helsinki, 1964, with subsequent changes, and approved by the Local Ethics Committee of the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Protocol No. 2.1, date of approval – February 24, 2016).

The inclusion and exclusion criteria for ESPEP study were previously reported [14]. For sub-study, we also excluded women who had taken antibiotics within one month before recruitment.

For PCOS diagnosis, we used Rotterdam Criteria (2003): a presence of any two of three criteria – hyperandrogenism, oligo/anovulation, and polycystic ovarian morphology – with no conditions with similar symptoms (hyperprolactinemia, hypothyroidism, 21-hydroxylase-deficient non-classic congenital adrenal hyperplasia (NC-CAH), premature ovarian failure) [15].

Methods included a questionnaire survey, anthropometry with body mass index (BMI) calculation (weight (kg)/height (m²)), vital signs, modified Ferriman – Gallwey (mF-G) scoring, gynecological examination, lab tests, and pelvic ultrasound (US). Pelvic US was performed using the portable ultrasound scanner Mindray M7 (MINDRAY, China). Blood serum TT was estimated using liquid chromatography with tandem mass spectrometry. For DHEAS, sex hormone-binding globulin (SHBG), prolactin, luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), thyroid-stimulating hormone (TSH), and 17-hydroxyprogesterone (17-OH-P) we used ELISA. FAI was calculated (i. e. [TT/SHBG] × 100). As previously reported, the upper normal levels (UNL) for androgens (TT, FAI, and DHEAS) were determined from the 98th percentiles for these parameters in the healthy controls [16].

Sampling for high-throughput sequencing was performed according to standard operating procedures (SOP: IHMS_SOP03 V2, IHMS_SOP06 V2) developed during the implementation of the International Human Microbiome Standards (IHMS) project of the international consortium [17]. On the eve of admission, patients received a home fecal collection kit, which included a sterile fecal jar, refrigerant, and instructions. The patients transported the biomaterial in refrigerant to the laboratory within 2 h after defecation. The feces were immediately divided into aliquots for storage at –80 °C until further processing.

Genomic DNA was isolated from feces using the Quick-DNA Fecal/Soil Microbe Kit (Zymo Research, USA). Library preparation and sequencing were carried out in accordance with the manufacturer’s recommendations: amplified fragments were indexed using the Nextera XT Index kit v2 (set A-D), and individual libraries were mixed in equimolar amounts and sequenced on an Illumina MiSeq instrument (Illumina, USA) using a MiSeq® Reagent Kit v3 (600 cycle) with double-sided reading (2 × 300 N). Sequencing of the V1–V3 amplicons of the variable regions of the 16S rRNA gene was performed using the equipment of the Core Centrum ‘Genomic Technologies, Proteomics and Cell Biology’ in ARRIAM, and the primary data were deposited in the international database NCBI SRA (data: PRJNA899143). Amplicon libraries of 16S rDNA were processed using the QIIME2 bioinformatics pipeline to conduct a comparative metagenomic study [18]. Amplicon sequencing variants (ASV) were generated using the DADA2 algorithm, which allows detection, correction,

and filtering of amplicon errors and chimeric sequences. The resulting representative sequences were used to determine their taxonomic classification using the sklearn-based Naive Bayes classifier trained on the SILVA v138 with 99 % 16S full-length database. Diversity analysis was performed to estimate alpha diversity using the “diversity” plugin, and species richness difference analysis was performed using the following indexes: ASV, Shannon, Simpson, Chao, and Abundance-based coverage index (ACE).

The main outcome measures included the cut-off points for the biodiversity indices (ASV, Shannon, Simpson, Chao, and ACE), associated with hyperandrogenemia in premenopausal women with PCOS.

Statistical analysis

Sample size calculations for the total population were based on the following formula: $n = [(Z^2_{1-\alpha} p(1-p))/D^2]$, where n – individual sample size, $Z_{1-\alpha} = 1.96$ (when $\alpha = 0.05$), p – assumed PCOS prevalence according to the previously published data [2], and D – absolute error. The data were collected using Research Electronic Data Capture (REDCap) [19]. Outliers were identified during the Exploratory Data Analysis using the box-plot and 3σ methods. Managing missing data: in our research dataset, there were two types of missing data – missing completely at random (MCAR) and missing at random (MAR). We recorded all missing values with labels of “N/A” to make them consistent throughout our dataset. Pairwise deletion was used when the dataset was analyzed.

To estimate the assumption of the normal distribution of our datasets, we performed a formal statistical test – the Shapiro – Wilk test. Chi-square (χ^2) was used for frequency data. We used a Student’s t-test to compare the mean values of the data with an independent sample, which followed a normal distribution, or a Mann – Whitney U-test to compare the ratio between two groups in another case. Statistical analysis included ROC-analysis for cut-offs development.

All data were analyzed using R 3.6.3 (a free software environment for statistical computing and graphics [20] and packages rstatix 0.7.0, ggplot2, and catdap1.3.5.

RESULTS

The main socio-demographic characteristics of study participants are presented in the Table 1. To determine microbiome-specific markers of hyperandrogenemia using the polycystic ovary syndrome model, all study participants were divided into two groups based on the presence or absence of PCOS with hyperandrogenemia. The criterion for hyperandrogenemia was the presence of an increase above the UNLs of at least one of the following indicators: TT, FAI, DHEAS. As presented in the Table 2, in patients with hyperandrogenemia, we found significantly increased levels of luteinizing hormone and androgens, which confirms the correctness of the model (PCOS) we have chosen.

TABLE 1
SOCIO-DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF STUDY PARTICIPANTS

Parameters	Total (n = 175)
Age (years), Mean $\pm$ SD	33 $\pm$ 6.2
Ethnicity, n/N (%)	
Caucasians	128/175 (73.2)
Asians	28/175 (16)
Mixed (Caucasian + Asian)	19/175 (10.8)
Place of residence, n/N (%)	
City	105/175 (60)
Rural area	70/175 (40)
Marital status, n/N (%)	
Single	54/175 (30.9)
Married	82/175 (46.8)
Living with another	23/175 (13.1)
Separated	1/175 (0.6)
Divorced	14/175 (8.0)
Widowed	1/175 (0.6)
Would rather not say	0/175 (0.0)
Education, n/N (%)	
Doctoral degree	4/175 (2.3)
Master’s degree	75/175 (42.8)
Bachelor’s degree	29/175 (16.6)
Some college	31/175 (17.7)
High school or equivalent	14/175 (8.0)
Middle school only	2/175 (1.1)
Elementary school	9/175 (5.2)
No degree	3/175 (1.7)
Missing data	8/175 (4.6)

As presented in the Table 3, the optimal balance of sensitivity and specificity was found for the Shannon and Simpson indices.

TABLE 2
THE MAIN CHARACTERISTICS OF STUDY PARTICIPANTS WITH AND WITHOUT HYPERANDROGENEMIA

Parameters	Women with PCOS and HA (n = 26)	Women without HA (n = 149)	p
	Mean ± SD Median (LQ; UQ)		
BMI, kg/m ²	26.9 ± 6.0 25.9 (22.4; 31.3)	26.4 ± 5.4 25.8 (22.0; 29.0)	p = 0.70 [#]
LH, mIU/ml	13.0 ± 11.2 10.0 (6.3; 15.5)	7.6 ± 7.4 5.6 (3.2; 9.2)	p < 0.001 [#]
FSH, mIU/l	5.9 ± 1.8 5.9 (5.0; 7.2)	5.8 ± 5.4 5.1 (3.7; 6.4)	p = 0.04 [#]
Prolactin, mIU/l	322 ± 161 291 (233; 435)	336 ± 189 286 (215; 408)	p = 0.95 [#]
TSH, IU/l	1.6 ± 0.8 1.6 (0.9; 1.9)	1.8 ± 1.6 1.5 (1.1; 1.9)	p = 0.76 [#]
17-OH-P, nmol/l	5.4 ± 3.2 4.9 (2.7; 7.5)	5.3 ± 3.5 5.0 (2.6; 7.3)	p = 0.72 [#]
Testosterone, ng/dl	62.8 ± 28.8 55.6 (44.5; 81.1)	27.7 ± 14.7 26.0 (17.9; 36.5)	p < 0.001 [#]
SHBG, nmol/l	65.3 ± 52.9 40.3 (31.3; 89.8)	78.9 ± 51.3 69.7 (43.1; 99.3)	p = 0.03 [#]
FAI	5.3 ± 3.8 4.6 (2.2; 6.7)	1.6 ± 1.2 1.3 (0.8; 2.2)	p < 0.001 [#]
DHEAS, µg/dl	273.6 ± 144.4 212.5 (151.0; 389.0)	172.9 ± 71.8 168.0 (116.7; 221.5)	p < 0.001 [#]

Note. HA – hyperandrogenism; [#] – Mann – Whitney U-test.

TABLE 3
THE CUT-OFF POINTS FOR BIODIVERSITY INDICES ASSOCIATED WITH HYPERANDROGENEMIA (ON THE MODEL OF PCOS) IN PREMENOPAUSAL WOMEN

Index	The cut-off point	Sensitivity; specificity	95% CI	AUC	95% CI
ASV	122.5	0.80; 0.63	(103.00; 184.00)	0.65	(0.48; 0.82)
Shannon	5.8	0.80; 0.68	(5.20; 6.49)	0.74	(0.59; 0.88)
Simpson	1.0	0.89; 0.63	(0.90; 0.98)	0.73	(0.58; 0.88)
Chao	135.0	0.80; 0.68	(110.00; 184.50)	0.69	(0.53; 0.85)
ACE	131.5	0.80; 0.63	(98.50; 168.00)	0.68	(0.52; 0.85)

Note. 95% CI – 95% confidence interval; AUC – area under the curve.

DISCUSSION

The role of the gut microbiota in human metabolic health is crucial. Numerous studies have shown that changes in the abundance and composition of gut microbiota are associated with many diseases, including PCOS [21, 22]. Therefore, the treatment of metabolic diseases using various approaches (probiotics, prebiotics, and fecal microbiota transplantation) is of interest [23–25]. Currently, correction of the gut microbiome disturbances is a promising option in the management of metabolic disorders, associated with PCOS [23, 26, 27]. Nevertheless, there are no strategies

for selection of PCOS patients who need the interventions that regulate the gut microbiome correction.

Previously, we showed that diversity indices are an effective biomarker for visualizing differences in the gut microbiota according to PCOS phenotypes [13], which were consistent with data obtained by other authors [28, 29]. In this study, we conducted ROC analysis to develop cut-off values for indices associated with hyperandrogenism in women of reproductive age with PCOS.

The ROC-analysis has been actively used to search for biomarkers for noninvasive diagnostics of certain diseases. Regarding microbiome investigations, ROC curves were used for bac-

terial genera identified by the linear discriminant analysis effect size [30, 31]. Furthermore, the area under the curve (AUC), sensitivity, and specificity were estimated in the study of major depressive disorder patients were accompanied by anorexia [30], and patients with chronic schistosomiasis japonica-induced fibrosis [31], but they did not establish any cut-off points.

According to our results of ROC-analysis, the greatest sensitivity with moderate specificity, with a high AUC was established for the Shannon and Simpson indices with cut-off points classifying women with or without hyperandrogenemia (5.84 and 0.97 for the Shannon and Simpson indices, respectively). Therefore, we consider these values as potential biomarkers of hyperandrogenemia associated with PCOS in premenopausal women.

Limitations of the study

The small number of women included in the hyperandrogenemia group is a limitation of the study.

CONCLUSIONS

The developed criteria for assessing alpha diversity using cut-off points for the most significant indices can be useful for monitoring the results of different therapeutic interventions (prebiotics, probiotics, etc.) in hyperandrogenic phenotypes of PCOS.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

This project was supported by the budget of the state scientific programs: No. AAAA-A20-120120790036-3 "Early detection and prevention of metabolic syndrome associated with hyperandrogenism and estrogen-deficient conditions in women of reproductive and postmenopausal age"; No. 123051600030-1 "Prediction of metabolic and psychoemotional disorders in women of different age groups with hyperandrogenic disorders for the development of personalized approaches to prevention and treatment".

The research was performed using the equipment of the Center for the Development of Progressive Personalized Health Technologies at the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Irkutsk).

REFERENCES

1. Zore T, Joshi N, Lizneva D, Azziz R. Polycystic ovarian syndrome: Long-term health consequences. *Semin Reprod Med.* 2017; 35(3): 271-281. doi: 10.1055/s-0037-1603096
2. Suturina L. The epidemiology of polycystic ovary syndrome. In: Kovacs GT, Fauser B, Legro RS (eds). *Polycystic ovary syndrome*; 3rd ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2022: 21-28. doi: 10.1017/9781108989831.003
3. Lindheim L, Bashir M, Münzker J, Trummer C, Zachhuber V, Leber B, et al. Alterations in gut microbiome composition and barrier function are associated with reproductive and metabolic defects

in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): A pilot study. *PLoS One.* 2017; 12(1): e0168390. doi: 10.1371/journal.pone.0168390

4. Yang Y, Zhou W, Wu S, Tang WL, Wang ZW, Zhou ZY, et al. Intestinal flora is a key factor in insulin resistance and contributes to the development of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology.* 2021; 162(10): bqab118. doi: 10.1210/endo/bqab118
5. Qi X, Yun C, Sun L, Xia J, Wu Q, Wang Y, et al. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome. *Nat Med.* 2019; 25(8): 1225-1233. doi: 10.1038/s41591-019-0562-8
6. Liu R, Zhang C, Shi Y, Zhang F, Li L, Wang X, et al. Dysbiosis of gut microbiota associated with clinical parameters in polycystic ovary syndrome. *Front Microbiol.* 2017; 8: 324. doi: 10.3389/fmicb.2017.00324
7. Torres P, Siakowska M, Banaszewska B, Pawelczyk L, Duleba AJ, Kelley ST, et al. Gut microbial diversity in women with polycystic ovary syndrome correlates with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(4): 1502-1511. doi: 10.1210/je.2017-02153
8. Insenser M, Murri M, del Campo R, Martínez-García MÁ, Fernández-Durán E, Escobar-Morreale HF. Gut microbiota and the polycystic ovary syndrome: Influence of sex, sex hormones, and obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(7): 2552-2562. doi: 10.1210/je.2017-02799
9. He F, Li Y. The gut microbial composition in polycystic ovary syndrome with insulin resistance: Findings from a normal-weight population. *J Ovarian Res.* 2021; 14(1): 50. doi: 10.1186/s13048-021-00799-9
10. Zhou L, Ni Z, Cheng W, Yu J, Sun S, Zhai D, et al. Characteristic gut microbiota and predicted metabolic functions in women with PCOS. *Endocr Connect.* 2020; 9(1): 63-73. doi: 10.1530/EC-19-0522
11. Chen F, Chen Z, Chen M, Chen G, Huang Q, Yang X, et al. Reduced stress-associated FKBP5 DNA methylation together with gut microbiota dysbiosis is linked with the progression of obese PCOS patients. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2021; 7(1): 60. doi: 10.1038/s41522-021-00231-6
12. Zhu X, Li Y, Jiang Y, Zhang J, Duan R, Liu L, et al. Prediction of gut microbial community structure and function in polycystic ovary syndrome with high low-density lipoprotein cholesterol. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11: 665406. doi: 10.3389/fcimb.2021.665406
13. Suturina L, Belkova N, Igumnov I, Lazareva L, Danusevich I, Nadeliaeva I, et al. Polycystic ovary syndrome and gut microbiota: Phenotype matters. *Life (Basel).* 2022; 13(1): 7. doi: 10.3390/life13010007
14. Suturina L, Lizneva D, Lazareva L, Danusevich I, Nadeliaeva I, Belenkaya L, et al. Ethnicity and the prevalence of polycystic ovary syndrome: The Eastern Siberia PCOS Epidemiology and Phenotype Study. *Clin Endocrinol Metab.* 2024; 18: dgae424. doi: 10.1210/clinem/dgae424
15. Teede H, Misso M, Costello M, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018; 89(3): 251-268. doi: 10.1111/cen.13795
16. Suturina L, Lizneva D, Atalyan A, Lazareva L, Belskikh A, Bairova T, et al. Establishing normative values to determine the prevalence of biochemical hyperandrogenism in premenopausal women of different ethnicities from Eastern Siberia. *Diagnostics (Basel).* 2022; 13(1): 33. doi: 10.3390/diagnostics13010033
17. NIH HMP Working Group; Peterson J, Garges S, Giovannini M, McInnes P, Wang L, et al. The NIH human microbiome project. *Genome Res.* 2009; 19(12): 2317-2323. doi: 10.1101/gr.096651.109

18. Bolyen E, Rideout J, Dillon M, Bokulich NA, Abnet CC, Al-Ghalith GA, et al. Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. *Nat Biotechnol.* 2019; 37: 852-857. doi: 10.1038/s41587-019-0209-9
19. Atalyan VV, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Grijbovski AM, Suturina LV. Research electronic data capture (REDCap) for building and managing databases for population-based biomedical studies. *Human Ecology.* 2019; 2: 52-59. (In Russ.). doi: 10.33396/1728-0869-2019-2-52-59
20. *The R project for statistical computing.* URL: <https://www.r-project.org> [date of access: 19.09.2022].
21. Mammadova G, Ozkul C, Isikhan SY, Acikgoz A, Yildiz BO. Characterization of gut microbiota in polycystic ovary syndrome: Findings from a lean population. *Eur J Clin Invest.* 2021; 51(4): e13417. doi: 10.1111/eci.13417
22. Hassan S, Kaakinen M, Draisma H, Zudina L, Ganie MA, Rashid A, et al. Bifidobacterium is enriched in gut microbiome of Kashmiri women with polycystic ovary syndrome. *Genes (Basel).* 2022; 13(2): 379. doi: 10.3390/genes13020379
23. Torres PJ, Ho BS, Arroyo P, Sau L, Chen A, Kelley ST, et al. Exposure to a healthy gut microbiome protects against reproductive and metabolic dysregulation in a PCOS mouse model. *Endocrinology.* 2019; 160(5): 1193-1204. doi: 10.1210/en.2019-00050
24. Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF, Bourke JF, Dinan TG, Kiely B, et al. Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes.* 2013; 4(4): 325-339. doi: 10.4161/gmic.25487
25. Ojo O, Wang X, Ojo OO, Brooke J, Jiang Y, Dong Q, et al. The effect of prebiotics and oral anti-diabetic agents on gut microbiome in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutrients.* 2022; 14(23): 5139. doi: 10.3390/nu14235139
26. Babu A, Devi Rajeswari V, Ganesh V, Das S, Dhanasekaran S, Usha Rani G, et al. Gut microbiome and polycystic ovary syndrome: interplay of associated microbial-metabolite pathways and therapeutic strategies. *Reprod Sci.* 2024; 31(6): 1508-1520. doi: 10.1007/s43032-023-01450-2
27. Wang X, Xu T, Liu R, Wu G, Gu L, Zhang Y, et al. High-fiber diet or combined with acarbose alleviates heterogeneous phenotypes of polycystic ovary syndrome by regulating gut microbiota. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 12: 806331. doi: 10.3389/fendo.2021.806331
28. Jobira B, Frank D, Pyle L, Silveira LJ, Kelsey MM, Garcia-Reyes Y, et al. Obese adolescents with PCOS have altered biodiversity and relative abundance in gastrointestinal microbiota. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(6): e2134-e2144. doi: 10.1210/clinem/dgz263
29. Tayachew B, Vanden Brink H, Garcia-Reyes Y, Rahat H, D'Alessandro A, Frank DN, et al. Combined oral contraceptive treatment does not alter the gut microbiome but affects amino acid metabolism in sera of obese girls with polycystic ovary syndrome. *Front Physiol.* 2022; 13: 887077. doi: 10.3389/fphys.2022.887077
30. Guo F, Jing L, Xu Y, Zhang K, Li Y, Sun N, et al. Gut microbiota and inflammatory factor characteristics in major depressive disorder patients with anorexia. *BMC Psychiatry.* 2024; 24(1): 334. doi: 10.1186/s12888-024-05778-0
31. Guo C, Zhang P, Li J, Zhou C, Yang Z, Zhang Y, et al. The characteristics of intestinal microbiota in patients with chronic schistosomiasis japonica-induced liver fibrosis by 16S rRNA gene sequence. *Front Microbiol.* 2023; 14: 1276404. doi: 10.3389/fmicb.2023.1276404

Information about the authors

Ilya A. Igumnov – Junior Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: ilya.igumnov.86@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1078-3657>

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

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

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

Leonid F. Sholokhov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Physiology and Pathology of Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: lfshol@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

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

Yana M. Samarina – Laboratory Assistant at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: samarina-yana2002@mail.ru

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

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

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

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

Acknowledgments

Authors express their appreciation to Aleksey Belskikh (Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation); Daria Lizneva (Icahn School of Medicine at Mount Sinai, NY, USA); the Steering Committee of the ESPEP study: Bulent Yildiz (Hacettepe University School of Medicine, Ankara, Turkey), Richard S. Legro (Hershey Medical Center, Penn State College of Medicine, Hershey, USA), Frank Stanczyk (Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, USA), and Ricardo Azziz (School of Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, USA).

ОСОБЕННОСТИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА У ДЕВУШЕК, ПРОЖИВАЮЩИХ В МУРМАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Григорьева Э.И.,
Мартынова А.А.

Научно-исследовательский центр
медико-биологических проблем
адаптации человека в Арктике –
филиал ФГБУН Федерального
исследовательского центра «Кольский
научный центр Российской академии
наук» (184209, г. Апатиты,
Академгородок, 41а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Григорьева Элина Игоревна,
e-mail: elinamart@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В последние годы в литературных источниках отмечается ухудшение репродуктивного здоровья подростков, в том числе увеличение распространенности гинекологических заболеваний.

Цель исследования. Оценить характеристики менструального цикла и нарушения овуляции у девушек 15–17 лет.

Материалы и методы. Исследование было проведено в 2022–2023 гг. в Мурманской области в г. Апатиты. Всего в исследовании приняли участие 225 девушек, средний возраст которых составил $16,5 \pm 0,03$ года. Характеристики менструального цикла и нарушения овуляции изучали согласно методическим рекомендациям Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics).

Результаты исследования. В исследуемой группе наступление менархе (13,1 года) отмечается в более позднем возрасте по сравнению с другими регионами России и странами ближнего зарубежья (12,6–12,9 года). У каждой седьмой девушки отмечается нерегулярность менструального цикла, у каждой пятой длительность цикла составляет более 38 дней. Обильные менструации встречаются у каждой третьей девушки, межменструальные маточные кровотечения – у каждой тринадцатой. Половина девушек отмечают болезненные месячные (дисменорею). Среди нарушений овуляции наиболее распространены аномальные маточные кровотечения – 34,7 %. Помимо этого, отмечаются межменструальные маточные кровотечения (8,0 %), первичная аменорея (2,7 %) и синдром поликистозных яичников (1,3 %). В структуре гинекологической патологии, кроме нарушений овуляции, были зарегистрированы вульвовагинальный кандидоз и парауретральная киста.

Заключение. Таким образом, анализ полученных результатов показал, что только 20,4 % девушек не имеют гинекологической патологии, что в определенной степени свидетельствует о низком уровне репродуктивного здоровья девушек. Вследствие этого необходимо более тщательно и на более ранних этапах полового развития диагностировать и лечить заболевания, являющиеся фоном для развития нарушений овуляции. Работа выполнена в рамках темы НИР № FMEZ-2022-0012.

Ключевые слова: девушки, менструальный цикл, нарушение овуляции, Мурманская область

Статья поступила: 25.04.2024

Статья принята: 18.08.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

Для цитирования: Григорьева Э.И., Мартынова А.А. Особенности менструального цикла у девушек, проживающих в Мурманской области. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 19-25. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.3

PECULIARITIES OF THE MENSTRUAL CYCLE IN GIRLS LIVING IN THE MURMANSK REGION

Grigorieva E.I.,
Martynova A.A.

Research Centre for Human Adaptation
in the Arctic – Branch of the Federal
Research Centre "Kola Science Centre
of the Russian Academy of Sciences"
(Akademgorodok 41A, Apatity 184209,
Russian Federation)

Corresponding author:
Elina I. Grigorieva,
e-mail: elinamart@mail.ru

ABSTRACT

In recent years, literature sources have noted a deterioration in the reproductive health of adolescents, including an increase in the prevalence of gynecological diseases.

The aim of the study. *To assess the characteristics of the menstrual cycle and ovulation disorders in girls aged 15–17 years.*

Materials and methods. *The study was carried out in 2022–2023 in the Murmansk region in Apatity. A total of 225 girls with average age of 16.5 ± 0.03 years took part in the study. The characteristics of the menstrual cycle and ovulation disorders were studied according to the guidelines of the International Federation of Gynecology and Obstetrics.*

Results of the study. *In the study group, the onset of menarche (13.1 years) is observed at a later age compared to the girls living in other regions of Russia and neighboring countries (12.6–12.9 years). Every seventh girl has an irregular menstrual cycle, every fifth girl has a cycle duration of more than 38 days. Heavy menstruation occurs in every third girl, intermenstrual uterine bleeding – in every thirteenth girl. Half of the girls have painful periods (dysmenorrhea). Among ovulation disorders, the most common is abnormal uterine bleeding – 34.7%. Also, intermenstrual uterine bleeding (8.0%), primary amenorrhea (2.7%) and polycystic ovary syndrome (1.3%) are registered. Among gynecological pathology, in addition to ovulation disorders, we registered vulvovaginal candidiasis and paraurethral cyst.*

Conclusion. *The analysis of the obtained results showed that only 20.4% of girls do not have gynecological pathology, which to a certain extent indicates a low level of reproductive health of girls. As a result, it is necessary to diagnose and treat diseases which can cause the development of ovulation disorders more carefully and at earlier stages of sexual development. The work was carried out as part of the research topic No. FMEZ-2022-0012.*

Key words: girls, menstrual cycle, ovulation disorders, Murmansk region

Received: 25.04.2024
Accepted: 18.08.2024
Published: 25.09.2024

For citation: Grigorieva E.I., Martynova A.A. Peculiarities of the menstrual cycle in girls living in the Murmansk region. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 19-25. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.3

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие всё более актуальным становится вопрос снижения численности населения, в том числе и за счёт низкой рождаемости. На снижение рождаемости влияет не только увеличение возраста первородящих женщин, но и ухудшение их репродуктивного здоровья. Одним из факторов, влияющих на репродуктивное здоровье женщины, является пубертатный период, от протекания которого во многом зависит становление репродуктивной функции, метаболического статуса и фертильности [1]. Репродуктивное здоровье подростков является своеобразным индикатором, чувствительным к изменяющимся климатогеографическим и антропогенным факторам среды [2, 3]. В последние годы в литературных источниках отмечается ухудшение репродуктивного здоровья подростков, в том числе увеличение распространённости гинекологических заболеваний [4, 5]. Поэтому особое внимания заслуживает изучение репродуктивного здоровья девушек-подростков, в особенности проживающих в сложных климатогеографических условиях Арктики. Несмотря на актуальность проблемы, анализ литературы показал, что данных о репродуктивном здоровье женского населения Мурманской области немного. В связи с этим исследование региональных особенностей полового созревания девушек в области является актуальным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить характеристики менструального цикла и нарушения овуляции у девушек 15–17 лет, проживающих в Мурманской области, на примере г. Апатиты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в 2022–2023 гг. в Мурманской области в г. Апатиты. Критериями включения были возрасте девушек от 15 до 17 лет включительно и подписанное добровольное согласие. Критерием исключения стал отказ от участия в исследовании. Количество участников исследования было рассчитано с помощью программы G-power 3.1.9.2. При использовании множественного регрессионного анализа с медианным размером эффекта 0,10, уровнем статистической значимости 0,05, мощностью 0,80 и 22 предикторными переменными; расчётный минимальный размер выборки составил 156 участниц. Всего в исследовании приняли участие 225 девушек, средний возраст которых составил $16,5 \pm 0,1$ года. Перед началом исследования были объяснены цель исследования, методы и процедуры участия, получено согласие на участие в исследовании. Весь комплекс обследований выполняли с соблюдением норм и правил биомедицинской этики, представленных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2013). Работа была

одобрена Этическим комитетом Центра медико-биологических проблем адаптации человека в Арктике – филиала ФГБУН Федерального исследовательского центра «Кольский научный центр Российской академии наук» (протокол заседания № 1/2022 от 15.03.2022).

Возраст менархе определяли при анкетировании ретроспективным методом. Характеристики менструального цикла и нарушения овуляции изучали согласно методическим рекомендациям Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics) [6] и Клиническим рекомендациям «Аномальные маточные кровотечения в пубертатном периоде» [7]. Оценку ежемесячной кровопотери определяли согласно критериям выраженности кровотечения по шкале Мэнсфилда – Водэ – Йоргенсена (измеряется прокладками и тампонами): скудное – слабое пропитывание гигиенического средства со впитываемостью «light»/«normal» со сменой через каждые 6 ч; умеренное – требуется обязательная смена полностью пропитанного гигиенического средства «normal» каждые 3–4 ч; обильное – необходима смена полностью пропитанного гигиенического средства высокой впитывающей способности каждые 3–4 ч. Антропометрические характеристики оценивали по индексу массы тела Кетле (ИМТ) в соответствии с методическими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов [8].

Анализ уровня заболеваемости репродуктивной системы был проведён на основе ежегодных статистических данных (2018–2020 гг.), предоставленных медицинским информационно-аналитическим центром (МИАЦ) ГБУЗ «Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина» Минздрава Мурманской области. В анализе использовались данные по общей заболеваемости мочеполовой системы девушек 15–17 лет в пересчёте на 1000 человек населения данного пола и возраста.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ориентирами пубертатных событий у девочек являются начало полового созревания, пиковая скорость роста (PHV, peak height velocity) и менархе. Возраст, в котором наступает менархе, варьируется и зависит от взаимодействия между генетическими факторами и факторами окружающей среды [9]. Средний возраст начала менархе составляет 12,4 года [10, 11]. Вызывают озабоченность случаи раннего наступления менархе (преждевременного полового развития) или отсутствия менархе (аменорея), поскольку эти сценарии могут иметь в будущем неблагоприятные последствия [11–13].

На момент проведения исследования у всех девушек отмечалось наличие менструального цикла. У 6 девушек в анамнезе стояла первичная аменорея, была назначена консервативная терапия. Средний возраст наступления менархе в целом по выборке составил $13,1 \pm 0,06$ года. Раннее наступление менархе (до 10 лет) в группе участниц выявлено не было, позднее менархе (≥ 16 лет) отмечено у 4,0 % девушек (рис. 1).

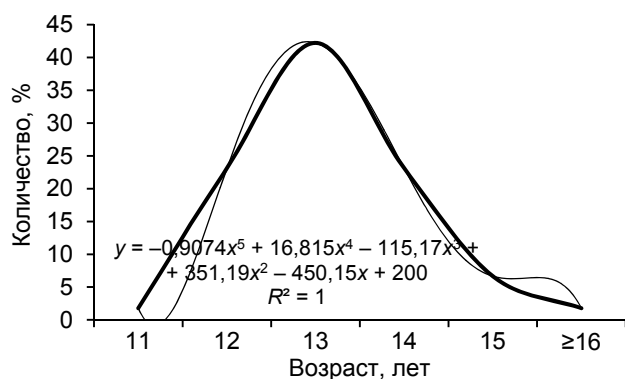


РИС. 1.

Распределение девушек по возрасту наступления менархе, %

FIG. 1.

Distribution of girls by age at menarche, %

Продолжительность менструального цикла в норме должна составлять 24–38 дней. В то же время, согласно FIGO, становление менструального цикла у девушек протекает индивидуально и может длиться до 6 лет и иметь продолжительность от 21 до 45 дней [6]. Среди обследованных девушек 63,5 % имели нормальный цикл (24–38 дней), 20,9 % – «частый» (< 24 дней), 15,6 % – «редкий» (> 38 дней). У одной девушки с «частым» менструальным циклом цикл длится менее 20 дней. Среди девушек с «редким» циклом у 17,1 % цикл длится более 45 дней.

На момент проведения исследования нерегулярный менструальный цикл (разница между самым коротким и самым длинным циклом > 9 дней) отмечался у 13,8 % девушек. Стоит отметить, что среди девушек с нерегулярным циклом 83,9 % приходится на «редкий» цикл, более 38 дней. Длительность менструального кровотечения в 99,1 % случаев была в пределах нормы (3–8 дней), у 0,9 % отмечалось короткое кровотечение (< 3 дней). Самая большая продолжительность менструации составила 7 дней. У 58,2 % девушек менструация длится 3–5 дней. Около 59 % девушек отмечали ежемесячную менструальную кровопотерю как умеренную, 40 % – как обильную и 1,0 % – как скудную.

Все девушки характеризовали выделения (бели) как нормальные, без неприятного запаха и нехарактерного цвета, не вызывающие дискомфорт в области наружных половых органов. Скудные выделения были у 27,6 % девушек, умеренные – у 64,4 %, обильные – у 8,0 %.

Нарушения овуляции считаются одним из самых распространенных заболеваний в гинекологии детей и подростков: по статистике они встречаются почти у каждой третьей девочки [14]. Нарушения овуляции могут быть связаны с изменением частоты или регулярности менструаций, а также с продолжительностью или обильностью менструальных кровотечений. Эпизодическое и хроническое отсутствие овуляции может оказывать негативное влияние на репродуктивную функцию, поскольку хроническая ановуляция является частой причиной бесплодия [15].

Согласно статистическим данным МИАЦ, в среднем за три года общая заболеваемость расстройствами менструального цикла девушек в возрасте 15–17 лет

в Мурманской области составила 88,6 на 1000 женского населения соответствующего возраста и превышала в 1,8 раза средний показатель по России (48,2 ‰).

Анализ полученных результатов среди обследуемой группы показал, что среди нарушений овуляции наиболее распространены аномальные маточные кровотечения (АМК) – 34,7 % и межменструальные маточные кровотечения (ММК) – 8,0 %. Среди других нарушений был отмечен гипоменструальный синдром (гипоменорея, сопровождающаяся олигоменореей) – 0,9 %. У 4,0 % девушек в анамнезе были отмечены первичная аменорея (2,7 %) и синдром поликистозных яичников (СПКЯ; 1,3 %). Нерегулярный цикл отмечали 13,7 % девушек.

В структуре гинекологической патологии воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают около 60 %. Согласно литературным данным, «основной пик заболеваемости приходится на активный репродуктивный возраст (17–28 лет)» [16]. Ряд исследователей считают, что ранее перенесшие ВЗОМТ девушки и женщины более подвержены развитию рака яичников [17].

В среднем за 3 года (2018–2020 гг.) в Мурманской области среди девушек 15–17 лет заболеваемость ВЗОМТ составила 65,8 ‰ (на 1000 женского населения соответствующего возраста). В структуре распространенности ВЗОМТ среди обследуемой группы в анамнезе были отмечены вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – у 3,1 %, парауретральная киста – у 0,9 %.

По литературным данным, для подросткового возраста характерно выраженное проявление болезненных месячных и предменструального синдрома (ПМС). Болезненные месячные (первичную дисменорею) в г. Апатиты отметили 45,3 % девушек. Из симптомов ПМС, связанных с эмоциональным состоянием, девушки отмечали: резкую смену настроения – 38,7 %, нервное напряжение – 35,6 %, сниженное настроение – 4,9 %. Из симптомов, связанных с физическим состоянием: нагрубание молочных желез – 40,3 %, тянущие боли в животе и пояснице – 43,4 %.

Среди девушек, ведущих половую жизнь (49,3 %), у 3 в анамнезе было отмечено прерывание беременности.

Многие авторы считают, что возраст наступления менархе зависит от величины подкожного жирового слоя и ИМТ в препубертатном периоде. Высокий уровень накопления подкожного жира и лишняя масса тела в раннем возрасте (5–9 лет) являются предпосылками раннего наступления менархе (> 9 лет). При этом качество потребляемой пищи также влияет на скорость полового созревания [18].

Результаты анализа антропометрических показателей показали, что у 12,9 % (29 человек) девушек отмечалась избыточная масса тела, 7,1 % (16 девушек) имели ожирение, у одной была диагностирована III степень ожирения. Кроме избыточной массы тела, у 12,9 % (29 девушек) был недостаток, а у 4,0 % (9 девушек) – дефицит массы тела. Нормальную массу тела имели 63,1 % (142) девушек.

Особенности менструальной функции и гормональных изменений у молодых женщин, страдающих недостатком массы тела или ожирением с детства, могут быть связаны с различными нарушениями овуляции и массой тела в детском возрасте. [19]. Согласно исследованиям,

проведённым учёными разных стран, «ожирение и избыточный вес оказывают негативное влияние не только на общее состояние здоровья, но и на репродуктивное здоровье» обоих полов [20, 21]. Раннее начало ожирения может способствовать развитию нарушений менструального цикла, хронической олигоановуляции (СПКЯ) и бесплодия во взрослом возрасте, увеличивает осложнения течения беременности и родов [22]. Согласно проведённым исследованиям, уровень жировой ткани в организме может приводить к снижению и недостатку эстрогенов, что в свою очередь способствует нарушению менструального цикла и овуляции [23].

Несмотря на то, что у нас нет прямых доказательств влияния массы тела на нарушения менструального цикла у исследуемых девушек, из таблицы 1 видно, что у половины девушек с избыточным весом и ожирением отме-

чаются АМК, из них у 1/3 девушек выявлены ММК. Среди них меньше всего девушек с нарушением овуляции.

Среди 6 девушек с первичной аменореей у трёх выявлен недостаток или дефицит массы тела (табл. 1). Гипоменструальный синдром был отмечен только у девушек с недостатком массы тела. В то же время среди девушек с нормальной массой тела отмечались все виды нарушений овуляции, но в том числе и синдром поликистозных яичников (СПКЯ).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ среднего возраста наступления менархе с данными, полученными из литературных источников [1, 24–26], показал, что в исследуемой группе девушек средний возраст наступления менархе чуть

ТАБЛИЦА 1
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕВУШЕК ПО ИНДЕКСУ МАССЫ ТЕЛА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА НАРУШЕНИЙ ОВУЛЯЦИИ, %

Нарушения овуляции	Дефицит массы тела (n = 9)	Недостаток массы тела (n = 29)	Норма (n = 142)	Избыточный вес (n = 29)	Ожирение (n = 16)
АМК (n = 78)	22,2	27,6	31,7	51,7	50,0
ММК (n = 18)	0,0	6,9	7,0	6,9	25,0
СПКЯ (n = 3)	0,0	0,0	2,1	0,0	0,0
Первичная аменорея (n = 6)	22,2	3,4	0,7	3,4	6,3
Гипоменструальный синдром (n = 2)	0,0	3,4	0,7	0,0	0,0
Без нарушений овуляции (n = 106)	55,6	58,6	57,7	37,9	18,8

TABLE 1
DISTRIBUTION OF GIRLS BY BMI DEPENDING
ON OVULATION DISORDERS, %

ТАБЛИЦА 2
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВОЗРАСТА НАСТУПЛЕНИЯ
МЕНАРХЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕСТА ПРОЖИВАНИЯ

Место проведения	Группа	Средний возраст менархе, лет	Возраст обследуемых, лет	n	Годы исследования
Апатиты, Мурманская обл.	Местное население	13,1	15–17	225	2022–2023
Иркутск [14]	Местное население	12,8	Подростки	–	1991–2008
Москва [16]	Коренные москвички	12,6	18–20	900	2015–2020
Москва [16]	Мигрантки с Северного Кавказа и Средней Азии	12,6	18–20	322	2015–2020
Республика Хакасия [1]	Коренное население	12,9	11–18	1035	–
Республика Хакасия [1]	Пришломое население	12,8	11–18	847	–
Республика Беларусь [15]	Местное население	12,9	17–20	189	2021

TABLE 2
COMPARATIVE ANALYSIS OF THE AGE OF MENARCHE
DEPENDING ON PLACE OF RESIDENCE

выше по сравнению с другими регионами России и странами ближнего зарубежья (табл. 2). Полученные результаты требуют дальнейшего изучения с обязательным расширением численности выборки и административных территорий Мурманской области.

Согласно статистическим данным, в различных регионах России диапазон заболеваемости первичной дисменореей у подростков составляет от 5 до 89 %. Например, литературные данные показывают, что в Москве отмечается более низкая частота дисменореи среди подростков – 12,5 % [27], в то время как северные районы могут иметь более высокий уровень дисменореи: Якутия – 56,9 % в сельской и 70,9 % в городской группе [28], г. Апатиты – 45,3 %, Республика Хакасия – 18,5 % среди девушек-хакасов и 28,8 % среди девушек-европеоидов [1].

Литературные данные разнятся касательно вопроса зависимости различных нарушений овуляции от массы тела. При избыточной массе тела и ожирении возникают различные нарушения в работе репродуктивной системы, вызванные эндокринными и метаболическими нарушениями. Эти нарушения могут включать в себя изменения в менструальном цикле, такие как редкие или отсутствующие менструации, увеличенную частоту маточных кровотечений и изменения в состоянии эндометрия. Статистически при ожирении увеличивается вероятность развития таких нарушений в 2–5 раз по сравнению с пациентками с нормальным весом. Наиболее распространённым типом нарушения менструального цикла при ожирении является опсоменорея, встречающаяся в 60 % случаев, в то время как аменорея наблюдается в 29 % случаев. Кроме того, ожирение, определяемое как ИМТ ≥ 30 кг/м², может быть связано с увеличением уровня мужских половых гормонов (гиперандрогемией) и повышением частоты проявлений гирсутизма [29]. Полученные нами данные подтверждают наличие различных нарушений овуляции как при низком ИМТ, так и при избыточной массе тела и ожирении.

ВЫВОДЫ

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что только 20,4 % обследованных не имеют гинекологической патологии, что в определённой степени свидетельствует о низком уровне репродуктивного здоровья девушек. Вследствие чего необходимо более тщательно и на более ранних этапах полового развития диагностировать и лечить заболевания, являющиеся фоновыми для развития нарушений овуляции.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гладкая В.С., Грицинская В.Л., Медведева Н.Н. Становление менструального цикла у девочек коренного и пришлого

населения Республики Хакасии. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2017; (1): 12-18. [Gladkaya VS, Gritsinskaya VL, Medvedeva NN. Menstrual function determination of native and alien population of girls of the Khakassia Republic. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2017; (1): 12-18. (In Russ.)]. doi: 10.24411/1816-2134-2017-00013

2. Белишева Н.К., Мартынова А.А., Коровкина А.В. Физиологический статус девушек репродуктивного возраста в условиях техногенного воздействия на Кольском Севере. Экология человека. 2022; 29(12): 889-900. [Belisheva NK, Martynova AA, Korovkina AV. Physiological status of reproductive age girls under conditions of technogenic impact in the Kola North. *Human Ecology*. 2022; 29(12): 889-900. (In Russ.)]. doi: 10.17816/humeco109941

3. Kumar P, Srivastava S, Chauhan S, Patel R, Marbaniang SP, Dhillon P. Factors associated with gynaecological morbidities and treatment-seeking behaviour among adolescent girls residing in Bihar and Uttar Pradesh, India. *PLoS One*. 2021; 16(6): e0252521. doi: 10.1371/journal.pone.0252521

4. Makhambetkulova DN, Auyezova AM, Zhilvinas Padaiga, Nurbakyt AN. State of reproductive health of modern girls-teenagers. *Life and Health Science*. 2021; (3): 53-60. doi: 10.24411/1995-5871-2020-10111

5. Макарова В.И., Павлова А.Н., Пастбина И.М. Физическое развитие подростков Архангельской области на старте пубертата. *Бюллетень медицинской науки*. 2021; 3(23): 56-60. [Makarova VI, Pavlova AN, Pastbina IM. Physical development at early adolescent stage in the Arkhangelsk region. *Bulletin of Medical Science*. 2021; 3(23): 56-60. (In Russ.)]. doi: 10.31684/25418475_2021_3_56

6. Манро М.Г., Бален А.Х., Чо С.Х., Критчли Х.О.Д., Диас И., Ферриани Р., и др. Нарушения овуляции: классификация Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO). *Проблемы репродукции*. 2023; 29(1): 116-136. [Munro MG, Balen AH, Cho S, Critchley HOD, Díaz I, Ferriani R, et al. The FIGO ovulatory disorders classification system. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2023; 29(1): 116-136. (In Russ.)]. doi: 10.17116/repro20232901116

7. Уварова Е.В. Клинические рекомендации (проект). Аномальные маточные кровотечения в пубертатном периоде. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2021; 17(3): 5-30. [Uvarova EV. Clinical guidelines (project). Abnormal uterine bleeding during puberty. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2021; 17(3): 5-30. (In Russ.)]. doi: 10.33029/1816-2134-2021-17-3-5-30

8. Петеркова В.А., Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю. Оценка физического развития детей и подростков. Методические рекомендации. М.; 2017. [Peterkova VA, Nagaeva EV, Shiryayeva TYu. *Assessment of physical development of children and adolescents. Guidelines*. Moscow; 2017. (In Russ.)].

9. Canelón SP, Boland MR. A systematic literature review of factors affecting the timing of menarche: The potential for climate change to impact women's health. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(5): 1703. doi: 10.3390/ijerph17051703

10. Marques P, Madeira T, Gama A. Menstrual cycle among adolescents: Girls' awareness and influence of age at menarche and overweight. *Rev Paul Pediatr*. 2022; 40: e2020494. doi: 10.1590/1984-0462/2022/40/2020494

11. De Sanctis V, Rigon F, Bernasconi S, Bianchin L, Bona G, Bozzola M, et al. Age at menarche and menstrual abnormalities in adolescence: Does it matter? The evidence from a large survey among Italian secondary schoolgirls. *Indian J Pediatr*. 2019; 86(Suppl 1): 34-41. doi: 10.1007/s12098-018-2822-x

12. Rivas Paz M, Torres Mendoza BM, Torres Castillo N. Age of the onset of menarche and its complications: A literature review. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023; 162(1): 244-255. doi: 10.1002/ijgo.14660
13. Lacroix AE, Gondal H, Shumway KR, Langaker MD. *Physiology, menarche.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
14. ACOG Committee Opinion No. 651 Summary: Menstruation in girls and adolescents: Using the menstrual cycle as a vital sign. *Obstet Gynecol.* 2015; 126(6): 1328. doi: 10.1097/AOG.0000000000001210
15. Ашурова Н.Г., Бобокулова С.Б., Жумаева М.К. Ещё один взгляд на проблему ювенильного возраста. *Биология и интегративная медицина.* 2020; 2(42): 95-106. [Ashurova NG, Bobokulova SB, Jumaeva MMK. One more look at the problem of juvenile age. *Biology and Integrative Medicine.* 2020; 2(42): 95-106. (In Russ.).]
16. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Современный взгляд на клиническое течение, диагностики и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2015; 15(4): 23-28. [Pestrikova TIu, Iurasov IV, Iurasova EA. Present-day view of the clinical course, diagnosis, and treatment of small pelvic inflammatory diseases in women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2015; 15(4): 23-28. (In Russ.).] doi: 10.17116/rosakush201515423-28
17. Jonsson S, Jonsson H, Lundin E, Häggström C, Idahl A. Pelvic inflammatory disease and risk of epithelial ovarian cancer: A national population-based case-control study in Sweden. *Am J Obstet Gynecol.* 2024; 230(1): 75.e1-75.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2023.09.094
18. Yang L, Li L, Millwood IY, Lewington S, Guo Y, Sherliker P, et al. Adiposity in relation to age at menarche and other reproductive factors among 300 000 Chinese women: Findings from China Kadoorie Biobank study. *Int J Epidemiol.* 2017; 46(2): 502-512. doi: 10.1093/ije/dyw165
19. Aladashvili-Chikvaidze N, Kristesashvili J, Gegechkori M. Types of reproductive disorders in underweight and overweight young females and correlations of respective hormonal changes with BMI. *Iran J Reprod Med.* 2015; 13(3): 135-140.
20. Maděrka M. Obesity and assisted reproduction. *Ceska Gynekol.* 2023; 88(3): 200-208. doi: 10.48095/cccg2023200
21. Mintzioti G, Nigdelis MP, Mathew H, Mousiolis A, Goulis DG, Mantzoros CS. The effect of excess body fat on female and male reproduction. *Metabolism.* 2020; 107: 154193. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154193
22. Harreiter J, Kautzky-Willer A. Gender obesity report – Einfluss von Adipositas auf Reproduktion und Schwangerschaft [Gender Obesity Report – Influence of obesity on reproduction and pregnancy]. *Wien Med Wochenschr.* 2016; 166(3-4): 129-138. (In German). doi: 10.1007/s10354-015-0410-5
23. Akhter N, Jebunnaheer S. Evaluation of female infertility. *J Med.* 2012; 12: 200-209.
24. Лещенко О.Я. Состояние репродуктивного потенциала женского населения Иркутской области. *Acta biomedica scientifica.* 2011; 3-2(79): 106-111. [Leshchenko OYa. Reproductive potential status women in Irkutsk region. *Acta biomedica scientifica.* 2011; 3-2(79): 106-111. (In Russ.).]
25. Гурбо Т.Л., Скриган Г.В. Возраст менархе у девушек Беларуси в XXI веке. *Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология.* 2022; 3: 27-35. [Hurbo OT, Skryhanh GV. Age at menarche in girls from Belarus in the 21st century. *Moscow University Anthropology Bulletin.* 2022; 3: 27-35. (In Russ.).] doi: 10.32521/2074-8132.2022.3.027-035
26. Милушкина О.Ю., Попов В.И., Скоблина Н.А., Бокарева Н.А., Асташкевич Е.В., Захарова А.А., и др. Влияние фактора миграции на становление менструальной функции у девочек. *Вестник РГМУ.* 2022; 2: 83-87. [Milushkina OY, Popov VI, Skobolina NA, Bokareva NA, Astashkevich EV, Zakharova AA, et al. The influence of migration factor on the establishment of menstrual function in girls. *Bulletin of RSMU.* 2022; (2): 79-83. (In Russ.).] doi: 10.24075/vrgmu.2022.017
27. Сибирская Е.В., Торубаров С.Ф., Бурханская Е.Д., Аббасова Г.Н., Папьян Л.Г. Аналитический обзор состояния репродуктивного здоровья девочек и девушек Московской области. Анализ работы. *Эффективная фармакотерапия.* 2023; 19(7): 40-47. [Sibirskaya YeV, Torubarov SF, Burkhanskaya YeD, Abbasova GN, Papyan LG. Analytical review of the status of reproductive health of girls and young women in Moscow region. Analysis of work. *Effective Pharmacotherapy.* 2023; 19(7): 40-47. (In Russ.).] doi: 10.33978/2307-3586-2023-19-7-40-47
28. Борисова З.К. Медико-социальные аспекты репродуктивного потенциала сельских девушек-подростков. *Практическая медицина.* 2007; 1(20): 34-36. [Borisova ZK. Medical and social aspects of the reproductive potential of rural adolescent girls. *Practical Medicine.* 2007; 1(20): 34-36. (In Russ.).]
29. Кравцова А.В., Покусаева В.Н., Лямец Л.Л., Прошина Д.А. Нарушения менструальной функции у студенток медицинского университета. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2022; 21(2): 111-117. [Kravtsiva AV, Pokusaeva VN, Lyamets LL, Proshina DA. Menstrual disorders in female medical university students. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy.* 2022; 21(2): 111-117. (In Russ.).] doi: 10.37903/vsgma.2022.2.15

Сведения об авторах

Григорьева Элина Игоревна – младший научный сотрудник, Научно-исследовательский центр медико-биологических проблем адаптации человека в Арктике – филиал ФГБУН Федерального исследовательского центра «Кольский научный центр Российской академии наук», e-mail: elinamart@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3580-1126>

Мартынова Алла Александровна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский центр медико-биологических проблем адаптации человека в Арктике – филиал ФГБУН Федерального исследовательского центра «Кольский научный центр Российской академии наук», e-mail: a.martynova@ksc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0701-8698>

Information about the authors

Elina I. Grigorieva – Junior Research Officer, Research Centre for Human Adaptation in the Arctic – Branch of the Federal Research Centre "Kola Science Centre of the Russian Academy of Sciences", e-mail: elinamart@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3580-1126>

Alla A. Martynova – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer, Research Centre for Human Adaptation in the Arctic – Branch of the Federal Research Centre "Kola Science Centre of the Russian Academy of Sciences", e-mail: a.martynova@ksc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0701-8698>

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С МИОМОЙ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: КРОСС-СЕКЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Бабаева Н.И.,
Наделяева Я.Г.,
Данусевич И.Н.,
Лазарева Л.М.,
Егорова И.Ю.,
Аталян А.В.,
Сутурина Л.В.

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

Автор, ответственный за переписку:
Бабаева Наталия Игоревна,
e-mail: miracle_909@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Миома матки – доброкачественная моноклональная опухоль, происходящая из гладкомышечного слоя матки. Достаточно широко изучены немодифицируемые факторы риска развития миомы матки, такие как возраст, этническая принадлежность, возраст менархе и другие, в то время как роль многих управляемых факторов остаётся дискуссионной.

Цель исследования. Выявить основные модифицируемые факторы, ассоциированные с миомой матки, у женщин репродуктивного возраста в Прибайкалье, в том числе и в отдельных этнических группах.

Материалы и методы. Нами было проведено мультицентровое кросс-секционное исследование в период с 2016 по 2019 г. на базе учреждений г. Иркутск, п. Бохан (Иркутская область) и г. Улан-Удэ (Республика Бурятия). Объектами исследования были женщины, подлежащие ежегодному профилактическому осмотру по месту работы. В исследование вошли 1347 участниц репродуктивного возраста ($34,33 \pm 6,37$ года), соответствующих критериям включения. Среди всех женщин, вошедших в исследование, было 867 (64,37 %) европеоидов, 361 (26,80 %) азиатка и 119 (8,83 %) женщин смешанной, европеоидно-азиатской, этнической принадлежности. Методы исследования включали анкетный опрос, общеклиническое и гинекологическое исследование, а также ультразвуковое исследование органов малого таза.

Результаты. Основными немодифицируемыми факторами, связанными с наличием миомы матки, по данным нашего исследования, являлись: азиатская этническая принадлежность; возраст менархе 12–13 лет; возраст участницы исследования 40–44 года; наличие менопаузальных симптомов; наличие аденомиоза. Среди «управляемых» факторов установлены: проживание в городе; индекс массы тела более 40 кг/м^2 ; аборт и выкидыши в анамнезе; метаболический синдром; приём комбинированных оральных контрацептивов; отсутствие сексуальной активности; курение; наличие ряда профессиональных вредностей.

Заключение. В результате нашего исследования были установлены основные управляемые факторы, ассоциированные с наличием миомы матки, в мультиэтнической популяции женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: миома матки, управляемые факторы, этническая принадлежность, репродуктивный возраст

Для цитирования: Бабаева Н.И., Наделяева Я.Г., Данусевич И.Н., Лазарева Л.М., Егорова И.Ю., Аталян А.В., Сутурина Л.В. Факторы, ассоциированные с миомой матки у женщин репродуктивного возраста: кросс-секционное исследование. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 26–34. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.4

Статья поступила: 16.05.2024
Статья принята: 23.08.2024
Статья опубликована: 25.09.2024

FACTORS ASSOCIATED WITH UTERINE FIBROIDS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Babaeva N.I.,
Nadeliaeva Ia.G.,
Danusevich I.N.,
Lazareva L.M.,
Egorova I.Yu.,
Atalyan A.V.,
Suturina L.V.

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

Corresponding author:
Natalia I. Babaeva,
e-mail: miracle_909@mail.ru

ABSTRACT

Background. Uterine fibroids is a benign monoclonal tumor originating from the smooth muscle layer of the uterus. Non-modifiable risk factors for the development of uterine fibroids, such as age, ethnicity, age at menarche, etc, have been studied quite extensively, while the role of many controllable factors remains debatable.

The aim of the study. To identify the main modifiable factors associated with uterine fibroids in women of reproductive age living in the Baikal region, including certain ethnic groups.

Materials and methods. We carried out a multicenter cross-sectional study in 2016–2019 in institutions of Irkutsk and Bokhan (Irkutsk region) and Ulan-Ude (Republic of Buryatia). The subjects of the study were women to have annual workplace medical examination. The study included 1,347 participants of reproductive age (34.33 ± 6.37 years) who met the inclusion criteria. Among all women included in the study, there were 867 (64.37 %) Caucasians, 361 (26.80 %) Asians, and 119 (8.83%) women of mixed (Caucasian-Asian), ethnicity. The research methods included a questionnaire, general clinical and gynecological examination, and pelvic ultrasound examination.

Results. According to our study, the main non-modifiable factors associated with the presence of uterine fibroids were: Asian ethnicity; age at menarche 12–13 years; age of the study participant 40–44 years; menopausal symptoms; adenomyosis. The “controllable” factors included: city residency; body mass index over 40 kg/m²; history of abortions and miscarriages; metabolic syndrome; using combined oral contraceptives; lack of sexual activity; smoking; presence of a number of occupational hazards.

Conclusion. Our study identified the main controllable factors associated with the presence of uterine fibroids in a multiethnic population of women of reproductive age.

Key words: uterine fibroids, controllable factors, ethnicity, reproductive age

Received: 16.05.2024
Accepted: 23.08.2024
Published: 25.09.2024

For citation: Babaeva N.I., Nadeliaeva Ia.G., Danusevich I.N., Lazareva L.M., Egorova I.Yu., Atalyan A.V., Suturina L.V. Factors associated with uterine fibroids in women of reproductive age: A cross-sectional study. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 26-34. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.4

ВВЕДЕНИЕ

Миома матки (ММ) – доброкачественная опухоль гладкомышечного слоя матки, ассоциированная с метаболическими нарушениями [1, 2]. В настоящее время хорошо изучен ряд неуправляемых факторов риска ММ. Известно, что вероятность развития ММ выше у чернокожих женщин в сравнении с представительницами белой расы, которые имеют более тяжёлую выраженность симптомов (отношение шансов (ОШ) – 1,51; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,05–2,18) [3]. Доказано, что распространённость ММ выше в возрастной категории старше 40 лет ($40,4 \pm 6,9$ против $32,4 \pm 9,6$ года; $p < 0,001$) [4]. Имеют значение также генетические факторы [5, 6] и раннее менархе [7]. С другой стороны, роль модифицируемых факторов риска изучена недостаточно. В частности, опубликованы данные об отсутствии связи между приёмом комбинированных оральных контрацептивов и развитием миомы матки (ОШ = 0,88; 95% ДИ: 0,59–1,33) [8]. Имеются немногочисленные сведения об отсутствии влияния ожирения на индекс массы тела (ИМТ) (ОШ = 0,61; 95% ДИ: 0,41–0,90) [9] и, напротив, о возрастании риска ММ с увеличением ИМТ (ОШ = 1,74; 95% ДИ: 1,00–2,59) [10]. Выполнены исследования о влиянии витамина D на риск возникновения ММ (ОШ = 0,68; 95% ДИ: 0,48–0,96) [11], а также о роли витаминов А и Е при развитии данного заболевания. Однако эти вопросы всё ещё находятся на стадии изучения [12, 13].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить основные модифицируемые факторы, ассоциированные с миомой матки, у женщин репродуктивного возраста в Прибайкалье, в том числе и в отдельных этнических группах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Поперечное кросс-секционное исследование, проведённое в период с 2016 по 2019 г. в рамках эпидемиологического исследования распространённости СПКЯ и его фенотипов в Восточной Сибири (ESPEP Study, ClinicalTrials.gov ID: NCT05194384).

Объекты исследования

Объектами исследования были женщины, проживающие в г. Иркутск и п. Бохан Иркутской области, а также в г. Улан-Удэ Республики Бурятия, подлежащие ежегодному профилактическому осмотру по месту работы.

Критерии включения

Возраст от 18 до 44 лет включительно; подписание информированного согласия; готовность участницы соблюдать все процедуры исследования; доступность в течение всего срока исследования.

Критерии невключения

Текущая беременность или лактация; удаление матки и/или придатков с двух сторон; абляция эндометрия

и/или эмболизация маточных артерий; наличие факторов, повышающих риск для субъекта либо мешающих полному выполнению участником условий исследования или не дающих закончить исследование; нежелание участвовать или трудности в понимании информированного согласия или целей и требований исследования.

Из 1491 приглашённой женщины репродуктивного возраста 144 не соответствовали критериям включения, в результате в исследование вошли 1347 участниц, средний возраст которых составил $34,33 \pm 6,37$ года. Большую часть вошедших в исследование женщин составили представительницы европеоидной этнической группы – 867 (64,37 %), группу азиаток составила 361 (26,80 %) женщина, 119 (8,83 %) участниц исследования имели смешанную, европеоидно-азиатскую, этническую принадлежность.

Ранее нами было установлено, что распространённость ММ у женщин репродуктивного возраста на территории Прибайкалья составила 14,69 %: 198 из 1347 участниц исследования имели данную патологию [14].

Клинические методы исследования включали в себя анкетирование, общий медицинский осмотр, измерение окружности талии (ОТ), артериального давления, частоты сердечных сокращений и ИМТ, гинекологический осмотр.

Диагностика метаболического синдрома осуществлялась в соответствии с критериями диагностики NCEP ATP III (2001) [15] при наличии 3 из 5 критериев: увеличение ОТ; повышение уровня глюкозы натощак; триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл) или приём препаратов для лечения данного нарушения; липопротеиды высокой плотности $< 1,04$ ммоль/л (< 50 мг/дл); систолическое артериальное давление (АД) ≥ 130 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст. или лечение ранее диагностированной артериальной гипертензии; при этом глюкоза плазмы натощак оценивалась в соответствии с оптимизированными критериями 2004 г. и составляла $\geq 5,6$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл) [16]. Оценка ОТ проводилась с учётом критериев диагностики, предложенных Международной диабетологической федерацией (2006) [17], согласно которым показателем, свидетельствующим в пользу метаболического синдрома, считается ОТ ≥ 80 см, что соответствует критериям консенсуса Российской ассоциации кардиологов [18].

К инструментальным методам исследования относилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, выполненное на аппарате Mindray M7 (MINDRAY, Китай) с использованием трансвагинального датчика (5,0–8,0 МГц) для сексуально активных субъектов и трансабдоминального датчика (2,5–5,0 МГц) для женщин, не имевших половых контактов.

В исследовании были соблюдены этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, редакция – Бразилия, октябрь 2013), а само исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол № 2.1 от 24.02.2016).

Статистический анализ

Подсчёт мощности и объёма выборки произведён с использованием интерактивной программы PS: Power and Sample Size Calculation версии 3.1.2 (Vanderbilt University, США, 2014) (Dupont W.D., Plummer W.D., 1990).

Методы статистического анализа включали в себя описательную статистику, тестирование статистических гипотез. Для проверки статистической гипотезы о равенстве двух независимых выборок в случае нормально распределённых непрерывных величин использовался параметрический критерий Стьюдента (t-test).

Качественные данные представлялись с использованием абсолютных и относительных показателей (доли и %). Анализ таблиц сопряжённости проводили с использованием критерия χ^2 .

Оценка рисков проводилась с помощью моделей логистической регрессии с представлением результатов моделирования в виде значений ОШ и 95% ДИ для факторов, которые были рассмотрены как потенциально значимые относительно тестируемых гипотез и для оценки их вклада в реализацию риска/анти-риска.

Ввод данных исследования и различные процедуры с ними (создание отчётов, экспорт данных для статистического анализа) был осуществлён при помощи информационной системы REDCap, развёрнутой на сервере ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Социодемографические и антропометрические факторы, ассоциированные с миомой матки у женщин репродуктивного возраста Прибайкалья

В ходе проведённого нами исследования выявлено, что азиатская этническая принадлежность является немодифицируемым фактором риска развития ММ (ОШ = 1,408; 95% ДИ: 1,018–1,949) так же, как возрастной диапазон 40–44 года (ОШ = 4,549; 95% ДИ: 3,323–6,227). ИМТ > 40 кг/м² является управляемым фактором, ассоциированным с миомой матки (ОШ = 3,003; 95% ДИ: 1,384–6,515) так же, как и проживание в городе (ОШ = 1,674; 95% ДИ: 1,165–2,407). Среди факторов, отрицательно ассоциированных с миомой матки, у женщин репродуктивного возраста выявлены: ИМТ = 18–25 кг/м² (ОШ = 0,59; 95% ДИ: 0,434–0,804); проживание в селе (ОШ = 0,612; 95% ДИ: 0,426–0,88); замужний семейный статус (ОШ = 0,621; 95% ДИ: 0,458–0,842).

Репродуктивный и менструальный анамнез и факторы риска/анти-риска миомы матки

Фактором, положительно связанным с миомой матки, оказался возраст менархе 12–13 лет (ОШ = 1,662; 95% ДИ: 1,228–2,251).

Фактором, ассоциированным с ММ, было наличие выкидышей и аборт в анамнезе (ОШ = 1,312; 95% ДИ: 1,044–1,648 и ОШ = 1,095; 95% ДИ: 1,011–1,186 соответственно). Отсутствие сексуальной активности также было связано с ММ (ОШ = 2,317; 95% ДИ: 1,551–3,462).

Среди сопутствующих гинекологических заболеваний установлена роль аденомиоза, который коррелировал с ММ (ОШ = 3,271; 95% ДИ: 2,399–4,458). В то же время к факторам, отрицательно связанным с ММ, относятся: возраст менархе 13–15 лет (ОШ = 0,676; 95% ДИ: 0,492–0,927), сексуальная активность (ОШ = 0,493; 95% ДИ: 0,334–0,727) с частотой половых актов более 2 в неделю (ОШ = 0,591; 95% ДИ: 0,435–0,802).

Поскольку для популяции в целом было установлено, что приём комбинированных оральных контрацептивов является фактором, ассоциированным с миомой матки (ОШ = 1,781; 95% ДИ: 1,17–2,711); нами проведена оценка данной закономерности в зависимости от ИМТ и этнической принадлежности. В результате нами выявлено, что приём комбинированных оральных контрацептивов (КОК) является фактором, связанным с миомой матки при ИМТ < 25 кг/м² (ОШ = 2,521; 95% ДИ: 1,255–5,064), а также при ИМТ > 30 кг/м² (ОШ = 6,253; 95% ДИ: 1,857–21,054). Данная закономерность характерна только для представительниц европеоидной этнической группы, а для всей популяции это свойственно только при ИМТ > 30 кг/м² (ОШ = 4,795; 95% ДИ: 1,997–11,517).

Наличие менопаузальных симптомов в момент обследования также было ассоциировано с возрастанием шансов обнаружения ММ (ОШ = 3,224; 95% ДИ: 1,903–5,462), что, по-видимому, связано с более старшим возрастом женщин, имеющих данные клинические проявления.

Метаболический синдром и риск миомы матки

Нами установлено, что в качестве фактора, ассоциированного с ММ, выступает как наличие метаболического синдрома (ОШ = 1,865; 95% ДИ: 1,374–2,531), так и присутствие некоторых его изолированных компонентов: ОТ > 80 см (ОШ = 1,665; 95% ДИ: 1,227–2,261), АД ≥ 130 и/или 85 мм рт. ст. (ОШ = 1,849; 95% ДИ: 1,36–2,514).

Поведенческие факторы, профессиональные вредности, факторы окружающей среды и риск миомы матки

В результате проведённого исследования отмечено, что курение менее 5 лет (текущее или в анамнезе) сопряжено с ММ (ОШ = 1,518; 95% ДИ: 1,094–2,105). Среди профессиональных вредностей к факторам, связанным с ММ, можно отнести вовлечение женщин в какой-либо из рабочих процессов, которые создают пыль, туманы или дым (ОШ = 2,524; 95% ДИ: 1,528–4,169). При оценке бытовых факторов отмечена ассоциация центрального отопления в жилом помещении и миомы матки (ОШ = 1,493; 95% ДИ: 1,093–2,04), что, по-видимому, не является самостоятельным фактором, а отражает влияние условий проживания (город, село) на риск развития данного заболевания.

Этнические аспекты

Рассмотренные выше факторы оценивались нами у женщин различных этнических групп (европеоидной, азиатской и смешанной (европеоидно-азиатской)) (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1
ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ
С МИОМОЙ МАТКИ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТНИЧЕСКОЙ
ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

TABLE 1
MAIN FACTORS ASSOCIATED WITH UTERINE FIBROIDS
DEPENDING ON ETHNICITY

Параметры	Европеоиды, ММ+ (n = 119)	ОШ (95% ДИ)	Азиатки, ММ+ (n = 65)	ОШ (95% ДИ)	Метисы, ММ+ (n = 14)	ОШ (95% ДИ)
Возраст, лет						
18–29	5/119 (4,2 %)	0,11 (0,05; 0,28)**	0/65 (0 %)	-	2/14 (14,3 %)	0,42 (0,09; 1,97)
30–39	55/119 (46,2 %)	0,84 (0,57; 1,23)	25/65 (38,5 %)	0,52 (0,30; 0,91)**	4/14 (28,6 %)	0,41 (0,12; 1,38)
40–44	59/119 (49,6 %)	3,61 (2,42; 5,39)**	40/65 (61,5 %)	7,34 (4,10; 13,12)**	8/14 (57,1 %)	4,75 (1,50; 15,09)**
ИМТ, кг/м ²						
18–25	48/119 (40,3 %)	0,63 (0,43; 0,94)**	24/65 (36,9 %)	0,518 (0,30; 0,90)**	5/14 (35,7 %)	0,55 (0,17; 1,74)
Более 40	5/119 (4,2 %)	2,94 (1,0; 8,61)**	5/65 (7,7 %)	6,08 (1,59; 3,32)**	0	
Проживание						
Город	95/119 (79,8 %)	1,33 (0,83; 2,14)	53/65 (81,5 %)	2,97 (1,52; 5,79)**	8/14 (57,1 %)	1,21 (0,39; 3,74)
Село	24/119 (20,2 %)	0,79 (0,49; 1,27)	12/65 (18,5 %)	0,34 (0,17; 0,66)**	6/14 (42,9 %)	0,83 (0,27; 2,54)
Семейное положение						
Замужем	58/119 (48,7 %)	0,76 (0,51; 1,11)	22/65 (33,9 %)	0,40 (0,23; 0,70)**	7/14 (50,0 %)	0,84 (0,28; 2,57)
Не замужем	26/119 (21,9 %)	0,97 (0,61; 1,54)	27/65 (41,5 %)	1,99 (1,14; 3,47)**	2/14 (14,3 %)	0,48 (0,10; 2,29)
Вдова	2/119 (1,7 %)	0,97 (0,22; 4,34)	3/65 (4,6 %)	2,0 (0,50; 7,94)	3/14 (21,4 %)	9,27 (1,67; 51,63)**
Менструальный и репродуктивный анамнез, симптомы менопаузы						
Менархе в 12–13 лет	70/119 (58,8 %)	1,99 (1,34; 2,94)**	34/65 (52,3 %)	1,44 (0,84; 2,47)	3/14 (21,4 %)	0,55 (0,14; 2,08)
Менархе в 13–15 лет	33/119 (27,7 %)	0,53 (0,34; 0,80)**	26/65 (40,0 %)	0,82 (0,47; 1,41)	8/14 (57,1 %)	1,71 (0,55; 5,28)
Самопроизвольный выкидыши	27/119 (22,7 %)	1,35 (1,03; 1,76)**	10/65 (15,4 %)	1,82 (0,66; 1,78)	3/14 (21,4 %)	2,55 (0,92; 7,11)
Аборты	60/119 (50,4 %)	1,10 (1,00; 1,21)**	28/65 (43,1 %)	1,16 (0,97; 1,40)	7/14 (50,0 %)	1,0 (0,74; 1,35)
Менопаузальные симптомы	15/119 (12,6 %)	3,13 (1,64; 5,95)**	8/65 (12,3 %)	4,48 (1,66; 12,09)**	0	
Текущее использование КОК	25/119 (21,0 %)	2,29 (1,39; 3,77)**	7/65 (10,8 %)	1,07 (0,45; 2,56)	1/14 (7,1 %)	0,93 (0,11; 8,07)
Сексуальная активность						
Да	100/119 (84,0 %)	0,64 (0,37; 1,10)	45/65 (69,2 %)	0,34 (0,184; 0,64)**	12/14 (85,7 %)	0,70 (0,14; 3,56)
Нет (в настоящее время)	19/119 (16,0 %)	1,78 (1,03; 3,08)**	18/65 (27,7 %)	3,82 (1,95; 7,47)**	2/14 (14,3 %)	1,42 (0,28; 7,21)

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

TABLE 1 (continued)

Частота половых актов						
> 2 в неделю	58/119 (48,7 %)	0,81 (0,55; 1,20)	18/65 (27,7 %)	0,29 (0,16; 0,53)	6/14 (42,9 %)	0,68 (0,22; 2,10)
< 2 в неделю	44/119 (37,0 %)	1,05 (0,7; 1,56)	29/65 (44,6 %)	1,76 (1,02; 3,04)**	6/14 (42,9 %)	1,22 (0,39; 3,77)
Сопутствующие заболевания и состояния						
Метаболический синдром	54/119 (45,4 %)	1,77 (1,20; 2,62)**	19/57 (33,3 %)	2,15 (1,25; 3,71)**	2/13 (15,4 %)	1,69 (0,55; 5,19)
ОТ > 80 см	50/119 (42,0 %)	1,64 (1,11; 2,44)**	32/65 (49,2 %)	1,79 (1,04; 3,08)**	7/14 (50,0 %)	1,33 (0,44; 4,07)
АД ≥ 130 и/или 85 мм рт. ст.	55/119 (46,2 %)	1,92 (1,30; 2,85)**	38/65 (58,5 %)	1,92 (1,1; 3,35)**	11/14 (78,6 %)	1,44 (0,46; 4,46)
Аденомиоз	66/119 (55,5 %)	2,88 (1,94; 4,26)**	59/65 (90,8 %)	4,47 (2,53; 7,91)**	11/14 (78,6 %)	2,56 (0,82; 7,93)
Бытовые вредности и факторы окружающей среды						
Вовлечение в какой-либо из рабочих процессов, которые создают пыль, туманы или дымы	18/109 (16,5 %)	2,60 (1,46; 4,66)**	8/56 (14,3 %)	3,68 (0,96; 14,13)	1/13 (7,7 %)	3,03 (0,53; 17,4)
Курение*	33/119 (27,7 %)	1,39 (0,90; 2,15)	26/65 (40,0 %)	2,0 (1,14; 3,51)**	5/14 (35,7 %)	0,94 (0,29; 3,01)
Употребление кофе	66/119 (55,5 %)	1,55 (1,05; 2,29)**	16/65 (24,6 %)	0,93 (0,50; 1,73)	5/14 (35,7 %)	1,46 (0,45; 4,71)

Примечания. * – менее 5 лет; ** – $p < 0,05$ (для сравнения долей женщин с наличием признака при миоме матки и её отсутствии).

При оценке этнических особенностей факторов, положительно и отрицательно связанных с ММ, нами установлено, что универсальным фактором, сопряжённым с ММ и не зависящим от этнической принадлежности женщин репродуктивного возраста, является возраст 40–44 года.

Для женщин европеоидной и азиатской этнических групп в качестве положительно связанных факторов с ММ были характерны: ИМТ > 40 кг/м²; отсутствие половой жизни в настоящее время; менопаузальные симптомы и признаки аденомиоза по данным УЗИ. Метаболический синдром, как и его изолированные проявления (ОТ > 80 см, АД ≥ 130 и/или 85 мм рт. ст) были также ассоциированы с развитием миомы матки у представительниц как европеоидной, так и азиатской этнических групп. Фактором, отрицательно связанным с ММ, при этом универсальным для европеоидов и азиаток, являлся ИМТ в диапазоне 18–25 кг/м².

Факторами, связанными с ММ, установленными только для субпопуляции женщин-европеоидов, были: наличие в анамнезе выкидышей и аборт; приём КОК в настоящее время; возраст менархе 12–13 лет; употребление кофе (табл. 1). Кроме того, статистически значимыми были следующие факторы: вовлечение женщин в рабочие процессы, создающие пыль, дым и туманы; применение очистителей воздуха в доме и центральное

отопление (ОШ = 2,7; 95% ДИ: 1,212–6,015 и ОШ = 1,535; 95% ДИ: 1,011–2,331 соответственно). К факторам, отрицательно связанным с ММ, специфичным для женщин-европеоидов, относятся: возраст от 18 до 29 лет; начало менструации в 13–15 лет (табл. 1). Наличие общеобменной вентиляции в доме было также связано с уменьшением шансов обнаружения ММ у европеоидов (ОШ = 0,414; 95% ДИ: 0,177–0,971).

В то же время такие факторы, как проживание в городе, незамужний семейный статус, частота половых актов менее 2 раз в неделю, были ассоциированы с ММ только у женщин азиатской этнической группы. Для азиаток статистически значимыми факторами были курение и контакт с кислотами на работе (ОШ = 4,028; 95% ДИ: 1,19–13,628). Снижение вероятности обнаружения ММ у азиаток было зарегистрировано только для возрастной категории 30–39 лет. Кроме того, у азиаток ММ была отрицательно ассоциирована с проживанием за городом, замужним семейным статусом, наличием сексуальной активности и частотой половых актов более 2 раз в неделю.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведённого нами исследования выявлено, что риск развития миомы матки выше у представитель-

ниц азиатской этнической группы. Ранее данная закономерность была выявлена у бесплодных женщин азиатской этнической принадлежности [20].

Одним из основных универсальных, ассоциированных с миомой матки, факторов, по нашим данным, является возраст исследуемых 40–44 года. Наши данные согласуются с результатами проведённого исследования «случай-контроль», где риск миомы матки увеличивался в 4 раза после 40 лет [10]. Подобная закономерность выявлена в нашем исследовании во всех трёх этнических группах.

Согласно результатам нашего исследования, как в популяции в целом, так и в европеоидной и азиатской этнических группах в частности, ИМТ > 40 кг/м² был ассоциирован с повышенным риском развития миомы матки. Полученные нами данные противостоят результатам исследования, проведённого в Детройте (США), где коллективом учёных было выявлено, что ИМТ ≥ 40 кг/м² был обратно связан с риском развития ММ [9]. В то же время выявленная нами положительная ассоциация одного из компонентов метаболического синдрома – артериальной гипертензии – с миомой матки согласуется с данными, опубликованными другими исследователями [21].

По данным проспективного исследования здоровья медсестёр в Корею не было выявлено связи миомы матки и приёма КОК [8], тогда как, по нашим результатам, преимущественно за счёт представительниц европеоидной этнической группы, текущий приём КОК был ассоциирован с наличием ММ. В то же время в ходе упомянутого выше исследования было продемонстрировано, что более поздний возраст менархе отрицательно ассоциирован с миомой матки (16 лет против 12–13 лет), что согласуется с нашими данными, согласно которым и в общей популяции, и у европеоидов в частности возраст менархе 12–13 лет является фактором, ассоциированным с миомой матки положительно, а возраст 13–15 лет – отрицательно.

В 2016 г. учёными из Италии был опубликован систематический обзор, где обсуждалась роль курения в возникновении миомы матки. Данные этого обзора достаточно противоречивы, ведь курение в анамнезе показало себя как фактор анти-риска, а курение в настоящее время не оказывало влияния на данное заболевание [22]. В нашем же исследовании в общей популяции курение даже менее 5 лет в анамнезе являлось фактором, связанным с миомой матки, преимущественно за счёт группы азиаток.

Среди преимуществ нашей работы можно выделить оценку связи с миомой матки профессиональных вредностей и заболеваний, связанных с рабочим процессом, что ранее практически не было исследовано, а также определение специфики факторов, определяющих шансы обнаружения ММ, у женщин различной этнической принадлежности.

Не зависящим от авторов недостатком проведённого исследования является малочисленность группы женщин смешанной этнической принадлежности (европеоидно-азиатской), что не позволило выявить особенно-

сти реализации факторов, ассоциированных с миомой матки, в данной субпопуляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполненного исследования были определены некоторые немодифицируемые и управляемые факторы, связанные с миомой матки, как у женщин репродуктивного возраста в общем, так и в зависимости от этнической принадлежности. Среди связанных с миомой матки факторов, не зависящих от этнической принадлежности, можно выделить возраст 40–44 года и ИМТ > 40 кг/м², а также наличие менопаузальных симптомов и метаболического синдрома и его компонентов. Прочие факторы, такие как менструальный и сексуальный анамнез, семейный статус, место проживания, а также бытовые и профессиональные вредности, ассоциированные с миомой матки, являются этнически-детерминированными.

Финансирование

Исследование проведено за счёт государственной бюджетной темы № 121022500180-6 «Патофизиологические механизмы и генетико-метаболические предикторы сохранения репродуктивного здоровья и долголетия в различных возрастных, гендерных и этнических группах».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гаспаров А.С., Дорфман М.Ф., Дубинская Е.Д., Вартанян С.Л., Губанова Е.В., Дорфман С.Ф. Прогнозирование пролиферативной активности лейомиомы матки. Модель дифференциальной диагностики простой и клеточной лейомиомы. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022; 21(3): 63-69. [Gasparov AS, Dorfman MF, Dubinskaya ED, Vartanyan SL, Gubanova EV, Dorfman SF. Prediction of proliferative activity of uterine leiomyoma. A model for differential diagnosis of usual-type and cellular leiomyoma. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2022; 21(3): 63-69. (In Russ.)]. doi: 10.20953/1726-1678-2022-3-63-69
2. Клинические рекомендации. Миома матки. 2020. [Clinical guidelines. Uterine fibroids. 2020. (In Russ.)]. URL: http://disuria.ru/_Id/10/1034_kr20D25D26MZ.pdf [дата обращения: 20.09.2022].
3. Stewart EA, Nicholson WK, Bradley L, Borah BJ. The burden of uterine fibroids for African-American women: Results of a national survey. *J Womens Health (Larchmt)*. 2013; 22(10): 807-816. doi: 10.1089/jwh.2013.4334
4. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaefer M, Gelpert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: An international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health*. 2012; 12: 6. doi: 10.1186/1472-6874-12-6
5. Styer AK, Rueda BR. The epidemiology and genetics of uterine leiomyoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016; 34: 3-12. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.018

6. Коваль М.В., Кудрявцева Е.В., Кондрашова Ю.К., Таргов Ю.Ш. Генетика миомы матки. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023; (6): 16-24. [Koval MV, Kudryavtseva EV, Kondrashova YuK, Tagoev YuSh. Genetics of uterine fibroids. *Siberian Medical Review*. 2023; (6): 16-24. (In Russ.)]. doi: 10.20333/25000136-2023-6-16-24
7. Khan AT, Shehmar M, Gupta JK. Uterine fibroids: Current perspectives. *Int J Womens Health*. 2014; 6: 95-114. doi: 10.2147/IJWH.S51083
8. Song S, Park S, Song BM, Lee JE, Cha C, Park HY. Risk of uterine leiomyomata with menstrual and reproductive factors in premenopausal women: Korea nurses' health study. *BMC Womens Health*. 2023; 23(1): 305. doi: 10.1186/s12905-023-02447-4
9. Harmon QE, Patchel S, Denslow S, Wegienka G, Baird DD. Body mass index and uterine fibroid development: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024; dgae036. doi: 10.1210/clinem/dgae036
10. Muawad R, Dabbagh R, Sabr Y. Association of health and lifestyle factors with uterine fibroids among Saudi women: A case-control study. *J Taibah Univ Med Sci*. 2022; 17(6): 1039-1046. doi: 10.1016/j.jtumed.2022.06.005
11. Baird DD, Hill MC, Schectman JM, Hollis BW. Vitamin D and the risk of uterine fibroids. *Epidemiology*. 2013; 24(3): 447-453. doi: 10.1097/EDE.0b013e31828acc0
12. Ciebia M, Szymańska-Majchrzak J, Sentkowska A, Kilian K, Rogulski Z, Nowicka G, et al. Alpha-tocopherol serum levels are increased in Caucasian women with uterine fibroids: A pilot study. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 6793726. doi: 10.1155/2018/6793726
13. Makwe CC, Soibi-Harry AP, Rimi GS, Ugwu OA, Ajayi AT, Adesina TA, et al. Micronutrient and trace element levels in serum of women with uterine fibroids in Lagos. *Cureus*. 2021; 13(10): e18638. doi: 10.7759/cureus.18638
14. Бабаева Н.И., Наделяева Я.Г., Данусевич И.Н., Лазарева Л.М., Егорова И.Ю., Аталян А.В., и др. Распространенность и основные характеристики миомы матки у женщин репродуктивного возраста основных этнических групп Прибайкалья: кросс-секционное исследование. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2024; 23(2): 117-130. [Babaeva NI, Nadelyaeva YaG, Danusevich IN, Lazareva LM, Egorova IYu, Atalyan AV, et al. Prevalence and main characteristics of uterine myoma in reproductive-aged women belonging to major ethnic groups in the Baikal region: A cross-sectional study. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2024; 23(2): 117-130. (In Russ.)]. doi: 10.20953/1726-1678-2024-2-117-130
15. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285(19): 2486-2497. doi: 10.1001/jama.285.19.2486
16. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA; American Heart Association; et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*. 2004; 109: 551-556. doi: 10.1161/01.CIR.0000112379.88385.67
17. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – A new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006; 23(5): 469-480. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x
18. Мычка В.Б., Верткин А.Л., Вардаев Л.И., Дружилов М.А., Ипаткин Р.В., Калинин А.Л., и др. Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013; 12(6): 41-82. [Mychka VB, Vertkin AL, Vardaev LI, Druzhilov MA, Ipatkin RV, Kalinkin AL, et al. Experts' consensus on the interdisciplinary approach towards the management, diagnostics, and treatment of patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013; 12(6): 41-82. (In Russ.)].
19. Аталян А.В., Колесникова Л.И., Колесников С.И., Гржибовский А.М., Сутурина Л.В. Информационная система REDCap для сбора и хранения данных популяционных биомедицинских исследований. *Экология человека*. 2019; 26(2): 52-59. [Atalyan AV, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Grijbovski AM, Suturina LV. Research electronic data capture (REDCap) for building and managing databases for population-based biomedical studies. *Human Ecology*. 2019; 26(2): 52-59. (In Russ.)]. doi: 10.33396/1728-0869-2019-2-52-59
20. Цыренов Т.Б., Даржаев З.Ю., Сутурина Л.В., Лабыгина А.В., Павлова В.П., Ринчиндоржиева М.П., и др. Гормонозависимые гинекологические заболевания у бесплодных женщин основных этнических групп Республики Бурятия. *Acta biomedica scientifica*. 2013; 4(92): 74-76. [Tsurenov TB, Darzhayev ZYu, Suturina LV, Labygina AV, Pavlova VP, Rinchindorzhiev MP, et al. Hormone-dependent gynecological diseases in infertile women of the main ethnic groups of the Republic of Buryatia. *Acta biomedica scientifica*. 2013; 4(92): 74-76. (In Russ.)].
21. Haan YC, Diemer FS, van der Woude L, van Montfrans GA, Oehlers GP, Brewster LM. The risk of hypertension and cardiovascular disease in women with uterine fibroids. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018; 20(4): 718-726. doi: 10.1111/jch.13253
22. Chiaffarino F, Ricci E, Cipriani S, Chiantera V, Parazzini F. Cigarette smoking and risk of uterine myoma: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 197: 63-71. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.11.023

Сведения об авторах

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

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

Данусевич Ирина Николаевна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: danusevich@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8862-5771>

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

Егорова Ирина Юрьевна – аспирант, лаборант-исследователь лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: egorovairina1994@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6847-9810>

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

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

Information about the authors

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

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

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

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

Irina Yu. Egorova – Postgraduate, Laboratory Assistant at the Laboratory of gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: egorovairina1994@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6847-9810>

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

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

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

МЕТОДИКА ПРИМЕНЕНИЯ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОГО НАГРУЗОЧНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

РЕЗЮМЕ

Кириянов А.Б.¹,
Кожевникова И.С.^{1, 2, 3},
Фаркова А.А.¹,
Аникина Н.Ю.³,
Юрьева Е.В.¹,
Амелина А.И.¹

¹ ФГАОУ ВО «Северный (Арктический)
федеральный университет
имени М.В. Ломоносова» (163000,
г. Архангельск, наб. Северной Двины, 17,
Россия)

² ФГБУН «Федеральный
исследовательский центр
комплексного изучения Арктики
имени академика Н.П. Лаверова
УрО РАН» (163020, г. Архангельск,
просп. Никольский, 20, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Северный государственный
медицинский университет» Минздрава
России (163069, г. Архангельск,
просп. Троицкий, 51, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Кириянов Артём Борисович,
e-mail: a.kiryanov@narfu.ru

Большинство тестов оценивают физиологию в состоянии покоя, тогда как многие симптомы возникают при физической нагрузке, а физическая активность является неотъемлемой частью здорового функционирования и качества жизни человека. На сегодняшний день кардиореспираторное нагрузочное тестирование считается стандартом для выявления ограничений физических нагрузок и дифференциации их причин.

Кардиореспираторные нагрузочные тесты широко используются как в фундаментальных, так и в новейших исследованиях – от кардиологии и пульмонологии до неврологии и гематологии – и имеют большую прогностическую ценность. Кардиореспираторное нагрузочное тестирование рассматривается как золотой стандарт неинвазивной оценки состояния сердечно-лёгочной системы и физической работоспособности. Ещё большую актуальность и востребованность данное исследование приобрело в связи со вспышкой коронавирусной инфекции COVID-19; сейчас оно играет важную роль в клинической оценке выздоравливающих пациентов, перенёвших COVID-19.

Многочисленные показатели, зафиксированные на каждом этапе проведения исследования, в совокупности позволяют получить полную картину работы сердечно-сосудистой, дыхательной и мышечной систем, а также изучить особенности метаболического ответа организма в ответ на нагрузку.

Данная статья содержит обзор литературы по истории применения и развития метода кардиореспираторного нагрузочного тестирования, его физиологическую характеристику и исследование литературы в области применения кардиореспираторного нагрузочного тестирования в медицине за последние 5 лет. Поиск и анализ статей проводились с использованием наукометрических баз данных PubMed, ScienceDirect, Google Academia. Представленная статья может быть полезна для молодых специалистов в области функциональной диагностики, кардиологии и пульмонологии, а также для научных работников и аспирантов, деятельность которых связана с применением метода кардиореспираторного нагрузочного тестирования.

Ключевые слова: кардиореспираторное нагрузочное тестирование, КРПТ, COVID-19, сердечная недостаточность

Для цитирования: Кириянов А.Б., Кожевникова И.С., Фаркова А.А., Аникина Н.Ю., Юрьева Е.В., Амелина А.И. Методика применения кардиореспираторного нагрузочного тестирования в медико-биологической практике (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 35-48. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.5

Статья поступила: 20.09.2023

Статья принята: 12.07.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

CARDIOPULMONARY EXERCISE TEST IN MEDICAL AND BIOLOGICAL PRACTICE (LITERATURE REVIEW)

Kiryanov A.B.¹,
Kozhevnikova I.S.^{1, 2, 3},
Farkova A.A.¹,
Anikina N.Yu.³,
Yurieva E.V.¹,
Amelina A.I.¹

¹ Northern (Arctic) Federal University
named after M.V. Lomonosov
(Severnoy Dviny embankment 17,
Arkhangelsk 163000, Russian Federation)

² N. Laverov Federal Center
for Integrated Arctic Research, Ural Branch
of the Russian Academy of Sciences
(Nikolsky Ave. 20, Arkhangelsk 163020,
Russian Federation)

³ Northern State Medical University
(Troitsky Ave. 51, Arkhangelsk 163069,
Russian Federation)

Corresponding author:
Artem B. Kiryanov,
e-mail: a.kiryanov@narfu.ru

ABSTRACT

Most tests assess physiology at rest, whereas many symptoms occur with physical exertion, and physical activity is an integral part of healthy functioning and quality of life of a person. Today, cardiopulmonary exercise testing is considered the standard for identifying exercise limitations and differentiating their causes.

Cardiopulmonary exercise testing is widely used in both basic and the latest research from cardiology and pulmonology to neurology and hematology and has great prognostic value. Cardiopulmonary exercise testing is considered the gold standard for non-invasive assessment of the cardiopulmonary system and physical performance. This study has become even more relevant and in demand due to the COVID-19 outbreak; now it plays an important role in the clinical assessment of recovering patients who have had COVID-19.

Numerous indicators recorded at each stage of the study, taken together, allow us to obtain a complete picture of the work of the cardiovascular, respiratory and muscular systems, as well as to study the characteristics of the metabolic response to stress. This article contains a review of the literature on the history of the application and development of the cardiopulmonary exercise testing, its physiological characteristics and a study of the literature concerning application of studied method in medicine over the past 5 years. The search and analysis of articles were carried out using the scientometric databases PubMed, ScienceDirect, Google Academia.

The presented article may be useful for young specialists working in functional diagnostics, cardiology and pulmonology, as well as for researchers and postgraduates whose work involves application of the cardiopulmonary exercise testing method.

Key words: cardiopulmonary exercise testing, CPET, COVID-19, heart failure

Received: 20.09.2023
Accepted: 12.07.2024
Published: 25.09.2024

For citation: Kiryanov A.B., Kozhevnikova I.S., Farkova A.A., Anikina N.Yu., Yurieva E.V., Amelina A.I. Cardiopulmonary exercise test in medical and biological practice (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 35-48. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.5

ВВЕДЕНИЕ

Кардиореспираторное нагрузочное тестирование (КРНТ) – это нагрузочный тест, применяемый как для диагностической, так и для прогностической оценки физической выносливости организма путём изучения субмаксимальной и пиковой реакции на нагрузку, затрагивающей лёгочную, сердечно-сосудистую, гемопоэтическую, нейropsychологическую и скелетно-мышечную системы.

Сердечно-лёгочный нагрузочный тест – это функциональное исследование, которое помогает выявить нарушения, влияющие на процессы, связанные с транспортировкой и потреблением кислорода, путём анализа газообмена во время физической активности. Клиническое применение этого метода разнообразно и включает в себя диагностику, оценку клинической эффективности и прогнозирование исходов в различных контекстах.

Целью данной статьи является характеристика методики проведения кардиореспираторных нагрузочных тестов, их физиологических, морфологических и методических особенностей, а также целей и задач, достигаемых при помощи данного метода в медико-биологической практике.

Для написания обзора были изучены научные публикации, изданные в период с 2019 по 2024 г. Поиск и анализ статей проводились с использованием наукометрических баз данных PubMed, ScienceDirect, Google Academia по ключевым словам: CPET, cardiopulmonary exercise test, gas exchange, COVID-19, pulmonary hypertension. Для изучения наиболее современных исследований применялся фильтр по дате издания не ранее 2018 г., а также учитывалось наличие полного текста статьи и аннотации. После изучения аннотаций было отобрано 46 статей, наиболее подходящих для данного обзора.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МЕТОДА

Способность организма выполнять физическую работу напрямую связана с работой скелетных мышц. Скелетным мышцам для того, чтобы выполнять свою функцию, требуется энергия, получаемая из аденозинтрифосфата (АТФ). Во время тренировки гидролиз АТФ обеспечивает энергию, необходимую для образования перекрёстных мостиков в миоцитах и поддержания функции натриево-калиевого насоса. Однако запасы АТФ в мышцах ограничены, и реализация длительной физической нагрузки требует ресинтеза АТФ. Ресинтез АТФ может происходить в реакциях без участия кислорода (анаэробные механизмы) или с его участием (аэробный механизм). Основным источником ресинтеза АТФ во время длительных физических нагрузок являются аэробные пути. Выявив типичные закономерности газообмена, можно определить вклад анаэробных и аэробных механизмов в образовании АТФ. Так, анализ выдыхаемых газов, проведённый во время сердечно-лёгочного тестирования с физической нагрузкой, позволяет исследовать метаболическую потребность организма [1].

Выполнение физической работы обеспечивает не только скелетными мышцами, но и за счёт колоссального вклада сердца и лёгких. Сердечно-сосудистая и дыхательная системы работают сообща, обеспечивая как доставку кислорода (O_2), так и удаление углекислого газа (CO_2) из тканей. Этот процесс состоит из четырёх этапов:

1. Вентиляция лёгких, или движение воздуха в лёгкие и из них.
2. Лёгочная диффузия, или обмен O_2 и CO_2 между лёгкими и кровью.
3. Транспорт O_2 и CO_2 в крови.
4. Капиллярный газообмен, или обмен O_2 и CO_2 между капиллярной кровью и работающей мышцей.
5. Тканевое дыхание.

Первые две стадии известны как внешнее дыхание, так как они обуславливают поступление газа из окружающего воздуха в лёгкие, а затем в кровяной ток. Четвёртую стадию принято считать внутренним дыханием, поскольку она включает газообмен между кровью и тканями. Эти два процесса объединены системой кровообращения, т. е. транспортной системой [2].

Рассмотрим происходящее более подробно. Вдыхаемый из воздуха кислород (O_2) посредством лёгочной системы поступает в деоксигенированную кровь в малом круге кровообращения. Затем сердечная система перекачивает обогащённую кислородом кровь из лёгочного круга в большой круг кровообращения, где через артериальное сосудистое дерево насыщенная кислородом кровь поступает в капилляры периферического кровообращения, в частности к работающим скелетным мышцам. Митохондрии скелетных мышц утилизируют полученный O_2 для аэробного клеточного энергетического метаболизма, обеспечивающего движение. Затем CO_2 , образованный путём как аэробного, так и анаэробного клеточного метаболизма, поступает от скелетных мышц обратно к сердцу через венозное кровообращение, откуда он выделяется лёгкими [3].

Оптимальная доставка кислорода к тканям зависит от целого набора биологических взаимодействий транспортной цепи O_2 (лёгочная альвеолярная диффузия, оксигенация крови, сердечный выброс, кислород-пропускная способность крови, доставка кислорода к работающим мышцам) [4]. Повышенное потребление кислорода работающими мышцами рассматривается в первую очередь как результат произведения частоты сердечных сокращений (ЧСС) на ударный объём, который может увеличиваться в 6 раз по сравнению с состоянием покоя. Кровь, циркулирующая в кровяном русле, перераспределяется от дисфункциональных тканей (таких как селезёнка, позвоночник и почки) к скелетным мышцам, что способствует большей доставке O_2 . Приток крови к лёгким увеличивается за счёт увеличения сердечного выброса и расширения лёгочных сосудов. Также происходит увеличение экстракции O_2 из крови по мере того как кровь наполняет мышцы, что приводит к увеличению артериовенозной разницы в поступлении кислорода (AVO_2 , arteriovenous oxygen difference) [2].

Минутная вентиляция лёгких (VE) у здоровых людей увеличивается пропорционально увеличению скорости упражнений. Во время вдоха только часть поступившего воздуха достигает альвеол, где в лёгких происходит газообмен. Воздух, оставшийся в дыхательных путях и не принимающий участия в обмене газов, носит название объёма мёртвого пространства (VD, dead-space ventilation). Расширение дыхательных путей во время физической нагрузки приводит к увеличению мёртвого пространства, однако за счёт увеличения дыхательного объёма удаётся сохранить нормальное вентиляционно-перфузионное соотношение, т. е. поддерживается адекватная альвеолярная вентиляция и, следовательно, газообмен.

Следует отметить, что вентиляционно-перфузионное соотношение может изменяться при различных патологиях. Например, при многих респираторных заболеваниях происходит повреждение здоровой лёгочной ткани, что приводит к увеличению мёртвого пространства; соответственно, снижается толерантность к физической нагрузке. Как было отмечено выше, увеличение вентиляции лёгких во время нагрузки должно сопровождаться увеличением кровотока и сердечного выброса соответственно. Однако одним из отличительных признаков хронической сердечной недостаточности является нарушение сердечного выброса в ответ на физическую нагрузку, в связи с чем вентиляция лёгких увеличивается непропорционально метаболическим потребностям для компенсации перфузионной недостаточности. Степень непропорционального увеличения вентиляции лёгких во время физической нагрузки напрямую связана с тяжестью заболевания и является важным прогностическим маркером [2].

КРНТ рассматривается как золотой стандарт неинвазивной оценки состояния кардиореспираторной системы и физической работоспособности. Данный метод может оценить пределы доставки и поглощения кислорода для ресинтеза АТФ.

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫХ НАГРУЗОЧНЫХ ТЕСТОВ

Во время выполнения КРНТ пациент либо имитирует езду на велосипеде (велозергометре), либо ходит по беговой дорожке (тредмил). Данные о вентиляции и дыхательном газообмене регистрируются с помощью лицевой маски или мундштука. Во время обследования пациент проходит тщательный мониторинг безопасности, включая регистрацию электрокардиограммы, измерение артериального давления и сатурации [5].

Тест начинается с регистрации данных в состоянии покоя (без нагрузки), далее следует лёгкая нагрузка, которая становится всё труднее, пока пациент не утомляется, не достигает $\geq 90\%$ его прогнозируемой максимальной частоты сердечных сокращений или испытывает какие-либо другие клинические показания для прекращения исследования, такие как аритмия, изменение арте-

риального давления или тяжёлые симптомы (одышка, стенокардия, предобморочное состояние) [4, 6].

Выбор протокола тестирования имеет важнейшее значение. Существует несколько протоколов, которые можно использовать как с велозергометром, так и с беговой дорожкой. Некоторые авторы выделяют следующую классификацию в зависимости от изменения скорости работы:

1. С постепенным увеличением (каждую минуту) или протокол упражнений с непрерывным линейным изменением. Эти почти одинаковые протоколы обычно применяются при работе на велозергометре.

2. Многоэтапный протокол упражнений, применяемый на беговой дорожке, т. е. протоколы Брюса или Нотона (изменения происходят каждые 3 мин).

3. Постоянная скорость работы на беговой дорожке или велозергометре (одна и та же скорость работы, обычно в течение 5–30 мин).

Хорошо известно, что статические измерения функции лёгких и сердца (такие как спирометрия и эхокардиография) не всегда хорошо соотносятся с динамическими показателями во время физической нагрузки. Также протоколы тестов с физической нагрузкой, в которых требования к энергии возрастают от этапа к этапу, как правило, имеют более слабую взаимосвязь между измеренным VO_2 и скоростью работы [7].

Выбранный протокол должен быть адаптирован к конкретному человеку. Средняя длительность выполнения физической нагрузки составляет от 8 до 12 мин; за этот период должно возникнуть утомление.

При использовании велозергометра обычно используют протоколы RAMP (raise, activate, mobilise and potentiate), предполагающие увеличение скорости работы с интервалом от 10 до 60 с, что позволяет точно оценить рабочую нагрузку. Наиболее важным аргументом в пользу велозергометра является линейность изменения нагрузки. Используя беговую дорожку, можно изменить наклон и скорость, но не саму нагрузку, так что линейное увеличение нагрузки почти невозможно. С другой стороны, беговые дорожки позволяют выполнять упражнения, которые более характерны для повседневной деятельности большинства людей, например ходьба, бег трусцой, и по этой причине часто хорошо переносятся большинством пациентов. Также упражнения на беговой дорожке задействуют мышцы верхней части тела из-за глобального характера совершаемых движений. Однако повышенное участие мышц верхней части туловища может способствовать возникновению двигательных артефактов в измерении артериального давления, оксиметрии, показателей вентиляции и газообмена [6]. Актуальным вопросом в пользу использования беговой дорожки является потенциально ограниченная способность и привычка ряда субъектов крутить педали. В то время как езда на велосипеде распространена в Европе и Восточной Азии, это не относится к Северной и Южной Америке, где действительно чаще всего используется беговая дорожка. Наконец, беговая дорожка легче выявляет аномалии сердца, зависящие от положения тела, такие как субаортальный

стеноз при обструкции выносящего тракта левого желудочка и митральную недостаточность при пролапсе митрального клапана [4].

Велоэргометры являются популярной альтернативой беговой дорожке в клинических условиях. Эти устройства физически меньше и обычно дешевле, чем большинство беговых дорожек. Упражнения на велотренажёре часто хорошо переносятся большинством людей, но могут быть трудными для тех, у кого нет опыта использования велотренажёра, или для людей с ортопедическими или сосудистыми ограничениями нижних конечностей. Велоэргометр часто считается более безопасным вариантом, чем беговая дорожка, для пациентов с проблемами равновесия или походки. Ещё одним достоинством является тот факт, что на велоэргометре пациент может прекратить езду на велосипеде, как только у него появятся какие-либо проблемы с подвижностью или он не сможет продолжить тест, тогда как те, кто тренируется на моторизованной беговой дорожке, должны сначала подать оператору сигнал о том, что они хотят остановиться, прежде чем лента замедлится и остановится [6].

Стоит помнить, что существует серьёзная проблема реализации нагрузочного тестирования испытуемым, так как один из этапов – это достижение пика нагрузки, что является физически тяжёлым для человека. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеют высокий риск возникновения и развития патологических состояний. В связи с этим КРНТ больных проводят только в медицинских учреждениях, имеющих в своём составе реанимационные отделения [5].

ФАЗЫ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕСТИРОВАНИЯ

Фаза проверки. На этапе проверки осуществляется подключение пациента ко всему оборудованию; таким образом, становится возможной визуализация выходных данных. Это даёт возможность убедиться в отсутствии проблем с программным или аппаратным обеспечением до проведения каких-либо измерений и в достоверности и правдоподобности регистрируемых параметров.

Фаза отдыха. Во время отдыха все параметры записываются без выполнения каких-либо упражнений. Это возможность определить, существуют ли какие-либо физиологические параметры покоя, которые могут влиять на выполнение упражнений (например, гипервентиляция покоя). Эта фаза обычно длится не менее 2 минут и до тех пор, пока не будет достигнут стабильный исходный уровень.

Фаза без нагрузки. На этом этапе теста пациент выполняет упражнение без нагрузки. Это позволяет проводить измерения упражнений с нагрузкой от истинной нулевой точки. Существует ограничение для беговой дорожки, так как при её использовании выполнение упражнения без нагрузки невозможно. Поэтому упражнения без нагрузки могут быть действительно выполнены только с использованием велоэргометра с электро-

магнитным торможением, который поможет пациентам поворачивать ноги при низких уровнях нагрузки. Обычно эта фаза длится не более 3 мин.

Фаза нагрузки. На этом этапе тестирования пациент выполняет упражнения с нагрузкой. Для беговой дорожки это приведёт к увеличению скорости и/или наклона. Для велоэргометра применяется увеличение сопротивления, необходимое для вращения педалей. В зависимости от выбранного протокола эта нагрузка может начинаться с низких уровней и увеличиваться через определённые промежутки времени (например, ступенчатые или линейные протоколы) или начинаться с более высоких уровней интенсивности и оставаться постоянной в течение того времени, которое пациент может продолжать упражнения (например, протоколы выносливости). Для велоэргометрии продолжительность этой фазы должна быть не менее 8 минут, чтобы гарантировать, что пациент не остановится из-за чрезмерной нагрузки и/или что важные фазы во время нагрузочного теста не будут пропущены.

Фаза восстановления. Во время фазы восстановления нагрузка снижается, и постоянно отслеживаются переменные, чтобы измерить способность пациента восстанавливаться после выполнения упражнений. Фаза восстановления может быть прекращена, например, когда VO_2 возвращается к 50 % от пиковых значений или частота сердечных сокращений находится в пределах 20 ударов в минуту от предварительных значений в состоянии покоя. Некоторые исследователи рекомендуют регистрировать данные восстановления, после чего данный этап используют для разминки, в течение которого пациент продолжает цикл с уменьшенной нагрузкой, чтобы сохранить приток крови к мышцам и удалить побочные продукты упражнений (например, накопление лактата), т. е. обеспечить венозный возврат и соответствующее восстановление мышц [6].

ИЗМЕРЯЕМЫЕ ПАРАМЕТРЫ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОГО НАГРУЗОЧНОГО ТЕСТА И ИХ ХАРАКТЕРИСТИКА

На всём протяжении кардиореспираторного нагрузочного тестирования производится регистрация и анализ газообмена при физической нагрузке, для этого используются специализированные маски или газоанализаторы. Современные системы измеряют вдыхаемый объём кислорода (VO_2), объём производимого углекислого газа (VCO_2) и выдыхаемого воздуха (VE) [8, 9]. Однако количество измеряемых параметров варьируется от цели исследования и состояния пациента.

VO_2 – это объём кислорода, извлечённый из воздуха, вдыхаемого во время вентиляции лёгких за определённый промежуток времени. Он является ключевым параметром, который воплощает в себе понимание как сердечной, так и лёгочной функции. Уравнение Фика (1) утверждает, что поглощение кислорода (VO_2) равно сердечному выбросу, умноженному на разницу в содержании кислорода в артериях и венах:

$$VO_2 = (SV \cdot HR) \cdot (C_aO_2 - C_vO_2) \quad (1),$$

где VO_2 – поглощение кислорода;

SV – ударный объём (stroke volume),

HR – частота сердечных сокращений (heart rate);

C_aO_2 – содержание кислорода в артериях (arterial oxygen content);

C_vO_2 – смешанное содержание кислорода в венах (venous oxygen content).

В норме во время упражнений с постоянным увеличением нагрузки VO_2 увеличивается экспоненциально до устойчивого состояния, соответствующего пиковым нагрузкам. Однако могут регистрироваться и аномальные изменения кривой VO_2 . Во-первых, это смещение вверх из-за более высокого спроса на потребление O_2 , как это бывает у пациентов с ожирением. Во-вторых, снижение активности окислительных ферментов в скелетных мышцах из-за хронической сердечной недостаточности или ухудшения состояния обуславливает относительно пологий наклон кривой. В-третьих, выравнивание $\Delta VO_2 / \Delta WR$ (соотношения между VO_2 и рабочей нагрузкой (work rate)), так называемая аномалия «хоккейной клюшки», представлена резким и внезапным прерыванием наклона, предвосхищающим ожидаемую пиковую интенсивность. Истощение энергетических запасов пациента приводит к внезапному прекращению потребления кислорода во время нагрузки, что часто встречается при диастолической или систолической дисфункции, ишемии миокарда, регургитации клапанов или состояний, при которых увеличение частоты сердечных сокращений, связанное с нагрузкой, притупляется бета-адреноблокаторами [10].

VO_{2max} отражает максимальную способность человека принимать, транспортировать и использовать кислород и определяет функциональную аэробную способность этого человека. VO_{2max} стал «золотым стандартом» измерения кардиореспираторной подготовленности. У здоровых людей VO_{2max} определяется как плато VO_2 , продемонстрированное анализом серии тестов с постоянной интенсивностью работы [11].

Пик VO_2 соответствует пиковым значениям потребления кислорода при максимальном усилии, выраженным в литрах кислорода в минуту или индексированным в миллилитрах кислорода на килограмм массы тела в минуту. Он описывает максимальное количество энергии, производимой аэробным метаболизмом. Данный параметр может быть использован в качестве универсального маркера, который может отражать тяжесть заболевания у пациентов с сердечной недостаточностью, лёгочной гипертензией, гипертрофической кардиомиопатией, хронической обструктивной болезнью лёгких и рестриктивной болезнью лёгких в дополнение к уровню физической подготовки [12]. VO_{2peak} может быть выражено в процентах от прогнозируемого пикового значения VO_2 . Выделяют установленные прогнозируемые пиковые изменения VO_2 в зависимости от возраста и пола; так, например, они ниже у пожилых людей и у женщин. Стоит отметить, что в большинстве случаев VO_{2peak} равен VO_{2max} у здоровых испытуемых.

Следующим важным показателем является анаэробный порог (AT, anaerobic threshold), используемый для оценки функциональных нарушений, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью. Во время начальной (аэробной) фазы тестирования VE увеличивается линейно с потребляемым объёмом кислорода (VO_2) и отражает количество CO_2 , которое аэробно вырабатывается в мышцах. Во время этой фазы уровень лактата в крови практически не изменяется, поскольку выработка молочной кислоты в мышцах минимальна. В то же время во второй половине тренировки потребность мышц в кислороде превышает доставку кислорода, так что метаболизм переключается с аэробного на анаэробный. Этот момент носит название вентиляционного порога (VT, ventilation threshold). Когда метаболизм становится в основном анаэробным, молочная кислота, образующаяся в этот момент, буферизуется анионами бикарбоната, что увеличивает уровень выдыхаемого углекислого газа. Избыток CO_2 , образующийся в процессе буферизации, добавляется к аэробно вырабатываемому CO_2 , вызывая усиленную вентиляцию лёгких на выдохе и усиливая ощущение одышки на более поздних стадиях тренировки. В результате соотношение выдыхаемого CO_2 к поглощению кислорода (пиковый коэффициент дыхательного обмена) увеличивается. Таким образом, значения пикового коэффициента дыхательного обмена выше 1,1 при физической нагрузке свидетельствуют о последовательной активации анаэробного метаболизма. Прерывание физической нагрузки при пиковом коэффициенте дыхательного обмена ниже 1,0 может выражать ограничение мышечного напряжения, возможно, скрывающее гемодинамические или вентиляционные нарушения.

Анаэробный порог обычно косвенно получают из данных VO_2 , VCO_2 и VE, однако он может быть получен напрямую, путём измерения уровня лактата в крови. У здоровых людей вентиляционный порог обычно находится между 40 и 60 % пикового VO_2 и ниже при сердечно-лёгочных заболеваниях.

Непереносимость физической нагрузки коррелирует с низким VO_{2max} . Согласно уравнению Фика (1), это может возникнуть из-за снижения максимальной частоты сердечных сокращений, максимального сердечного выброса (SV) или максимального C_aO_2 , или увеличения минимального C_vO_2 . Так, у пациентов с сердечной недостаточностью регистрируется заметное снижение SV на физическую нагрузку с меньшим снижением максимальной ЧСС и максимального артериального давления.

С другой стороны, заболевания лёгких, дисфункция скелетных мышц и анемия часто оказывают глубокое влияние на VO_{2max} , влияя на содержание кислорода в артериях или венах. Более того, у пациентов с хроническими респираторными расстройствами механическое ограничение вентиляции является ещё одной важной причиной ограничения физических нагрузок; у этих пациентов наблюдается несоответствие между сниженной вентиляционной способностью, проявляющейся неспособностью в достаточной степени увеличить минутную вентиляцию во время интенсивных физических на-

грузок. Таким образом, возникающий респираторный дискомфорт может ограничить физическую работоспособность до того, как наступит фактическое физиологическое ограничение.

Наклон VE/VCO_2 определяет эффективность вентиляции и измеряет количество выдыхаемого воздуха, необходимое для удаления одного литра углекислого газа. Наклон VE/VCO_2 обычно увеличивается с возрастом и изменяется из-за несоответствия вентиляции и перфузии вследствие заболеваний сердечно-лёгочной системы или расстройств обмена веществ. Следует отметить, что единственным параметром, способным предсказать прогноз для пациентов с диастолической сердечной недостаточностью, является тренд VE/VCO_2 (рис. 1) [13].

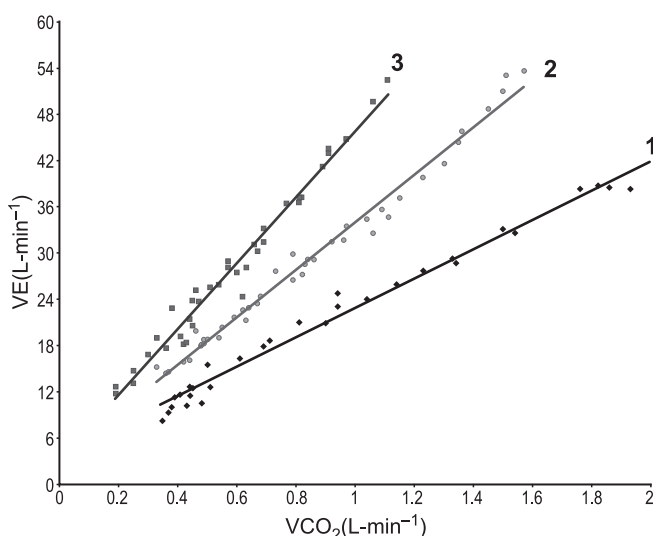


РИС. 1.

Наклон VE/VCO_2 во время постепенного увеличения нагрузки [13]: 1 – у здорового человека; 2 – у пациента с лёгкой сердечной недостаточностью; 3 – у пациента с умеренной сердечной недостаточностью

FIG. 1.

The VE/VCO_2 slope during RAMP incremental exercise [13]: 1 – in a healthy subject; 2 – in a patient with mild heart failure; 3 – in a patient with moderate heart failure ()

Парциальное давление выдыхаемого углекислого газа в конце выдоха (PCO_2 в конце выдоха) определяет состояние перфузии или, точнее, параметр несоответствия вентиляции/перфузии (несоответствие VE/Q). Он обратно коррелирует с сердечным выбросом, заметно снижаясь в условиях нарушения кровообращения, как это происходит при хронической сердечной недостаточности из-за более высокого несоответствия VE/Q . Однако PCO_2 в конце выдоха также может быть снижен при дыхательной дисфункции, при которой отмечается увеличение альвеолярного мёртвого пространства, например при эмфиземе лёгких или лёгочных паренхиматозных заболеваниях, независимо от степени нарушения функции сердца.

ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОГО НАГРУЗОЧНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Большинство тестов оценивают физиологию в состоянии покоя, тогда как многие симптомы возникают при физической нагрузке, а физическая активность является неотъемлемой частью здорового функционирования и качества жизни. КРНТ в настоящее время считается стандартом для выявления ограничений физических нагрузок и дифференциации их причин. Наиболее широкое применение кардиореспираторные тесты получили в области исследования сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Одышка является распространённым симптомом, сопровождающим многие хронические заболевания органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, а также сопутствует таким заболеваниям и состояниям, как рак и ожирение. Несмотря на большой перечень проводимых исследований (лабораторные анализы, визуализация грудной клетки, исследование лёгочной функции), не всегда удаётся выявить причину возникновения одышки и провести дифференциальную диагностику. Однако многие современные исследователи подчёркивают, что сердечно-лёгочное нагрузочное тестирование даёт уникальную возможность раскрыть этиологию, механизмы, лежащие в основе одышки, и их взаимодействие с широким спектром расстройств и является полезным клиническим исследованием [14–16].

В одном исследовании эффективности вентиляции во время физических упражнений при лёгочно-сосудистых заболеваниях было обследовано 59 пациентов с лёгочной артериальной гипертензией ($n = 34$), хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией ($n = 19$) и лёгочной веноокклюзионной болезнью ($n = 6$). Цель исследования состояла в том, чтобы проверить взаимосвязь между показателями газообмена, переносимостью физической нагрузки и маркерами тяжести заболевания у пациентов с заболеваниями лёгочных сосудов в зависимости от наличия гипоксемии в покое ($P_aCO_2 \leq 34$ мм рт. ст.) или нормагемии ($P_aCO_2 = 35–45$ мм рт. ст.). Для этого выполнялось кардиореспираторное нагрузочное тестирование на велоэргометре с отбором проб артериальной крови до исследования и на пике нагрузки. Заданное значение P_aCO_2 оценивали неинвазивно по наибольшему значению конечного PCO_2 (максимального $P_{ET}CO_2$, partial pressure of end-tidal CO_2), наблюдаемому между анаэробным порогом и точкой компенсации дыхания (RCP, respiratory compensation point), когда $PETCO_2$ остаётся постоянным.

Результаты данного исследования позволили сделать следующие выводы: у большинства пациентов наблюдалась гипоксемия в покое, при этом у них отмечалась худшая физическая работоспособность и выраженная гипоксемия при физической нагрузке. Максимальный $PETCO_2$ был самым сильным коррелятом между физической нагрузкой и снижением эффективности вентиляции лёгких в общей популяции и особенно у па-

циентов с гипоканией. Таким образом, пациенты с гипоканией в состоянии покоя имеют ухудшенную сердечную функцию и более серьёзные нарушения газообмена во время физической нагрузки [17].

Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) определяется как среднее давление в лёгочной артерии в состоянии покоя ≥ 25 мм рт. ст. ЛАГ вызывает множество осложнений, приводящих к нарушению функции правого желудочка, сердечной недостаточности, нарушению лёгочного газообмена, непереносимости физической нагрузки и одышке. Выполнение КРНТ у таких пациентов позволяет осуществлять диагностику, контроль лечения и прогнозирование [18]. Масштабное исследование более 700 пациентов с хронической одышкой при физической нагрузке с применением КРНТ выявило ЛАГ при физической нагрузке у 296 (41 %), а ЛАГ в покое – у 146 (20 %), однако только у 2 % участников лёгочная гипертензия была диагностирована ранее. Также была продемонстрирована связь ЛАГ с ухудшением функциональной способности и нарушением сократительного резерва правого желудочка [19].

В свою очередь, функциональное тестирование пациентов после тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА) с одышкой при физической нагрузке с помощью КРНТ является целью целого ряда исследований. Так, работа Т.М. Fernandes и соавт. демонстрирует, что в их популяции из 40 пациентов 65 % имели физиологические ограничения для физической нагрузки, проявляющиеся либо увеличением доли вентиляции мёртвого пространства (VD/V_T), снижением резерва ударного объёма (SV_r), либо обоими явлениями [20]. В то же время С. van Kan и соавт. сообщили о серии пациентов с лёгкой и тяжёлой хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией (ХТЭЛГ), за которыми в течение 18 мес. наблюдали, используя неинвазивную КРНТ. В данном исследовании проводилось наблюдение восстановления способности к физической нагрузке у пациентов после лёгочной эндоваскулярной операции. Был отмечен одинаковый уровень толерантности к физической нагрузке при лёгкой и тяжёлой ХТЭЛГ после проведения операции, при этом у 39 % исследуемых в обеих группах восстановления обнаружено не было. Эта подгруппа пациентов также имела значительно более низкие показатели качества жизни, показатели одышки и более короткие шестиминутные расстояния ходьбы [21]. В более раннем исследовании отмечалась лишь умеренная связь предоперационной гемодинамики при ХТЭЛГ с послеоперационной гемодинамикой и послеоперационной толерантностью к физической нагрузке [22].

Приведённые исследования указывают на необходимость детальной и расширенной роли КРНТ в лечении одышки после ТЭЛА, которая оценивает несколько различных аспектов сердечно-лёгочной работоспособности.

В другой публикации была рассмотрена возможность применения инвазивного кардиопульмонального тестирования у пациентов с предполагаемой хронической тромбоэмболией. Согласно предложенному протоколу, катетеризация правых отделов сердца выпол-

няется на столе, оборудованном специализированным велоэргометром, позволяющим выполнять упражнения в положении лёжа. В отличие от вертикального велоэргометра, который может повлиять на качество записи, запись в этом положении на спине подвержена меньшему шуму из-за движения пациента. Стоит отметить, что VO_{2max} , достигнутый в положении лёжа, ниже, чем VO_{2max} в вертикальном положении, однако у пациентов с предполагаемой хронической тромбоэмболией для диагностики достаточно даже субмаксимального значения [23].

Надо заметить диагностическую ценность метода при хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ). Хроническая обструктивная болезнь лёгких – истощающее заболевание, характеризующееся ограничением скорости воздушного потока, нарушением физической нагрузки, снижением функциональных возможностей и выраженной сопутствующей системной патологией, что осложняет течение заболевания. Критическое ограничение вдоха для увеличения дыхательного объёма во время физической нагрузки (которое может быть дополнительно осложнено наличием динамической гиперинфляции), нарушения транспорта кислорода и нарушения газообмена являются основными патофизиологическими механизмами непереносимости физической нагрузки у пациентов с ХОБЛ, и, таким образом, нагрузочные тесты традиционно используются для функциональной оценки этих пациентов. Кроме того, КРНТ предоставляет значительную прогностическую информацию и ценные данные для оценки реакции пациента на терапевтические средства и реабилитацию [24].

Вспышка нового тяжёлого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом (SARS-CoV-2), вызвала глобальную чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения. Несмотря на то, что коронавирусная инфекционная болезнь 2019 (COVID-19, coronavirus infectious disease 2019) представляет собой преимущественно пандемию острого респираторного заболевания, она приводит к полиорганному поражению, которое ухудшает сердечно-лёгочную функцию и снижает кардиореспираторную работоспособность. Помимо острых осложнений, медицинское сообщество также сосредоточило свои исследования на долгосрочных последствиях, которые могут быть вызваны COVID-19 [25]. Кардиореспираторное нагрузочное тестирование играет важную роль в клинической оценке выздоравливающих пациентов с COVID-19, а также в исследованиях, направленных на понимание долгосрочных последствий для здоровья инфекции SARS-CoV-2 [26]. Важность этого подчёркивает и опубликованное руководство Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE, National Institute for Health and Care Excellence) по длительному COVID, где КРНТ отмечается как основной компонент исследования [27].

Авторы одного из таких исследований отметили, что через 3 месяца после выписки примерно у 1/3 выживших после COVID-19 обнаруживаются функциональные ограничения. В данной работе осуществлялся трёх-

месячный контроль 200 пациентов, перенёвших коронавирусную инфекцию, в рамках которого было проведено КРНТ. В ходе выполнения тестирования причиной прерывания КРНТ были: истощение/усталость ног – у 93,0 % пациентов, одышка – у 5 %, аритмия, вызванная физической нагрузкой, – у 2,0 %. При этом у 99 пациентов $\%pVO_2$ ниже 85 %, что говорит о снижении толерантности к физической нагрузке. Стоит отметить, что у 1/3 (31 из 99) пациентов со сниженным $\%pVO_2$ это, вероятно, было связано с аномальной периферической экстракцией кислорода, связанной с некоторой степенью мышечного поражения. Интересно, что у 80 % пациентов наблюдался хотя бы один инвалидизирующий симптом, не связанный с $\%pVO_2$ или функциональной способностью (одышка, боли в груди, утомляемость и сердцебиение) [28].

Кроме того, другое пилотное исследование показало, что более четверти субъектов, выздоравливающих от COVID-19, имеют недостаточность вентиляции при физических нагрузках, связанную с более низким восстановлением частоты сердечных сокращений [29].

Схожие выводы наблюдаются и в другой работе. Особенностью данного исследования является применение инвазивного кардиопульмонального нагрузочного тестирования. Катетеризацию правых отделов сердца выполняли в положении лёжа с помощью катетера лёгочной артерии с пятью портами, введённого чрескожно под рентгеноскопическим и ультразвуковым контролем во внутреннюю яремную вену, и катетера лучевой артерии, одновременно помещённого в лучевую артерию. Пациентам было проведено инкрементное КРНТ с использованием вертикального велоэргометра с пошаговой оценкой газообмена наряду с непрерывным мониторингом электрокардиографии в 12 отведениях. По результатам исследования пациенты, выздоровевшие от COVID-19, демонстрировали заметно сниженную пиковую аэробную способность по сравнению с участниками контрольной группы. Стоит отметить, что снижение пикового VO_2 было связано с нарушением системной экстракции кислорода, несмотря на сохранённый пиковый сердечный индекс, т. е. произошло снижение периферического, а не центрального сердечного предела наряду с преувеличенной гипервентиляторной реакцией во время физической нагрузки [30].

Авторами другого исследования была поставлена задача проанализировать характеристики КРНТ, выполненной у лиц, перенёвших COVID-19, сравнив пациентов, у которых был синдром пост-COVID-19, с теми, у кого его не было. В данной работе пост-COVID-19-синдром определялся как одышка или утомляемость, сохраняющиеся в течение не менее 45 дней после появления симптомов. Всего в исследование было включено 200 пациентов, имеющих в анамнезе подтверждённый диагноз COVID-19. По результатам многоступенчатого анализа результатов у пациентов с пост-COVID-19-синдромом основной пик VO_2 был значительно ниже по сравнению с бессимптомными субъектами. Кроме того, пациенты с пост-COVID-19-синдромом чаще ощущали усталость и одышку во время КРНТ (52,7 % против 13,7 %)

и реже достигали анаэробного порога (50,9 % против 72,7 %) [31].

Острый патологический процесс может привести к остаточному поражению органов с долгосрочными последствиями [32]. Так, авторы другого исследования использовали сердечно-лёгочный нагрузочный тест для определения необъяснимой одышки у пациентов с постинсультными последствиями инфекции тяжёлого острого респираторного синдрома-коронавируса (PASC, *postacute sequelae of COVID-19*). Основные симптомы PASC включают сильную усталость, когнитивные трудности, неосвежающий сон и миалгии – все симптомы соответствуют диагнозу миалгического энцефаломиелита/синдрома хронической усталости (ME/CFS, *myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome*). Отчёт о данной работе содержит несколько интересных результатов. Почти у всех пациентов (88 %) наблюдалась переменность вентиляции, гипокания в покое и/или чрезмерный дыхательный ответ на нагрузку. У всей выборки со сниженным VO_2 наблюдались нарушения кровообращения при физических нагрузках. Наконец, большой процент (46 %) соответствовал критериям ME/CFS. Таким образом, авторы подчёркивают, что использование КРНТ может быть эффективным для объективного выявления аномалий, связанных с PASC [33].

Особую клиническую ценность КРНТ имеет при тщательной диагностике пациентов с астмой. Бронхиальная астма является распространённым респираторным заболеванием, сопровождающимся нарушением дыхания и приступами удушья, вызываемыми эмоциями, аллергенами или физической нагрузкой. Возможностями метода являются диагностика бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, оценка работоспособности и определение факторов, ограничивающих физическую нагрузку таких пациентов, а также оценка реакции на терапию путём исследования изменений показателей физической нагрузки до и после лечения [34].

Заслуживает внимания такая патология, как обструктивное апноэ сна (ОАС), зачастую связанная с ожирением. ОАС характеризуется множественными эпизодами апноэ и гипопноэ во время сна, связанными с частичным или полным перекрытием верхних дыхательных путей. Во время приступов остановки дыхания в крови падает концентрация кислорода (гипоксия) и растёт концентрация углекислого газа (гиперкапния), что приводит к возникновению респираторного ацидоза. Это состояние приводит к последующему снижению частоты дыхания и суточной вентиляции лёгких. В одном исследовании было обследовано 147 пациентов с ожирением от умеренной до тяжёлой степени с ОАС и без него. В настоящее время КРНТ не считается полезным инструментом обследования пациентов с подозрением на обструктивное апноэ сна. Тем не менее, результаты исследования говорят о высокой информативности КРНТ. Так, у пациентов с ожирением от умеренной до тяжёлой степени с ОАС отмечались сниженные аэробные способности и толерантность к физической нагрузке по сравнению с пациентами с ожирением от умеренной до тяжёлой степени без ОАС. Кроме того, у пациентов с ОАС во вре-

мя физической нагрузки наблюдалось снижение максимальной концентрации лактата и его замедленное выведение по сравнению с контрольной группой по возрасту и индексу массы тела, что может свидетельствовать о нарушении гликолитического метаболизма и сниженной толерантности к физической нагрузке [35].

Всё большую распространённость приобретает совместное применение КРНТ и эхокардиографии. Как отмечается в клинических исследованиях, данное объединение методов даёт возможность получения большего количества ценной информации при таких состояниях, как сердечная недостаточность, лёгочная гипертензия, клапанная болезнь сердца, кардиомиопатия и ишемическая болезнь сердца [13].

Определение переносимости физической нагрузки и максимального уровня потребления кислорода с помощью кардиореспираторного нагрузочного тестирования позволяет нам пересмотреть подходы к отбору пациентов для трансплантации сердца и уточнить критерии отбора пациентов для хирургического лечения [36].

Стоит выделить применение серийных кардиореспираторных тестов у пациентов с врождённым пороком сердца при долгосрочном наблюдении. Такие пациенты имеют сниженное потребление кислорода pVO_2 и сниженную эффективность вентиляции, на что указывает повышенная вентиляция до выхода углекислого газа или наклон VE/VCO_2 . Благодаря КРНТ возможно осуществлять оценку прогрессирования заболевания, оценку воздействия терапевтического вмешательства и оценку трансплантата, а также определить возможную физическую нагрузку [37].

Одним из наиболее распространённых наследственных моногенных заболеваний является серповидноклеточная анемия. При данном заболевании эритроциты содержат так называемый S-гемоглобин вместо нормального А-гемоглобина, что и делает их похожими на серпы. Традиционными спутниками данного заболевания являются хроническая кислородная недостаточность (гипоксия) и непереносимость физической нагрузки. Данный факт нашёл своё подтверждение в работе учёных из Огайо. Ими было показано, что пациенты с серповидноклеточной анемией быстрее переходят на анаэробный метаболизм и имеют худшую адаптационную реакцию на физическую нагрузку, в отличие от группы контроля. Также была отмечена возможность использования субмаксимального КРНТ для прогнозирования максимальной физической нагрузки [38].

Стоит обратить внимание на применение КРНТ за пределами прицельного изучения сердечно-лёгочных заболеваний.

Хроническая болезнь почек, особенно терминальная стадия заболевания, связана с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, чаще обусловленных атеросклерозом и гипертонией. Стоит отметить, что более половины смертей у этих пациентов связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями [39]. В поперечном исследовании кардиореспираторной выносливости приняло участие 30 пациентов, перенёвших перитониальный диализ (ПД), и 23 здоровых человека со-

ответствующего возраста. В рамках проведения КРНТ фиксированная рабочая нагрузка добавлялась каждую минуту до утомления, а дыхательные параметры регистрировались автоматическим газоанализатором с интервалами в 10 с.

В ходе анализа результатов было отмечено, что пиковое потребление кислорода ($16,39 \pm 0,83$ против $25,77 \pm 1,33$ мл/кг/мин; $p < 0,001$) и потребление кислорода на уровне анаэробного порога ($9,61 \pm 0,34$ против $14,55 \pm 0,64$ мл/кг/мин; $p < 0,001$) у пациентов, перенёвших ПД, были ниже, чем у здоровых лиц контрольной группы, и оба этих параметра коррелировали с индексом массы тела и размером левого предсердия. Также было отмечено снижение парциального давления углекислого газа в конце выдоха и эффективности потребления кислорода [40].

Необходимость оценки воздействия заболевания на лёгочную функцию, сердце и опорно-двигательный аппарат есть и у пациентов с саркоидозом. Саркоидоз – это мультисистемное, гранулематозное заболевание неизвестной этиологии с поражением лёгких в 90 % случаев. Стоит сказать, что проведённые ранее некоторые исследования доказали надёжность КРНТ в выявлении нарушений лёгочного газообмена на ранних стадиях болезни [24]. В одном из исследований, посвящённых изучению функциональной способности пациентов с саркоидозом на разных стадиях, была установлена связь параметров, измеряемых при кардиореспираторном тестировании с тяжестью заболевания. Так, VE/VCO_2 и АТ пропорционально увеличивались от первой стадии к четвёртой, что говорит об усиливающемся нарушении газообмена. В свою очередь, соотношение VO_2/HR , носящее название «кислородный пульс», значительно снижалось на поздних стадиях, что также может служить прогностическим фактором саркоидоза [40].

Стоит отметить ценность проведения КРНТ при беременности. КРНТ обладает потенциалом для оценки и выявления женщин, подверженных высокому риску развития множества состояний (например, гестационного сахарного диабета, преждевременных родов и сердечных приступов у матери) во время беременности, поэтому проведение единой оценки для раннего выявления может служить ориентиром в планах профилактики и лечения хронических заболеваний [41].

Во время беременности женщина может испытывать усиливающееся чувство одышки. До 70 % женщин сообщили об усилении ощущения респираторного дискомфорта при физической активности на протяжении всей беременности. Хотя частота дыхания не меняется, во время беременности наблюдается значительное увеличение дыхательного объёма, что коррелирует с увеличением минутной вентиляции лёгких по сравнению с небеременным состоянием. Эти вентиляционные приспособления обусловлены, по крайней мере частично, притоком гормонов прогестерона и эстрогена, которые влияют на центральный вентиляционный хеморефлекс, снижая порог содержания углекислого газа, что приводит к увеличению вентиляции лёгких. Увеличение хемочувствительности повышает соотно-

шение VE/VCO_2 (также известное как «вентиляционная эффективность»).

Приведённые изменения респираторных показателей указывают на важность создания стандарта проведения кардиореспираторного нагрузочного теста для работы с беременными, учитывающего физиологические изменения, происходящие в женском организме в этот период.

Примечательным является использование кардиопульмонального тестирования у пациентов с тяжёлым остеоартритом. В одном исследовании 15 пациентов с остеоартрозом, которым было назначено тотальное эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава, выполняли нагрузочное тестирование на велоэргометре, тредмиле, эллиптическом кросс-тренажёре и ручном эргометре. Целью исследования являлось перекрёстное сравнение четырёх видов упражнений. Результаты работы показали, что пик VO_2 был выше при применении методов, использующих поражённые остеоартрозом нижние конечности (беговая дорожка, кросс-тренажёр и велотренажёр) по сравнению с эргометрией рук, при которой использовалась только верхняя часть тела. В частности, пиковые значения VO_2 были примерно на 20–30 % ниже при использовании эргометрии рук по сравнению с тремя другими методами, несмотря на то, что это был единственный метод, который не увеличивал показатели боли при пиковой нагрузке. Анаэробный порог был примерно на 25–50 % ниже на ручном эргометре по сравнению с тремя другими методами. Эти результаты указывают на то, что, несмотря на наличие тяжёлого остеоартрита нижних конечностей, методы КРНТ, использующие эти суставы, могут обеспечить более репрезентативные пиковые значения VO_2 и анаэробного порога, чем эргометрия рук [42].

Хотелось бы отметить интересное ирландское исследование применения кардиореспираторного тестирования в хирургии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В ходе исследования было установлено, что пациенты, перенёсшие операции на желудочно-кишечном тракте, с более низкими значениями анаэробного порога и/или более низкой скоростью потребления кислорода имеют повышенный риск послеоперационной летальности. Однако выявляются и противоречивые данные, что даёт основания для проведения подобных исследований с целью установления верной корреляции [43].

Ещё одной возможностью применения кардиореспираторных нагрузочных тестирований является работа с пациентами с нервной анорексией. Нервная анорексия представляет собой расстройство, характеризующееся преднамеренным снижением веса, вызываемым и/или поддерживаемым самим пациентом. Для полноценного выздоровления такие пациенты нуждаются в нутритивной терапии и дозированной физической нагрузке. Однако руководства по лечению расстройств пищевого поведения не включают критерии интенсивности физических упражнений. Поэтому авторы статьи отмечают возможность использования кардиореспираторных тестов для оценки толерантности к физической нагрузке у данной группы пациентов и формирования безопас-

ных и обоснованных критериев интенсивности физических упражнений [44].

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся дисфункцией nigrostriарной дофаминергической системы и возникающими в результате двигательными симптомами, такими как брадикинезия, тремор и ригидность. Помимо двигательных симптомов, пациенты с БП также склонны к метаболическим и сердечно-сосудистым нарушениям либо в состоянии покоя, либо во время стрессовых событий, таких как физические нагрузки.

В ходе исследования, посвящённого оценке влияния тренировок на метаболические и сердечно-сосудистые реакции, для 15 больных БП были организованы тренировки с отягощениями, ещё 15 человек выступали в роли контрольной группы. Было установлено, что 12 недель тренировок с отягощениями улучшают силу мышц нижних конечностей, но не влияют на метаболические или сердечно-сосудистые реакции, полученные при субмаксимальной и максимальной интенсивности во время максимальных сердечно-лёгочных проб с нагрузкой у пациентов с болезнью Паркинсона без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [45].

Исходя из вышеизложенного видно, что применение кардиореспираторных нагрузочных тестов широко используется как в фундаментальных, так и в новейших исследованиях – от кардиологии и пульмонологии до неврологии и гематологии – и имеет большую прогностическую ценность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кардиореспираторное нагрузочное тестирование – это многоэтапное динамическое исследование, позволяющее объективно оценить реакции организма на нагрузку, а при наличии патологии – выявить патофизиологическую причину ограничения физической работоспособности.

В ходе проведения исследования осуществляется регистрация электрокардиограммы, измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений и большого перечня респираторных параметров, таких как вдыхаемый объём кислорода (VO_2), объём производства углекислого газа (VCO_2) и выдыхаемого воздуха. Все представленные показатели в совокупности позволяют получить полную картину работы сердечно-сосудистой, дыхательной и мышечной систем, а также особенности метаболического ответа организма в ответ на нагрузку, что имеет большое диагностическое и прогностическое значение.

Таким образом, получив своё развитие в XX веке в области спортивной медицины, КРНТ уверенно переходит в клиническую медицину, где с каждым годом доказывает свою пригодность и эффективность для изучения различных состояний, начиная от одышки и ишемической болезни сердца до ожирения и хронической почечной недостаточности.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Derek T. Cardiopulmonary exercise testing. *Methods Mol Biol.* 2018; 1735: 285-295. doi: 10.1007/978-1-4939-7614-0_18
2. Umapathi KK, Nguyen H. *Cardiopulmonary fitness*. StatPearls Publishing; 2024.
3. Andonian BJ, Hardy N, Bendelac A, Polys N, Kraus WE. Making cardiopulmonary exercise testing interpretable for clinicians. *Curr Sports Med Rep.* 2021; 20(10): 545-552. doi: 10.1249/JSR.0000000000000895
4. Triantafyllidi H, Birmipa D, Benas D, Trivilou P, Fambri A, Iliodromitis EK. Cardiopulmonary exercise testing: The ABC for the clinical cardiologist. *Cardiology.* 2022; 147(1): 62-71. doi: 10.1159/000520024
5. Красичков А.С., Мбазумутима Э., Шикама Ф., Нифонтов Е.М. Метод прогнозирования основных показателей кардиопульмонального нагрузочного тестирования для больных с хронической сердечной недостаточностью. *Известия высших учебных заведений России. Радиоэлектроника.* 2020; 23(1): 96-104. [Krasichkov AS, Mbazumutima E, Shikama F, Nifontov EM. A method for predicting the main indicators of cardiopulmonary stress testing for patients with chronic heart failure. *Journal of the Russian Universities. Radioelectronics.* 2020; 23(1): 96-104. (In Russ.)). doi: 10.32603/1993-8985-2020-23-1-96-104
6. Pritchard A, Burns P, Correia J, Jamieson P, Moxon P, Purvis J, et al. ARTP statement on cardiopulmonary exercise testing 2021. *BMJ Open Respir Res.* 2021; 8(1): e001121. doi: 10.1136/bmjresp-2021-001121
7. Smith EJ, Gartman EJ. The clinical utility of cardiopulmonary exercise testing. *Rhode Island Med J.* 2021; 104(7): 14-19.
8. Glaab T, Schmidt O, Fritsch J. Spiroergometrie kompakt – Physiologie, Durchführung und Auswertung. *Pneumologie.* 2020; 74(02): 88-102. doi: 10.1055/a-1069-0611
9. Semper H, Kühnelt P, Seipp P. Spiroergometrie – Schritt für Schritt. *Dtsch Med Wochenschr.* 2019; 144: 39-45. doi: 10.1055/a-0600-9233
10. Chaumont M, Forton K, Gillet A, Tcheutchoua Nzokou D, Lamotte M. How does the method used to measure the VE/VCO₂ slope affect its value? A cross-sectional and retrospective cohort study. *Healthcare (Basel).* 2023; 11(9): 1292. doi: 10.3390/healthcare11091292
11. Pella E, Boutou A, Boulmpou A, Papadopoulos CE, Paggianni A, Sarafidis P. Cardiopulmonary exercise testing in patients with end-stage kidney disease: Principles, methodology and clinical applications of the optimal tool for exercise tolerance evaluation. *Nephrol Dial Transplant.* 2022; 37(12): 2335-2350. doi: 10.1093/ndt/gfab150
12. Pella E, Boutou A, Theodorakopoulou MP, Sarafidis P. Assessment of exercise intolerance in patients with pre-dialysis CKD with cardiopulmonary function testing: Translation to everyday practice. *Am J Nephrol.* 2021; 52(4): 264-278. doi: 10.1159/000515384
13. Santoro C, Sorrentino R, Esposito R, Lembo M, Capone V, Rozza F, et al. Cardiopulmonary exercise testing and echocardiographic exam: An useful interaction. *Cardiovasc Ultrasound.* 2019; 17(1): 29. doi: 10.1186/s12947-019-0180-0
14. Berton DC, Mendes NBS, Olivo-Neto P, Benedetto IG, Gaz-zana MB. Pulmonology approach in the investigation of chronic unexplained dyspnea. *J Bras Pneumol.* 2021; 47(1): e20200406. doi: 10.36416/1806-3756/e20200406
15. Louvaris Z, Langer D, Gosselink R. Detailing the mechanisms of chronic dyspnea in patients during cardiopulmonary exercise testing. *J Bras Pneumol.* 2021; 47(1): e20210014. doi: 10.36416/1806-3756/e20210014
16. Neder JA, Berton DC, Nery LE, Tan WC, Bourbeau J, O'Donnell DE; Canadian Cohort of Obstructive Lung Disease (Can-COLD) Collaborative Research Group and the Canadian Respiratory Research Network (CRRN). A frame of reference for assessing the intensity of exertional dyspnoea during incremental cycle ergometry. *Eur Respir J.* 2020; 56(4): 2000191. doi: 10.1183/13993003.00191-2020
17. Weatherald J, Boucly A, Montani D, Jaïs X, Savale L, Humbert M, et al. Gas exchange and ventilatory efficiency during exercise in pulmonary vascular diseases. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2020; 56(9): 578-585. doi: 10.1016/j.arbres.2019.12.030
18. Sherman AE, Saggar R. Cardiopulmonary exercise testing in pulmonary arterial hypertension. *Heart Failure Clinics.* 2023; 19(1): 35-43. doi: 10.1016/j.hfc.2022.08.015
19. Ho JE, Zern EK, Lau ES, Wooster L, Bailey CS, Cunningham T, et al. Exercise pulmonary hypertension predicts clinical outcomes in patients with dyspnea on effort. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(1): 17-26. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.048
20. Fernandes TM, Alotaibi M, Strozza DM, Stringer WW, Porszasz J, Faulkner GG, et al. Dyspnea postpulmonary embolism from physiological dead space proportion and stroke volume defects during exercise. *Chest.* 2020; 157(4): 936-944. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.047
21. van Kan C, Tramper J, Bresser P, J Meijboom L, Symersky P, Winkelman JA, et al. Patients with CTEPH and mild hemodynamic severity of disease improve to a similar level of exercise capacity after pulmonary endarterectomy compared to patients with severe hemodynamic disease. *Pulm Circ.* 2024; 14(1): e12316. doi: 10.1002/pul2.12316
22. Ruigrok D, Meijboom LJ, Nossent EJ, Boonstra A, Braams NJ, van Wezenbeek J, et al. Persistent exercise intolerance after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2020; 55(6): 2000109. doi: 10.1183/13993003.00109-2020
23. McGuire WC, Alotaibi M, Morris TA, Kim NH, Fernandes TM. Chronic thromboembolic disease: Epidemiology, assessment with invasive cardiopulmonary exercise testing, and options for management. *Structural Heart.* 2021; 5(2): 120-127. doi: 10.1080/24748706.2020.1861397
24. Boutou AK, Zafeiridis A, Pitsiou G, Dipla K, Kioumis I, Stanopoulos I. Cardiopulmonary exercise testing in chronic obstructive pulmonary disease: An update on its clinical value and applications. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2020; 40(4): 197-206. doi: 10.1111/cpf.12627
25. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denneny EK, Hare SS, et al.; ARC Study Group. 'Long-COVID': A cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax.* 2021; 76(4): 396-398. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818

26. Mihalick VL, Canada JM, Arena R, Abbate A, Kirkman DL. Cardiopulmonary exercise testing during the COVID-19 pandemic. *Prog Cardiovasc Dis.* 2021; 67: 35-39. doi: 10.1016/j.pcad.2021.04.005
27. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(2): 129. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X
28. Clavario P, De Marzo V, Lotti R, Barbara C, Porcile A, Russo C, et al. Cardiopulmonary exercise testing in COVID-19 patients at 3 months follow-up. *Int J Cardiol.* 2021; 340: 113-118. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.07.033
29. Dorelli G, Braggio M, Gabbiani D, Busti F, Caminati M, Senna G, et al., on behalf of the Respicovid Study Investigators. Importance of cardiopulmonary exercise testing amongst subjects recovering from COVID-19. *Diagnostics (Basel).* 2021; 11(3): 507. doi: 10.3390/diagnostics11030507
30. Singh I, Joseph P, Heerdt PM, Cullinan M, Lutchmansingh DD, Gulati M, et al. Persistent exertional intolerance after COVID-19: Insights from invasive cardiopulmonary exercise testing. *Chest.* 2022; 161(1): 54-63. doi: 10.1016/j.chest.2021.08.010
31. Barbagelata L, Masson W, Iglesias D, Lillo E, Migone JF, Orazi ML, et al. Cardiopulmonary exercise testing in patients with post-COVID-19 syndrome. *Med Clin (Barc).* 2022; 159(1): 6-11. doi: 10.1016/j.medcli.2021.07.007
32. Zhao YM, Shang YM, Song WB, Li QQ, Xie H, Xu QF, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EclinicalMedicine.* 2020; 25: 100463. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100463
33. Mancini DM, Brunjes DL, Lala A, Trivieri MG, Contreras JP, Natelson BH. Use of cardiopulmonary stress testing for patients with unexplained dyspnea post-coronavirus disease. *JACC Heart Fail.* 2021; 9(12): 927-937. doi: 10.1016/j.jchf.2021.10.002
34. Boutou AK, Daniil Z, Pitsiou G, Papakosta D, Kioumis I, Stanopoulos I. Cardiopulmonary exercise testing in patients with asthma: What is its clinical value? *Respir Med.* 2020; 167: 105953. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105953
35. Vecchiato M, Neunhaeuserer D, Quinto G, Bettini S, Gasperetti A, Battista F, et al. Cardiopulmonary exercise testing in patients with moderate-severe obesity: A clinical evaluation tool for OSA? *Sleep Breath.* 2022; 26(3): 1115-1123. doi: 10.1007/s11325-021-02475-0
36. Троцюк Д.В., Медведев Д.С., Чиков А.Е., Зарипова З.А., Макаренко С.В. Возможности оценки функционального состояния организма и прогнозирования исхода оперативного лечения пациентов старших возрастных групп по данным кардиореспираторного нагрузочного тестирования. *Клиническая геронтология.* 2021; 27(3-4): 82-89. [Trotsyuk DV, Medvedev DS, Chikov AE, Zaripova ZA, Makarenko SV. Cardiopulmonary exercise testing for the assessment functional state and prediction surgical treatment outcome in older patients. *Clinical Gerontology.* 2021; 27(3-4): 82-89. (In Russ.)]. doi: 10.26347/1607-2499202103-04082-089
37. Constantine A, Barradas-Pires A, Dimopoulos K. Cardiopulmonary exercise testing in congenital heart disease: Towards serial testing as part of long-term follow-up. *Eur J Prev Cardiol.* 2022; 29(3): 510-512. doi: 10.1093/eurjpc/zwab144
38. Powell AW, Alsaied T, Niss O, Fleck RJ, Malik P, Quinn CT, et al. Abnormal submaximal cardiopulmonary exercise parameters predict impaired peak exercise performance in sickle cell anemia patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2019; 66(6): e27703. doi: 10.1002/pbc.27703
39. Wu X, Zhang Y, Wang F, Xiang J. Cardiopulmonary exercise testing to observe subclinical abnormalities in cardiopulmonary function in patients undergoing peritoneal dialysis. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2022; 42(4): 269-277. doi: 10.1111/cpf.12756
40. Kiani A, Eslaminejad A, Shafeipour M, Razavi F, Seyyedi SR, Sharif-Kashani B, et al. Spirometry, cardiopulmonary exercise testing and the six-minute walk test results in sarcoidosis patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2019; 36(3): 185-194. doi: 10.36141/svdl.v36i3.7663
41. Wowdzia JB, Davenport MH. Cardiopulmonary exercise testing during pregnancy. *Birth Defects Research.* 2020; 113(3): 248-264. doi: 10.1002/bdr2.1796
42. Roxburgh BH, Campbell HA, Cotter JD, Reymann U, Williams MJA, Gwynne-Jones D, et al. Cardiopulmonary exercise testing in severe osteoarthritis: A crossover comparison of four exercise modalities. *Anaesthesia.* 2021; 76(1): 72-81. doi: 10.1111/anae.15162
43. Sheill G, Reynolds S, O'Neill L, Mockler D, Reynolds JV, Hussey J, et al. Cardiopulmonary exercise testing in oesophagogastric surgery: A systematic review. *J Gastrointest Surg.* 2020; 24(11): 2667-2678. doi: 10.1007/s11605-020-04696-2
44. Yamashita M, Kawai K, Toda K, Aso C, Suematsu T, Yokoyama H, et al. Cardiopulmonary exercise testing for patients with anorexia nervosa: A case-control study. *Eat Weight Disord.* 2022; 27(8): 3553-3560. doi: 10.1007/s40519-022-01492-6
45. Kanegusuku H, Peçanha T, Silva-Batista C, Miyasato RS, Silva Júnior NDD, Mello MT, et al. Effects of resistance training on metabolic and cardiovascular responses to a maximal cardiopulmonary exercise test in Parkinson's disease. *Einstein (Sao Paulo).* 2021; 19: eAO5940. doi: 10.31744/einstein_journal/2021AO5940

Сведения об авторах

Кириянов Артем Борисович – ассистент кафедры биологии человека и биотехнических систем, ФГАУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: a.kiryanov@narfu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5594-6624>

Коженикова Ирина Сергеевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии человека и биотехнических систем, ФГАУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова»; старший научный сотрудник, заведующая лабораторией инновационных технологий, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова УрО РАН»; доцент кафедры гигиены и медицинской экологии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: i.s.kozhevnikova@narfu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7194-9465>

Фаркова Анна Андреевна – ассистент кафедры биологии человека и биотехнических систем, ФГАУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: a.farkova@narfu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6609-3292>

Аникина Наталья Юрьевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской и биологической физики, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: anikanatalja@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8115-0291>

Юрѳева Елизавета Владимировна – студентка кафедры биологии человека и биотехнических систем, ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: yureva.e.v@edu.narfu.ru, <https://orcid.org/0009-0004-7480-1924>

Амелина Арина Игоревна – студентка кафедры биологии человека и биотехнических систем, ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: amelina.a.i@edu.narfu.ru, <https://orcid.org/0009-0004-6321-3668>

Information about the authors

Artyom B. Kiryanov – Teaching Assistant at the Department of Human Biology and Biotechnical Systems, Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov, e-mail: a.kiryanov@narfu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5594-6624>

Irina S. Kozhevnikova – Cand. Sc. (Biol.), Associate Professor at the Department of Human Biology and Biotechnical Systems, Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov; Senior Research Officer, Head of the Laboratory of Innovative Technologies, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; Associate Professor at the Department of Hygiene and Medical Ecology, Northern State Medical University, e-mail: i.s.kozhevnikova@narfu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7194-9465>

Anna A. Farkova – Teaching Assistant at the Department of Human Biology and Biotechnical Systems, Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov, e-mail: a.farkova@narfu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6609-3292>

Natalya Yu. Anikina – Cand. Sc. (Biol.), Associate Professor at the Department of Medical and Biological Physics, Northern State Medical University, e-mail: anikinatalja@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8115-0291>

Elizaveta V. Yuryeva – Student at the Department of Human Biology and Biotechnical Systems, Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov, e-mail: yureva.e.v@edu.narfu.ru, <https://orcid.org/0009-0004-7480-1924>

Arina I. Amelina – Student at the Department of Human Biology and Biotechnical Systems, Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov, e-mail: amelina.a.i@edu.narfu.ru, <https://orcid.org/0009-0004-6321-3668>

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА ЛЕПТИНА С АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ И БИОХИМИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У ПОДРОСТКОВ С РАЗНЫМ СТАТУСОМ ВЕСА

Ершова О.А.,
Баирова Т.А.,
Самбялова А.Ю.,
Беляева Е.В.,
Синьков В.В.,
Бальжиева В.В.,
Рычкова Л.В.

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

Автор, ответственный за переписку:
Ершова Оксана Александровна,
e-mail: oksana111088@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Ген лептина (LEP) рассматривается как потенциальный ген-кандидат, детерминирующий энергетический обмен у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

Цель данного исследования. Поиск однонуклеотидных полиморфизмов (SNP, single nucleotide polymorphism) гена LEP и оценка их взаимосвязи с антропометрическими параметрами и биохимическими показателями у подростков с разным статусом веса в этнических группах русских и бурят.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие подростки двух этнических групп – европеоиды (на примере русских) и монголоиды (на примере бурят) – в возрасте 11–17 лет (средний возраст $14,8 \pm 0,45$ года) с разным статусом веса. Подросткам проведена оценка антропометрических параметров, определены биохимические показатели и уровень лептина в плазме крови, проведено секвенирование по методу Сэнгера фрагмента гена LEP, локализованного на участке 128253475–128255334 (1859 п. н.) данного гена.

Результаты. По результатам секвенирования фрагмента гена LEP идентифицировано 10 однонуклеотидных замен (rs28954118, rs3828942, rs759854910, rs199893150, rs7788818, rs144755411, rs917105894, chr7:128255051, chr7:128255092, chr7:128254681), две из которых (rs28954118, rs144755411) имели корреляционную связь с биохимическими показателями и антропометрическими параметрами. В группе русских подростков с избыточной массой тела и/или ожирением у носителей варианта AT rs28954118 значения триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), толщины кожной складки (ТКС) на животе и процентного содержания жира статистически значимо выше, чем у носителей генотипа AA. В контрольной группе подростков-бурят у носителей варианта CT rs144755411 параметры объёма талии, ТКС на бедре и соотношения объём талии/рост статистически значимо меньше по сравнению с носителями генотипа CC.

Заключение. Генотип AT rs28954118 был идентифицирован только в группе русских подростков с избыточной массой тела и/или ожирением, и при наличии данного варианта были зафиксированы статистически значимо высокие значения ТГ, ХС ЛПОНП, ТКС на животе и процентного содержания жира. Выявленные нами SNP не влияют на концентрацию лептина.

Ключевые слова: ген лептина, секвенирование, избыточная масса тела, ожирение, лептин, русские, буряты

Для цитирования: Ершова О.А., Баирова Т.А., Самбялова А.Ю., Беляева Е.В., Синьков В.В., Бальжиева В.В., Рычкова Л.В. Ассоциация полиморфных вариантов гена лептина с антропометрическими параметрами и биохимическими показателями у подростков с разным статусом веса. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 49-60. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.6

Статья поступила: 19.04.2024

Статья принята: 08.07.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

ASSOCIATION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF THE LEPTIN GENE WITH ANTHROPOMETRIC AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN ADOLESCENTS WITH DIFFERENT WEIGHT STATUS

Ershova O.A.,
Bairova T.A.,
Sambyalova A.Yu.,
Belyaeva E.V.,
Sinkov V.V.,
Balzhieva V.V.,
Rychkova L.V.

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

Corresponding author:
Oksana A. Ershova,
e-mail: oksana111088@mail.ru

ABSTRACT

The leptin gene (LEP) is considered as a potential candidate gene affecting metabolic disorders associated with predisposition to overweight and obesity.

The aim of the study. *To search for single nucleotide polymorphisms (SNP) of the leptin gene and to assess their relationship with anthropometric and biochemical parameters in Russian and Buryat adolescents with different weight status.*

Materials and methods. *The study included adolescents of two ethnic groups – Caucasoid (Russians) and Mongoloids (Buryats) – aged 11–17 years (mean age 14.8 ± 0.45 years) with different weight status. We assessed anthropometric parameters, determined biochemical parameters and leptin level in the blood plasma, and sequenced the leptin gene fragment localized in the 128253475–128255334 region (1859 bp) of this gene using the Sanger method.*

Results. *The sequencing of the leptin gene fragment identified 10 single nucleotide substitutions (rs28954118, rs3828942, rs759854910, rs199893150, rs7788818, rs144755411, rs917105894, chr7:128255051, chr7:128255092, chr7:128254681), two of them (rs28954118, rs144755411) had a correlation with biochemical and anthropometric parameters. In the group of Russian adolescents with overweight and/or obesity, the carriers of the AT variant of rs28954118 had statistically significantly higher levels of triglycerides (TG), very low density lipoprotein (VLDL) cholesterol, skin fold thickness on the abdomen and fat mass percentage compared with carriers of the AA genotype. In the control group of Buryat adolescents, the parameters of waist width, skin fold thickness on the hip and waist width/height ratio are statistically significantly lower in carriers of the CT variant of rs144755411 compared with carriers of the CC genotype.*

Conclusion. *AT genotype of rs28954118 was identified only in Russian adolescents with overweight and/or obesity, and was accompanied with statistically significantly high values of TG, VLDL cholesterol, skin fold thickness on the abdomen and fat mass percentage. The SNPs we identified do not affect the concentration of leptin.*

Key words: *leptin gene, sequencing, overweight, obesity, leptin, Russians, Buryats*

Received: 19.04.2024
Accepted: 08.07.2024
Published: 25.09.2024

For citation: Ershova O.A., Bairova T.A., Sambyalova A.Yu., Belyaeva E.V., Sinkov V.V., Balzhieva V.V., Rychkova L.V. Association of polymorphic variants of the leptin gene with anthropometric and biochemical parameters in adolescents with different weight status. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 49-60. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.6

ВВЕДЕНИЕ

Лептин – секреторный белок жировой ткани, выполняющий ключевую роль в регуляции физиологических процессов приёма пищи, гомеостаза глюкозы, а также поступления и потребления энергии. Лептин экспрессируется в адипоцитах белой жировой ткани. После этого он транспортируется в головной мозг, где стимулирует или подавляет высвобождение нескольких нейротрансмиттеров [1–3]. Как экспрессия лептина, так и его секреция тесно коррелируют с количеством жира в организме и размером адипоцитов [1, 4]. F. Lönnqvist и соавт. показали, что у пациентов с тяжёлым ожирением обнаружена сверхэкспрессия гена *LEP* как в подкожной, так и в сальниковой жировой ткани [5]. В разных популяциях мира было показано, что фенотипы ожирения у человека связаны с геном лептина [6–8]. Лептин оказывает своё влияние на процессы потребления и расхода энергии. Было показано, что редкие мутации в гене лептина вызывают его дефицит, который приводит к тяжёлому раннему ожирению [9]. Полиморфные варианты в гене *LEP*, изменяя функцию или экспрессию его белка, способствуют формированию ожирения. Так, например, в исследовании группы чернокожих подростков из Южной Африки показано, что носительство определённых вариантов однонуклеотидных полиморфизмов (SNP, single nucleotide polymorphism) (*rs10954174* и *rs6966536*) гена *LEP* связаны с увеличением индекса массы тела (ИМТ) [10]. В другом исследовании варианты *rs2167270* гена *LEP* были ассоциированы с пищевым поведением у русских подростков, предрасполагающим к развитию ожирения [11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск однонуклеотидных полиморфизмов гена лептина *LEP* и оценка их взаимосвязи с антропометрическими параметрами и биохимическими показателями у детей и подростков с разным статусом веса в этнических группах русских и бурят.

ТАБЛИЦА 1
ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Показатели	Контрольная группа (<i>n</i> = 19), Me [<i>Q</i> ₁ – <i>Q</i> ₃]		Группа с избыточным весом и/или ожирением (<i>n</i> = 29), Me [<i>Q</i> ₁ – <i>Q</i> ₃]	
	Русские (<i>n</i> = 7)	Буряты (<i>n</i> = 12)	Русские (<i>n</i> = 14)	Буряты (<i>n</i> = 15)
Пол: м/д	3/4	6/6	3/11	6/9
Возраст, лет	16 [14,5–17]	14,5 [12,75–16]	15 [14–16]	13 [12–14,5]
ИМТ, кг/м ²	20,2 [19,415–20,725]*	19,45 [18,4–20,5]**	30,1 [28,5–34,9]*	29,6 [27,7–31,3]**
SDS ИМТ	–0,11 [–0,49–0,545]*	0,015 [–0,28–0,475]**	2,9 [2,57–3,08]*	2,29 [2,24–2,525]**

Примечание. * – показатели статистически значимо различаются при сравнении русских подростков основной и контрольной групп; ** – показатели статистически значимо различаются при сравнении подростков-бурят основной и контрольной групп.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе диспансерного осмотра детей и подростков в возрасте 11–17 лет, проведённого на территории Республики Бурятия и Иркутской области в 2015–2017 гг., для данного исследования отобрали 48 подростков русских и бурят с разным статусом веса.

Критерии включения в группу исследования:

1. Возраст 11–17 лет 11 месяцев 29 дней.
2. Национальная принадлежность – русские (европеоиды) и буряты (монголоиды).
3. Наличие информированного добровольного согласия родителей/законных представителей подростков или самих подростков старше 14 лет на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Задержка физического развития.
2. Наличие острых и хронических заболеваний.
3. Вторичный генез ожирения: гипоталамическое, ожирение при нейроэндокринных заболеваниях, ожирение, вызванное длительным приёмом глюкокортикоидов, антидепрессантов и других препаратов; моногенное или синдромальное ожирение.

Далее группа исследования была разделена на следующие группы: контрольную – с нормальной массой тела (SDS ИМТ < 1) и основную – с избыточной массой тела и/или ожирением (SDS ИМТ > 1); каждая группа в зависимости от этнической принадлежности подростков была разделена на русских и бурят (табл. 1).

Сравниваемые группы (основная и контрольная) сопоставимы по полу ($\chi^2 = 1,3067$; d. f. = 1; $p = 0,253$) и возрасту ($W = 335$; $p = 0,2078$) и имеют статистически значимые отличия по антропометрическим показателям: ИМТ ($W = 0$; $p < 0,001$) и SDS ИМТ ($W = 0$; $p < 0,001$).

В работе с подростками соблюдали этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., с изменениями, внесёнными на 64-й Генеральной Ассамблее Всемирной медицинской ассоциации (Бразилия) в 2013 г.), и в соответствии с п. 5 ст. 24 «Права несовершеннолетних» Основ законодательства Российской Федерации

TABLE 1
CHARACTERISTICS OF THE STUDIED GROUPS OF CHILDREN AND ADOLESCENTS

об охране здоровья граждан от 22.07.1993 № 5487-1 (с изменениями от 20.12.1999). Все участники имеют информированное согласие родителей (если возраст обследуемого меньше 14 лет) или информированное согласие обследуемого (если возраст обследуемого 14 лет и старше).

Программа клинического обследования включала: регистрацию социально-демографических данных (национальную принадлежность определяли путём опроса обследуемых о национальности родственников 1–3-й степени родства); измерение антропометрических данных (рост, масса тела, окружность талии и др.); биохимический анализ крови с определением общего холестерина (ХС), триглицеридов, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП).

Методика проведения антропометрических измерений, таких как линейный рост (м), масса тела (МТ; кг), объём талии (ОТ; см), толщина кожных складок (ТСК) в разных локациях, ИМТ (кг/м²), более подробно представлена в нашей ранней публикации [12]. Вычисление процентного содержания жира в организме (RFM, relative fat mass) для подростков от 15 до 17 лет проводили по формуле: $64 - (20 \times \text{рост/окружность талии}) + (12 \times \text{пол})$; для детей и подростков в возрасте от 11 до 14 лет по формуле: $74 - (22 \times \text{рост/окружность талии}) + (5 \times \text{пол})$. В использованных уравнениях пол равен 0 для мальчиков и 1 для девочек [13].

Для биохимического анализа образец крови брали натошак путём пункции локтевой вены в пробирки-вакутейнеры без наполнителей. Для проведения молекулярно-генетического исследования кровь забирали в пробирки с КЗ-ЭДТА. Определение уровня триглицеридов (ТГ; ммоль/л), общего холестерина (ОХС; ммоль/л) и его фракций (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП; ммоль/л) проводили на полуавтоматическом биохимическом анализаторе BTS-350 (BioSystems, Испания) с реактивами BioSystems (Испания). Концентрации лептина (нг/мл) в сыворотке крови определяли иммуноферментным анализом, наборами LEPTIN ELISA kit (DBC, Канада), детектирование результатов проводили на микропланшетном фотометре MultiSkan ELX 808 (Biotek, США).

Геномную ДНК выделяли из образцов цельной крови (200 мкл) сорбентным методом наборами «ДНК сорб-В» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия) в соответствии с протоколом и рекомендациями производителя. Праймеры для гена *LEP* подобраны с помощью онлайн-инструмента Primer-BLAST [14]. Подробная информация о праймерах приведена в таблице 2. Олигонуклеотиды синтезированы в ЗАО «Евроген» (Россия). Для каждой пары праймеров проводили подбор оптимальных условий амплификации; данный фрагмент работы более подробно представлен в нашей ранней публикации [15]. Для подготовки образцов к секвенированию использовали набор BigDye™ Terminator v. 3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific, США), с которым работали по протоколу производителя набора реагентов. Прямое секвенирование по Сэнгеру проводили на генетическом анализаторе «НАНОФОР 05» (ООО «Синтол», Россия). Данные о последовательности оценивали с помощью программы Unipro UGENE (Россия). Все считанные последовательности были выровнены на эталонную из базы данных Национального центра биотехнологической информации (NCBI, National Center for Biotechnology Information) – NG_007450.1. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Иркутск).

Статистические методы

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы RStudio (v. 4.2.3; 2023-03-15 ucrt). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы и 1-го и 3-го квартилей (Me [Q1–Q3]). Для оценки различий между независимыми группами по количественным переменным использовали критерий Манна – Уитни (W). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Проведение данного исследования одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол заседания № 6 от 02.12.2015).

ТАБЛИЦА 2
ХАРАКТЕРИСТИКА ОЛИГОНУКЛЕОТИДОВ

Название	Праймер	Положение на хромосоме	Длина фрагмента, п. н.
s14_L	CCAGACACTGGCAGTCTACC	128254487	867
s14_R	AAACTGCACTCCAGGGAGAC	128255334	
s15_L	GGAAAAGCTGACTGGGAGGG	128253988	880
s15_R	TGGATAAGGGGTGTCCATGC	128254848	
s16_L	AGCCTTGTTTTTCATCATCTGGA	128253475	891
s16_R	TGGGAGGAATCGCTCTCAGA	128254346	

TABLE 2
CHARACTERISTICS OF OLIGONUCLEOTIDES

РЕЗУЛЬТАТЫ

Подросткам основной и контрольной группы проведено измерение антропометрических параметров, биохимических показателей крови, определение уров-

ня лептина, сравнительная оценка которых представлена в таблице 3.

При сравнении общих характеристик контрольной группы с основной группой не наблюдалось статистически значимых различий по полу, возрасту, уровням ТГ,

ТАБЛИЦА 3
ЗНАЧЕНИЯ НЕКОТОРЫХ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ПОДРОСТКОВ

Показатели	Контрольная группа (n = 19), Me [Q ₁ –Q ₃]		Группа с избыточным весом и ожирением (n = 29), Me [Q ₁ –Q ₃]		p
	Русские (n = 7)	Буряты (n = 12)	Русские (n = 14)	Буряты (n = 15)	
	1	2	3	4	
Рост, см	168,7 [162,0–186,4]	158 [155,5–168,0]	160,15 [156–162,5]	156,0 [150–162]	p _{1–3} = 0,021 p _{2–4} = 0,164
Вес, кг	61,0 [53,0–70,0]	50,5 [46,0–56,25]	74,80 [72,0–90,4]	72,0 [63,0–84,0]	p _{1–3} = 0,004 p _{2–4} = 0,000
RFM	13,40 [6,70–17,00]	13,65 [9,85–18,33]	25,45 [17,29–35,70]	29,84 [26,69–31,10]	p _{1–3} = 0,012 p _{2–4} = 0,000
Лептин, нг/мл	9,00 [3,40–47,20]	4,70 [0,45–28,60]	70,15 [23,6–91,9]	26,90 [13,30–60,70]	p _{1–3} = 0,010 p _{2–4} = 0,012
ТГ, ммоль/л	0,90 [0,75–1,80]	1,10 [1,00–1,35]	1,29 [0,83–2,06]	1,20 [0,90–1,60]	p _{1–3} = 0,456 p _{2–4} = 0,903
ОХС, ммоль/л	3,8 [3,20–4,22]	3,45 [2,95–3,95]	4,39 [3,78–4,76]	3,50 [3,10–4,20]	p _{1–3} = 0,079 p _{2–4} = 0,696
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,38 [1,20–1,40]	1,40 [1,20–1,60]	1,31 [1,20–1,50]	1,20 [0,90–1,40]	p _{1–3} = 0,765 p _{2–4} = 0,045
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,30 [0,80–2,03]	0,90 [0,65–1,15]	2,80 [1,90–3,50]	1,69 [1,55–2,36]	p _{1–3} = 0,006 p _{2–4} = 0,000
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,38 [0,10–0,59]	0,50 [0,45–0,61]	0,30 [0,18–0,82]	0,54 [0,41–0,73]	p _{1–3} = 0,390 p _{2–4} = 0,980

TABLE 3
SOME ANTHROPOMETRIC AND BIOCHEMICAL PARAMETERS OF THE STUDIED GROUPS OF ADOLESCENTS

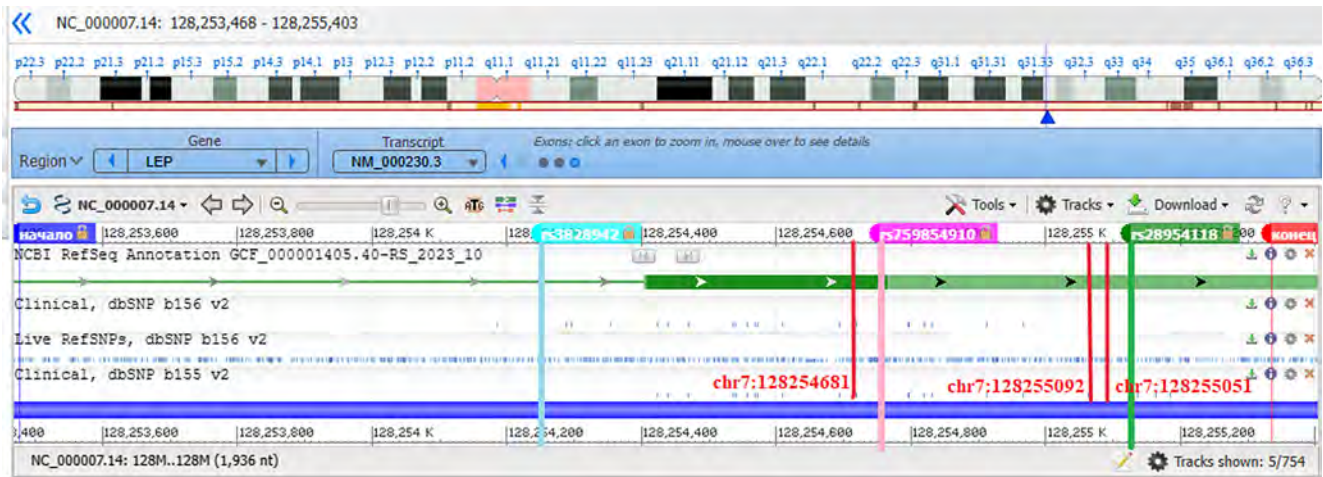


РИС. 1.
Скриншот базы данных NCBI (дата обращения – апрель 2024 г.): фрагмент гена LEP, секвенированного в данном исследовании, с указанием SNP (цветные маркеры), зарегистрированных в публичном архиве ClinVar (архив данных взаимосвязи между вариациями SNP и фенотипами у человека), и SNP, не зарегистрированных в NCBI (красный маркер)

FIG. 1.
NCBI database screenshot (accessed in April 2024): a fragment of the LEP gene sequenced in this study indicating SNPs (colored markers) registered in the ClinVar archive and SNPs not registered in GenBank (red marker)

ХС, ХС ЛПОНП. Однако наблюдались значительные статистические различия в таких показателях, как вес, ИМТ, SDS ИМТ, процентное содержание жира, уровень лептина, ХС ЛПНП, в обеих этнических группах.

Проведено секвенирование участка 128253475–128255334 (1859 п. н.) гена *LEP*. Согласно базе данных NCBI (дата обращения – апрель 2024 г.), на указанном фрагменте гена *LEP* зарегистрировано 29 клинически значимых однонуклеотидных замен (SNP) (рис. 1).

По результатам секвенирования по Сэнгеру идентифицировано 10 SNP, из которых 7 зарегистрированы и 3 – не зарегистрированы в GenBank (на рисунке 1 обозначены красным маркером). Частотные характеристики идентифицированных SNP приведены в таблице 4.

Проведена оценка вклада выявленных SNP гена *LEP* в вариативность антропометрических показателей, концентрации лептина и биохимических параметров у подростков с разным статусом веса. Однонуклеотидные замены в гене *LEP* rs759854910, rs199893150, rs7788818, rs917105894 обнаружены у единичных респондентов, поэтому для них не проводилась оценка корреляционных связей с антропометрическими, биохимическими показателями и с концентрацией лептина. Для трёх других идентифицированных нами SNP –

rs28954118, rs144755411 и rs3828942 – проведён корреляционный анализ: rs28954118 и rs144755411 имели и rs3828942 не имел корреляционную связь с биохимическими показателями и антропометрическими параметрами.

rs28954118 (g.18852A>T). Гетерозиготный генотип rs28954118 встречается только в группе русских подростков с избыточной массой тела и/или ожирением. Частота встречаемости альтернативного аллеля *T* в данной выборке составила 0,107. Выявлена корреляция данного SNP с антропометрическими параметрами RFM и ТКС на животе (складка возле пупка как маркер абдоминального ожирения) и с биохимическими показателями – ТГ и ХС ЛПОНП. Так, у носителей варианта *AT* в основной группе русских подростков медианы концентрации ТГ (2,9 [2,35–3,2] ммоль/л) и ЛПОНП (1,31 [1,06–1,45] ммоль/л) оказались статистически значимо выше ($p = 0,02678$ и $p = 0,01566$ соответственно), чем у носителей генотипа *AA* (0,9 [0,75–1,61] и 0,2 [0,15–0,41] ммоль/л соответственно). Кроме этого, у носителей варианта *AT* значения RFM (34,3 [32,2–36,4] %) и ТКС на животе (5 [3,75–5,15] см) статистически значимо выше ($p = 0,0393$ и $p = 0,043$ соответственно), чем у носителей генотипа *AA* (17,1 [12,5–22,7] % и 1,85 [0,9–2,4] см соответственно; рис. 2).

ТАБЛИЦА 4

ЧАСТОТА АЛЬТЕРНАТИВНОГО АЛЛЕЛЯ ВЫЯВЛЕННЫХ SNP ГЕНА *LEP* В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

TABLE 4

FREQUENCY OF THE ALTERNATIVE ALLELE OF IDENTIFIED SNPS OF THE *LEP* GENE IN THE STUDIED GROUPS

Идентификатор db SNP; изменения нуклеотидов	Альтернативный аллель	Контрольная группа (n = 19)		Группа с избыточным весом и ожирением (n = 29)	
		Русские (n = 7)	Буряты (n = 12)	Русские (n = 14)	Буряты (n = 15)
rs28954118* g.18852A>T	T	–	–	0,107	–
rs3828942* g.17975G>A	A	0,5	0,667	0,429	0,767
rs759854910* g.18478G>C	C	–	–	–	0,033
rs199893150 g.18683C>T	T	–	0,042	–	–
rs7788818 g.17554A>G	G	1	1	0,893	0,9
rs144755411 g.17737C>T	T	–	0,167	–	–
rs917105894 g.17282G>T	T	–	0,042	–	–
chr7:128255051 G>C	C	–	–	0,036	–
chr7:128255092 G>C	C	–	–	0,036	–
chr7:128254681 C>G	G	–	–	–	0,033

rs144755411 (g.17737C>T). Гетерозиготный генотип *CT* rs144755411 встречается только в группе подростков-бурят с нормальной массой тела. Частота встречаемости альтернативного аллеля *T* в изучаемой выборке составила 0,182. Корреляционная матри-

ца биохимических и антропометрических параметров с rs144755411 показывает положительную корреляцию с объёмом талии, ТКС на бедре (складка середины бедра сзади) и соотношением ОТ/рост. У носителей варианта *CT* rs144755411 в группе подростков бурят с нор-

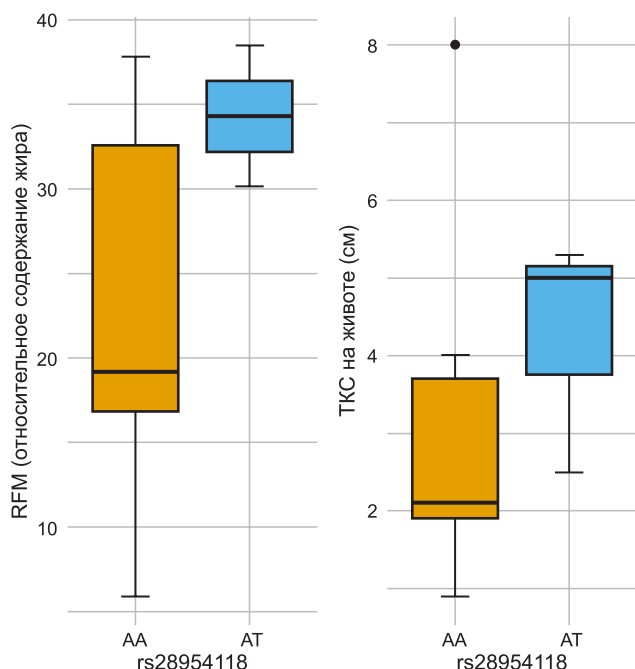


РИС. 2.

Относительное содержание жира, ТКС на животе, ТГ и ХС ЛПОНП в группе русских подростков с избыточной массой тела и/или ожирением у носителей разных вариантов генотипов rs28954118 гена *LEP*

FIG. 2.

Relative fat mass, skin fold thickness on the abdomen, triglycerides and very low density lipoprotein cholesterol in the group of Russian adolescents with overweight and/or obesity among carriers of different variants of the rs28954118 genotypes of the *LEP* gene

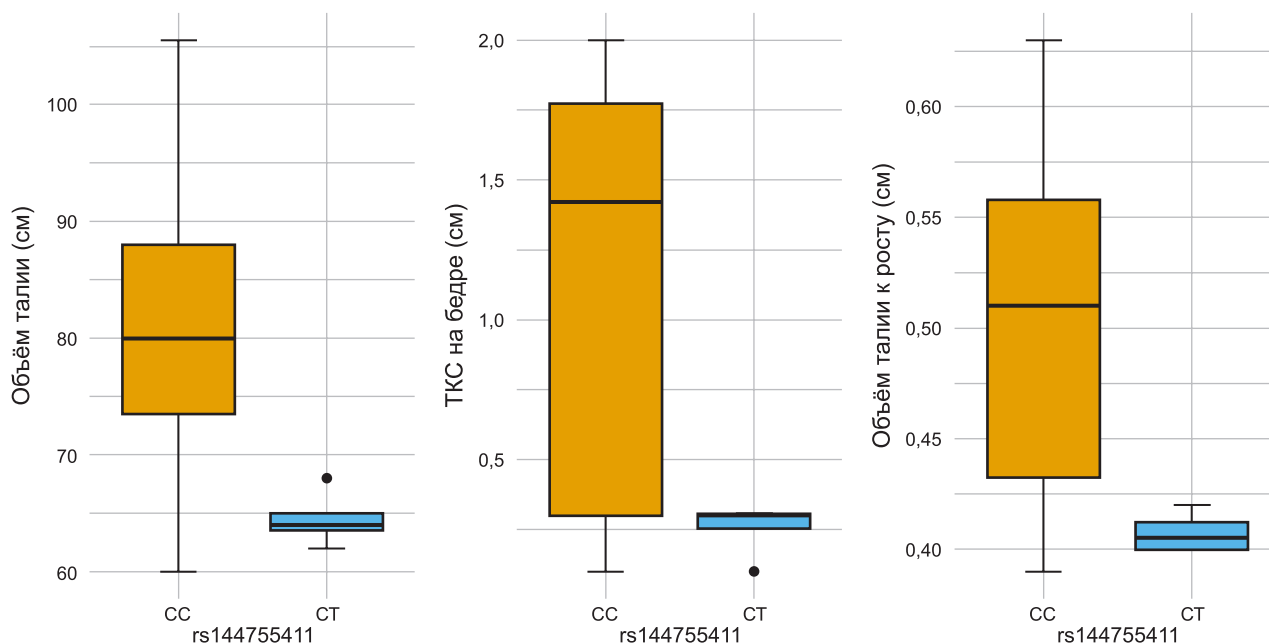


РИС. 3.

Объём талии, ТКС на бедре и соотношение ОТ/рост в группе подростков-бурят с нормальной массой тела у носителей разных вариантов генотипов rs144755411 гена *LEP*

FIG. 3.

Waist width, skin fold thickness on the hip and waist width/height ratio in the group of Buryat adolescents with normal body weight among carriers of different variants of the rs144755411 genotypes of the *LEP* gene

мальной массой тела медианы антропометрических показателей (ОТ – 64 [63,5–65] см; ТКС на бедре – 0,3 [0,25–0,3] см; ОТ/рост – 0,405 [0,4–0,412]) оказались статистически значимо меньше ($p = 0,02722$, $p = 0,043$ и $p = 0,045$ соответственно), чем у носителей генотипа CC (ОТ – 80 [73,5–90,2] см; ТКС на бедре – 1,5 [0,3–2] см; ОТ/рост – 0,53 [0,432–0,58]; рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Три SNP, идентифицированные нами в группах исследования, находятся в базе данных взаимосвязи между вариациями SNP и фенотипами у человека (ClinVar):

1. rs759854910 – NM_000230.3 (LEP): c.496G>C приводит к аминокислотной замене p.Gly166Arg. В настоящее время клиническая значимость этого варианта не ясна из-за отсутствия убедительных функциональных и генетических доказательств (на рисунке 1 SNP выделена розовым маркером). Частота встречаемости альтернативного аллеля C, представленная в NCBI (дата обращения – апрель 2024 г.), в мировой популяции составляет 0,00005, в европейской популяции – 0,00007, в популяции азиатов – 0,000. В нашем исследовании данная замена была обнаружена в гетерозиготном варианте только у одного человека из основной группы подростков-бурят с высоким ИМТ (30,1 кг/м²), SDS ИМТ = 2,23 и уровнем лептина 35,5 нг/мл.

2. rs28954118 (NM_000230.3 (LEP): c.*366A>T). Для данного полиморфизма альтернативный аллель T имеет неопределённую значимость в развитии ожирения вследствие врождённого дефицита лептина и моногенного несиндромного ожирения (на рисунке 1 SNP выделена зелёным маркером). Частота встречаемости альтернативного аллеля T, представленная в NCBI (дата обращения – апрель 2024 г.), в мировой популяции составляет 0,02299, в европейской популяции – 0,02800, в популяции азиатов – 0,000. В нашем исследовании частота встречаемости альтернативного аллеля T составила 0,107. Гетерозиготный вариант rs28954118 в нашем исследовании обнаружен у трёх мальчиков из группы русских с избыточной массой тела и/или ожирением, у одного из них был зарегистрирован высокий уровень лептина – 66,1 нг/мл. На рисунке 4 представлен фрагмент хроматограммы нуклеотидной последовательности гена LEP на участке, в котором находится rs28954118 (A>T). Среди 4 из 14 подростков из основной группы русских у 3 выявлена однонуклеотидная замена A>T в гетерозиготном варианте, у 1 обнаружен референтный аллель в гомозиготном варианте.

3. rs3828942 (NM_000230.3 (LEP): c.145-152G>A). Альтернативный аллель A определён как доброкачественный, однако перечень заболеваний, ассоциированных с данным полиморфизмом, не представлен (на рисунке 1 SNP выделен голубым маркером – данные из ClinVar; дата обращения – апрель 2024 г.). Ча-

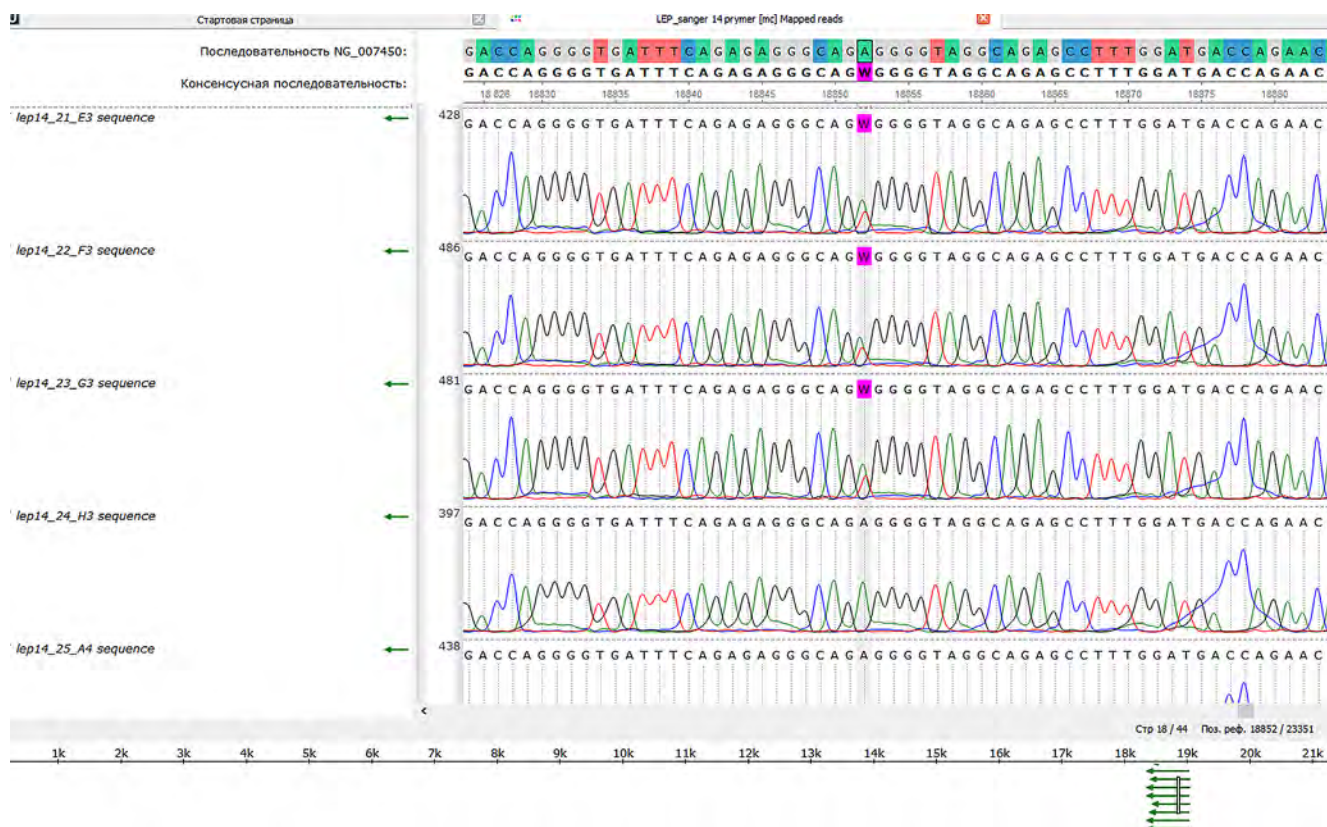


РИС. 4.
Часть хроматограммы нуклеотидной последовательности гена LEP на участке, в котором находится rs28954118 (A>T)

FIG. 4.
Fragment of the chromatogram of the nucleotide sequence of the LEP gene at the site where rs28954118 (A>T) is located

стота встречаемости альтернативного аллеля *A*, представленная в NCBI (дата обращения – апрель 2024 г.), в мировой популяции составляет 0,40956, в европейской популяции – 0,43726, в популяции азиатов – 0,758. Аллель *A* rs3828942 в нашем исследовании был идентифицирован во всех группах. По данным нашего исследования, частота аллеля *A* составила в контрольной группе 0,5 и 0,667 у русских и бурят соответственно, в основной группе – 0,429 и 0,767 у русских и бурят соответственно. В группе русских подростков с избыточной массой тела и/или ожирением зарегистрировано 6 гетерозиготных носителей и 3 гомозиготных. В группе бурят с избыточной массой тела и/или ожирением выявлено 5 гетерозиготных носителей и 9 гомозиготных. По данным литературы, в исследовании, проведённом среди европейских подростков, показана ассоциация rs3828942 гена *LEP* с ИМТ: аллель *G* связан с более высоким индексом жировой массы у подростков, у которых при рождении был более низкий ponderальный индекс [16]. И напротив, исследования P.S.V. Salerno и соавт. не продемонстрировали ассоциаций вариантов rs3828942 с ИМТ в общей выборке молодых людей, проживающих в Бразилии. Они обнаружили, что у женщин, несущих альтернативный аллель *A* rs3828942 гена *LEP*, выявлен более высокий риск развития генерализованного тревожного расстройства [17]. По результатам нашего исследования не обнаружено ассоциации rs3828942 с антропометрическими, биохимическими показателями и с концентрацией лептина.

Кроме трёх SNP, описанных выше, нами выявлено 4 SNP, зарегистрированных в NCBI, но не представленных в ClinVar.

Для rs144755411 отсутствуют публикации в NCBI. В нашем исследовании гетерозиготный вариант rs144755411 в гене *LEP* был обнаружен у четырёх человек в контрольной группе подростков-бурят, у одного из них был зарегистрирован низкий уровень лептина (0,3 нг/мл).

rs199893150 и rs917105894 были идентифицированы по одному разу в гетерозиготном варианте у одного и того же человека – девочки из контрольной группы подростков-бурят с ИМТ 20,1 кг/м², также у неё обнаружен rs144755411 в гетерозиготном варианте.

Для rs7788818 частота встречаемости альтернативного аллеля *G*, представленная в NCBI (дата обращения – апрель 2024 г.), в мировой популяции составляет 0,92791, в европейской популяции – 0,93345, в популяции азиатов – 1,000. Таким образом, по данным NCBI, частота альтернативного аллеля *G* выше, чем референсного аллеля *A*, хотя, как правило, бывает наоборот. H. Du и соавт. приводят частоту распространения аллеля *A* в европейской популяции 0,06 и называют аллель *A* минорным, а аллель *G* – мажорным [18]. При описании rs7788818 мы придерживались названий аллелей из NCBI. Аллель *G* rs7788818 в нашем исследовании был идентифицирован во всех группах, референсный аллель *A* был обнаружен в гетерозиготном варианте только в группах подростков с избыточной массой тела и/или ожирением с частотой 0,107 и 0,1 у русских и бурят соответственно.

Кроме описанных выше SNP, нами выявлены три ранее не зарегистрированных в NCBI – chr7:128255051 (*G>C*), chr7:128255092 (*G>C*) и chr7:128254681 (*C>G*). Каждый из этих SNP обнаружен по одному случаю в группе подростков с избыточной массой тела и/или ожирением. Гетерозиготные замены chr7:128255051 (*G>C*) и chr7:128255092 (*G>C*) выявлены в группе русских. Гетерозиготная замена chr7:128254681 (*C>G*) обнаружена в группе бурят (рис. 5).

На рисунке 5 представлен фрагмент хроматограммы нуклеотидной последовательности гена *LEP*: в позиции chr7:128254681 идентифицирована замена *C>G* у 1 подростка из группы бурят с избыточной массой тела и/или ожирением, в трёх других образцах, представленных на рисунке, данная замена не обнаружена.

В программе адипогенеза задействовано свыше 1200 генов, более 100 транскрипционных факторов, множество сигнальных путей [19, 20]. Одним из таких генов является ген лептина. Ген *LEP* играет решающую роль в регулировании потребления и расхода энергии [21]. Ранее опубликованные исследования свидетельствуют об ассоциации полиморфизмов гена лептина, но не дают однозначной информации о взаимосвязи полиморфизмов гена лептина с фенотипами ожирения, особенностями локаций жировых отложений. Такие показатели, как ОТ и ОТ/рост, являются антропометрическими маркерами абдоминального ожирения у детей и взрослых.

Настоящее исследование демонстрирует ассоциации между генетическими вариантами гена *LEP*, антропометрическими и биохимическими показателями. Результаты показали связь между окружностью талии и SNP гена *LEP* rs144755411 у подростков-бурят. Более того, этот полиморфизм ассоциирован с соотношением талии к росту и толщиной кожно-жировых складок на задней поверхности бедра. Известно, что равномерное распределение жира с преобладанием в области ягодиц и бёдер наблюдается при гиноидном типе ожирения (глютеофemorальное, ягодично-бедренное, «грушевидное») [19]. При этом подростки с нормальным статусом веса – носители альтернативного аллеля *T* – имеют меньшие значения ОТ, ОТ/рост и толщины кожно-жировых складок на задней поверхности бедра, что позволяет рассматривать аллель *C* rs144755411 как аллель риска абдоминального фенотипа ожирения. Однако данная закономерность выявлена только в группе подростков с нормальным статусом веса; для подростков с избыточным весом и ожирением данная закономерность не подтверждена. В связи с этим сделать однозначный вывод о значимости rs144755411 в формировании фенотипа ожирения не представляется возможным.

Несмотря на то, что в базе данных ClinVar альтернативный аллель *T* rs28954118 обозначен как SNP, не имеющий определённую значимость в формировании ожирения, в нашем исследовании наблюдалась ассоциация между rs28954118 и процентом содержания жира в организме, а также индексом жировых отложений на животе. Альтернативный аллель *T* был выявлен только в группе русских подростков с избыточной массой тела и ожирением. Носители аллеля *T* имеют большие значения про-

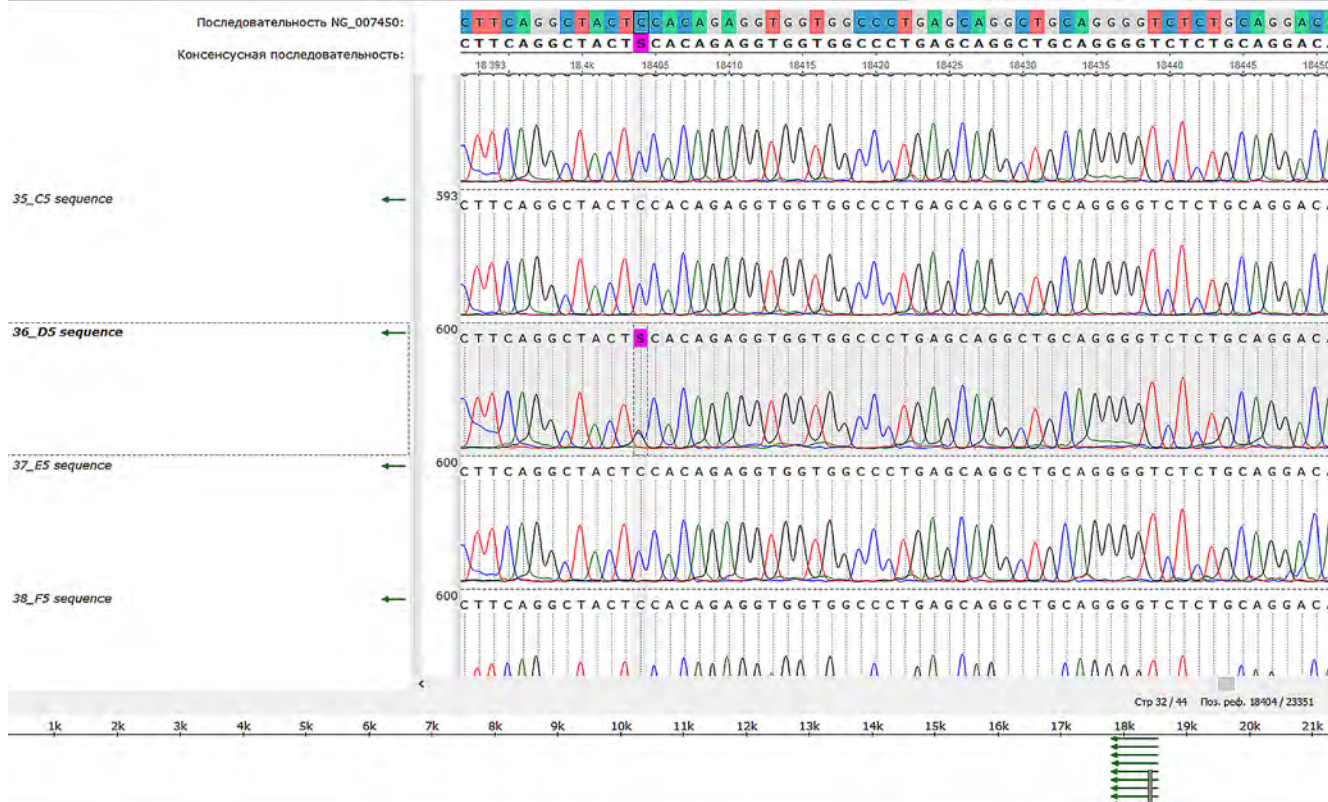


РИС. 5.

Часть хроматограммы нуклеотидной последовательности гена *LEP* chr7:128254681 (C>G) у подростка из основной группы бурят: вариант, не зарегистрированный в GenBank (гетерозиготный генотип CG отмечен розовым)

FIG. 5.

Fragment of the chromatogram of the chr7:128254681 (C>G) nucleotide sequence of the *LEP* gene in a teenager from the main group of Buryats: a variant not registered in GenBank (heterozygous genotype CG marked in pink)

центра содержания жира в организме, а также индекса жировых отложений на животе, что позволяет рассматривать аллель *T* rs28954118 как аллель риска формирования ожирения. Что касается биохимических маркеров, повышенный уровень триглицеридов и ХС ЛПОНП также был связан с вариантом rs28954118 гена *LEP* в группе русских подростков с избыточной массой тела и ожирением. Носители аллеля *T* имеют большие значения ТГ и ХС ЛПОНП.

Ограничением настоящего исследования является размер выборки, который не позволяет нам оценить особенности клинического течения заболевания, связанные с различными патогенными вариантами генов, ассоциированных с ожирением. Увеличение выборки и поиск прогностических значимых SNP – наша дальнейшая работа.

ВЫВОДЫ

На участке гена *LEP* (128253475–128255334) по результатам секвенирования выявлено 10 SNP, из них 7 представлены в NCBI и 3 идентифицированы нами впервые.

rs28954118 и rs144755411 имели корреляционную связь с биохимическими показателями и антропометрическими параметрами. Для rs144755411 гена *LEP* в группе подростков-бурят с нормальной массой тела выявлены

корреляционные связи с объемом талии, ТКС на бедре и соотношением ОТ/рост. У носителей гетерозиготного генотипа все перечисленные показатели статистически значимо ниже, чем у носителей гомозиготного генотипа CC. Для rs28954118 в группе русских подростков с избыточной массой тела и/или ожирением обнаружены корреляционные связи с относительным содержанием жира, ТКС на животе, ТГ и ХС ЛПОНП. У носителей гетерозиготного генотипа все перечисленные показатели статистически значимо выше, чем у носителей гомозиготного генотипа AA.

По нашим данным, все идентифицированные SNP не влияют на концентрацию лептина.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственной темы «Ключевые закономерности и механизмы формирования нарушений здоровья детей и подростков как основа персонализированного подхода к диагностике, лечению и профилактике в современной педиатрии» (шифр темы 0416-2021-001; регистрационный номер темы в ЕГИСУ № 121022500178-3).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Picó C, Palou M, Pomar CA, Rodríguez AM, Palou A. Leptin as a key regulator of the adipose organ. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022; 23(1): 13-30. doi: 10.1007/s11154-021-09687-5
2. Sahu A, Nguyen L, O'Doherty RM. Nutritional regulation of hypothalamic leptin receptor gene expression is defective in diet-induced obesity. *J Neuroendocrinol*. 2002; 14(11): 887-893. doi: 10.1046/j.1365-2826.2002.00856.x
3. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, et al. Leptin and obesity: Role and clinical implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887
4. Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, Spurlock ME. The biology of leptin: A review. *J Anim Sci*. 1998; 76(5): 1405-1420. doi: 10.2527/1998.7651405x
5. Lönnqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med*. 1995; 1(9): 950-953. doi: 10.1038/nm0995-950
6. Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В., Большакова О.О., Чубенко Е.А., Лукина А.Е. и др. Уровень лептина и Q223R полиморфизм гена рецептора лептина у пациентов с абдоминальным ожирением. *Проблемы женского здоровья*. 2010; 5(2): 28-34. [Belyaeva OD, Bazhenova EA, Berezina AV, Bolshakova OO, Chubenko EA, Lukina AE, et al. Leptin level and Q223R polymorphism of leptin receptor's gene in patients with abdominal obesity. *Problems of Women Health*. 2010; 5(2): 28-34. (In Russ.)].
7. Manju SK, Anilkumar TR, Vysakh G, Leena BK, Lekshminarayan V, Kumar PG, et al. A case-control study of the association of leptin gene polymorphisms with plasma leptin levels and obesity in the Kerala population. *J Obes*. 2022; 2022: 1040650. doi: 10.1155/2022/1040650
8. Rychkova L, Bairova T, Ievleva K, Balzhieva V, Rashidova M, Kolesnikova L. *LEP* rs2167270 and plasma leptin level in adolescents with overweight and obesity. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2018; 25(2 Suppl.): 18-54(P279).
9. Lyon HN, Hirschhorn JN. Genetics of common forms of obesity: A brief overview. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82(1): 215-217. doi: 10.1093/ajcn/82.1.215S
10. Lombard Z, Crowther NJ, van der Merwe L, Pitamber P, Norris SA, Ramsay M. Appetite regulation genes are associated with body mass index in black South African adolescents: A genetic association study. *BMJ Open*. 2012; 2(3): e000873. doi: 10.1136/bmjopen-2012-000873
11. Кочетова О.В., Шангареева З.А., Викторова Т.В., Корытина Г.Ф., Викторов В.В. Ассоциация вариантов генов *LEP* rs2167270, *LEPR* rs1137100, *GHRL* rs696217, *rs27647* и *NPY* rs16147 с ожирением и пищевым поведением подростков: исследование «случай-контроль». *Вопросы современной педиатрии*. 2022; 21(3): 242-251. [Kochetova OV, Shangareeva ZA, Viktorova TV, Korytina GF, Viktorov VV. Correlations of gene variants *LEP* rs2167270, *LEPR* rs1137100, *GHRL* rs696217, *rs27647*, and *NPY* rs16147 with obesity and adolescent eating behavior: Case-control study. *Current Pediatrics*. 2022; 21(3): 242-251. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v21i3.2428
12. Баирова Т.А., Бальжиева В.В., Аюрова Ж.Г., Михалевич И.М., Парамонов А.И., Рычкова Л.В. Соотношение талии к росту – важный антропометрический дискриминатор метаболических нарушений у подростков с избыточной массой тела и ожирением: пилотное исследование. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2022; 101(5): 32-42. [Bairova TA, Balzhieva VV, Ayurova ZhG, Mikhalevich IM, Paramonov AI, Rychkova LV. Waist-to-height ratio is an important anthropometric discriminator of metabolic disorders in overweight and obese adolescents: A pilot study. *Pediatrics n. a. G.N. Speransky*. 2022; 101(5): 32-42. (In Russ.)]. doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-5-32-42
13. Woolcott OO, Bergman RN. Relative fat mass as an estimator of whole-body fat percentage among children and adolescents: A cross-sectional study using NHANES. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 15279. doi: 10.1038/s41598-019-51701-z
14. Primer-BLAST. URL: <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi> [date of access: 19.11.2020].
15. Баирова Т.А., Ершова О.А., Самбялова А.Ю., Беляева Е.В., Синьков В.В., Рычкова Л.В. Секвенирование фрагмента гена лептина у подростков с разным статусом веса. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 92-100. [Bairova TA, Ershova OA, Sambyalova AYU, Belyaeva EV, Sinkov VV, Rychkova LV. Sequencing of a fragment of the leptin gene in adolescents with different weight status. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 92-100. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.10
16. Labayen I, Ruiz JR, Moreno LA, Ortega FB, Beghin L, DeHenauw S, et al. The effect of ponderal index at birth on the relationships between common *LEP* and *LEPR* polymorphisms and adiposity in adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19(10): 2038-2045. doi: 10.1038/oby.2011.74
17. Salerno PSV, Bastos CR, Peres A, Ardais AP, Gazal M, Jansen K, et al. Leptin polymorphism rs3828942: Risk for anxiety disorders? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021; 271(6): 1141-1148. doi: 10.1007/s00406-019-01051-8
18. Du H, Vimalaswaran KS, Angquist L, Hansen RD, van der A DL, Holst C, et al. Genetic polymorphisms in the hypothalamic pathway in relation to subsequent weight change – The DiOGenes study. *PLoS One*. 2011; 6(2): e17436. doi: 10.1371/journal.pone.0017436
19. Романцова Т.И. Жировая ткань: цвета, депо и функции. *Ожирение и метаболизм*. 2021; 18(3): 282-301. [Romantsova TI. Adipose tissue: Colors, depots and functions. *Obesity and Metabolism*. 2021; 18(3): 282-301. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet12748
20. Иевлева К.Д., Баирова Т.А., Шенеман Е.А., Аюрова Ж.Г., Бальжиева В.В., Новикова Е.А., и др. Вклад носительства полиморфных локусов генов энергетического обмена в метаболические нарушения у подростков двух этнических групп с избыточной массой тела. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021; 172(10): 440-444. [Ievleva KD, Bairova TA, Sheneman EA, Ayurova ZhG, Balzhieva VV, Novikova EA, et al. The impact of polymorphisms of energy metabolism genes on metabolic disorders in adolescents of two ethnicities with overweight. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021; 172(10): 440-444. (In Russ.)]. doi: 10.47056/0365-9615-2021-172-10-440-444
21. Povel CM, Boer JMA, Reiling E, Feskens EJM. Genetic variant and the metabolic syndrome: A systematic review. *Obes Rev*. 2011; 12: 952-967. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00907.x

Сведения об авторах

Ершова Оксана Александровна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: oksana111088@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0690-4636>

Баирова Татьяна Ананьевна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: tbairova38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

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

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

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

Бальжиева Варвара Владимировна – аспирант, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2031-3456>

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

Oksana A. Ershova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: oksana111088@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0690-4636>

Tatyana A. Bairova – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: tbairova38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

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

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

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

Varvara V. Balzhieva – Postgraduate, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2031-3456>

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

ДУПЛИКАЦИЯ Hq12q13.2, ВЫЯВЛЕННАЯ У РЕБЁНКА В РАМКАХ СЕЛЕКТИВНОГО ЭКЗОМНОГО СКРИНИНГА

Докшукина А.А.¹,
Шубина Е.¹,
Масленников Д.Н.¹,
Саделов И.О.¹,
Толмачева Е.Р.¹,
Ионушене С.В.^{2,3},
Баирова Т.А.²,
Рычкова Л.В.²,
Трофимов Д.Ю.¹,
Дегтярев Д.Н.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Опарина, 4, Россия)

² ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

³ ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр им. Малиновского М.С.» (664025, г. Иркутск, ул. Сурикова, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Докшукина Алина Алексеевна,
e-mail: alina.dokshukina.gen@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В рамках регионального пилотного проекта по селективному экзомному скринингу новорождённых детей, который осуществляется на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, проводится молекулярно-генетическое обследование детей, соответствующих критериям включения в группу повышенного риска по реализации наследственных заболеваний. Обследуют детей не только с подозрением на генетическую этиологию состояния, но и с пограничными клинико-лабораторными проявлениями и малыми аномалиями развития. **Цель исследования.** Описать клинико-фенотипические особенности у пациента с выявленной ранее неописанной дупликацией Hq12q13.2 в неонатальном периоде.

Материалы и методы. Ребёнок был обследован в рамках регионального пилотного проекта по селективному экзомному скринингу новорождённых детей. Из биологического образца венозной крови новорождённого была выделена ДНК, проведены последовательно полноэкзомное секвенирование и хромосомный микроматричный анализ. От законных представителей пробанда получены подписанные информированные добровольные согласия на публикацию данных обследования и фотографии ребёнка.

Результаты. У пациента, вошедшего в проект в соответствии с клиническими критериями формирования группы риска, по данным проведённого полноэкзомного секвенирования получены данные в пользу наличия ранее не описанной дупликации Hq12q13.2, подтверждённой референсным методом.

Обсуждение. У пробанда из настоящего клинического наблюдения с неспецифическими клиническими проявлениями в неонатальном периоде выявлена дупликация Hq12q13.2. Похожие дупликации описаны в литературе у трёх пациентов с врождёнными пороками развития, эпилепсией и задержкой психомоторного развития. Ранняя диагностика такого нарушения числа копий до появления тяжёлых клинических признаков заболевания позволит определить прогноз и тактику наблюдения и лечения пациента.

Заключение. Описанный случай дупликации Hq12q13.2 у пациента демонстрирует важность своевременного генетического анализа для оптимизации медико-генетического консультирования, сокращения диагностического поиска и улучшения прогноза для пациентов.

Ключевые слова: скрининг новорождённых, селективный скрининг, полноэкзомное секвенирование, хромосомный микроматричный анализ, оценка фенотипа, генетические заболевания

Для цитирования: Докшукина А.А., Шубина Е., Масленников Д.Н., Саделов И.О., Толмачева Е.Р., Ионушене С.В., Баирова Т.А., Рычкова Л.В., Трофимов Д.Ю., Дегтярев Д.Н. Дупликация Hq12q13.2, выявленная у ребёнка в рамках селективного экзомного скрининга. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 61-68. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.7

Статья поступила: 27.06.2024

Статья принята: 26.08.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

Xq12q13.2 DUPLICATION DETECTED IN A CHILD IN SELECTIVE EXOME SCREENING

Dokshukina A.A.¹,
Shubina Je.¹,
Maslennikov D.N.¹,
Sadelov I.O.¹,
Tolmacheva E.R.¹,
Ionushene S.V.^{2,3},
Bairova T.A.²,
Rychkova L.V.²,
Trofimov D.Yu.¹,
Degtyarev D.N.¹

¹ National Medical Research Center
for Obstetrics, Gynecology and Perinatology
named after Academician V.I. Kulakov
(Oparina str. 4, Moscow 117997,
Russian Federation)

² Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

³ Irkutsk City Perinatal Center
named after M.S. Malinovsky
(Surikova str. 16, Irkutsk 664025,
Russian Federation)

Corresponding author:

Alina A. Dokshukina,

e-mail: alina.dokshukina.gen@gmail.com

ABSTRACT

Background. Within the framework of the regional pilot project on selective exome screening of newborn children, which is carried out on the basis of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, we conducted molecular genetic testing of children who meet the criteria for inclusion in the increased group of hereditary diseases. We examine not only children with suspected genetic etiology of the condition, but also children with borderline clinical and laboratory manifestations and minor developmental anomalies.

The aim of the study. To describe the clinical and phenotypic features of a patient with a previously undescribed Xq12q13.2 duplication detected in the neonatal period.

Materials and methods. The child was examined within the framework of a regional pilot project on selective exome screening of newborn children. DNA was isolated from a biological sample of venous blood of the newborn, and whole exome sequencing and chromosomal microarray analysis were performed. Signed informed voluntary consent for the publication of the examination data and a photograph of the child were obtained from the legal representatives of the proband.

Results. Data in favor of the presence of a previously undescribed Xq12q13.2 duplication, confirmed by the reference method were obtained in a patient included in the project in accordance with the clinical criteria for the formation of a risk group according to the data of the conducted whole exome sequencing.

Discussion. Xq12q13.2 duplication was detected in the proband from the present clinical observation with non-specific clinical manifestations in the neonatal period. Similar duplications have been described in the literature in three patients with congenital malformations, epilepsy and psychomotor retardation. Early diagnosis of such a copy number variation disorder before the appearance of severe clinical signs of the disease will allow determining the prognosis and tactics of observation and treatment of the patient.

Conclusion. The described case of Xq12q13.2 duplication in a patient demonstrates the importance of timely genetic analysis to optimize medical genetic counseling, reduce diagnostic search and improve prognosis for patients.

Key words: newborn screening, selective screening, whole exome sequencing, chromosomal microarray analysis, phenotype assessment, genetic diseases

Received: 27.06.2024

Accepted: 26.08.2024

Published: 25.09.2024

For citation: Dokshukina A.A., Shubina Je., Maslennikov D.N., Sadelov I.O., Tolmacheva E.R., Ionushene S.V., Bairova T.A., Rychkova L.V., Trofimov D.Yu., Degtyarev D.N. Xq12q13.2 duplication detected in a child in selective exome screening. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 61-68. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.7

ВВЕДЕНИЕ

Вариация числа копий (CNV, copy number variation), включающая потерю или увеличение относительно крупных сегментов геномной ДНК (делеции и дупликации), является одним из основных источников генетического разнообразия у человека [1]. Недавние исследования показали, что частота специфических для локусов мутаций *de novo* оказывается намного выше для CNV, чем для однонуклеотидных замен (SNP, single nucleotide polymorphism) [1, 2]. CNV составляют примерно 12–16 % генома человека, и в среднем у одного индивидуума можно обнаружить от 3 до 7 редких CNV [3, 4]. Роль CNV в патогенезе различных заболеваний в настоящее время привлекает всё больше внимания благодаря множеству сложных молекулярно-генетических технологий, способных обнаруживать различные CNV. По данным различных авторов, частота редких хромосомных аномалий составила 1 на 1000–2000 [5].

Для поиска крупных CNV, как правило, используют хромосомный микроматричный анализ. Анализ CNV по данным экзомного секвенирования затруднён из-за неравномерности покрытия, возникающей в результате обогащения целевыми фрагментами. Однако существуют инструменты, позволяющие выявлять CNV в данных полноэкзомного секвенирования [6], что в свою очередь значительно повышает долю пациентов, для которых удалось установить причину заболевания [7].

ЦЕЛЬ ПУБЛИКАЦИИ

Описание клинко-фенотипических проявлений в неонатальном периоде у пациента с выявленной дупликацией на X-хромосоме Xq12q13.1.

МЕТОДЫ

Ребёнок был обследован в рамках регионально-го пилотного проекта по селективному экзомному скринингу новорождённых детей, который проводится на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России) [8].

Забор крови осуществлялся в пробирки с ЭДТА, биоматериал транспортировался в Биобанк ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Выделение ДНК происходило с использованием набора ДНК ПРОБА-МЧ МАКС (ДНК-Технология, Россия), согласно протоколу производителя. Полноэкзомное секвенирование выполняли с использованием прибора NovaSeq 6000 Illumina® (США), приготовление библиотек – с помощью DNA Prep (S) Tagmentation, IDT® Illumina® DNA/RNA UD Indexes (США) и xGen Exome Research Panel v. 2 (Integrated DNA Technologies, Inc., США) в соответствии с инструкциями производителя.

Для поиска CNV использовался собственный разработанный алгоритм. Анализ CNV проводился с использованием разработанного в лаборатории алгоритма, основанного на сравнении данных по покрытию с референсными образцами. Подтверждение наличия CNV, обнаруженного при анализе экзомных данных, проводилось методом хромосомного микроматричного анализа (ХМА) с использованием набора реактивов ThermoFisher CytoScan 750K array (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкциями производителя. Комиссией по этике биомедицинских исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России было одобрено проведение текущего исследования (протокол № 6 от 20.06.2024). От законных представителей проба́нда получены подписанные информированные добровольные согласия на публикацию данных обследования и фотографии ребёнка.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Недоношенный мальчик Д. (ID W909) родился на сроке беременности 36 недель и 1 день от неродственного брака, 1-й беременности, 1-х родов. При обследовании во время беременности по результатам первого скрининга риски хромосомных аномалий и осложнений беременности оценены как низкие. По данным пренатальных ультразвуковых исследований была выявлена единственная артерия пуповины. Текущая беременность матери осложнилась холестазом беременных, железодефицитной анемией лёгкой степени и умеренной преэклампсией непосредственно перед родами. Ребёнок родился путём оперативных вагинальных родов с применением вакуум-экстракции в связи с признаками интранатальной гипоксии плода. Оценка по шкале Апгар – 7–8 баллов, масса тела при рождении – 2880 г, длина тела – 49 см. Состояние ребёнка при рождении – средней степени тяжести, что связано с недоношенностью, морфофункциональной незрелостью и умеренной гипервозбудимостью на фоне перенесённой интранатальной гипоксии. В дальнейшем наблюдался в отделении патологии новорождённых и недоношенных детей ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр им. Малиновского М.С.». Энтеральное кормление грудным молоком с рождения, усваивал хорошо. С рождения отмечались эпизоды ранней неонатальной гипогликемии, требовавшей внутривенной коррекции. К третьим суткам жизни эпизоды гипогликемии купированы. Дыхательных и гемодинамических нарушений не отмечалось, пассаж по кишечнику и мочеиспускание – без особенностей. Данные проведённого инструментального обследования представлены в таблице 1.

По данным клинко-лабораторного и инструментального обследования, ребёнок соответствовал критериям включения в группы риска по реализации генетических заболеваний в рамках пилотного проекта по селективному экзомному скринингу новорождённых.

При оценке фенотипа обращают на себя внимание непропорциональность тела за счёт укорочения ниж-

них конечностей. Также имеют место некоторое уменьшение размеров кистей и стоп (возможно, конституциональное), брахидактилия кистей и стоп, короткая шея, умеренная долихоцефалия; на левой ладони имеется поперечная борозда, на правой ладони – нет. У ребёнка высокий выпуклый лоб, телекант, эпикант, широкая вдавленная переносица, короткий вздёрнутый нос, острый кончик носа, короткая вдавленная коллумела, маленькие близкорасположенные ноздри, длинный глубокий фильтр, «лук Купидона», умеренный микропенис, но оба яичка опущены в мошонку (рис. 1). Кроме того, при беспокойстве ребёнка на лбу закладываются необычные складки, похожие на букву л (лямбда).

При полноэкзомном секвенировании была заподозрена дупликация участка хромосомы X (рис. 2а) с приблизительными границами chrX:67544000-72715000 (GRCh38), включающей 89 генов, в том числе гены *OPHN1*, *YIPF6*, *STARD8*, *EFNB1* и *PJA1*. Дупликации Xq12q13.1 меньшего размера, включающие гены

OPHN1, *YIPF6*, *STARD8*, *EFNB1* и *PJA1*, описаны как возникшие *de novo* у пациента с гипертелоризмом, широкой переносицей, низкопосаженными ушными раковинами, врождённой диафрагмальной грыжей и лёгкой задержкой развития [9] и у пациента с гипертелоризмом и задержкой развития (Decipher Patient: 426236). Выявленная дупликация была расценена как вероятно патогенная. Других патогенных и вероятно патогенных вариантов, ассоциированных с фенотипом, выявлено не было.

Для валидации и уточнения границ дупликации было проведено молекулярное кариотипирование на матрицах: наличие дупликации было подтверждено референсным методом, молекулярный кариотип определён как arr[GRCh37]Xq12q13.2(66050319_72169662)x2, что по GRCh38 соответствует chrX:66830477-72949827. В числе 98 вовлечённых генов – *OPHN1*, *YIPF6*, *STARD8*, *EFNB1* и *PJA1*. Незначительная разница границ определяется особенностями методов.

ТАБЛИЦА 1
РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА Д.

Исследование	Результат
Нейросонография	Умеренные изменения эхогенности паренхимы головного мозга, больше в перивентрикулярной области
УЗИ внутренних органов и почек	Патологии не выявлено
ЭхоКГ	2 мышечных дефекта межжелудочковой перегородки (0,2 и 0,25 см), открытое овальное отверстие – 0,15 см
Осмотр офтальмолога	Без очаговой патологии
Осмотр детского хирурга	Врождённый порок развития: микропенис

Примечание. УЗИ – ультразвуковое исследование; ЭхоКГ – эхокардиография.

TABLE 1
RESULTS OF THE EXAMINATION OF PATIENT D.



РИС. 1.
Фенотип пациента Д. с дупликацией Xq12q13.2



FIG. 1.
Phenotype of patient D. with Xq12q13.2 duplication



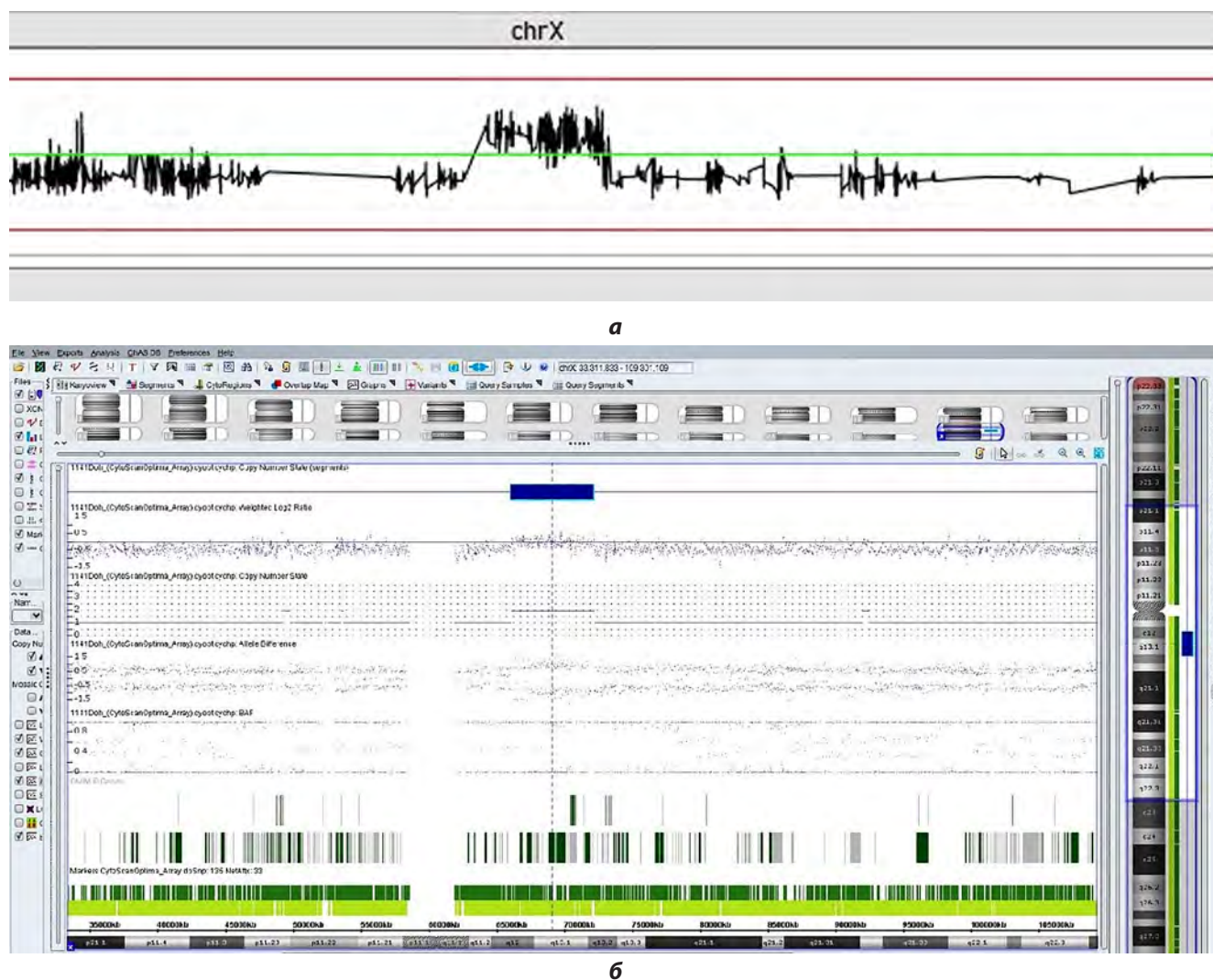


РИС. 2.
Визуализация дупликации участка хромосомы X по анализу данных покрытия, полученных методом NGS (**а**), и границы по результатам хромосомного микроматричного анализа у пациента (ID W909) на программном обеспечении Chromosome Analysis Suite Software (**б**)

FIG. 2.
Visualization of duplication of chromosome X region based on the analysis of coverage data obtained using NGS method (**a**); visualization of boundaries based on the results of chromosomal microarray analysis of a patient (ID W909) using Chromosome Analysis Suite Software (**b**)

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдромы хромосомных микроделений и микродупликаций (CNV) представляют собой высоко клинически гетерогенную группу заболеваний, вызванных делециями или дупликациями участков хромосом, которые невозможно выявить при стандартном исследовании кариотипа [10]. Основным преимуществом применения ХМА перед стандартным кариотипированием является его способность детектировать хромосомный дисбаланс в любом уникальном участке генома с высокой разрешающей способностью [11].

На сегодняшний день увеличивается количество описанных случаев CNV, связанных с наследственными заболеваниями. Наиболее часто показанием для проведения ХМА у детей в первые 3 года жизни является наличие таких клинических проявлений, как задержка

психоречевого и психомоторного развития, особенности фенотипа, мышечная гипотония, эпилепсия, судороги и другие [12, 13].

Существует множество исследований, посвящённых клиническому анализу известных синдромов с целью улучшения подходов к оценке симптомов по их диагностической значимости, выделяя постоянные, частые и ассоциированные симптомы [12, 13]. Важную роль при синдромологической оценке играет выявление микроаномалий развития, которые могут быть незначительными и неспецифичными, особенно в неонатальном периоде. Одной из основных проблем клинической оценки является высокая вариабельность клинических проявлений микроделений и микродупликаций, особенно в неонатальном периоде, и чаще выявление CNV происходит при появлении клинических признаков у пациента на этапе диагностического поиска уже после первого года жизни [14].

В нашем наблюдении пациент Д. был отнесён к группе повышенного риска на основе клинических критериев [8]. У него была выявлена и подтверждена дупликация Xq12q13.2, описанная в литературе ещё у трёх пациентов с аналогичными дупликациями. В клиническом наблюдении F. Petit и соавт. описывают пробанда с врождённой диафрагмальной грыжей, камптодактилией второго и третьего пальцев правой руки, низкорасположенным соском справа и эктопией левого яичка. Среди лицевых особенностей отмечались гипертелоризм, эпикант и раздвоенный кончик носа [9]. В статье M.F. Bedeschi и соавт. описано наблюдение мальчика, родившегося в удовлетворительном состоянии от неродственного брака. Физическое развитие всегда находилось на нижних границах нормы, при этом наблюдалось отставание в развитии крупной моторики, когнитивных и социальных навыков. В возрасте 2 лет он мог сидеть без поддержки, а ходьба была возможна только у опоры. Речевая активность началась с четырёх лет и состояла из нескольких отдельных слов. К 6 годам у него развились рецидивирующие мультифокальные припадки, которые купировались противосудорожными препаратами. Краниальная магнитно-резонансная томография, выполненная в 13 лет, выявила диффузное изменение сигнала, характеризующееся гиперинтенсивностью T2 супратенториального белого вещества с вовлечением мозолистого тела и задних плеч внутренних капсул [15]. Также в базе Decipher описана девочка с гипертелоризмом и задержкой психомоторного развития, аналогичными нашему пациенту (Decipher Patient: 426236). Клинические показатели и фенотипические особенности, описанные у других пациентов (отставание физического развития, психомоторные навыки, эпилепсия), у пациента Д. могли ещё не проявиться, что подчёркивает важность ранней дифференциальной диагностики микрохромосомных нарушений и позволяет прогнозировать течение заболевания и тактику динамического наблюдения.

Выявленная дупликация Xq12q13.2 у пробанда даёт возможность своевременно провести медико-генетическое консультирование семьи с определением дальнейшей тактики катamnестического наблюдения, прогноза заболевания, планирования индивидуальных программ реабилитации ещё на субклиническом этапе, провести психологическую подготовку родителей, а также позволяет избежать длительной «диагностической одиссеи».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вариации числа копий представляют собой клинически гетерогенные генетические нарушения, характеризующиеся широким спектром симптомов, включая умственную отсталость, задержку психомоторного развития, врождённые множественные и изолированные пороки развития. Описанный случай дупликации Xq12q13.2 у пациента показывает, что в неонатальном периоде оценка малых аномалий развития и их сочетание оценить крайне сложно, фенотип пациента может быть не сформирован окончательно, некоторые клинические признаки мо-

гут появляться в более старшем возрасте. В этой связи применение подходов по отбору пациентов в группу риска с целью молекулярно-генетического обследования, а также анализ микроделеционных и микродупликационных ассоциаций по данным экзомного секвенирования даёт возможность оптимизировать медико-генетическое консультирование и сократить время диагностического поиска у пациентов. Тем самым определяются возможности прогнозировать течение заболевания, тактика наблюдения и лечения пробанда, а также тактика медико-генетического консультирования и обследования семьи пробанда с целью планирования последующих беременностей и рождения здорового потомства.

Финансирование

Работа выполнена в рамках Соглашения с Минздравом России № 056-02-2024-214 от 15.02.2024.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Выражение признательности

Авторы выражают благодарность сотрудникам ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» и ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр им. Малиновского М.С.».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lupski JR. Structural variation mutagenesis of the human genome: Impact on disease and evolution. *Environ Mol Mutagen*. 2015; 56(5): 419-436. doi: 10.1002/em.21943
2. Yuan H, Shanguan S, Li Z, Luo J, Su J, Yao R, et al. CNV profiles of Chinese pediatric patients with developmental disorders. *Genet Med*. 2021; 23(4): 669-678. doi: 10.1038/s41436-020-01048-y
3. Harel T, Lupski JR. Genomic disorders 20 years on – Mechanisms for clinical manifestations. *Clin Genet*. 2018; 93(3): 439-449. doi: 10.1111/cge.13146
4. 100,000 Genomes Project Pilot Investigators; Smedley D, Smith KR, Martin A, Thomas EA, McDonagh EM, et al. 100,000 genomes pilot on rare-disease diagnosis in health care – Preliminary report. *N Engl J Med*. 2021; 385(20): 1868-1880. doi: 10.1056/NEJMoa2035790
5. Li YR, Glessner JT, Coe BP, Li J, Mohebnasab M, Chang X, et al. Rare copy number variants in over 100,000 European ancestry subjects reveal multiple disease associations. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 255. doi: 10.1038/s41467-019-13624-1
6. Gabriellaite M, Torp MH, Rasmussen MS, Andreu-Sánchez S, Vieira FG, Pedersen CB, et al. A comparison of tools for copy-number variation detection in germline whole exome and whole genome sequencing data. *Cancers*. 2021; 13(24): 6283. doi: 10.3390/cancers13246283
7. Louw N, Carstens N, Lombard Z; for DDD-Africa as members of the H3Africa Consortium. Incorporating CNV analysis improves the yield of exome sequencing for rare monogenic disorders – An important consideration for resource-constrained settings. *Front Genet*. 2023; 14: 1277784. doi: 10.3389/fgene.2023.1277784

8. Померанцева Е.А., Докшукина А.А., Дегтярева А.В., Масленников Д.Н., Трофимов Д.Ю., Дегтярев Д.Н. Критерии оценки фенотипа новорожденного для формирования группы повышенного риска генетических заболеваний. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2022; 10(4): 47-53. [Pomerantseva EA, Dokshukina AA, Degtyareva AV, Maslennikov DN, Trofimov DYU, Degtyarev DN. Criteria of phenotype assessment of newborn for the group formation with increased risk of genetic diseases. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2022; 10(4): 47-53. (In Russ.)]. doi: 10.33029/2308-2402-2022-10-4-47-53
9. Petit F, Andrieux J, Holder-Espinasse M, Bouquillon S, Pennaforte T, Storme L, et al. Xq12q13.1 microduplication encompassing the EFN1 gene in a boy with congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Med Genet*. 2011; 54(5): e525-e527. doi: 10.1016/j.jmg.2011.06.011
10. Krepischi ACV, Villela D, da Costa SS, Mazzonetto PC, Schauben J, Migliavacca MP, et al. Chromosomal microarray analyses from 5778 patients with neurodevelopmental disorders and congenital anomalies in Brazil. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 15184. doi: 10.1038/s41598-022-19274-6
11. Лебедев И.Н., Шилова Н.В., Юров И.Ю., Малышева О.В., Твеленева А.А., Миньженкова М.Е., и др. Рекомендации Рос-

- сийского общества медицинских генетиков по хромосомному микроматричному анализу. *Медицинская генетика*. 2023; 22(10): 3-47. [Lebedev IN, Shilova NV, Iurov IYu, Malysheva OV, Tveleneva AA, Minzhenkova ME, et al. Guidelines of the Russian Society of Medical Geneticists for chromosomal microarray analysis. *Medical Genetics*. 2023; 22(10): 3-47. (In Russ.)]. doi: 10.25557/2073-7998.2023.10.3-47
12. Levy B, Wapner R. Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis. *Fertil Steril*. 2018; 109(2): 201-212. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.005
13. Teles TM, Paula CM, Ramos MG, Costa HB, Andrade CR, Coxir SA, et al. Frequency of chromosomal abnormalities in products of conception. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017; 39(03): 110-114. doi: 10.1055/s-0037-1600521
14. Genovese A, Butler MG. Clinical assessment, genetics, and treatment approaches in autism spectrum disorder (ASD). *Int J Mol Sci*. 2020; 21(13): 4726. doi: 10.3390/ijms21134726
15. Bedeschi MF, Novelli A, Bernardini L, Parazzini C, Bianchi V, Torres B, et al. Association of syndromic mental retardation with an Xq12q13.1 duplication encompassing the oligophrenin 1 gene. *Am J Med Genet A*. 2008; 146A: 1718-1724. doi: 10.1002/ajmg.a.32365

Сведения об авторах

Докшукина Алина Алексеевна – врач-генетик Института репродуктивной генетики, врач-неонатолог, научный сотрудник консультативного педиатрического отделения отдела педиатрии Института неонатологии и педиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, e-mail: alina.dokshukina.gen@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4424-0271>

Шубина Екатерина – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией анализа геномных данных Института репродуктивной генетики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, e-mail: e_shubina@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4383-7428>

Масленников Дмитрий Николаевич – врач-генетик лаборатории анализа геномных данных Института репродуктивной генетики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, e-mail: d_maslennikov@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5916-0672>

Саделов Игорь Олегович – врач-генетик лаборатории анализа геномных данных Института репродуктивной генетики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, e-mail: i_sadelov@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5144-6307>

Толмачева Екатерина Ричардовна – научный сотрудник лаборатории анализа геномных данных Института репродуктивной генетики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, e-mail: tetisae@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2901-0539>

Ионушен Светлана Владимировна – кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; врач анестезиолог-реаниматолог, ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр им. Малиновского М.С.», e-mail: ionouche@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7660-2695>

Баирова Татьяна Ананьевна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: tbairova38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

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>

Трофимов Дмитрий Юрьевич – доктор биологических наук, профессор РАН, член-корреспондент РАН, директор Института репродуктивной генетики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, e-mail: d_trofimov@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1569-8486>

Дегтярев Дмитрий Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, e-mail: d.degtiarev@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8975-2425>

Information about the authors

Alina A. Dokshukina – Geneticist at the Institute of Reproductive Genetics, Neonatologist, Research Officer at the Pediatric Outpatient Department of the Institute of Neonatology and Pediatrics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, E-mail: alina.dokshukina.gen@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4424-0271>

Jekaterina Shubina – Cand. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory for Genomic Data Analysis of the Institute of Reproductive Genetics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, e-mail: e_shubina@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4383-7428>

Dmitry N. Maslennikov – Geneticist at the Laboratory for Genomic Data Analysis of the Institute of Reproductive Genetics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, e-mail: d_maslennikov@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5916-0672>

Igor O. Sadelov – Geneticist at the Laboratory for Genomic Data Analysis of the Institute of Reproductive Genetics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, e-mail: i_sadelov@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5144-6307>

Ekaterina R. Tolmacheva – Research Officer at the Laboratory for Genomic Data Analysis of the Institute of Reproductive Genetics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, e-mail: tetisae@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2901-0539>

Svetlana V. Ionushene – Cand. Sc. (Med.), Anesthesiologist-Reanimatologist, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; Anesthesiologist-Reanimatologist, Irkutsk City Perinatal Center named after M.S. Malinovsky, e-mail: ionouche@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7660-2695>

Tatyana A. Bairova – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: tbairova38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

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

Dmitry Yu. Trofimov – Dr. Sc. (Biol.), Professor of the RAS, Corresponding Member of the RAS, Director of the Institute of Reproductive Genetics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, e-mail: d_trofimov@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1569-8486>

Dmitriy N. Degtyarev – Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, e-mail: d.degtyarev@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8975-2425>

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА

РЕЗЮМЕ

Бабинский В.В.

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

Автор, ответственный за переписку:
**Бабинский Владимир
Владимирович,**
e-mail: babinsky.vladimir@yandex.ru

Обоснование. Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) поражает более 5 % мировой популяции.

Цель исследования. Определение уровня молекул sPD-1, sPD-1L, sCTLA-4, sB7.2 у лиц, страдающих различными формами аутоиммунного тиреоидита.

Методы. В исследовании принял участие 31 человек в возрасте от 18 до 40 лет. Все обследуемые были распределены нами на четыре группы: I группа – здоровые (n = 10); II группа – носители антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) (n = 11); III группа – лица с субклинической формой гипотиреоза при АИТ (n = 6); IV группа – лица с АИТ, осложнённым гипотиреозом, медикаментозно компенсированным (n = 4). Проводился забор венозной крови для определения уровня АТ к ТПО методом иммуноферментного анализа, концентрации тиреотропного гормона и свободного тироксина – методом иммунохемилюминесценции, уровней sPD-1, sPD-1L, sCTLA-4 и sB7.2 – методом проточной цитофлуориметрии. Статистическая обработка проводилась с использованием однофакторного дисперсионного анализа Краскела – Уоллисса.

Результаты. При сравнении уровня sPD-1L в I (54,1 (28,7; 67,6) pg/ml) и II (4,36 (2,36; 18,0) pg/ml) группах выявлено, что данный показатель снизился на 91,94 % (p = 0,001). При сравнении уровня sPD-1 в группе здоровых (16,6 (13,6; 37,2) pg/ml) и IV группе (7,28 (5,18; 11,1) pg/ml) зарегистрировано его снижение на 56,14 % (p = 0,001). Концентрация sB7.2 снизилась на 65,03 % в группе II (16,4 (15,6; 32,7) pg/ml) по сравнению с контрольной (46,9 (39,3; 54,4) pg/ml) (p = 0,001). В группе III уровень sCTLA-4 составил 3,22 (3,06; 3,33) pg/ml и снизился на 88,66 % по сравнению с контрольной группой (p = 0,001).

Заключение. При развитии АИТ снижается концентрация sPD-1, sPD-1L, sCTLA-4 и sB7.2.

Ключевые слова: контрольные точки иммунного ответа, аутоиммунный тиреоидит, PD-1, PD-1L, CTLA-4, B7.2, АИТ, ТТГ, Т3св., Т4св.

Статья поступила: 02.04.2024

Статья принята: 14.08.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

Для цитирования: Бабинский В.В. Изменения уровня контрольных точек иммунного ответа у больных с различными формами аутоиммунного тиреоидита. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 69-74. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.8

CHANGES IN THE LEVEL OF IMMUNE CHECKPOINTS IN PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Babinsky V.V.

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

Corresponding author:
Vladimir V. Babinsky,
e-mail: babinsky.vladimir@yandex.ru

ABSTRACT

Background. Autoimmune thyroiditis (AIT) affects more than 5 % of the world's population.

The aim. To determine the level of sPD-1, sPD-L1, sCTLA-4 and sB7.2 molecules in individuals suffering from various forms of autoimmune thyroiditis.

Methods. The study included 31 individuals aged 18 to 40 years. They were divided into four groups: group I – healthy individuals (n = 10); group II – carriers of antibodies to thyroid peroxidase (n = 11); group III – individuals with AIT accompanied with sub-clinical form of hypothyroidism (n = 6); group IV – individuals with AIT complicated by compensated hypothyroidism (n = 4). Venous blood was collected to determine the level of antibodies to thyroid peroxidase using enzyme immunoassay, the concentration of thyroid stimulating hormone and free thyroxine – using chemiluminescence immunoassay, and the levels of sPD-1, sPD-L1, sCTLA-4, and sB7.2 – using flow cytometry. Statistical processing was performed using the Kruskal – Wallis one-way analysis of variance.

Results. When comparing the level of sPD-1L in groups I (54.1 (28.7; 67.6) pg/ml) and II (4.36 (2.36; 18.0) pg/ml), the decreased in this indicator was 91.94 % (p = 0.001). When comparing the sPD-1 level in the group of healthy individuals (16.6 (13.6; 37.2) pg/ml) and group IV (7.28 (5.18; 11.1) pg/ml), we recorded a decrease of 56.14 % (p = 0.001). The sB7.2 concentration decreased by 65.03 % in group II (16.4 (15.6; 32.7) pg/ml) compared to the control group (46.9 (39.3; 54.4) pg/ml) (p = 0.001). In group III, the sCTLA-4 level was 3.22 (3.06; 3.33) pg/ml and decreased by 88.66% compared to the control group (p = 0.001).

Conclusion. The development of autoimmune thyroiditis is accompanied with the decrease in the concentration of sPD-1, sPD-L1, sCTLA-4 and sB7.2.

Key words: immune checkpoints, autoimmune thyroiditis, PD-1, PD-L1, CTLA-4, B7.2, AIT, thyroid stimulating hormone, free T3, free T4

Received: 02.04.2024
Accepted: 14.08.2024
Published: 25.09.2024

For citation: Babinsky V.V. Changes in the level of immune checkpoints in patients with various forms of autoimmune thyroiditis. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 69-74. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.8

ОБОСНОВАНИЕ

Согласно современным источникам, хроническим аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) страдают более 5 % популяции мира. В структуре тиреоидитной патологии АИТ занимает от 20 до 50 % [1]. На сегодняшний день частота встречаемости АИТ имеет тенденцию к увеличению. Особенно это прослеживается в экологически неблагоприятных регионах [2].

При рассмотрении современных представлений о патогенезе АИТ выявлена важная роль генетического дефекта, выражающегося в нарушении иммунологического надзора. Это влечёт к активации клонов Т-лимфоцитов, направленных на антигены фолликулярного эпителия щитовидной железы. Достигается это посредством угнетения супрессивной и стимулирующей хелперной функции, а также нарушения передачи информации В-лимфоцитам и плазматическим клеткам, которые начинают продуцировать органоспецифические антитела к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО) [3]. Согласно последним клиническим рекомендациям, медикаментозное воздействие на аутоиммунный процесс отсутствует. И только при развитии гипотиреоза назначение гормон-заместительной терапии является единственным решением для лечения сложившегося осложнения аутоиммунного тиреоидита [4]. Современные подходы к лечению аутоиммунных заболеваний обретаю тенденцию к применению фармакорректоров иммунных контрольных точек. Одной из таких точек являются молекула запрограммированной смерти-1 (PD-1, programmed cell death protein 1) и её лиганд (PD-1L, PD-1 ligand). Несмотря на название, PD-1 не участвует непосредственно в клеточной смерти. Эти белки функционируют как ингибирующие рецепторы. PD-1 экспрессируется на поверхности активированных Т-лимфоцитов и играет роль в торможении и контроле иммунного ответа [5]. PD-1L более распространён: помимо экспрессии на антигенпрезентирующих клетках (АПК) он встречается на тиреоцитах [6]. Однако существует и растворённая форма PD-1 (sPD-1, soluble PD-1). Предполагается, что sPD-1 может конкурировать с мембранным PD-1 за лиганд, что в свою очередь будет блокировать ингибицию во время острого и хронического иммунного ответа [7].

Ещё одной важной осью является взаимодействие CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4) и лиганда B7.2 (CD86). CTLA-4 является ингибирующей молекулой, экспрессируемой на поверхности активированных Т-лимфоцитов. Обладая высокой аффинностью к CD86 и CD80, располагающимся на АПК, активно конкурирует с CD28, являющейся костимулирующей молекулой. Экспериментально доказано, что CTLA-4 участвует в формировании иммунной толерантности [8]. Высокая экспрессия CTLA-4 на мембране Т-регуляторных клеток (Treg) может истощать адекватную ко-стимуляцию на Т-лимфоциты посредством физического блокирования молекул B7 на АПК. Предполагается, что растворимая форма CTLA-4 (sCTLA-4, soluble CTLA-4) обладает схожим эффектом [9, 10].

В настоящее время растворённые иммунные контрольные точки широко изучаются, однако данные противоречивы и не объясняют механизмы формирования хронического аутоиммунного тиреоидита.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить уровни растворённых молекул PD-1, PD-L1, CTLA-4 и B7.2 у лиц, страдающих различными формами аутоиммунного тиреоидита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовал 31 человек в возрасте от 18 до 40 лет. Все процедуры были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками от 2004 г. и «Правилами надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ № 200н от 01.04.2016. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 124 от 10.11.2022). Все лица, участвующие в исследовании, подписали информированное согласие на участие.

С учётом особенностей течения аутоиммунного тиреоидита участники были распределены на группы. В I группу вошли здоровые лица ($n = 10$). II группу составили носители антител к тиреопероксидазе ($n = 11$) – лица, имеющие высокий уровень АТ к ТПО в сочетании с нормальным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (Т4св.). В III группу вошли лица с субклинической формой гипотиреоза при аутоиммунном тиреоидите ($n = 6$), обладающие высокой концентрацией АТ к ТПО и ТТГ и референсным уровнем Т4св. IV группу составили лица с аутоиммунным тиреоидитом, осложнённым гипотиреозом, медикаментозно компенсированным ($n = 4$). Участниками этой группы были лица с ранее выставленным диагнозом АИТ, получающие гормонозаместительную терапию. При отборе испытуемых проводились общий осмотр и ультразвуковое исследование щитовидной железы, осуществлялся забор венозной крови для определения уровня антител к тиреопероксидазе методом иммуноферментного анализа (набор «ТиреоидИФА-атТПО»), концентрации ТТГ и Т4св. – методом иммунохемилюминесценции (набор Access 2 с использованием регулярных реактивов). Определение уровней PD-1, PD-L1, CTLA-4 и B7.2 в периферической крови (Biolegend) осуществлялось посредством мультиплексного анализа с использованием наборов Human Immune-Checkpoints методом проточной цитофлуориметрии на приборе CytoFlex (Beckman Coulter, США). Статистическая обработка данных проводилась с использованием однофакторного дисперсионного анализа Краскела – Уоллисса. Результаты в таблицах

представлены как медиана (Me) и 25-й и 75-й проценти-
ли. Статистическую значимость различий между груп-
пами (p) оценивали при помощи попарных сравнений
Двассы – Стила – Кричлоу – Флигнера. Статистически
значимыми считались данные при количественной ха-
рактеристике случайностей (p -значение) не более 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении уровня sPD-1L в группе здоровых
(54,1 (28,7; 67,6) пг/мл) и в группе носителей АТ к ТПО

(4,36 (2,36; 18,0) пг/мл) отмечается практически деся-
тикратное его снижение ($p = 0,001$). Схожая картина
обстояла и в группах с субклинической формой ауто-
иммунного тиреоидита (5,06 (2,33; 6,14) пг/мл) и ауто-
иммунным тиреоидитом, осложнённым гипотиреозом
(2,43 (2,26; 2,57) пг/мл) ($p = 0,001$). Также статисти-
ческая значимость различий была зарегистрирована
при сравнении групп с субклинической формой ауто-
иммунного тиреоидита и аутоиммунным тиреоидитом,
осложнённым гипотиреозом ($p = 0,004$). Уровень sPD-
1 снижался более чем в два раза при сравнении груп-
пы здоровых (16,6 (13,6; 37,2) пг/мл) и группы лиц с АИТ,

ТАБЛИЦА 1
ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ТИРЕОИДНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
И КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА

TABLE 1
CHANGES IN THE LEVEL OF THYROID INDICATORS
AND IMMUNE CHECKPOINTS

Показатели	Группы				Тестовая статистика Df = 3
	Группа I – здоровые (n = 10)	Группа II – носители АТ к ТПО (n = 11)	Группа III – субклиническая форма гипотиреоза при АИТ (n = 6)	Группа IV – АИТ, осложнённый гипотиреозом, медикаментозно компенсированным (n = 4)	
АТ к ТПО, Ед/мл	17,0 (13,0; 20,0)	756 (515; 873) $p_1 \leq 0,001$	636 (525; 884) $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,890$	1007 (673; 1284) $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,451$ $p_3 = 0,023$	$\chi^2 = 102,63$ $p \leq 0,001$ $\varepsilon^2 = 0,6182$
ТТГ, мкМЕ/мл	2,60 (2,00; 3,60)	1,45 (0,997; 3,48) $p_1 = 0,034$	5,87 (4,70; 8,16) $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	3,36 (2,67; 4,12) $p_1 = 0,164$ $p_2 = 0,011$ $p_3 \leq 0,001$	$\chi^2 = 85,95$ $p \leq 0,001$ $\varepsilon^2 = 0,5178$
Т4св., пмоль/л	8,00 (6,40; 10,10)	11,4 (10,1; 12,5) $p_1 \leq 0,001$	11,6 (10,3; 13,9) $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,927$	12,4 (9,67; 13,9) $p_1 = 0,017$ $p_2 = 0,935$ $p_3 = 0,998$	$\chi^2 = 50,65$ $p \leq 0,001$ $\varepsilon^2 = 0,3051$
sB7.2, пг/мл	46,9 (39,3; 54,4)	16,4 (15,6; 32,7) $p_1 \leq 0,001$	15,6 (15,4; 16,6) $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,016$	22,3 (15,4; 34,1) $p_1 < ,001$ $p_2 = 0,894$ $p_3 = 0,709$	$\chi^2 = 66,16$ $p \leq 0,001$ $\varepsilon^2 = 0,3986$
sCTLA-4, пг/мл	28,4 (21,7; 56,1)	9,30 (3,29; 13,4) $p_1 \leq 0,001$	3,22 (3,06; 3,33) $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,693$	3,71 (3,64; 4,64) $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,004$ $p_3 = 0,007$	$\chi^2 = 113,92$ $p \leq 0,001$ $\varepsilon^2 = 0,6863$
sPD-1L, пг/мл	54,1 (28,7; 67,6)	4,36 (2,36; 18,0) $p_1 \leq 0,001$	5,06 (2,33; 6,14) $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,693$	2,43 (2,26; 2,57) $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,004$ $p_3 = 0,007$	$\chi^2 = 99,34$ $p \leq 0,001$ $\varepsilon^2 = 0,5984$
sPD-1, пг/мл	16,6 (13,6; 37,2)	14,3 (9,66; 27,0) $p_1 = 0,162$	13,8 (12,9; 14,5) $p_1 = 0,016$ $p_2 = 0,607$	7,28 (5,18; 11,1) $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,011$ $p_3 = 0,022$	$\chi^2 = 24,45$ $p \leq 0,001$ $\varepsilon^2 = 0,1473$

Примечания. p – статистически значимые различия при попарном сравнении с группой контроля с помощью критерия Манна – Уитни; p_1 – статистическая значимость различий между группой здоро-
вых и группой носителей АТ к ТПО, группой с субклинической формой гипотиреоза при АИТ, группой с АИТ, осложнённым гипотиреозом, медикаментозно компенсированным; p_2 – статистическая значи-
мость различий между группой носителей АТ к ТПО и группой с субклинической формой гипотиреоза при АИТ, группой с АИТ, осложнённым гипотиреозом, медикаментозно компенсированным; p_3 – ста-
тистическая значимость различий между группой с субклинической формой гипотиреоза при АИТ и группой с АИТ, осложнённым гипотиреозом, медикаментозно компенсированным; ε^2 – размер эффекта.

осложнённым гипотиреозом (7,28 (5,18; 11,1) пг/мл) ($p = 0,001$). Концентрация sCTLA-4 в периферической крови у группы носителей АТ к ТПО была в 3,05 раза ниже, чем в контрольной группе (9,30 (3,29; 13,4) пг/мл) ($p = 0,001$). В группе с субклинической формой АИТ уровень sCTLA-4 составил 3,22 (3,06; 3,33) пг/мл со снижением 88,66 % в сравнении с уровнем sCTLA-4 в контрольной группе ($p = 0,001$). Схожая картина отмечалась и в группе IV (3,71 (3,64; 4,64) пг/мл) ($p = 0,001$). При оценке II и IV групп наблюдается снижение в 2,5 раза ($p = 0,004$). Оценка концентрации sB7.2 выявила её уменьшение на 65,03 % в группе носителей АТ к ТПО (16,4 (15,6; 32,7) пг/мл) при сравнении со здоровыми добровольцами (46,9 (39,3; 54,4) пг/мл) ($p = 0,001$). Схожая тенденция присутствовала и в группе с субклинической формой АИТ (15,6 (15,4; 16,6) пг/мл) – концентрация снижалась на 66,74 % ($p = 0,001$). Однако в группе IV концентрация sB7.2 (22,3 (15,4; 34,1) пг/мл) снижалась лишь на 52,45 % ($p = 0,001$) (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Предыдущие исследования показали изменённую экспрессию молекул контрольных точек на клеточной поверхности при различных аутоиммунных заболеваниях. Более того, считается, что их aberrantная экспрессия может отключить иммунную толерантность, приводящую к инициации аутоиммунитета. Однако на сегодняшний день не было проведено исследований, определяющих уровень продукции растворимых форм молекул иммунных контрольных точек и определяющих их клиническую роль у пациентов с АИТ. Выраженное снижение концентрации sPD-1, sPD-1L, sCTLA-4, sB7.2 у больных с АИТ может быть обусловлено высоким потреблением. Так как растворённые молекулы контрольных точек способны конкурировать с мембранными, ингибирования не происходит, что приводит к усилению аутоиммунного ответа. Такой же принцип можно рассматривать и на тиреоцитах, так как на своей мембране они экспрессируют PD-1L. На сегодняшний день оценить практическую значимость данного исследования сложно, так как методов, способных изолированно воздействовать только на растворимые формы контрольных точек иммунного ответа, нет. Однако рассматривая теоретическую значимость, можно отметить, что точной роли растворимых контрольных точек иммунного ответа в патогенезе АИТ нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты исследования свидетельствуют о снижении содержания растворенных молекул контрольных точек иммунного ответа sPD-1, sPD-1L, sCTLA-4 и sB7.2 в периферической крови у больных, страдающих от аутоиммунного тиреоидита. Выявленные изменения прогрессировали по мере развития тяжести аутоиммунного тиреоидита.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Конфликт интересов

Автор данной статьи сообщает об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Conrad N, Misra S, Verbakel JY, Verbeke G, Molenberghs G, Taylor PN, et al. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: A population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *Lancet*. 2023; 401(10391): 1878-1890. doi: 10.1016/S 0140-6736(23)00457-9
2. Строев Ю.И., Агафонов П.В., Коровин А.Е., Рябкова В.А., Соболевская П.А., Федоткина Т.В., и др. Медицинская география и экология аутоиммунного тиреоидита Хасимото и связанных с ним заболеваний. *Российские биомедицинские исследования*. 2022; 7(2): 69-90. [Stroev YI, Agafonov PV, Korovin AE, Ryabkova VA, Sobolevskaya PA, Fedotkina TV, et al. Medical geography and ecology of autoimmune Hashimoto thyroiditis and related disorders. *Russian Biomedical Research*. 2022; 7(2): 69-90. (In Russ.)]. doi: 10.56871/2889.2022.10.83.006
3. Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021; 44(5): 883-890. doi: 10.1007/s40618-020-01477-1
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Петунина Н.А., Александрова Г.Ф., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2003; 49(6): 50-50. [Dedov II, Melnichenko GA, Gerasimov GA, Fadeev VV, Petunina NA, Aleksandrova GF, et al. Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists for the diagnosis and treatment of autoimmune thyroiditis in adults. *Problems of Endocrinology*. 2003; 49(6): 50-50. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl11777
5. Urwyler P, Earnshaw I, Bermudez M, Perucha E, Wu W, Ryan S, et al. Mechanisms of checkpoint inhibition-induced adverse events. *Clin Exp Immunol*. 2020; 200(2): 141-154. doi: 10.1111/cei.13421
6. Álvarez-Sierra D, Marín-Sánchez A, Ruiz-Blázquez P, de Jesús Gil C, Iglesias-Felip C, González Ó, et al. Analysis of the PD-1/PD-L1 axis in human autoimmune thyroid disease: Insights into pathogenesis and clues to immunotherapy associated thyroid autoimmunity. *J Autoimmun*. 2019; 103: 102285. doi: 10.1016/j.jaut.2019.05.013
7. Sznol M. Blockade of the B7-H1/PD-1 pathway as a basis for combination anticancer therapy. *Cancer J*. 2014; 20(4): 290-295. doi: 10.1097/PPO.0000000000000056
8. Aprilia A, Handono K, Sujuti H, Sabarudin A, Winaris N. sCD163, sCD28, sCD80, and sCTLA-4 as soluble marker candidates for detecting immunosenescence. *Immun Ageing*. 2024; 21(1): 9. doi: 10.1186/s12979-023-00405-0
9. Simone R, Pesce G, Antola P, Rumbullaku M, Bagnasco M, Bizzaro N, et al. The soluble form of CTLA-4 from serum of patients with autoimmune diseases regulates T-cell responses. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 215763. doi: 10.1155/2014/215763

10. Niu M, Liu Y, Yi M, Jiao D, Wu K. Biological characteristics and clinical significance of soluble PD-1/PD-L1 and exosomal PD-L1 in cancer. *Front Immunol.* 2022; 13: 827921. doi: 10.3389/fimmu.2022.827921

Сведения об авторе

Бабинский Владимир Владимирович – очный аспирант кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: babinsky.vladimir@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-2361-688X>

Information about the author

Vladimir V. Babinsky – Postgraduat at the Department of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy, e-mail: babinsky.vladimir@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-2361-688X>

ПАТОГЕНЕЗ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ COVID-19, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ КОАГУЛОПАТИЕЙ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

РЕЗЮМЕ

Бурдиенко Т.О.

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

Автор, ответственный за переписку:
Бурдиенко Татьяна Олеговна,
e-mail: Tatyana.mishkileeva@mail.ru

Известно, что развитие дыхательной недостаточности является основным клиническим проявлением COVID-19. Однако механизм её развития изучен недостаточно. Оригинальность исследования состоит в том, что впервые изучались показатели коагуляции, фибринолиза и эндотелиальной дисфункции в зависимости от индекса SpO_2/FiO_2 у пациентов с COVID-19.

Цель работы. Оценить роль нарушения активности системы свёртывания крови и развития эндотелиальной дисфункции у больных COVID-19 в патогенезе дыхательной недостаточности.

Методы. В исследование были включены 134 пациента, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, имеющих различную степень тяжести клинической картины. Исследуемые были разделены на три группы по индексу SpO_2/FiO_2 . В исследовании определяли количество клеток венозной крови и в сыворотке крови изучали уровень трансферрина (TF), D-димера, тканевого активатора плазминогена (tPA, tissue-type plasminogen activator), ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1), молекулы клеточной адгезии 1 (ICAM-1, inter-cellular adhesion molecule 1) и васкулярной молекулы клеточной адгезии 1 (VCAM-1, vascular cell adhesion molecule 1).

Результаты. В ходе исследования было установлено, что содержание тканевого фактора увеличивалось на 24 % у пациентов третьей группы по сравнению с первой. Уровень PAI-1 был высоким во второй группе и значительно снижался в третьей ($p < 0,001$). Увеличение уровня D-димера было зафиксировано во второй и третьей группах. Уровни молекул ICAM-1 и VCAM-1 значительно возросли в третьей группе больных ($p = 0,021$ и $p = 0,028$ соответственно). Обнаружена умеренная положительная корреляция индекса SpO_2/FiO_2 с уровнем VCAM-1 ($p < 0,001$), слабая положительная – с PAI-1 ($p = 0,012$), слабая отрицательная – с TF ($p = 0,027$).

Заключение. Дыхательная недостаточность у пациентов с COVID-19 обусловлена нарушениями в системе гемостаза, фибринолиза, о чём свидетельствуют увеличение уровня тканевого фактора и D-димера, «потребление» тканевого активатора и ингибитора активатора плазминогена. Развивающаяся эндотелиальная дисфункция, сопровождающаяся усиленной секрецией молекул адгезии, усугубляет патогенез дыхательной недостаточности.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, D-димер, tPA, PAI-1, TF, ICAM, VCAM, дыхательная недостаточность

Статья поступила: 31.03.2024

Статья принята: 27.08.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

Для цитирования: Бурдиенко Т.О. Патогенез дыхательной недостаточности при COVID-19, обусловленный коагулопатией и эндотелиальной дисфункцией. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 75-82. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.9

PATHOGENESIS OF RESPIRATORY FAILURE IN COVID-19 DUE TO COAGULOPATHY AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

Burdienko T.O.

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

Corresponding author:
Tatyana O. Burdenko,
e-mail: Tatyana.mishkileeva@mail.ru

ABSTRACT

Respiratory failure is known to be the main clinical manifestation of COVID-19. However, the mechanism of its development has not been sufficiently studied. The originality of the study is that for the first time, coagulation, fibrinolysis and endothelial dysfunction indicators were studied depending on the SpO_2/FiO_2 index in patients with COVID-19.

The aim of the work. To assess the role of impaired activity of the blood coagulation system and the development of endothelial dysfunction in patients with COVID-19 in the pathogenesis of respiratory failure.

Methods. The study included 134 patients infected with SARS-CoV-2 virus having varying severity of the clinical picture. They were divided into three groups according to the SpO_2/FiO_2 index. We determined the number of venous blood cells and studied the level of transferrin (TF), D-dimer, tissue-type plasminogen activator (tPA), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), inter-cellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) in the blood serum.

Results. The study revealed that the tissue factor content increased by 24 % in patients of the third group compared to the first. The PAI-1 level was high in the second group and significantly decreased in the third ($p < 0.001$). An increase in the D-dimer level was recorded in the second and third groups. The levels of ICAM-1 and VCAM-1 molecules increased significantly in the third group of patients ($p = 0.021$ and $p = 0.028$, respectively). A moderate positive correlation was found between the SpO_2/FiO_2 index and the VCAM-1 level ($p < 0.001$), a weak positive correlation with PAI-1 ($p = 0.012$), and a weak negative correlation with TF ($p = 0.027$).

Conclusion. Respiratory failure in patients with COVID-19 is caused by disorders in the hemostasis and fibrinolysis systems, as evidenced by an increase in the level of tissue factor and D-dimer, "consumption" of tissue activator and plasminogen activator inhibitor. Developing endothelial dysfunction, accompanied by increased secretion of adhesion molecules, aggravates the pathogenesis of respiratory failure.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, D-dimer, tPA, PAI-1, TF, ICAM, VCAM, respiratory failure

Received: 31.03.2024
Accepted: 27.08.2024
Published: 25.09.2024

For citation: Burdienko T.O. Pathogenesis of respiratory failure in COVID-19 due to coagulopathy and endothelial dysfunction. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 75-82. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.9

ВВЕДЕНИЕ

Дыхательная недостаточность, характеризующаяся как неэффективное поддержание адекватного газообмена, связана с аномалиями газового баланса артериальной крови.

«Коронавирусная болезнь» (COVID-19, coronavirus disease 2019) – в основном респираторное заболевание, вызванное недавно обнаруженным коронавирусом (SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Развитие дыхательной недостаточности является основным клиническим проявлением COVID-19 и одной из основных причин смертности. Развиваясь на фоне гипертрофического воспаления лёгочной паренхимы [1], включающего в себя гиперкоагуляцию и эндотелиальную дисфункцию, она требует в тяжёлых случаях лечения в условиях отделения реанимации, вызывая дополнительные финансовые затраты на учреждения здравоохранения и интенсивную работу медицинского персонала.

Сегодня известно, что коагулопатия при COVID-19 проявляется преимущественно в виде гиперкоагуляции и напрямую коррелирует с системным воспалением, реализуемым цитокиновым «штормом» с включением гиперпродукции тканевого фактора эндотелиоцитами, моноцитами и макрофагами, ингибированием фибринолиза и запуском внешнего пути образования протромбиназы [2]. Активируется и внутренний путь свёртывания крови из-за образования иммунных комплексов, протеазного «взрыва», симпатотонии [3]. В механизме дыхательной недостаточности при COVID-19 доминирует нарушение газотранспортной функции эритроцитов за счёт стаза в сосудах лёгких вследствие локального и системного микротромбоза [4], турбулентного потока и нефизиологического напряжения сдвига [5]. Усугубляют нарушение микроциркуляции в лёгочной ткани коаграты, образованные тромбоцитами, лейкоцитами и эритроцитами [6], а также адгезия форменных элементов крови к активированному эндотелию [7]. В нормальных условиях эндотелий находится в состоянии покоя и проявляет антикоагулянтные, антиадгезивные и сосудорасширяющие свойства. Термин «покой» не описывает пассивное состояние – скорее, он относится к потенциальному состоянию. Активация – это переход от спокойного «защитного» фенотипа к фенотипу, включающему механизмы, связанные с защитной реакцией организма. В отличие от нейтрального фенотипа, активированный фенотип эндотелиальных клеток обладает сочетанием проадгезивных, прокоагулянтных и сосудосуживающих свойств. Триггеры активации эндотелия включают провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли α , интерлейкин 1, бактериальный липополисахарид, вирусы, фактор активации тромбоцитов, сдвиговый и окислительный стресс, гипергликемию и гипоксию/реперфузию.

Свидетельством описанных событий могут быть изменения в концентрации и активности основных факторов свёртывания и фибринолиза, а также молекул адгезии [8].

В связи с вышеизложенным необходимо расширить представления о механизмах нарушения перфузии лёгочной ткани как патогенетического звена дыхательной недостаточности. Понимание патогенетических механизмов развития гипоксемии и гиперкапнии даст адекватную оценку прогноза заболевания и своевременности лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить роль нарушения активности системы свёртывания крови и развития эндотелиальной дисфункции у больных COVID-19 в патогенезе дыхательной недостаточности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группу исследуемых составили 134 пациента с COVID-19, проходивших лечение в моностационаре ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы. Проведение работы одобрено на заседании локального этического комитета при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 104 от 11.11.2020). Критериями исключения являлись наличие ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, обострения сердечно-сосудистых заболеваний, онкопатологии и декомпенсированной почечной и печёночной недостаточности. Из 134 человек 58 % мужчин, 42 % женщин. Средний возраст исследуемых представлен в таблице 1. Диагностика COVID-19 осуществлялась в соответствии с актуальной версией временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Медиана дня забора крови составила 8 [6; 10]. Все лабораторные исследования проводились в день взятия крови. Подготовку образцов периферической крови и настройку проточного цитофлуориметра проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными С.В. Хайдуковым и соавт. [9].

Критерием деления пациентов на группы был показатель отношения насыщения крови кислородом, исследованный методом пульсоксиметрии, к вдыхаемой фракции кислорода (SpO_2/FiO_2), так как исследование только напряжения кислорода в артериальной крови у пациентов с лёгким течением COVID-19 нецелесообразно. Сформированы три группы пациентов в зависимости от величины показателя: в первой индекс SpO_2/FiO_2 был выше 450 %, во второй – находился в диапазоне от 370 до 449 %, а лица с индексом до 369 % составили третью группу (табл. 1). Насыщение кислородом крови (SpO_2) у пациентов второй и третьей групп было ниже, чем у пациентов первой группы ($p < 0,001$).

К критериям, отражающим коагулопатию, относятся: трансферрин (TF), тканевой активатор плазминогена (tPA, tissue-type plasminogen activator), ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1, plasminogen activator

inhibitor-1), D-димер; к критериям, характеризующим эндотелиальную дисфункцию, относятся молекула клеточной адгезии 1 (ICAM-1, inter-cellular adhesion molecule 1) и васкулярная молекула клеточной адгезии 1 (VCAM-1, vascular cell adhesion molecule 1).

Определение количества клеток венозной крови и лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов проводили на проточном цитофлуориметре Cyto FLEX LX (Beckman Coulter, США), оснащённом четырьмя диодными лазерами 355, 405, 488 и 561 нм. Для выявления основных популяций лейкоцитов, субпопуляций лимфоцитов и лейкоцитарно-тромбоцитарных комплексов применялась следующая методика определения моноклональных антител, конъюгированных с различными флуорохромами. Использовались следующие антитела производства Beckman Coulter (США): CD42a-FITC (клон SZ1, кат. № IM1757U), TCR PAN α/β -PE (клон IP26A, кат. № B49177), CD19-ECD (клон J3-119, кат. № IM2708U), CD14-PC5 (клон RMO52, кат. № IM2640U), CD56-PC7

(клон N901 (NKH-1), кат. № A51078), CD16-Pacific Blue (клон 3G8, кат. № A82792), CD45-Krome Orange (клон J.33, кат. № A96416); антитела производства Becton Dickinson (США): CD4-BUV395 (клон RPA-T4, кат. № 564724), CD8-BUV496 (клон RPA-T8, кат. № 612942), CD3-BUV661 (клон UCHT1, кат. № 612964); антитела производства BioLegend (США): HLA-DR-Brilliant Violet 785™ (клон L243, кат. № 307642). Удаление эритроцитов из образцов осуществляли при помощи коммерческого лизирующего раствора BD FACS™ Lysing Solution (кат. № 349202; Becton Dickinson, США). По завершении инкубации образцы однократно отмывали от несвязавшихся антител избытком забуференного фосфатами физиологического раствора (7 мин при 300 g). Полученный клеточный осадок ресуспендировали в 300 мкл забуференного фосфатами физиологического раствора, содержавшего 1 % нейтрального параформальдегида (кат. № HT5011; Sigma-Aldrich, США). Абсолютные значения были получены в одноплатформенной системе с помощью реаген-

ТАБЛИЦА 1
ПОКАЗАТЕЛИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
ИССЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ

TABLE 1
RESPIRATORY FAILURE INDICATORS OF THE STUDIED
PATIENTS

Параметры	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Тест Краскела – Уоллиса (χ^2 ; p)
Степень тяжести, %	Лёгкая – 42 Средняя – 58 Тяжёлая – 0	Лёгкая – 22 Средняя – 78 Тяжёлая – 0	Лёгкая – 4 Средняя – 56 Тяжёлая – 40 ^{#, ^}	$\chi^2 = 72,6$ $p = 0,644$
Пол: ж/м	26/15	26/22	22/21	$\chi^2 = 1,67$ $p = 0,644$
Возраст, Ме (25; 75)	55 (38; 65)	56 (52; 60)	66 (57; 71) [#]	$\chi^2 = 16,8$ $p < 0,001$
SpO ₂ (%), Ме (25; 75)	97 (96; 98)	94 (94; 94)*	96 (94; 97) ^{#, ^}	$\chi^2 = 31,164$ $p < 0,001$
SpO ₂ /FiO ₂ (%), Ме (25; 75)	462 (457; 467)	448 (443; 449)*	317 (254; 320) ^{#, ^}	$\chi^2 = 117,037$ $p < 0,001$
САД (мм рт. ст.)	122 (120; 130)	121 (120; 130)	130 (120; 140)	$\chi^2 = 7,67$ $p = 0,053$
ДАД (мм рт. ст.)	80 (80; 80)	80 (63; 80)	80 (74; 90)	$\chi^2 = 3,73$ $p = 0,292$
Сопутствующая патология, %	Нет – 42 ГБ – 52 ИБС – 28 Атеросклероз – 30 СД – 9 ХОБЛ – 7 Бронхиальная астма – 2 Ожирение – 11 Болезни ЖКТ – 2 Болезнь Паркинсона – 2 Мочекаменная болезнь – 2	Нет – 11 ГБ – 66 Атеросклероз – 44 ИБС – 23 Бронхиальная астма – 11 Ожирение – 7	Нет – 7 ГБ – 56 ИБС – 40 Атеросклероз – 41 СД – 23 ХОБЛ – 16 Бронхиальная астма – 3 Ожирение – 50 Болезни ЖКТ – 9 Пиелонефрит – 9 Заболевания ЩЖ – 1 Анемия – 4 Ревматоидный артрит – 1 [#]	$\chi^2 = 44,3$ $p < 0,001$

Примечания. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ГБ – гипертоническая болезнь; СД – сахарный диабет; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЩЖ – щитовидная железа; * – различия между первой и второй группами статистически значимы при $p < 0,05$; [#] – различия между первой и третьей группами статистически значимы при $p < 0,05$; [^] – различия между второй и третьей группами статистически значимы при $p < 0,05$.

та FlowCount™ (Beckman Coulter, США). В каждом образце анализировалось не менее 50 000 лимфоцитов периферической крови.

Определение уровней TF, D-димера, tPA, PAI-1 в сыворотке крови проводили на мультиплексном анализаторе с помощью панели LEGENDplex™ Human Thrombosis Mixand Match Subpanel (BioLegend, США). Уровень ICAM-1 и VCAM-1 в сыворотке крови проводили с использованием мультиплексной панели LEGENDplex™ Human Vascular Inflammation Panel (BioLegend, США).

Регистрацию данных проводили на приборе Cyto FLEX LX (Beckman Coulter, США). Анализ выполняли в программе LEGENDplex™ Data Analysis Software v. 8.0 (BioLegend, США). Математическую обработку цитометрических данных проводили при помощи программы Kaluza™ v. 1.2 (Beckman Coulter, США). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием однофакторного дисперсионного анализа Краскела – Уоллисса программой Jamovi v. 2.4. Результаты представлены как медиана (Me) и процентиля (25-й; 75-й). Статистическую значимость различий между группами (p) оценивали при помощи попарных сравнений Двасца – Стила – Кричлоу – Флигнера. Корреляционный анализ осуществляли по методу Спирмена. Статистически значимыми считались данные при количественной характеристике случайностей (p) не более 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оказалось, что содержание тканевого фактора не менялось у больных первой и второй групп и возрастало на 24 % в третьей группе обследуемых по сравнению с больными с индексом SpO_2/FiO_2 более 450 % ($p = 0,008$). Вместе с тем уровень PAI-1 был высоким во второй группе обследуемых ($p = 0,009$) и резко снижался в третьей ($p < 0,001$). Однако повышенный по сравнению с первой группой уровень D-димера был зарегистрирован нами во второй ($p = 0,026$) и третьей ($p < 0,001$) группах включённых в исследование пациентов (табл. 2), что свидетельствует о наличии тромбообразования у лиц, имеющих индекс SpO_2/FiO_2 до 450 %.

Уровень молекул ICAM-1 и VCAM-1 значительно возрос в третьей группе больных. Так, количество ICAM-1 в третьей группе в 4 раза выше, чем в первой ($p = 0,031$), и в 7,5 раза – чем во второй ($p = 0,021$), а VCAM-1 – в 5 раз больше, чем в первой ($p < 0,001$), и в 8 раз больше, чем во второй ($p = 0,028$) (табл. 3).

В ходе исследования была установлена умеренная положительная корреляция между индексом SpO_2/FiO_2 и уровнем VCAM-1 ($r = 0,349$; $p < 0,001$), что указывает на связь между состоянием дыхательной функции и экспрессией молекул клеточной адгезии. Также была выявлена слабая положительная корреляция между индексом SpO_2/FiO_2 и уровнем PAI-1 ($r = 0,206$; $p = 0,012$),

ТАБЛИЦА 2
ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ФИБРИНОЛИЗА
У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Параметры	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Тест Краскела – Уоллиса (χ^2 ; p)
TF, пг/мл	156 (115; 207)	142 (131; 206)	205 (146; 287) [#]	$\chi^2 = 9,566$ $p = 0,008$
tPA, пг/мл	5489 (2035; 11485)	7789 (6029; 23372)	3426 (1579; 8119)	$\chi^2 = 6,532$ $p = 0,038$
PAI-1, нг/мл	429 (135; 767)	1090 (914; 1260) [*]	241 (100; 643) [^]	$\chi^2 = 13,462$ $p = 0,001$
D-димер, пг/мл	2727 (1699; 3765)	5355 (3042; 7812) [*]	4005 (2932; 6320) [*]	$\chi^2 = 19,578$ $p < 0,001$

Примечания. * – различия между первой и второй группами статистически значимы при $p < 0,05$; [#] – различия между первой и третьей группами статистически значимы при $p < 0,05$; [^] – различия между второй и третьей группами статистически значимы при $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 3
СОДЕРЖАНИЕ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ (пг/мл)

Параметры	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Тест Краскела – Уоллиса (χ^2 ; p)
ICAM-1	85,5 (35,1; 497)	45,7 (30,2; 103)	346 (227; 428) ^{#; ^}	$\chi^2 = 10,551$ $p = 0,005$
VCAM-1	170 (80,0; 706)	110 (91,0; 283)	883 (609; 1183) ^{#; ^}	$\chi^2 = 27,798$ $p < 0,001$

Примечания. * – различия между первой и второй группами статистически значимы при $p < 0,05$; [#] – различия между первой и третьей группами статистически значимы при $p < 0,05$; [^] – различия между второй и третьей группами статистически значимы при $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 4
КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ

Показатели	SpO ₂	FiO ₂	SpO ₂ /FiO ₂
VCAM-1	$r = -0,287; p < 0,001$	$r = 0,273; p < 0,001$	$r = 0,349; p < 0,001$
TF	–	–	$r = -0,181; p = 0,027$
PAI-1	–	$r = -0,180; p = 0,028$	$r = 0,206; p = 0,012$

TABLE 4
CORRELATIONS

что отражает влияние ингибитора активатора плазминогена на дыхательную функцию. Примечательно, что между индексом SpO₂/FiO₂ и уровнем тканевого фактора (TF) наблюдалась слабая отрицательная корреляция ($r = -0,181, p = 0,027$), что может свидетельствовать о противоположной динамике этих показателей в патогенезе дыхательной недостаточности. Все данные представлены в таблице 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вирус SARS-CoV-2, связываясь с рецептором ACE-2 эндотелиоцита, нарушает его функции и способствует тем самым сужению сосудов, воспалению и прокоагулянтному статусу по оси ACE/Ang I–II. Одновременное развитие инфекции SARS-CoV-2 и ранее существовавшей эндотелиальной дисфункции на фоне сахарного диабета, ожирения, болезней сердца или старения может ещё больше усугубить нарушение защитного действия ACE-2, превращая ранее существовавшую дисфункцию эндотелия в эндотелит. Последний вызывает нарушение целостности сосудистой стенки, что приводит к развитию альвеолярного отёка, обнажению тромбогенной базальной мембраны и активации каскада свёртывания крови, обтурации альвеолярных капилляров лейкоцитами, в результате усугубляются нарушения вентилиционно-перфузионного баланса и развивается гипоксия. Кроме этого, эндотелиоциты, высвобождая цитокины, стимулируют адгезию и агрегацию тромбоцитов и образование лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов [7], тем самым приводя к дальнейшему повреждению паренхимы лёгких. Это подтверждает и наше исследование.

Не вызывает удивления резкое увеличение уровня TF у больных, требующих интенсивной кислородной поддержки. Известно, что основным источником TF при COVID-19 является эндотелий, который повреждается как непосредственно вирусом SARS-CoV-2, так и вторичными механизмами – иммобилизацией через Fc-рецептор иммунных комплексов на эндотелиоцитах, активацией системы комплемента, миграцией провоспалительных клеток [10]. Другим источником TF при цитокиновом шторме являются моноциты и макрофаги [11]. Тканевой фактор, с одной стороны, экспрессируется на поверхности названных клеток; с другой, находится в растворимой форме в биологических жидкостях и, наконец, концентрируется в микровезикулах, циркулирующих в кровотоке [12, 13]. Всё сказанное приво-

дит к быстрому формированию внешней теназы, активации X-фактора, образованию протромбиназы, генерации тромбина и фибринообразованию. Следует указывать, что тромбы образуются как *in situ* в лёгочной ткани, так и в основном в венозном кровотоке с последующей эмболизацией сосудов малого круга и ожидаемым снижением перфузии лёгких. Названные сдвиги сопровождаются «протеазным взрывом» и вторичным выбросом TF из повреждённых эндотелиоцитов и форменных элементов крови. Таким образом, формируется «порочный круг», конечным исходом которого является фатальное снижение перфузии лёгких. На предполагаемый механизм патогенеза гипоксии указывают и другие факторы. Так, у пациентов третьей группы резко снижается tPA, что свидетельствует о «потреблении» этого активатора в процессе развивающегося гиперфибринолиза. На это же указывает снижение уровня PAI-1. Наконец, во второй и третьей группах обследуемых резко нарастает содержание D-димера, что свидетельствует о перманентном тромбообразовании и тромбозисе. Подобная коагулограмма неоднократно описывалась в литературе как «тромбоз при иммунном воспалении» [14] или сегодня – «иммунотромбоз» [5]. Следует указать, что ярким свидетельством эндотелиальной дисфункции, возникающей при COVID-19, является резкое увеличение уровня ICAM и VCAM. Не подлежит сомнению, что секретируемые молекулы адгезии способствуют формированию агрегатов форменных элементов крови и, следовательно, ещё в большей степени ухудшают перфузию лёгочной ткани и усугубляют гипоксию. Более того, выявляются корреляции между индексом SpO₂/FiO₂ и VCAM, TF и PAI-1. При этом мы не исключаем и другие альтернативные пути свёртывания крови при COVID-19, в первую очередь, связанные с шиповидным белком S вируса. Этот белок способен активировать сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, о чём свидетельствует увеличение концентрации фактора Виллебранда более чем в 5 раз. Белок S способен активировать переход фибриногена в фибрин без участия тромбина, а также снижать содержание естественных антикоагулянтов, таких как антитромбин-111, альфа-2 макроглобулин, и запускать контактную фазу свёртывания крови [15]. Более того, имеется прямое указание на то, что папаиноподобная протеаза белка S резко блокирует активность антикоагулянтной системы «тромбомодулин – протеин С» [16]. Белок S вовлекает в активацию систему комплемента с генерацией мембраноатакующего комплекса и последующим лизисом эндотелия и выбросом

тканевого фактора. Параллельно активируется ренин-ангиотензиновая система, и образованный ангиотензин-1 вызывает экспрессию тканевого фактора на эндотелии, альвеоцитах, моноцитах, макрофагах. Тем самым замыкаются новые «порочные круги» тромбообразования и, следовательно, дыхательной недостаточности.

Таким образом, приведённые нами данные свидетельствуют в пользу того, что коагулопатия и эндотелиальная дисфункция являются важным звеном дыхательной недостаточности при COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дыхательная недостаточность у пациентов с COVID-19 обусловлена нарушениями в системе гемостаза, фибринолиза, о чём свидетельствует увеличение уровня тканевого фактора и D-димера, «потребление» тканевого активатора и ингибитора активатора плазминогена. Развивающаяся эндотелиальная дисфункция, сопровождающаяся усиленной секрецией молекул адгезии, усугубляет патогенез дыхательной недостаточности.

Конфликт интересов

Автор данной статьи сообщает об отсутствии конфликта интересов.

Выражение признательности

Автор выражает огромную благодарность Цыбикову Намжилу Нанзатовичу и Фефеловой Елене Викторовне за консультативную помощь; Терешкову Павлу Петровичу за техническое сопровождение исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Шкода А.С., и др. Тромботический шторм, нарушения гемостаза и тромбовоспаление в условиях COVID-19. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2021; 15(5): 499-514. [Makatsariya AD, Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, Khizroeva JKH, Tretyakova MV, Shkoda AS, et al. Thrombotic storm, hemostasis disorders and thromboinflammation in COVID-19. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021; 15(5): 499-514. (In Russ.)]. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247
2. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Линькова Н.С. COVID-19: влияние на иммунитет, систему гемостаза и возможные пути коррекции. *Успехи физиологических наук*. 2020; 51(4): 51-63. [Kuznik BI, Khavinson VKh, Linkova NS. COVID-19: Impact on immunity, hemostasis and possible methods of correction. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2020; 51(4): 51-63. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S0301179820040037
3. Gando S, Wada T. Thromboplasmin inflammation in COVID-19 coagulopathy: Three viewpoints for diagnostic and therapeutic strategies. *Front Immunol*. 2021; 12: 649122. doi: 10.3389/fimmu.2021.649122
4. Nicolai L, Leunig A, Brambs S, Kaiser R, Weinberger T, Weigand M, et al. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy.

Circulation. 2020; 142(12): 1176-1189. doi: 10.1161/CIRCULATION.120.048488

5. Кузник Б.И., Смоляков Ю.Н., Цыбиков Н.Н., Шаповалов К.Г. Активация тромбоцитов и механизмы формирования тромбозов у больных с тяжелым течением COVID-19. Альтернативные механизмы деятельности системы гемостаза. *Успехи современной биологии*. 2023; 143(4): 335-358. [Kuznik BI, Smolyakov YN, Tsybikov NN, Shapovalov KG. Platelet activation and mechanisms of thromboembolism formation in patients with severe COVID-19. Alternative mechanisms of hemostasis system activity. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2023; 143(4): 335-358. (In Russ.)].

6. Xiang M, Wu X, Jing H, Liu L, Wang C, Wang Y, et al. The impact of platelets on pulmonary microcirculation throughout COVID-19 and its persistent activating factors. *Front Immunol*. 2022; 28(13): 955654. doi: 10.3389/fimmu.2022.955654

7. Бурдиенко Т., Фефелова Е., Шаповалов К., Терешков П., Цыбиков Н. Роль лимфоцитарно-тромбоцитарных коагументов в патогенезе эндотелиальной дисфункции у пациентов, инфицированных SARS-коронавирус-2. *Патогенез*. 2024; 22(1): 41-48. [Burdienko T, Fefelova E, Shapovalov K, Tereshkov P, Tsybikov N. The contribution of lymphocyte-platelet coagulants in the pathogenesis of endothelial dysfunction in patients infected with SARS-COV-2. *Pathogenesis*. 2024; 22(1): 41-48. (In Russ.)]. doi: 10.25557/2310-0435.2024.01.41-48

8. Zając P, Kazirod-Wolski K, Oles I, Sielski J, Siudak Z. Role of fibrinolysis in the management of patients with COVID-19 and thromboembolic complications: A review. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022; 9(10): 356. doi: 10.3390/jcdd9100356

9. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян А.А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлуориметров-анализаторов». *Российский иммунологический журнал*. 2014; 8(4): 974-992. [Khaidukov SV, Baidun LA, Zurochka AV, Totolyan AA. Standardized technology "Study of the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytometers-analyzers". *Russian Journal of Immunology*. 2014; 8(4): 974-992. (In Russ.)].

10. Кузник Б.И., Ройтман Е.В., Цыбиков Н.Н., Шаповалов К.Г., Смоляков Ю.Н. Полипотентные механизмы регуляции системы гемостаза и тромбообразования при COVID-19. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2023; (2): 67-89. [Kuznik BI, Roitman EV, Tsybikov NN, Shapovalov KG, Smolyakov YN. Pluripotent mechanisms for regulation of hemostasis and thrombogenesis in COVID-19. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*. 2023; (2): 67-89. (In Russ.)].

11. Цыбиков Н.Н. Мононуклеарные фагоциты – связующее звено между иммуногенезом, гемостазом и фибринолизом. *Успехи физиологических наук*. 1983; 14(4): 27-29. [Tsybikov NN. Mononuclear phagocytes – a link between immunogenesis, hemostasis and fibrinolysis. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 1983; 14(4): 27-29. (In Russ.)].

12. Фефелова Е.В., Терешков П.П., Дутов А.А., Цыбиков Н.Н. Некоторые показатели иммунной системы при экспериментальной гипергомоцистеинемии. *Иммунология*. 2015; 36(5): 280-283. [Fefelova EV, Tereshkov PP, Dutov AA, Tsybikov NN. Some immune system indices in experimental hyperhomocysteinemia. *Immunology*. 2015; 36(5): 280-283. (In Russ.)].

13. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н. Сосудистая стенка как эффектный регулятор иммуногенеза, гемостаза, каликреин-кининовой системы и регенераторных процессов. *Физиологи-*

ческий журнал СССР имени И.М. Сеченова. 1987; 73(4): 498-505. [Kuznik BI, Tsybikov NN. Vascular wall as an efferent regulator of immunogenesis, hemostasis, kallikrein-kinin system and regenerative processes. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR imeni I.M. Sechenova*. 1987; 73(4): 498-505. (In Russ.)].

14. Цыбиков Н.Н., Кузник Б.И. Иммунный механизм регуляции гемостаза. *Гематология и трансфузиология*. 1986; 31(2): 23-28. [Tsybikov NN, Kuznik BI. Immune mechanism of hemostasis regulation. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 1986; 31(2): 23-28. (In Russ.)].

15. Карасов И.А., Кузнецова В.В., Колесникова Ю.А. Роль белков S-100 в атерогенезе: обзор. *Международный студенческий научный вестник*. 2019; 6: 28-32. [Karasov IA, Kuznetsova VV,

Kolesnikova YA. S-100 proteins in atherosclerosis: A literature review. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik*. 2019; 6: 28-32. (In Russ.)]

16. Егорова В.В., Звягин А.А., Демидова В.С. Борисов И.В. Значение исследования многофункциональной системы протеина С при лечении больных непрямыми антикоагулянтами (обзор литературы). *Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченко*. 2022; 9(1): 12-19. [Egorova VV, Zvyagin AA, Demidova VS. Significance of the multifunctional protein C system research in the treatment of patients with indirect anticoagulants (literature review). *Wounds and Wound Infections. The Prof. B.M. Kostyuchenok Journal*. 2022; 9(1): 12-18. (In Russ.)]. doi: 10.25199/2408-9613-2022-9-1-12-18

Сведения об авторе

Татьяна Олеговна Бурдиенко – аспирант кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: tatyana.mishkileeva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-3982-4220>

Information about the author

Tatyana O. Burdienko – Postgraduate at the Department of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy, e-mail: tatyana.mishkileeva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-3982-4220>

РОЛЬ ДИСБАЛАНСА ЭНДОТОКСИНРЕАЛИЗУЮЩИХ СИСТЕМ И ВАЗОКОНСТРИКТОРНЫХ МАРКЕРОВ В РАЗВИТИИ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

Белоглазов В.А.¹,
Дудченко Л.Ш.²,
Усеинова Р.Х.¹,
Яцков И.А.¹,
Соловьева Е.А.²,
Андреева Г.Н.²

¹ Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (295000, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5-7, Россия)

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

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

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В настоящее время достаточно широко исследованы патофизиологические механизмы острого поражения органов и систем в результате заражения коронавирусной инфекцией, однако механизмы, лежащие в основе клинических проявлений long COVID, до сих пор точно не описаны. Механизмы персистенции ряда симптомов у пациентов, перенёвших COVID-19, и роль в ней маркеров системного воспаления и эндотоксинемии остаются малоизученным аспектом и перспективным направлением для дальнейшего изучения.

Цель исследования. Оценить маркеры системного воспаления, эндотоксинреализующих систем и кишечной проницаемости, а также эндотелиальной дисфункции у пациентов с постковидным синдромом на санаторно-курортном этапе лечения.

Методы. Обследовано 32 пациента, перенёвших коронавирусную инфекцию и находившихся на санаторно-курортном лечении в пульмонологическом отделении ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации имени И.М. Сеченова». Также была отобрана группа контроля ($n = 20$). Всем пациентам проводился анализ периферической крови на уровни маркеров системного воспаления, эндотоксинреализующих систем, кишечной проницаемости, эндотелиальной дисфункции и вазоконстрикторных агентов: С-реактивного белка (СРБ), липополисахаридсвязывающего белка (ЛСБ), тканевого активатора плазминогена (tPA, tissue-type plasminogen activator), зонулина, бактерицидного/увеличивающего проницаемость белка (BPI, bactericidal/permeability-increasing protein), вазопрессоров ангиотензина 2 и эндотелина (EDN1).

Результаты. В группе пациентов, перенёвших коронавирусную инфекцию, было выявлено статистически значимое повышение уровней СРБ ($3,4 [2,56; 4,0]$ мг/л), ЛСБ ($18,46 [14,0; 25,5]$ нг/мл), tPA ($0,07 [0,02; 0,32]$ нг/мл), ангиотензина 2 ($133,3 [63,0; 503,7]$ нг/мл) и снижение уровня BPI ($1576 [276; 3588]$ нг/мл) ($p < 0,05$).

Заключение. Статистически значимое повышение маркеров системного воспаления, эндотоксинемии и вазоконстрикторных агентов в группе пациентов с постковидным синдромом свидетельствует о дисбалансе эндотоксинсвязывающих и эндотоксинреализующих систем у пациентов, перенёвших коронавирусную инфекцию. Необходимо дальнейшее изучение описанных маркеров для совершенствования подходов к долгосрочной персонализированной терапии данной категории больных.

Ключевые слова: системное воспаление, long COVID, коронавирусная инфекция, эндотоксинемия, эндотелиальная дисфункция

Для цитирования: Белоглазов В.А., Дудченко Л.Ш., Усеинова Р.Х., Яцков И.А., Соловьева Е.А., Андреева Г.Н. Роль дисбаланса эндотоксинреализующих систем и вазоконстрикторных маркеров в развитии низкоинтенсивного системного воспаления у пациентов с постковидным синдромом. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 83-90. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.10

Статья поступила: 19.09.2023

Статья принята: 29.07.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

LOW-GRADE SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH LONG COVID: THE ROLE OF IMBALANCE OF ENDOTOXIN-RELEASING SYSTEMS AND VASOCONSTRICTOR MARKERS

Beloglazov V.A.¹,
Dudchenko L.Sh.²,
Useinova R.Kh.¹,
Yatskov I.A.¹,
Solovyova E.A.²,
Andreeva G.N.²

¹ Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Lenina blvd 5-7, Simferopol 295000, Russian Federation)

² I.M. Sechenov Academic Research Institute for Physical Therapy, Medical Climatology and Rehabilitation (Mukhina str. 10/3, Yalta 298603, Russian Federation)

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

ABSTRACT

Background. Currently, the pathophysiological mechanisms of acute damage to organs and systems caused by coronavirus infection have been studied quite fully, but the mechanisms underlying the clinical manifestations of long COVID have not yet been accurately described. The mechanisms of persistence of a number of symptoms in patients who have had COVID-19 and the role of systemic inflammation and endotoxemia markers in it remain a understudied aspect and a promising direction for further studying.

The aim of the study. To assess the markers of systemic inflammation, endotoxin-releasing systems, intestinal permeability and endothelial dysfunction in patients with long COVID at the stage of health resort treatment.

Methods. The study included 32 patients who had recovered from coronavirus infection and were undergoing health resort treatment in the pulmonology department of the I.M. Sechenov Academic Research Institute for Physical Therapy, Medical Climatology and Rehabilitation. We also selected a control group (n = 20). All patients underwent peripheral blood analysis to detect the levels of markers of systemic inflammation, endotoxin-releasing systems, intestinal permeability, endothelial dysfunction and vasoconstrictor agents: C-reactive protein (CRP), lipopolysaccharide-binding protein (LPB), tissue-type plasminogen activator (tPA), zonulin, bactericidal/permeability-increasing protein (BPI), vasopressors of angiotensin 2 and endothelin (EDN1).

Results. Patients who had recovered from coronavirus infection had a statistically significant increase in the levels of CRP (3.4 [2.56; 4.0] mg/l), LBP (18.46 [14.0; 25.5] ng/ml), tPA (0.07 [0.02; 0.32] ng/ml), angiotensin 2 (133.3 [63.0; 503.7] pg/ml) and a decrease in the level of BPI (1576 [276; 3588] pg/ml) ($p < 0.05$).

Conclusion. A statistically significant increase in markers of systemic inflammation, endotoxemia, and vasoconstrictor agents in patients with long COVID indicates an imbalance in endotoxin-binding and endotoxin-releasing systems in patients who have had coronavirus infection. Further study of the described markers is necessary to improve approaches to long-term personalized therapy for this category of patients.

Key words: systemic inflammation, long COVID, coronavirus infection, endotoxemia, endothelial dysfunction

For citation: Beloglazov V.A., Dudchenko L.Sh., Useinova R.Kh., Yatskov I.A., Solovyova E.A., Andreeva G.N. Low-grade systemic inflammation in patients with long COVID: The role of imbalance of endotoxin-releasing systems and vasoconstrictor markers. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 83-90. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.10

Received: 19.09.2023
Accepted: 29.07.2024
Published: 25.09.2024

В настоящее время изучению патофизиологических механизмов, лежащих в основе постковидного синдрома, уделяется большое внимание в силу широкой распространённости данного состояния, повышения заболеваемости и смертности населения как от фоновых хронических заболеваний, так и от вновь возникших [1]. Механизмы персистенции ряда симптомов у пациентов, перенёсших COVID-19, и роль в ней маркеров системного воспаления и эндотоксинемии остаются малоизученным аспектом. Постковидный синдром, по-видимому, является мультисистемным заболеванием, возникающим даже после относительно лёгкого течения коронавирусной инфекции [2, 3]. В методических рекомендациях Российского научного медицинского общества терапевтов «Особенности течения long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» указано, что вирус, отвечающий за репликацию, исчезает максимум через месяц после возникновения симптомов, оставляя после себя долговременные последствия. Исследования спектра проявлений постковидного синдрома и его лечения, как и роль патофизиологических механизмов в манифестации клинических симптомов, расширяются и будут продолжаться в ближайшие несколько лет, что в совокупности с достаточно высокой частотой встречаемости данного состояния объясняет актуальность исследования и необходимость поиска конкретных маркеров, объясняющих персистенцию симптомов, характерных для постковида, и их роль в развитии полиморбидных осложнений коронавирусной инфекции.

COVID-19 в настоящее время понимается как индуцированное коронавирусом SARS-CoV-2 острое воспалительное заболевание, нередко поражающее весь организм. При тяжёлых формах гипервоспалительная реакция, вызванная «цитокиновым штормом», может привести к серьёзному мультисистемному повреждению органов-мишеней инфекции [4]. Помимо острой воспалительной реакции, по-видимому, фоновое хроническое воспаление также играет важную роль в клиническом течении и исходах пациентов как с острым COVID-19, так и с лонг-ковидом и постковидным синдромом (феномен «острое на хроническое»). Предшествующие вирусному инфицированию хронические воспалительные состояния, связанные с коронарными заболеваниями, сахарным диабетом 2-го типа или ожирением, могут быть связаны с худшими клиническими исходами в контексте заболевания COVID-19 [5]. В нашей статье проводится анализ изменения основных маркеров воспаления, кишечной проницаемости, эндотоксинреализующих систем и эндотелиальной дисфункции у 32 пациентов, перенёсших коронавирусную инфекцию, находившихся на санаторно-курортном этапе лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное одноцентровое исследование было включено 32 человека с диагнозом коронавиру-

сной инфекции в анамнезе, находившихся на санаторно-курортном лечении в пульмонологическом отделении ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова» и проходивших мероприятия реабилитационного комплекса в условиях Южного берега Крыма (средний возраст $63 \pm 9,75$ года). Критерием включения в исследование было наличие постковидного синдрома (перенесённая инфекция SARS-CoV-2 средней степени тяжести) от 6 до 8 месяцев до поступления на санаторно-курортный этап лечения.

Критериями исключения явились: возраст более 75 лет; общие противопоказания для санаторно-курортного лечения. Пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия.

Контрольную группу составили 20 относительно здоровых человек, по возрастному и гендерному распределению соответствовавших больным с постковидным синдромом. Всем пациентам при поступлении проводилось клиническое обследование, осуществлялся сбор анамнестических данных, а также проводился анализ крови (иммуноферментный анализ) на уровне маркеров системного воспаления, эндотоксинреализующих систем, маркеров кишечной проницаемости, эндотелиальной дисфункции и вазоконстрикторных агентов: С-реактивного белка (СРБ), липополисахаридсвязывающего белка (ЛСБ), тканевого активатора пламиногена (tPA, tissue-type plasminogen activator), зонулина, бактерицидного/увеличивающего проницаемость белка (BPI, bactericidal/permeability-increasing protein), вазопрессоров ангиотензина 2 и эндотелина (EDN1).

Содержание СРБ (мг/л) в плазме крови определялось количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием теста ELISA (Cloud Clone Corp., Китай).

Содержание ЛСБ (нг/мл) в плазме крови определялось количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием теста ELISA (Cloud Clone Corp., Китай).

Содержание BPI (пг/мл) в плазме крови определялось количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием теста ELISA (Cloud Clone Corp., Китай).

Содержание ангиотензина 2 (пг/мл) в плазме крови определялось количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием теста ELISA (Cloud Clone Corp., Китай).

Содержание EDN (пг/мл) в плазме крови определялось количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием теста ELISA (Cloud Clone Corp., Китай).

Содержание tPA (нг/мл) в плазме крови определялось количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием теста ELISA (Cloud Clone Corp., Китай).

Интерпретацию клинических симптомов (кашля и одышки) осуществляли с использованием трёхбалль-

ной шкалы, в соответствии с которой 1 балл соответствовал умеренной выраженности, 2 балла – средней, 3 балла – выраженному клиническому симптому. Функциональные исследования включали регистрацию электрокардиограммы, спирограммы с определением показателей форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ), объёма форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1) и ёмкости вдоха (ЕВ). Данные параметры оценивались при помощи спирометра Mir SPIROLAB I (Medical International Research, Италия). Применена шкала одышки mMRC (Modified Medical Research Council), диаграмма цены кислорода OCD (oxugen cost diagram) и визуально-аналоговая шкала. Данные были проанализированы с помощью лицензированного программного обеспечения для обработки статистических данных Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Изначально все изучаемые показатели проверили на нормальность распределения с помощью W-критерия Шапиро – Уилка: за нормальное распределение принимали выборки, в которых $p \geq 0,1$, за ненормальное распределение принимали значение W-критерия $p < 0,1$. При обработке непараметрических данных для сравнения групп использовали T-критерий Вилкоксона для связанных выборок. Статистически значимыми считали показатели при $p < 0,05$. При нормальном распределении для обработки непараметрических данных для сравнения групп использовали парный t-критерий Стьюдента для связанных выборок. Статистически значимыми считали показатели при $p < 0,05$.

Исследование выполнено в рамках программы «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Протокол исследования (№ 8 от 06.09.2022) одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (г. Симферополь). Перед началом исследования все респонденты подтвердили своё участие письменным информированным добровольным согласием.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее состояние всех пациентов, поступивших на реабилитацию в пульмонологическое отделение института, оценивалось как удовлетворительное. Наиболее частыми жалобами были: одышка – у 24 (75 %) пациентов; снижение физической активности – у 23 (71,8 %); повышенная утомляемость – у 20 (62,6 %); кашель – у 13 (40,6 %); тяжесть в груди – у 9 (28,1 %); тревога – у 9 (28,1 %); потливость – у 8 (25 %); сердцебиение – у 7 (21,8 %); снижение памяти – у 7 (21,8 %); головная боль – у 6 (18,7 %); головокружение – у 4 (12,5 %); боль в сердце – у 5 (15,6 %). При объективном обследовании у 12 (37,5 %) человек выслушивалось жёсткое или ослабленное дыхание; сухие хрипы выслушивались у 6 (18,7 %). Аносмия отмечена у 12 (37,5 %). Клинико-функциональная характеристика пациентов на момент поступления представлена в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1

КЛИНИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

TABLE 1

CLINICAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF PATIENTS WITH LONG COVID

Параметры	Значения (M ± m)
Кашель, частота, баллы	0,68 ± 0,82
Кашель, выраженность, баллы	0,48 ± 0,72
Одышка, выраженность, баллы	1,11 ± 0,98
Чувство тяжести в груди, баллы	0,46 ± 0,41
Утомляемость, баллы	1,11 ± 0,58
ФЖЕЛ, %	101,20 ± 2,88
ОФВ1, %	98,57 ± 2,52
ЕВ, %	97,58 ± 3,98
Тест 6-минутной ходьбы, м	504,15 ± 9,77
Шкала одышки mMRC, баллы	1,36 ± 0,09
Диаграмма цены кислорода OCD, баллы	6,73 ± 0,21

В таблице 2 представлены данные изучения показателей системного воспаления, эндотоксинреализующих систем, кишечной проницаемости, вазоконстрикции и эндотелиальной дисфункции у пациентов с постковидным синдромом. Как видно из данных таблицы 2, уровень СРБ у пациентов исследуемой группы составил 3,4 [2,56; 4,0] мг/л (в контрольной группе – 0,4 [0,2; 0,5] мг/л); выявлены статистически значимо более высокие уровни tPA (0,07 [0,02; 0,32] против 0,01 [0,008; 0,03] нг/мл в контрольной группе), ЛСБ (18,46 [14,0; 25,5] против 8,75 [3,2; 17,9] нг/мл соответственно) и ангиотензина 2 (133,3 [63,0; 503,7] против 31,5 [18,5; 314,8] пг/мл соответственно). Примечательно, что уровень BPI в группе пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, оказался статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой (1576 [276; 3588] против 2580 [1532; 2728] пг/мл соответственно; табл. 2).

Из исследуемых маркеров различия, оцененные в исследуемой группе и в группе контроля, были статистически значимыми ($p < 0,05$) относительно пяти параметров: уровней СРБ, ЛСБ, tPA, BPI и ангиотензина 2. При анализе уровня зонулина и EDN1 статистически значимых различий между исследуемой и контрольной группами зарегистрировано не было ($p > 0,05$). Установлена средняя прямая корреляционная связь между показателями ангиотензина 2 и зонулина ($r = 0,58$), зонулина и ЛСБ ($r = 0,53$), а также умеренная прямая корреляционная связь между уровнями ЛСБ и СРБ ($r = 0,48$), EDN1 и ангиотензина 2 ($r = 0,39$). Между показателями EDN1 и tPA установлено наличие умеренной обратной корреляционной связи ($r = -0,36$).

ТАБЛИЦА 2

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, ЭНДОТОКСИНСВЯЗЫВАЮЩИХ СИСТЕМ, МАРКЕРОВ ПОВЫШЕННОЙ КИШЕЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ, ВАЗОКОНСТРИКЦИИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

TABLE 2

INDICATORS OF SYSTEMIC INFLAMMATION, ENDOTOXIN-BINDING SYSTEMS, MARKERS OF INCREASED INTESTINAL PERMEABILITY, VASOCONSTRICTION AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH LONG COVID

Показатели	Исследуемая группа, Ме [Q1; Q3]	Контрольная группа, Ме [Q1; Q3]	Статистическая значимость различий, <i>p</i>
СРБ, мг/л	3,4 [2,56; 4,0]	0,4 [0,2; 0,5]	<i>p</i> < 0,05
tPA, нг/мл	0,07 [0,02; 0,32]	0,01 [0,008; 0,03]	<i>p</i> < 0,05
ЛСБ, нг/мл	18,46 [14,0; 25,5]	8,75 [3,2; 17,9]	<i>p</i> < 0,05
BPI, пг/мл	1576 [276; 3588]	2580 [1532; 2728]	<i>p</i> < 0,05
Ангиотензин 2, пг/мл	133,3 [63,0; 503,7]	31,5 [18,5; 314,8]	<i>p</i> < 0,05
Зонулин, нг/мл	229 [197; 298,5]	222 [190; 235]	<i>p</i> > 0,05
EDN1, пг/мл	48,15 [38,43; 53,7]	44,4 [39,81; 47,22]	<i>p</i> > 0,05

Примечание. В таблице приведены количественные величины, различия представлены в виде медианы (Ме) и квартилей, где Q1 – 25-й процентиль, Q3 – 75-й процентиль.

ОБСУЖДЕНИЕ

В период пандемии коронавирусной инфекции мировое научное сообщество активно развивало исследования, в основе которых лежит оценка маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в остром периоде COVID-19, однако, по нашему мнению, не стоит снимать фокус с пациентов, перенёсших коронавирусную инфекцию, для того чтобы лучше понять факторы риска проявлений постковидного синдрома, патофизиологию и возможные лабораторные маркеры для разработки новых мишеней терапевтического воздействия.

Одной из предложенных теорий для объяснения развития постковидного синдрома является сохранение хронического воспаления после разрешения исходной инфекции [6]. Как показало наше исследование, у пациентов с постковидным синдромом зарегистрирован уровень С-реактивного белка в рамках низкоинтенсивного воспаления.

Нами выявлено статистически значимое повышение уровня липополисахаридсвязывающего белка у пациентов с постковидным синдромом (более чем в 2 раза по сравнению с контрольной группой) и прямая корреляционная связь данного показателя с уровнем СРБ. Как известно, микробная транслокация вызывает воспаление, высвобождая микробиоту или её побочные продукты из кишечника или лёгких в системный кровоток [6, 7]. Накапливающиеся данные указывают на потенциальную роль бактериального ЛПС в гиперактивации иммунного ответа во время инфекции SARS-CoV-2 [7, 8]. ЛПС распознается Toll-подобным рецептором 4 (TLR4, Toll-like receptor 4), опосредуя провоспалительные эффекты. Ранее сообщалось, что ЛПС напрямую взаимодействует с S-белком SARS-CoV-2 и усиливает провоспалительную активность [9]. Так, например, F. Samsudin и соавт. в своём исследовании показали, что ЛПС связывает-

ся с несколькими гидрофобными карманами, охватывающими субъединицы S1 и S2 S-белка. Вариант Omicron S связывается с ЛПС, но с пониженной аффинностью и усилением ЛПС *in vitro* и *in vivo*. В совокупности данные демонстрируют молекулярный механизм, с помощью которого S-белок усиливает опосредованное ЛПС гипервоспаление [10]. ЛПС, связываясь с ЛСБ через клеточные рецепторы CD14 и растворимые CD14, приводит к активации TLR4 на клетках как миелоидного, так и немиелоидного типа, в том числе и на эндотелиоцитах. В предыдущих наших исследованиях нами зарегистрировано 15-кратное повышение уровня ЛСБ при острой инфекции SARS-CoV-2 среднетяжёлого и тяжёлого течения [11]. Исходя из полученных нами данных, комплекс ЛПС + ЛСБ потенциально может являться важным кофактором хронических провоспалительных реакций, наблюдаемых у пациентов с постковидным синдромом, снижая биодоступность эндотелиального оксида азота, участвуя в поддержании хронической эндотелиальной дисфункции [10, 12].

Какие патофизиологические последствия может иметь выявленное в настоящем исследовании снижение у больных с постковидным синдромом бактерицидного/увеличивающего проницаемость белка? В исследовании E. Ciaglia и соавт. было обнаружено, что BPI содержится в большом количестве в эпителии верхних дыхательных путей и в проксимальных отделах трахеи [13]. Структура BPI подразумевает собой симметричную двухкомпонентную молекулу, содержащую катионный N-концевой участок для нейтрализации антибактериальных средств и эндотоксинов и C-концевой фрагмент, необходимый для бактериальной опсонизации [14]. Авторы отметили, что повышенный уровень этого белка, принадлежащего врождённому иммунитету, также избирательно маркирует плазму здоровых долгожителей по сравнению с ослабленными пациентами с выраженным коморбидным

фоном. Действительно, вариант BPI, связанный с долголетием (LAV-BPIFB4, longevity associated variant of BPI fold containing family B, member 4), продемонстрировал плейотропную активность в поддержании клеточного гомеостаза и целостности эндотелия сосудов наряду со способностью управлять сбалансированным иммунным ответом, что подтолкнуло авторов оценить его роль в смягчении воспалительного дисбаланса и цитотоксического эффекта SARS-CoV-2 и связанной с ним тяжести COVID-19. По результатам исследования, концентрация BPIFB4 в плазме у 64 пациентов с COVID-19 была значительно снижена по сравнению с группой контроля, кроме того, снижение значений BPIFB4 коррелировало с тяжестью заболевания [14].

Таким образом, в нашем исследовании у пациентов с постковидным синдромом впервые зарегистрировано снижение уровня BPI как своеобразного «молекулярного щита» для защиты поверхностей слизистых оболочек от грамотрицательных бактерий и их эндотоксинов. Снижение BPI у пациентов с постковидным синдромом, вероятно, связано с нарушением иммунной реактивности вследствие COVID-19 и дисбалансом защитных факторов иммунитета, что, безусловно, требует дальнейшего изучения.

Коронавирусная инфекция может прямо или косвенно воздействовать на желудочно-кишечный тракт, приводя к нарушению целостности кишечного барьера, позволяя кишечным микробам и их продуктам перемещаться через эпителий кишечника в системный кровоток и усугублять начальное системное воспаление [15]. В небольших исследованиях течения острого COVID-19, где проводился анализ уровня зонулина, маркера проницаемости кишечника, было продемонстрировано, что уровни зонулина в сыворотке 35 пациентов с COVID-19 были ниже, чем у пациентов контрольной группы [16]. Другое исследование обнаружило более высокие уровни зонулина у пациентов, умерших от тяжелой формы COVID-19, а в работе С. Mouchati и соавт. сообщается, что средняя концентрация зонулина в плазме была самой высокой среди пациентов с COVID и постковидным синдромом по сравнению с пациентами с COVID без постковидного синдрома [17]. В наших исследованиях мы не выявили статистически значимого повышения концентрации зонулина у больных с постковидным синдромом, что может быть связано с ограниченным числом наблюдений и требует дальнейшего изучения.

Эндотелиальные клетки могут синтезировать и высвобождать различные эндотелиальные факторы релаксации, такие как оксид азота (NO) и простациклин, а также другие вазоконстрикторные агенты, в том числе эндотелин (EDN1), тромбоксан A2 (TXA2), активные формы кислорода и ангиотензин 2, которые играют важную роль в регуляции сосудистого тонуса [12, 18]. В настоящем исследовании нами выявлено повышение концентрации ангиотензина 2. Повышенный уровень ангиотензина 2 может привести к окислительному повреждению митохондрий, перепроизводству активных форм кислорода и повышению уровня интерлейкина 6, таким образом, усиливая провоспалительный эффект, реали-

зующийся у пациентов, перенёсших COVID-19 [19]. Клинически повышение уровня ангиотензина 2 может проявляться в отрицательной динамике, предшествующей системной гипертензии (контролируемость, тип, ответ на терапию, развитие осложнений), либо в индуцировании развития, что требует дальнейших углублённых исследований.

В исследовании Z. Zhang и соавт. у госпитализированных пациентов с COVID-19 была обнаружена более низкая ферментативная активность tPA и более высокий уровень липопротеина A (Lp(a)) в плазме, чем у контрольной группы, не заражённой COVID-19, а у тех, кто выжил, во время выздоровления уровень Lp(a) снизился, а ферментативная активность tPA увеличилась. Авторы определили, что у пациентов с COVID-19 активность tPA обратно коррелирует с концентрацией tPA, поэтому в другой более крупной группе пациентов с COVID-19 использовалась концентрация tPA в плазме в качестве маркера для обратного отражения его активности. Концентрация tPA коррелировала со смертностью, тяжестью заболевания, плазменными воспалительными и протромботическими маркерами, а также с продолжительностью госпитализации среди выписанных [20]. Авторы выяснили, что концентрация tPA у пациентов с COVID-19 повышена, и для лучшего понимания и прогнозирования клинических исходов следует оценивать ферментативную активность tPA по превращению плазминогена в плазмин, которая в данном исследовании оказалась сниженной. По результатам нашей работы, у пациентов, перенёсших коронавирусную инфекцию, концентрация tPA оказалась повышенной, что, вероятно, связано с компенсаторными механизмами постковидного периода. Можно ли экстраполировать обсуждённый выше механизм на постковидных пациентов – вопрос дискуссионный и требующий дальнейшего предметного изучения. Связь между более высокой концентрацией tPA и более тяжёлыми исходами коронавирусной инфекции, отмеченная во многих исследованиях, возможно осуществляется через несколько механизмов, включая наличие сохраняющейся тромботической активности, активацию эндотелия и воспаление, в дополнение к более низким фибринолитическим потенциалам вследствие общего снижения активности tPA и увеличения его ингибитора серпина, ингибитора активатора плазминогена 1 [21].

EDN1, наиболее мощный вазопрессор, секретируемый эндотелиальными клетками сосудов, секретируется также гладкомышечными клетками сосудов, макрофагами, эндотелиальной выстилкой дыхательных путей, кардиомиоцитами, нейронами головного мозга и фибробластами [22]. EDN1 оказывает своё действие посредством связывания с эндотелиновыми рецепторами типа A (ETAR, endothelin receptor type A) и типа B (ETBR, endothelin receptor type B). Тем не менее, гипервоспалительное состояние, о котором уместно говорить относительно многих пациентов с COVID-19, может predisполагать к эндотелиальной дисфункции с последующей гиперэкспрессией EDN1. В исследовании O.A. Nabeh и соавт. сообщается, что COVID-19, вызывая эндотелиальную дисфункцию

и ремоделирование лёгочных сосудов за счёт снижения клиренса ангиотензина 2, стимулирует активацию трансформирующего фактора роста β и фактора роста соединительной ткани и увеличивает продукцию EDN1 [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постковидный синдром, которым страдают примерно 10 % пациентов с COVID-19, не ограничивается пациентами, перенёвшими тяжёлый острый COVID-19. Симптомы постковидного синдрома обычно слабо выражены, со временем имея тенденцию к улучшению, однако поиск предикторов течения данного состояния остаётся необходимым аспектом для изучения. Необходимо обратить внимание на потенциальную роль ЛПС и липополисахаридсвязывающих систем не только в патогенезе острой SARS-CoV-2 инфекции, но и в многогранных проявлениях постковидного синдрома. Теория М.Ю. Яковлева о роли эндотоксина в физиологии и патологии человека квалифицирует «эндотоксиновую агрессию» как универсальный фактор, участвующий в патогенезе большинства заболеваний инфекционного и неинфекционного генеза. Сайты связывания ЛПС также могли возникнуть для обеспечения прямого взаимодействия бактерий и вирусов, так как межцарственная синергия между бактериями и вирусами на уровне хозяина и патогена играет огромную роль в различных коинфекциях [24]. Вполне возможно, что SARS-CoV-2 эволюционировал и стал связываться с грамотрицательными бактериями посредством взаимодействия S-белка и ЛПС, модулируя определённые аспекты жизненного цикла вируса и опосредуя отдалённые провоспалительные эффекты. Определение взаимосвязи воспалительных изменений на молекулярно-клеточном уровне имеет большое значение, для того чтобы выяснить, являются ли эти отношения причинно-следственными, что может способствовать в первую очередь принятию обоснованных решений по вопросам персонализированной патогенетической терапии, а также возможности прогнозирования отдалённых системных осложнений коронавирусной инфекции.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lai YJ, Liu SH, Manachevakul S, Lee TA, Kuo CT, Bello D. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2023; 20(10): 1085988. doi: 10.3389/fmed.2023.1085988
2. Soumya RS, Unni TG, Raghu KG. Impact of COVID-19 on the cardiovascular system: A review of available reports. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021; 35(3): 411-425. doi: 10.1007/s10557-020-07073-y
3. Smith P, Proesmans K, Van Cauteren D, Demarest S, Drieskens S, De Pauw R, et al. Post COVID-19 condition and its physical, mental and social implications: protocol of a 2-year longitudinal

cohort study in the Belgian adult population. *Arch Public Health*. 2022; 80(151): 151. doi: 10.1186/s13690-022-00906-2

4. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C, et al. Characterising long COVID: A living systematic review. *BMJ Glob Health*. 2021; 6(9): e005427. doi: 10.1136/bmjgh-2021-005427

5. Patel U, Malik P, Mehta D, Shah D, Kelkar R, Pinto C, et al. Early epidemiological indicators, outcomes, and interventions of COVID-19 pandemic: A systematic review. *J Glob Health*. 2020; 10(2): 020506. doi: 10.7189/jogh.10.020506

6. 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

7. 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*. 2022; 398(10302): 747-758. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4

8. Teixeira PC, Dorneles GP, Santana Filho PC, da Silva IM, Schipper LL, et al. Increased LPS levels coexist with systemic inflammation and result in monocyte activation in severe COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2021; 100(12): 108125. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108125

9. Al-Ani B, ShamsEldeen AM, Kamar SS, Haidara MA, Al-Hashem F, Alshahrani MY, et al. Lipopolysaccharide induces acute lung injury and alveolar haemorrhage in association with the cytokine storm, coagulopathy and AT1R/JAK/STAT augmentation in a rat model that mimics moderate and severe Covid-19 pathology. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2022; 49(4): 483-491. doi: 10.1111/1440-1681.13620

10. Samsudin F, Raghuvamsi P, Petruk G, Puthia M, Petrlova J, MacAry P, et al. SARS-CoV-2 spike protein as a bacterial lipopolysaccharide delivery system in an overzealous inflammatory cascade. *J Mol Cell Biol*. 2022; 14(9): mjac058. doi: 10.1093/jmcb/mjac058

11. Яцков И.А., Белоглазов В.А., Кубышкин А.В., Николаева А.П., Зяблицкая Е.Ю., Куницкая Ю.Е., и др. Концентрация липополисахарид-связывающего белка и пресепсина у пациентов с вирусным поражением легких SARS-CoV-2, проживающих в Республике Крым. *Пульмонология*. 2022; 32(2): 162-170. [Yatskov IA, Beloglazov VA, Kubyshekin AV, Nikolaeva AP, Zyablitskaya EYu, Kunitskaya YuE, et al. Lipopolysaccharide-binding protein and presepsin in patients with SARS-CoV-2 viral lung disease in the Republic of Crimea. *Pulmonologiya*. 2022; 32(2): 162-170. (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-162-170

12. Xu Sw, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: An overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin*. 2023; 44(11): 695-709. doi: 10.1038/s41401-022-00998-0

13. Ciaglia E, Lopardo V, Montella F, Sellitto C, Manzo V, De Bellis E, et al. BPIFB4 circulating levels and its prognostic relevance in COVID-19. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021; 76(10): 1775-1783. doi: 10.1093/gerona/glab208

14. Beamer LJ, Carroll SF, Eisenberg D. Crystal structure of human BPI and two bound phospholipids at 2.4 angstrom resolution. *Science*. 1997; 276(5320): 1861-1866. doi: 10.1126/science.276.5320.1861

15. Tsounis EP, Triantos C, Konstantakis C, Marangos M, Asimakopoulos 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
16. Okuyucu M, Yalcin Kehribar D, Çapraz M, Çapraz A, Arslan M, Çelik ZB, et al. The relationship between COVID-19 disease severity and zonulin levels. *Cureus.* 2022; 14(8): e28255. doi: 10.7759/cureus.28255
17. Mouchati C, Durieux JC, Zisis SN, Labbato D, Rodgers MA, Ailstock K, et al. Increase in gut permeability and oxidized LDL is associated with post-acute sequelae of SARS-CoV-2. *Front Immunol.* 2023; 14(2): 1182544. doi: 10.3389/fimmu.2023.1182544
18. Kar M. Vascular dysfunction and its cardiovascular consequences during and after COVID-19 infection: A narrative review. *Vasc Health Risk Manag.* 2022; 18(6): 105-112. doi: 10.2147/VHRM.S355410
19. Yin JX, Yang RF, Li S, Renshaw AO, Li YL, Schultz HD, et al. Mitochondria-produced superoxide mediates angiotensin II-induced inhibition of neuronal potassium current. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2010; 298(11): 857-865. doi: 10.1152/ajpcell.00313.2009
20. Zhang Z, Dai W, Zhu W, Rodriguez M, Lund H, Xia Y, et al. Plasma tissue-type plasminogen activator is associated with lipoprotein(a) and clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023; 7(6): 102164. doi: 10.1016/j.rpth.2023.102164
21. Ling L, Yang J, Mars WM, Brian-Reeves W, Kebin H. Myeloid-derived tissue-type plasminogen activator promotes macrophage motility through FAK, Rac1, and NF-κB pathways. *Am J Pathol.* 2014; 184(10): 2757-2767. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.06.013
22. Dupuis J, Cernacek P, Tardif JC, Stewart DJ, Gosselin G, Dyrda I, et al. Reduced pulmonary clearance of endothelin-1 in pulmonary hypertension. *Am Heart J.* 1998; 135(4): 614-620. doi: 10.1016/s0002-8703(98)70276-5
23. Nabeh OA, Matter LM, Khattab MA, Esraa Menshawey. The possible implication of endothelin in the pathology of COVID-19-induced pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther.* 2021; 71(2):102082. doi: 10.1016/j.pupt.2021.102082
24. Neu U, Mainou BA. Virus interactions with bacteria: Partners in the infectious dance. *PLoS Pathog.* 2020; 16(2): e1008234. doi: 10.1371/journal.ppat.1008234

Сведения об авторах

Белоглазов Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени 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>

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

Усеинова Реан Хайриевна – аспирант кафедры внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени 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>

Яцков Игорь Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени 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>

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

Андреева Галина Николаевна – научный сотрудник научно-исследовательского отдела пульмонологии, ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова», e-mail: galinaandreeva2901@internet.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1876-0011>

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>

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

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>

Igor A. Yatskov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor 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>

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

Galina N. Andreeva – Research Officer at the Research Department of Pulmonology, I.M. Sechenov Academic Research Institute for Physical Therapy, Medical Climatology and Rehabilitation, e-mail: galinaandreeva2901@internet.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1876-0011>

ЦИТОКИНОВЫЙ ДИСБАЛАНС КАК ФАКТОР ОСЛОЖНЕНИЙ ОПЕРАЦИИ УДАЛЕНИЯ НИЖНЕГО ТРЕТЬЕГО МОЛЯРА

Глушкова М.И.,
Семинский И.Ж.,
Алёшкин И.Г.

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

Автор, ответственный за переписку:
Глушкова Мария Игоревна,
e-mail: rouge552059@list.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Операция удаления зуба считается наиболее часто проводимым вмешательством в клинике хирургической стоматологии, после которого нередко развиваются осложнения воспалительного характера. Современные исследования продвинулись далеко в плане разработок методов профилактики, диагностики и лечения данных осложнений, однако поиск ранних лабораторных маркеров этих осложнений по сей день остаётся актуальной задачей.

Цель исследования. Выявление прогностических лабораторных критериев развития местных воспалительных осложнений операции удаления нижнего третьего моляра.

Методы. В исследовании приняли участие 35 человек, которым проводилась операция удаления нижнего третьего (полуретинированного) моляра. На сроках до операции, сразу после операции, через 1, 2, 3 и 4 суток оценивался объективный статус пациентов, производился забор ротовой жидкости из полости рта, в которой определялись концентрации цитокинов методом иммуноферментного анализа. После операции пациенты были разделены на контрольную группу и на группу с осложнениями, у которых определялся цитокиновый статус.

Результаты. У пациентов группы с осложнениями по сравнению с контрольной группой сразу после операции выявляются значительно более высокие уровни провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-8 – при одинаковых уровнях фактора некроза опухоли α и противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10. Интегральные цитокиновые индексы в обеих группах показали резкий сдвиг в провоспалительную сторону у пациентов с осложнениями. Этот факт и обуславливает затяжной или прогрессирующий характер течения воспалительного процесса после проведённой операции.

Заключение. Таким образом, определение уровня отдельных цитокинов и цитокиновых индексов в ротовой жидкости после операции удаления нижнего третьего моляра позволяет выявить ранние маркеры хронизации воспалительного процесса, прогнозировать его дальнейшее течение и принять соответствующие меры профилактики развития предполагаемых осложнений.

Ключевые слова: воспаление, цитокины, дисбаланс, ротовая жидкость, ранние маркеры осложнений, операция удаления нижнего третьего моляра

Статья поступила: 21.03.2024

Статья принята: 10.07.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

Для цитирования: Глушкова М.И., Семинский И.Ж., Алёшкин И.Г. Цитокиновый дисбаланс как фактор осложнений операции удаления нижнего третьего моляра. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 91-99. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.11

CYTOKINE IMBALANCE AS A FACTOR OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS OF THIRD MANDIBULAR MOLAR EXTRACTION

Glushkova M.I.,
Seminskiy I.Zh.,
Alyoshkin I.G.

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

Corresponding author:
Maria I. Glushkova,
e-mail: rouge552059@list.ru

ABSTRACT

Background. Tooth extraction is considered the most frequently performed operation in surgical dentistry, which can often cause inflammatory complications. Modern research has come a long way in terms of developing methods for the prevention, diagnosis and treatment of these complications, but the search for their early laboratory markers remains an urgent task to this day.

The aim of the study. To determine prognostic laboratory criteria for the development of local inflammatory complications of third mandibular molar extraction.

Methods. The study included 35 people who underwent extraction of a third mandibular (semi-impacted) molar. Before the surgery, immediately after the surgery, 1, 2, 3 and 4 days after the surgery, we assessed the objective status of the patients and collected oral fluid from the oral cavity, in which we determined the concentrations of cytokines using enzyme-linked immunosorbent assay. After the surgery, patients were divided into a control group and a group with complications with determination of their cytokine status.

Results. Immediately after the surgery, patients from the group with complications, compared with patients from the control group, had significantly higher levels of pro-inflammatory cytokines – interleukin (IL) 1, IL-8 and comparable levels of tumor necrosis factor α and anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10. Integral cytokine indices in both groups showed a sharp shift towards pro-inflammatory direction in patients with complications. This fact determines the protracted or progressive nature of the inflammatory process after the surgery.

Conclusion. Determining the level of individual cytokines and cytokine indices in the oral fluid after the extraction of a third mandibular molar allows us to identify early markers for the chronicity of the inflammatory process, to predict its further course and to take appropriate measures to prevent the development of expected complications.

Key words: inflammation, cytokines, imbalance, oral fluid, early markers of complications, extraction of the third mandibular molar

Received: 21.03.2024
Accepted: 10.07.2024
Published: 25.09.2024

For citation: Glushkova M.I., Seminskiy I.Zh., Alyoshkin I.G. Cytokine imbalance as a factor of postoperative complications of third mandibular molar extraction. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 91-99. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.11

ВВЕДЕНИЕ

Воспаление – это сформировавшийся в процессе эволюции ответ живых организмов на повреждение, сопровождающийся последовательной цепочкой сосудисто-клеточных реакций, направленных на уничтожение или ограничение повреждающего фактора и восстановление целостности (структуры) и функции повреждённых тканей или органа.

Как известно, важными регуляторными молекулами воспалительного процесса являются цитокины. По своей функции они подразделены на:

1) провоспалительные – интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерферон γ (ИФН- γ) и др. – отвечают за инициацию и прогрессирование воспалительного процесса;

2) противовоспалительные – ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, трансформирующий фактор роста β (ТФР- β) и др. – тормозят воспалительный процесс, способствуют формированию соединительнотканного рубца [1–4].

Острое воспаление развивается и купируется в короткие сроки, характеризуется строго последовательной сменой фаз – альтерации, экссудации (реакция микроциркуляции и миграция в очаг воспаления изначально нейтрофилов, затем моноцитов) и пролиферации (миграция в область повреждения фибробластов и заживление раны). Такой тип течения воспалительного процесса обусловлен скоординированной работой регуляторных цитокинов, количественным и качественным балансом между про- и противовоспалительными молекулами, при котором первая их разновидность преобладает на ранних сроках воспаления, а вторая – на поздних. Такое воспаление заканчивается полным выздоровлением (заживлением).

Прогрессирование острого воспаления или же его хронизация связаны с нарушением соотношения про-/противовоспалительных цитокинов (цитокинового баланса), что приводит к утяжелению патологического процесса, его затяжному течению, наложению фаз воспаления друг на друга, а также замедлению заживления повреждённой области [5–6].

Многочисленные отечественные и зарубежные исследования уже не оставляют сомнений о роли цитокинового дисбаланса в развитии и прогрессировании многих общесоматических патологий (гипертоническая болезнь, атеросклероз, сахарный диабет, остеоартроз, хроническая обструктивная болезнь лёгких, остеоартрит и др.) и местных воспалительных процессов (нарушение заживления ран, деструктивный панкреатит, хронический тонзиллит, пародонтит и др.), а также их осложнений [7–10].

В хирургической стоматологической и челюстно-лицевой практике врачи нередко сталкиваются с местными воспалительными осложнениями после операции удаления зуба, которые наиболее часто развиваются после удаления нижнего третьего моляра. Несмотря на многолетние поиски причин их возникновения, патогенетические основы развития осложнений вышеуказанного вмешательства на молекулярном уровне

не до конца не выяснены. В данном направлении лишь выдвигаются предположения о факторах, способствующих прогрессированию послеоперационного воспаления, основанные на клиническом опыте врачей; активно изучается роль микроорганизмов в этом процессе; представлены многочисленные исследования по статистике местных осложнений операции удаления зуба (частота, структура; статистика развития осложнений у пациентов различного пола, возраста, соматического статуса с наличием вредных привычек; возникновение постэкстракционных осложнений в зависимости от лечебного учреждения, в котором проводилась операция, от особенностей вмешательства и т. д.); разрабатываются новые методы их профилактики и лечения [11–14].

Таким образом, исследования, направленные на углублённое изучение клеточно-молекулярных взаимодействий, лежащих в основе регуляции воспалительного процесса, выявление их качественных и количественных (преобладание провоспалительного звена над противовоспалительным) изменений, приводящих либо к нарушению заживления лунки удалённого зуба (альвеолит, замедленная луночковая репарация), либо к распространению воспалительного процесса на смежные ткани челюстно-лицевой области (периостит, остеомиелит челюсти, абсцесс, флегмона), являются актуальными. Кроме того, необходимо выявление ранних молекулярных маркеров, ответственных за развитие местных постэкстракционных осложнений, которые могут стать прогностическими критериями дальнейшего течения послеоперационного периода – неосложнённого или осложнённого.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление прогностических лабораторных критериев развития местных воспалительных осложнений операции удаления нижнего третьего моляра на ранних сроках послеоперационного периода с помощью анализа цитокинового профиля в ротовой жидкости пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В нашем исследовании приняли участие 35 соматически здоровых пациентов в возрасте от 19 до 35 лет с удовлетворительным уровнем гигиены полости рта по гигиеническому индексу Грина – Вермиллиона. Каждому из них по показаниям была выполнена операция удаления интактного полуретенированного нижнего третьего моляра, в области которого отсутствовали местные воспалительные явления, обусловленные поражением окружающих его тканей.

Таким образом, критериями исключения из исследования являлись воспалительный процесс в пародонте третьего моляра нижней челюсти (перикоронит, пародонтит, периодонтит), в мягких тканях, прилежащих к зубу (периостит, абсцесс, флегмона); его кари-

озное поражение; наличие кист (фолликулярной, парадантарной, радикулярной), значительного количества твёрдых и мягких зубных отложений в его области; глубокое залегание зуба в костной ткани челюсти; сложная анатомия нижнего третьего моляра (наличие у зуба более трёх корней, искривлённых и переплетённых между собой, что приводит к увеличению сложности и объёма оперативного вмешательства, а следовательно, и его большей травматичности). Кроме того, из исследования исключались пациенты с общей соматической патологией, а также с местной патологией органов полости рта и челюстно-лицевой области (тонзиллит, фарингит, стоматит, гингивит, пародонтит, синусит), которые могут влиять на фоновые уровни отдельных групп цитокинов в ротовой жидкости; неудовлетворительным уровнем гигиены полости рта; множественным кариесом зубов и его осложнениями; отсутствием показаний к удалению нижнего третьего моляра; а также пациенты, отказавшиеся от участия в исследовании.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка № 3 от 14.06.2021).

Операция включала антисептическую обработку операционного поля 70%-м раствором этилового спирта, выполнение местного проводникового и инфльтрационного обезболивания Sol. Ultracaini DS Forte 1:100000 – 3,4 мл (2 карпулы), отслаивание слизисто-надкостничного лоскута, препарирование коронки нижнего третьего моляра с целью её сепарации на части, при необходимости – удаление костной ткани вокруг зуба для облегчения его удаления. После удаления корней зуба элеватором проводился гемостаз, антисептическая обработка лунки, ожидание образования в ней кровяного сгустка. Лоскут укладывался на место и фиксировался нерассасывающимся шовным материалом. Все операции были одинаковыми по длительности (20–25 мин, включая местное обезболивание тканей полости рта) и характеру травмы. Пациентам назначалась стандартная антибактериальная и противовоспалительная терапия: Ципрофлоксацин + Тинидазол 500/600 мг – по 1 таблетке 2 раза в день в течение 5 дней после еды; Лоратадин 10 мг – по 1 таблетке в день в течение 3 дней; Нимесулид 100 мг в порошке при болях после еды; содовые ванночки; гигиена полости рта после каждого приёма пищи; щадящая диета в течение 7 дней; холод местно первые 2 суток после вмешательства по 10–15 мин каждый час.

После операции все пациенты были разделены на две группы.

Первая группа – пациенты, у которых после удаления местные осложнения не развились (24 человека) – группа контроля.

Вторая группа – пациенты, у которых после операции развились местные осложнения (11 человек) – альвеолит (или «сухая» лунка) (6 пациентов), стоматит слизистой оболочки, прилежащей к лунке нижнего третьего моляра (3 пациента), флегмона околоушно-жевательной

области (1 пациент), отсроченное заживление послеоперационной раны (1 пациент) – группа с осложнениями.

Все пациенты наблюдались в послеоперационном периоде ежедневно в течение 5 суток.

Для разработки прогностических лабораторных критериев у всех пациентов в сроки до вмешательства, через 2 часа, через 24, 48, 72 и 96 часов после операции был выполнен забор ротовой жидкости для определения уровней цитокинов в очаге воспаления. В указанные периоды исследованы уровни провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов.

Уровни цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α ротовой жидкости определялись методом иммуноферментного анализа с использованием моно- и поликлональных антител с помощью диагностических наборов фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Для анализа результатов исследования вычислялись и сравнивались средние значения (М) совокупностей чисел на каждом периоперационном сроке в двух группах пациентов с учётом ошибки среднего (m); для оценки статистической значимости различий отдельных цитокинов в конкретном периоперационном сроке группы контроля и группы с осложнениями применялся t -критерий Стьюдента. Все расчёты проводились с помощью компьютерного программного обеспечения MS Excel (Microsoft Corp., США). Результат считался статистически значимым при $p < 0,05$.

Расчёт количественной разницы (соотношения) отдельных цитокинов, а также сумм провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (интегральный цитокиновый индекс (I_{Σ})) на каждом периоперационном сроке у обеих групп пациентов проводился в соответствии с методиками авторов – М.И. Китаева, Т.И. Карпуниной и соавт., Р.О. Беглярова, Х. Yang и соавт., а также с методическими рекомендациями Роспотребнадзора «Определение цитокинового баланса при оценке состояния здоровья у работников промышленных предприятий» по следующей формуле:

$$I_{\Sigma} = I_1 + (I_2 - 1),$$

где I_1 (у. е.) – среднее арифметическое значение индексов провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1 β + ИЛ-6 + ИЛ-8 + ФНО- α); I_2 (у. е.) – среднее арифметическое значение индексов противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ-4 + ИЛ-10).

Многие авторы обозначают это соотношение как индекс воспалительной активности (ИВА), цитокиновый индекс или цитокиновый баланс [3, 15–18].

За относительную норму суммы отдельных про- и противовоспалительных цитокинов, интегральных цитокиновых индексов разных групп пациентов, согласно анализу научных сообщений, статей и монографий, принята их разница в 0,9–1 раз (для оценки значений отдельных цитокинов) или усл. ед. (для оценки цитокинового баланса) или же 1:1. Значения 1,1 и более свидетельствуют о повышенном или пониженном уровне отдельных цитокинов, цитокиновом дисбалансе в целом у пациентов группы с осложнениями по сравнению с контролем [3, 8, 9, 15, 16].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ниже представлены средние величины значений цитокинов ротовой жидкости группы контроля и группы с осложнениями на периоперационных сроках, описанных выше (табл. 1, 2).

Исследование цитокинового профиля ротовой жидкости группы контроля и группы с осложнениями показало формирование выраженного цитокинового дисбаланса в сторону провоспалительного звена на сроках 24–48 ч после проведённой операции у пациентов с осложнениями ($p < 0,05$). При расчёте разницы между уровнями провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8) на сроке 24–48 ч после вмешательства у обеих групп было показано, что уровень ИЛ-1 β у пациентов группы с осложнениями статистически значимо превышает

аналогичный показатель группы контроля в 1,77 усл. ед., ИЛ-6 – в 1,87 усл. ед., ИЛ-8 – в 1,54 усл. ед. (табл. 3).

Уровни ФНО- α , противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 показали на этом же сроке отсутствие статистически значимых различий ($p > 0,05$) в контрольной группе и в группе пациентов с осложнениями (табл. 4).

Стоит отметить, что на сроках до операции и через 2 часа после операции уровни про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости у обеих групп статистически значимо не различались ($p > 0,05$). Статистически значимых различий также не выявлено в уровнях провоспалительного цитокина ФНО- α , а также противовоспалительных цитокинов на всех сроках.

Нами вычислены интегральные цитокиновые индексы обеих групп на сроке 24–48 ч после проведённой операции удаления нижнего третьего моляра (табл. 5).

ТАБЛИЦА 1
СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ
У ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ КОНТРОЛЯ ($n = 24$)

Сроки	ИЛ-1 β (пг/мл)	ИЛ-4 (пг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)	ИЛ-8 (пг/мл)	ИЛ-10 (пг/мл)	ФНО- α (пг/мл)
До операции	44,47 $\pm$ 10,30	1,87 $\pm$ 1,01	3,41 $\pm$ 0,71	50,28 $\pm$ 6,71	0,57 $\pm$ 0,46	0,98 $\pm$ 0,74
2 ч после операции	91,29 $\pm$ 18,16	1,22 $\pm$ 0,41	40,04 $\pm$ 16,16	129,42 $\pm$ 18,83	2,61 $\pm$ 0,76	2,07 $\pm$ 0,77
24 ч после операции	122,81 $\pm$ 20,40	1,23 $\pm$ 0,56	150,34 $\pm$ 26,4	133,43 $\pm$ 18,46	2,08 $\pm$ 0,81	0,78 $\pm$ 0,39
48 ч после операции	89,32 $\pm$ 17,53*	1,02 $\pm$ 0,38	53,62 $\pm$ 13,50*	121,32 $\pm$ 17,33*	1,19 $\pm$ 0,50	1,56 $\pm$ 0,56
72 ч после операции	101,09 $\pm$ 19,96	2 $\pm$ 0,80	48,40 $\pm$ 11,03	116,94 $\pm$ 18,81	1,52 $\pm$ 0,40	1,32 $\pm$ 0,57
96 ч после операции	65,35 $\pm$ 13,34	1,99 $\pm$ 0,70	53,49 $\pm$ 13	111,1 $\pm$ 17,92	1,21 $\pm$ 0,46	0,94 $\pm$ 0,38

Примечание. * – различия статистически значимы.

TABLE 1
LEVEL OF CYTOKINES IN ORAL FLUID IN PATIENTS
OF THE CONTROL GROUP ($n = 24$)

ТАБЛИЦА 2
СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ
У ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ ($n = 11$)

Сроки	ИЛ-1 β (пг/мл)	ИЛ-4 (пг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)	ИЛ-8 (пг/мл)	ИЛ-10 (пг/мл)	ФНО- α (пг/мл)
До операции	56,1 $\pm$ 15,85	0,34 $\pm$ 0,16	4,43 $\pm$ 1,79	45,29 $\pm$ 12,09	0,12 $\pm$ 0,12	0,31 $\pm$ 0,25
2 ч после операции	84,35 $\pm$ 24,38	3,83 $\pm$ 1,2	13,70 $\pm$ 3,21	114,48 $\pm$ 23,76	5,75 $\pm$ 2,73	2,32 $\pm$ 1,49
24 ч после операции	148,89 $\pm$ 37,51	0,48 $\pm$ 0,35	140,07 $\pm$ 44,43	125,66 $\pm$ 27,18	1,78 $\pm$ 0,87	0,04 $\pm$ 0,04
48 ч после операции	158,48 $\pm$ 29,95*	0,83 $\pm$ 0,43	100,44 $\pm$ 16,19*	186,48 $\pm$ 21,61*	0,60 $\pm$ 0,53	0,76 $\pm$ 0,43
72 ч после операции	125,07 $\pm$ 32,05	1,03 $\pm$ 0,72	115,86 $\pm$ 34,17	141,68 $\pm$ 31,07	1,33 $\pm$ 0,78	0,92 $\pm$ 0,66
96 ч после операции	150,19 $\pm$ 38,33	0,99 $\pm$ 0,73	136,11 $\pm$ 38,98	166,08 $\pm$ 32,21	0,56 $\pm$ 0,25	0,75 $\pm$ 0,40

Примечание. * – различия статистически значимы.

TABLE 2
LEVEL OF CYTOKINES IN ORAL FLUID IN PATIENTS
OF THE GROUP WITH COMPLICATIONS ($n = 11$)

ТАБЛИЦА 3
СРАВНЕНИЕ УРОВНЕЙ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ НА СРОКЕ 24–48 ЧАСОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ДВУХ ГРУПП

Провоспалительные цитокины	Группы пациентов		Соотношение/разница (усл. ед.)
	Группа с осложнениями (пг/мл)	Группа контроля (пг/мл)	
ИЛ-1 β	158,48 $\pm$ 29,95	89,32 $\pm$ 17,53	1,77
ИЛ-6	100,44 $\pm$ 16,19	53,62 $\pm$ 13,50	1,87
ИЛ-8	186,48 $\pm$ 21,61	121,32 $\pm$ 17,33	1,54

TABLE 3
COMPARISON OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES LEVELS IN THE ORAL FLUID 24–48 HOURS AFTER THE SURGERY IN TWO GROUPS OF PATIENTS

ТАБЛИЦА 4
СРАВНЕНИЕ УРОВНЕЙ ФНО- α , ИЛ-4 И ИЛ-10 В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ НА СРОКЕ 24–48 ЧАСА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ДВУХ ГРУПП

Цитокины	Группы пациентов	
	Группа сравнения (пг/мл)	Группа контроля (пг/мл)
ФНО- α	0,76 $\pm$ 0,43	1,56 $\pm$ 0,56
ИЛ-4	0,83 $\pm$ 0,43	1,02 $\pm$ 0,38
ИЛ-10	0,60 $\pm$ 0,53	1,19 $\pm$ 0,50

TABLE 4
COMPARISON OF TNF- α , IL-4 AND IL-10 LEVELS IN ORAL FLUID 24–48 HOURS AFTER THE SURGERY IN TWO GROUPS OF PATIENTS

ТАБЛИЦА 5
СРАВНЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО БАЛАНСА ДВУХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ НА СРОКЕ 20–48 ЧАСОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

Группы пациентов	Цитокиновый индекс через 24–48 ч после операции (усл. ед.)	Соотношение цитокиновых балансов групп пациентов через 24–48 ч после операции (усл. ед.)
Группа контроля	1,6	1,89
Группа с осложнениями	3,1	

TABLE 5
COMPARISON OF CYTOKINE BALANCE IN TWO GROUPS OF PATIENTS 20–48 HOURS AFTER THE SURGERY

ОБСУЖДЕНИЕ

Многие авторы изучали значения отдельных про- и противовоспалительных цитокинов, рассчитывали цитокиновый баланс или индекс воспалительной активности как факторы патогенеза общих и местных соматических заболеваний. Наиболее часто у пациентов с такими заболеваниями наблюдается увеличение уровня провоспалительных цитокинов и уменьшение значения противовоспалительных цитокинов, причём чем тяжелее стадия заболевания, тем сильнее выражены эти отклонения. В остальных случаях встречаются повышенный уровень провоспалительных цитокинов на фоне нормальных значений противовоспалительных, а также сниженный уровень провоспалительных цитокинов с нормальным уровнем противовоспалительных.

М.И. Китаев и соавт., исследовав уровни провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИФН- γ) цитокинов у здоровых пациентов, паци-

ентов с хроническим обструктивным заболеванием лёгких (ХОЗЛ) 1–2-й и 3–4-й стадии путём расчёта цитокиновых балансов, установили значительное превышение их значений у пациентов с ХОЗЛ (особенно 3–4-й стадии) по сравнению с группой контроля [15].

С.М. Цвингер и соавт. исследовали уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, MCP-1, ИЛ-17, а также противовоспалительных ИЛ-10 и ИЛ-33 у пациентов с остеоартрозом (ОА) и пациентов с остеоартрозом и сопутствующим атеросклерозом (АС) по сравнению со здоровыми пациентами. Мало того, что уровни всех указанных цитокинов были значительно выше значений группы контроля, их цитокиновый баланс также оказался сдвинутым в провоспалительную сторону. Авторы также отметили повышение уровней ИЛ-1 β и ФНО- α как прогностический маркер развития АС у пациентов с ОА [9].

Т.И. Карпунина и соавт. определяли индекс воспалительной активности 1 (ИВА1) как соотношение сум-

мы провоспалительных цитокинов ИЛ-1 + ФНО-α к противовоспалительному ИЛ-4 у пациентов с обтурацией желчевыводящих путей. Они установили, что у больных со злокачественными процессами и сопутствующим холангитом ИВА превышает нормальные значения (0,9–1,1) в 6,2 раза, а у пациентов со злокачественными процессами и без холангита – в 5,2 раза. Кроме этого, исследователи также определяли ИВА2 – соотношение провоспалительного ИЛ-1 к противовоспалительному ИЛ-4 – у тех же групп пациентов. Результаты показали повышение уровня ИВА2 у больных со злокачественными процессами и сопутствующим холангитом в 5,2 раза по сравнению с нормой, а у больных со злокачественными процессами и без холангита – в 4,6 раза [16].

О.А. Гизингер и М.А. Шеметова установили статистически значимое повышение ИЛ-8, ИЛ-10 и снижение ИФН-γ, ФНО-α и ИЛ-2 у пациенток с рецидивирующим генитальным герпесом [7].

Э.М. Касимов и соавт. определяли ИВА у пациентов с сочетанной травмой глаз по формуле (ИЛ-1 + ФНО-α) / ИЛ-4 в слезной жидкости (СЖ) и сыворотке крови (СК) и выявили цитокиновый дисбаланс у 7 пациентов, заключавшийся в превышении ИВА в СЖ (при норме в СК) на уровне > 1,1 усл. ед. (за счёт повышенной активности провоспалительных ИЛ-1 и ФНО-α на фоне нормальных значений противовоспалительного ИЛ-4), что сопровождалось приемлемой реакцией в ответ на травму и адекватными процессами заживления повреждённой области. У 3 пациентов наблюдалось снижение уровня ИВА как в СЖ, так и в СК ниже 0,9 усл. ед. за счёт цитокинового дисбаланса на фоне дефицита ИЛ-1 и ФНО-α при нормальных значениях ИЛ-4. Воспалительный процесс описан авторами у этих пациентов как тяжёлый; регенераторный потенциал повреждённых тканей был значительно снижен [19].

О.Н. Родионова и соавт. установили повышенное содержание провоспалительных ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-8 и сниженную концентрацию противовоспалительных ИЛ-10 и ИЛ-12, подтвердив гуморальную зависимость развития у пациентов функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта [8].

N.A. Shnayder и соавт. в своём обзоре делают акцент на важности роли дисбаланса цитокинов – преобладании эффектов провоспалительных ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-18 и ИФН-γ над эффектами противовоспалительных ИЛ-4, ИЛ-10 – в развитии и поддержании хронического воспаления при дегенеративных изменениях в межпозвоночных дисках [10].

K. Yong-Ku и соавт. во время исследования иммунологического статуса больных с большим депрессивным расстройством установили цитокиновый дисбаланс в повышении концентраций ИЛ-6, ФНО-α и ТФР-β и снижении значений ИФН-γ, ИЛ-2 и ИЛ-4. Также соотношение ИФН-γ/ИЛ-4 значительно превысило относительную норму (0,9–1,1 усл. ед.). Лечение таких пациентов будет направлено на устранение нейрогуморальной дисрегуляции [20].

M. Reale и соавт., изучая цитокиновый статус пациентов с шизофренией, выявили повышение значений ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-4, ИФН-γ, ИЛ-17, ТФР-β и ФНО-α и их кор-

реляции с различными симптомами заболевания – позитивной и негативной симптоматикой, ухудшением когнитивных способностей, более длительным течением обострения заболевания [21].

В нашем же исследовании выявился повышенный уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 (каждого по отдельности) в ротовой жидкости при нормальном уровне провоспалительного ФНО-α и противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 (также каждого по отдельности) у пациентов группы с осложнениями на сроке 24–48 ч. Соотношение $I_{\text{ц}}$ – цитокиновый баланс, цитокиновый индекс или индекс воспалительной активности – у пациентов группы с осложнениями на данном сроке оказалось в 1,89 усл. ед. выше, чем у пациентов контрольной группы, при относительной норме 0,9–1,1 усл. ед. или 1:1, что, по нашему мнению, и приводит к местным воспалительным осложнениям в стенках лунки удалённого зуба или окружающих околоточных мягких тканях.

Возвращаясь к цитокиновому статусу полости рта, необходимо отметить, что цитокиновый баланс в лунке удалённого зуба способствует формированию полноценного кровяного сгустка, впоследствии замещающегося грануляционной, фиброзной (рубцовой), а затем костной тканью. Такая последовательность замены одной структуры на другую обусловлена последовательностью перехода одной стадии воспаления в другую и преобладанием на каждой из них определённого пула клеток. При таком (неосложнённом) течении послеоперационного периода резорбция и перестройка сохранившейся костной ткани минимальны. Он представляет собой асептическое послеоперационное воспаление, являющееся по своей природе острым, протекающим в короткие сроки (5–10 дней) и сопровождающимся слабо выраженными местными признаками воспаления (отёк, гиперемия, боль, повышение тканевой температуры). Кровяной сгусток при неосложнённом заживлении лунки является как фактором её протекции от инфицирования, так и фактором постэкстракционной репарации.

Дисбаланс цитокинов (преобладание эффектов провоспалительного звена при дефиците противовоспалительного) приводит к суммированию эффектов провоспалительных молекул без ингибирования их противовоспалительными, препятствует формированию кровяного сгустка в альвеоле и/или провоцирует его преждевременный лизис, что в свою очередь замедляет и затрудняет луночковую репарацию, вызывает более длительную персистенцию местных воспалительных симптомов. Нередко нарушение цитокинового равновесия приводит к инфицированию раны вследствие неполноценности сгустка крови и развитию септического (бактериального) воспаления как в самой альвеоле удалённого зуба (альвеолит, ограниченный луночковый остеомиелит), так и в окружающих её тканях (периостит и остеомиелит челюстных костей, абсцесс или флегмона околоточных клетчаточных пространств).

Расчёт соотношений отдельных провоспалительных цитокинов и цитокинового баланса у двух групп пациентов на сроке 24–48 ч после операции показал выра-

женный сдвиг цитокинового профиля у группы с осложнениями в провоспалительную сторону, что объясняет развитие местных воспалительных осложнений после операции удаления нижнего третьего моляра. Недостаточность противовоспалительного звена наряду с преобладанием функционирования в очаге воспаления провоспалительного приводит к затяжному течению послеоперационного периода, сохранению у пациентов местных симптомов воспаления, а также способствует инфицированию раны и нарушению её заживления.

Всё вышесказанное подтверждает взаимосвязь между дисбалансом цитокинов в ротовой жидкости и воспалительными осложнениями операции зубной экстракции. Данные о дисбалансе цитокинов можно использовать как ранние лабораторные маркеры, характеризующие дальнейшее течение послеоперационного периода и его возможный прогноз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведённого нами исследования было выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 – у пациентов с осложнённым течением послеоперационного периода экстракции нижнего третьего моляра в сравнении с пациентами, имеющими неосложнённое заживление раны на сроке 24–48 ч после проведённого вмешательства. При этом уровень противовоспалительных цитокинов, а также ФНО- α как при неосложнённом, так и при осложнённом течении послеоперационного периода остаётся одинаковым.

Кроме того, у пациентов с местными воспалительными осложнениями, возникшими после операции удаления третьего моляра нижней челюсти, через 24–48 ч наблюдается сдвиг цитокинового баланса в провоспалительную сторону, что значительно превышает аналогичный показатель у пациентов без осложнений: 1,89 усл. ед. при относительной норме 0,9–1 усл. ед.

Анализ уровня отдельных цитокинов и расчёт цитокинового баланса у пациентов после проведённой операции удаления нижнего третьего моляра на ранних сроках позволяет прогнозировать характер заживления лунки зуба и своевременно предпринять хирургические, медикаментозные и физиотерапевтические методы для профилактики развития местных послеоперационных осложнений.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Раймиев К.В., Ищенко А.М., Малышев М.Е. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины в патогенезе остеоартрита. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2018; 10(3):

19-27. [Raymiev KV, Ishenko AM, Malyshev ME. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018; 10(3): 19-27. (In Russ.). doi: 10.17816/mechnikov201810319-27

2. Зинина Е.П., Царенко С.В., Логунов Д.Ю., Тухватулин А.И., Магомедов М.А., Бабаянц А.В., и др. Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при бактериальной пневмонии. Обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2021; 1: 77-89. [Zinina EP, Tsarenko SV, Logunov DYU, Tukhvatulin AI, Magomedov MA, Babayants AV, et al. The prognostic value of changes in the plasma cytokine profile of neuroresuscitation patients with ventilator-associated pneumonia: Two-center observational study. *Annals of Critical Care*. 2021; 1: 77-89. (In Russ.). doi: 10.21320/1818-474X-2021-1-77-89

3. Бегларов Р.О. Про- и противовоспалительные цитокины у детей с различными клиническими формами хронического гломерулонефрита. *Казанский медицинский журнал*. 2017; 98(6): 943-948. [Beglyarov R.O. Pro- and anti-inflammatory cytokines in children with various clinical forms of chronic glomerulonephritis. *Kazan Medical Journal*. 2017; 98(6): 943-948. (In Russ.). doi: 10.17750/KMJ2017-943

4. Liu S, Deng Z, Chen K, Jian S, Zhou F, Yang Y, et al. Cartilage tissue engineering: From proinflammatory and antiinflammatory cytokines to osteoarthritis treatments (review). *Mol Med Rep*. 2022; 25(3): 99. doi: 0.3892/mmr.2022.12615

5. Alagbe AE, Domingos IF, Adekile AD, Blotta MHSL, Santos MNN. Anti-inflammatory cytokines in sickle cell disease. *Mol Biol Rep*. 2022; 49(3): 2433-2442. doi: 10.1007/s11033-021-07009-1

6. Kwiatek M, Gęca T, Kwaśniewska A. Pro- and anti-inflammatory cytokines in the first trimester – Comparison of missed miscarriage and normal pregnancy. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(16): 8538. doi: 10.3390/ijerph18168538

7. Гизингер О.А., Шеметова М.А. Цитокиновый дисбаланс у пациентов с герпесвирусной инфекцией и методы его коррекции. *Уральский медицинский журнал*. 2018; 6(161): 136-140. [Giesinger OA, Shemetova MA. Cytokine imbalance in patients with herpesvirus infection and methods of its correction. *Ural Medical Journal*. 2018; 6(161): 136-140. (In Russ.). doi: 10.25694/URMJ.2018.04.116

8. Родионова О.Н., Трубина Н.В., Реутова Э.Ю., Видикер Р.В., Бабаева А.Р. Нейрогуморальный и цитокиновый дисбаланс у больных функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2008; (4): 44-46. [Rodionova ON, Trubina NV, Reutova RYU, Vidiker RV, Babaeva AR. Neurohumoral and cytokine imbalance in patients with functional diseases of the gastrointestinal tract. *Volgograd Journal of Medical Research*. 2008; (4): 44-46. (In Russ.).

9. Цвингер С.М., Говорин А.В., Караченова А.М. Особенности цитокинового баланса у больных остеоартрозом и атеросклерозом. *Siberian Medical Review*. 2020; (6): 70-74. [Zwinger SM, Govorin AV, Karachenova AM. Features of cytokine balance in patients with osteoarthritis and atherosclerosis. *Siberian Medical Review*. 2020; (6): 70-74. (In Russ.). doi: 10.20333/2500136-2020-6-70-74

10. Shnayder NA, Ashhotov AV, Trefilova VV, Nurgaliev ZA, Novitsky MA, Vaiman EE, et al. Cytokine imbalance as a biomarker of intervertebral disk degeneration. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(3): 2360. doi: 10.3390/ijms24032360

11. Тарасенко С.В., Ипполитов Е.В., Муравьев Н.В. Дьячкова Е.Ю. Современные методы профилактики и лечения альвеолита челюстей. *Российский стоматологический журнал*. 2020; 24(5): 337-343. [Tarasenko SV, Ippolitov EV, Muravev NV, Diachkova EY. Modern prevention and treatment methods of jaw alveolitis. *Russian Journal of Dentistry*. 2020; 24(5): 337-343. (In Russ.)]. doi: 10.17816/1728-2802-2020-24-5-337-343
12. Рахманов Я.А., Хабадзе З.С., Мачин А., Борлакова М.М., Федотова Н.Н., Даштиева М.Ю. Методы профилактики и лечения альвеолита лунки. *Эндодонтия Today*. 2022; 20(3): 255-259. [Rakhmanov YaA, Khabadze ZS, Machin A, Borlakova MM, Fedotova NN, Dashtieva MYu. Methods of prevention and treatment of alveolar osteitis. *Endodontics Today*. 2022; 20(3): 255-259. (In Russ.)]. doi: 10.36377/1726-7242-2022-20-3-255-259
13. Ghosh A, Aggarwal VR, Moore R. Aetiology, prevention and management of alveolar osteitis – A scoping review. *J Oral Rehabil*. 2022; 49(1): 103-113. doi: 10.1111/joor.13268
14. Daly BJ, Sharif MO, Jones K, Worthington HV, Beattie A. Local interventions for the management of alveolar osteitis (dry socket). *Cochrane Database Syst Rev*. 2022; 9(9): CD006968. doi: 10.1002/14651858.CD006968.pub3
15. Китаев М.И., Саманчина Б.Т., Майназарова Э.С., Алымкулова А.Д., Алымбаева М.Д. Провоспалительные и оппозиторные цитокины при хроническом обструктивном заболевании лёгких. *Вестник КРСУ*. 2012; 12(1): 110-113. [Kitaev MI, Samanchina BT, Mainazarova ES, Alymkulova AD, Alymbaeva MD. Proinflammatory and oppositional cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Vestnik KRSU*. 2012; 12(1): 110-113. (In Russ.)].
16. Карпунина Т.И., Годовалов А.П., Бусырев Ю.Б. Методические подходы к оценке цитокинового баланса и лейкоцитарной реакции при obturации желчевыводящих путей различного генеза. *Медицинская иммунология*. 2018; 20(6): 825-832. [Karpunina TI, Godovalov AP, Busyrev YuB. Technical aspects of evaluating cytokine profile and leukocyte reaction in bile duct obturation of different origin. *Medical Immunology (Russia)*. 2018; 20(6): 825-832. (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-825-832
17. Yang X, Tian Y, Zheng L, Luu T, Kwak-Kim J. The update immune-regulatory role of pro- and anti-inflammatory cytokines in recurrent pregnancy losses. *Int J Mol Sci*. 2022; 24(1): 132. doi: 10.3390/ijms24010132
18. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. *Определение цитокинового баланса при оценке состояния здоровья у работников промышленных предприятий: методические рекомендации*. 2012: 10-12. [Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor. *Determination of cytokine balance when assessing the health status of industrial workers: Guidelines*. 2012: 10-12. (In Russ.)].
19. Касимов Э.М., Заргарли И.А., Намазова И.К., Меджидова С.Р. Сравнительная оценка иммунологической реактивности при сочетанной травме глаза. *Азербайджанский офтальмологический журнал*. 2011; 3(7): 50-55. [Kasimov EM, Zargarli IA, Namazova IK, Medzhidova SR. Comparative assessment of immunological reactivity in combined eye injury. *Azerbaijan Journal of Ophthalmology*. 2011; 3(7): 50-55. (In Russ.)].
20. Yong-Ku K, Kyeong-Sae N, Kyung-Ho S, Han-Yong J, So-Hyun C, Jung-Bum K. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31(5): 1044-1053, doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.03.004
21. Reale M, Costantini E, Greig NH. Cytokine imbalance in schizophrenia. From research to clinic: Potential implications for treatment. *Front Psychiatry*. 2021; 12: 1-17. doi: 10.3389/fpsy.2021.536257

Сведения об авторах

Глушкова Мария Игоревна – ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: rouge552059@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5906-7902>

Семинский Игорь Жанович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: i.seminskiy.2016@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5982-3875>

Алешкин Игорь Германович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: aig@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6815-8320>

Information about the authors

Maria I. Glushkova – Teaching Assistant at the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Irkutsk State Medical University, e-mail: rouge552059@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5906-7902>

Igor Zh. Seminskiy – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University, e-mail: i.seminskiy.2016@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5982-3875>

Igor G. Alyoshkin – Cand. Sc. (Med.), Docent, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Irkutsk State Medical University, e-mail: aig@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6815-8320>

ОНКОЛОГИЯ ONCOLOGY

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТЕОПОРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Осиков М.В.^{1,2},
Коробкин Е.А.^{1,2},
Федосов А.А.³,
Синеглазова А.В.⁴

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский
государственный медицинский
университет» Минздрава России
(454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64,
Россия)

² ГБУЗ «Челябинская областная
клиническая больница»
(454048, г. Челябинск, ул. Воровского, 70,
Россия)

³ ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов имени Патриса
Лумумбы» (117198, г. Москва,
ул. Миклухо-Маклая, 6, Россия)

⁴ ФГБОУ ВО «Казанский государственный
медицинский университет» Минздрава
России (420012, г. Казань, ул. Бултерова,
49, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Коробкин Егор Александрович,
e-mail: doktore77@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) – второй по распространённости гемобластоз без тенденции к снижению заболеваемости. У 66 % пациентов с ХЛЛ наблюдаются переломы костей в результате остеопороза (ОП) во всех возрастных группах, а выявляемость составляет не более 15 %. Недостаточное понимание патогенеза ОП при ХЛЛ приводит к проблемам в диагностике, профилактике и терапии.

Цель исследования. Провести анализ современных данных об особенностях патогенеза остеопороза при хроническом лимфоцитарном лейкозе.

Результаты и их обсуждение. ОП формируется при превалировании остеорезорбции над остеосинтезом за счёт межклеточных взаимодействий костной ткани и иммунной системы, дисрегуляции внутриклеточных сигнальных путей RANKL/RANK/OPG, Wnt, FoxO, RUNX2, инициированных цитокинами, факторами роста, простагландинами, гормонами. Степень остеорезорбции при ХЛЛ ассоциирована с тяжестью клинического течения, химиотерапией и гормональной депривацией. Патогенез ОП при ХЛЛ рассматривается как часть сложного комплекса событий, включающего, во-первых, взаимодействие между лейкоэмическими клетками (гиперэкспрессия PTHrP, RANKL) и клетками костной ткани (синтез факторов роста), что приводит к формированию порочного круга остеорезорбции и роста опухоли. Во-вторых, провоспалительные маркеры при ХЛЛ (фактор некроза опухоли α , интерлейкин (IL) 1 β , IL-6, IL-8, IL-11, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, макрофагальный колониестимулирующий фактор, трансформирующий фактор роста β , простагландин E2) ограничивают остеобластоиндуцированный остеосинтез и стимулируют экспансию остеокластов из моноцитарных супрессорных клеток миелоидного происхождения при участии или независимо от системы RANKL/RANK. В-третьих, окислительный стресс при ХЛЛ и нарушение эффективности антиокислительной защиты при участии фактора роста фибробластов 23, транскрипционного фактора Nrf-2 с активацией JNK, ERK1/2, NF- κ B, увеличение соотношения RANKL/OPG приводят к ингибированию остеобластогенеза.

Вывод. Анализ и систематизация данных о патогенезе ОП при ХЛЛ являются предпосылкой для разработки востребованных в клинической практике диагностических критериев ОП при ХЛЛ и модернизации терапевтической тактики.

Ключевые слова: хронический лимфоцитарный лейкоз, остеопороз, патогенез, ремоделирование, окислительный стресс

Для цитирования: Осиков М.В., Коробкин Е.А., Федосов А.А., Синеглазова А.В. Современные представления о патогенезе остеопороза при хроническом лимфолейкозе (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 100-107. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.12

Статья поступила: 20.11.2023

Статья принята: 03.07.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

CURRENT IDEAS ON THE PATHOGENESIS OF OSTEOPOROSIS IN CHRONIC LYMPHATIC LEUKEMIA (LITERATURE REVIEW)

Osikov M.V.^{1,2},
Korobkin E.A.^{1,2},
Fedosov A.A.³,
Sineglazova A.V.⁴

¹ South Ural State Medical University
(Vorovskogo str. 64, Chelyabinsk 454092,
Russian Federation)

² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital
(Vorovskogo str. 70, Chelyabinsk 454076,
Russian Federation)

³ Peoples' Friendship University of Russia
(Miklukho-Maklaya str. 6, Moscow 117198,
Russian Federation)

⁴ Kazan State Medical University
(Butlerova str. 49, Kazan 420012,
Russian Federation)

Corresponding author:

Egor A. Korobkin,
e-mail: doktore77@yandex.ru

ABSTRACT

Background. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the second most common hematological malignancy without a trend towards a decrease in its incidence. 66 % of patients with CLL experience bone fractures as a result of osteoporosis in all age groups, and the detection frequency is no more than 15 %. Insufficient understanding of the osteoporosis pathogenesis in CLL leads to problems in diagnosis, prevention and therapy.

The aim of the study. To analyze modern data on the features of the osteoporosis pathogenesis in chronic lymphocytic leukemia.

Results and discussion. Osteoporosis is formed when osteoresorption prevails over osteosynthesis due to intercellular interactions of bone tissue and the immune system, dysregulation of intracellular signaling pathways RANKL/RANK/OPG, Wnt, FoxO, RUNX2, initiated by cytokines, growth factors, prostaglandins, and hormones. The degree of osteoresorption in CLL is associated with the severity of the clinical course, chemotherapy and hormonal deprivation. The osteoporosis pathogenesis in CLL is considered as part of a complex set of events, including, firstly, the interaction between leukemic cells (overexpression of PTHrP, RANKL) and bone cells (synthesis of growth factors), which forms a vicious circle of osteoresorption and tumor growth. Secondly, pro-inflammatory markers in CLL (tumor necrosis factor α , interleukin (IL) 1 β , IL-6, IL-8, IL-11, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, macrophage colony-stimulating factor, transforming growth factor β , prostaglandin E2) limit osteoblast-induced osteosynthesis and stimulate the expansion of osteoclasts from monocytic suppressor cells of myeloid origin with or without the participation of the RANKL/RANK system. Thirdly, oxidative stress in CLL and impaired efficiency of antioxidant protection with the participation of fibroblast growth factor 23, transcription factor Nrf-2 with activation of JNK, ERK1/2, NF- κ B, and also an increase in the RANKL/OPG ratio lead to inhibition of osteoblastogenesis.

Conclusion. Analyzing and systematizing data on the osteoporosis pathogenesis in CLL are instrumental for the development of diagnostic criteria for osteoporosis in chronic lymphocytic leukemia that are much-needed in clinical practice and for the improvement of therapeutic tactics.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, osteoporosis, pathogenesis, remodeling, oxidative stress

Received: 20.11.2023
Accepted: 03.07.2024
Published: 25.09.2024

For citation: Osikov M.V., Korobkin E.A., Fedosov A.A., Sineglazova A.V. Current ideas on the pathogenesis of osteoporosis in chronic lymphatic leukemia (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 100-107. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.12

ВВЕДЕНИЕ

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) и лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ) – это В-клеточные опухоли, представляющие одну нозологическую форму. При ХЛЛ характерен лимфоцитоз (≥ 5000 /мкл моноклональных В-лимфоцитов), а при ЛМЛ наблюдается изолированное поражение лимфатических узлов, селезёнки с содержанием клональных В-клеток в крови < 5000 /мкл [1]. ХЛЛ – это заболевание старшей возрастной группы с длительным периодом развития, которое может никак себя не проявлять до момента прогрессирования и появления показаний для лечения, что делает его одним из самых распространённых гемобластозов среди взрослых. Заболеваемость ХЛЛ в мире почти в 2 раза выше у мужчин, чем у женщин: в 2017 г. у мужчин она составила 6,5 на 100 тыс., в 2018 г. – 6,2 на 100 тыс., в 2019 г. – 5,8 на 100 тыс.; у женщин – соответственно 3,6, 3,0 и 2,9 на 100 тыс. [2]. Распространённость ХЛЛ в европейских странах составляет 3–4 на 100 тыс. в год. ХЛЛ выявляется в возрасте 50–60 лет, и данный показатель возрастает до 30 на 100 тыс. в год и выше в возрасте старше 80 лет при медиане возраста 69 лет. В США в 2017 г. заболеваемость составляла 3–3,5 на 100 тыс. населения с тенденцией к увеличению с возрастом пациентов. В 2019 г. в США зарегистрировано 200 766 человек с ХЛЛ, а заболеваемость составляла 4,7 на 100 тыс. [3]. В Российской Федерации заболеваемость ХЛЛ в 2017 г. составляла 2,95 на 100 тыс., в 2018 г. – 2,94 на 100 тыс. при медиане возраста 68 лет на момент верификации диагноза [4]. Данные по заболеваемости ХЛЛ варьируют в зависимости от расы и этнической принадлежности [5].

Причины возникновения и механизмы развития ХЛЛ изучены недостаточно. Доказано, что ХЛЛ развивается из зрелых В-клеток, в отличие от других распространённых гемобластозов, таких как острые лейкозы и хронический миелолейкоз, при которых происходит прямое поражение стволовых клеток и незрелых клеток-предшественниц [6]. Поскольку ХЛЛ – это заболевание среднего, а чаще пожилого возраста, у данной группы пациентов наблюдается сочетанная патология: сердечно-сосудистые, инфекционные заболевания, нарушения функции щитовидной железы, гиперплазия простаты у мужчин, язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки и остеодеструктивный синдром, в том числе ОП [7]. В 1980-х гг. впервые показано, что ХЛЛ имеет значимые признаки поражения костей, включая повышенный риск переломов костей осевого скелета, длинных проксимальных костей в результате нарушения ремоделирования костей скелета, зафиксированные клинко-инструментальными и лабораторными методами [8]. Отмеченные изменения при ХЛЛ могут быть связаны с длительным бессимптомным течением, трансформацией в синдром Рихтера, негативным влиянием проводимой химиотерапии на функциональную активность и клеточный состав костной ткани [9]. У 52 % пациентов с ХЛЛ регистрируется потеря костной массы, из них у 35 % – остеопения, у 16 % – остеопороз, а время до диагностики ОП в среднем составляет 3,6 года от постановки диагноза ХЛЛ [10].

Эпидемиологические данные о распространённости ОП при ХЛЛ недостаточны. Известно, что переломы костей, связанные с ОП, наблюдаются у 66 % пациентов ХЛЛ во всех возрастных группах [11]. По данным ещё одного клинического исследования, выявляемость ОП у пациентов с ХЛЛ составляет 14,7 %, а остеопении – 10,2 % [12]. Риск возникновения ОП и патологических переломов должен учитываться у пациентов с ХЛЛ с жалобами на боли в костях или суставах с целью своевременной профилактики, потому что патологический перелом при ХЛЛ может быть первым симптомом у первичного пациента. В доступной современной литературе информация об особенностях патогенеза ОП при ХЛЛ малочисленна и неоднозначна, что ведёт к проблеме своевременной диагностики, назначению современной терапии и профилактики ОП при ХЛЛ. Изучение и систематизация данных по ведущим механизмам развития ХЛЛ позволит разработать востребованные в клинической практике диагностические критерии при сочетанной патологии и модернизировать терапевтическую тактику.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ современных данных об особенностях механизма развития остеопороза у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом по ключевым словам: хронический лимфоцитарный лейкоз, остеопороз, патогенез потери костной массы, остеопороз при ХЛЛ, остеопения при ХЛЛ, окислительный стресс при ХЛЛ с остеопорозом, окислительный стресс при остеопорозе или остеопении, окислительный стресс при ХЛЛ.

Всего проанализировано 420 источников литературы, индексированных в РИНЦ, PubMed, Scopus, SSCI, преимущественно с 2018 по 2023 г. Для статьи использовано 59 источников.

ОСТЕОПОРОЗ: ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ

ОП – это системное заболевание, которое характеризуется нарушением ремоделирования костной ткани, её микроархитектоники, повышением хрупкости костей и склонностью к переломам в результате снижения костной массы. ОП рассматривается как заболевание с комплексными метаболическими нарушениями в костной ткани и нарушением гомеостаза организма в целом. В России ОП страдают около 14 млн человек; 20 млн имеют снижение минеральной плотности костей (МПК) и остеопению. Распространённость ОП в России составляет 33,8 % у женщин и 26,9 % у мужчин в возрасте 50 лет и старше [13]. Нарушение целостности скелета является социальной проблемой, которая затрагивает качество жизни, трудоспособность, мобильность пациента, сроки лечения [14]. В России частота переломов бедренной кости составляет 239 на 100 тыс. В результате ОП в возрасте от 50 до 64 лет переломы костей у мужчин встречаются в 2 раза чаще,

чем у женщин, а в возрасте старше 75 лет частота переломов выше среди женщин [15]. По современным эпидемиологическим данным, около 34 млн жителей России имеют высокий риск низкоэнергетических переломов [16]. Первичный ОП развивается у 95 % женщин в постменопаузе и у 80 % мужчин старше 50 лет [15]. Вторичный ОП развивается в 5 % случаев у женщин и в 20 % у мужчин [15], а причинами вторичного ОП у мужчин в возрасте от 15 до 90 лет являются заболевания эндокринной системы (гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз); в возрасте от 20 до 80 лет – терапия стероидными препаратами (преднизолон, дексаметазон) и заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (глутеновая энтеропатия); в возрасте от 30 до 80 лет – гипогонадизм, гиперкальциурия [17]. Злоупотребление алкоголем, курение и злокачественные онкогематологические заболевания являются наиболее частыми причинами развития ОП у мужчин в возрасте от 40 до 80 лет [17].

ОП формируется при превалировании процессов резорбции костной ткани остеокластами над образованием остеобластов. Усиленная резорбция приводит к оттоку кальция во внеклеточную жидкость, что усугубляет потерю костной ткани. Потеря костной массы обусловлена дефицитом витамина D, гиперпаратиреозом, гиперкортизолизмом, гипертиреозом, анорексией, аутоиммунными ревматоидными заболеваниями (ревматоидный артрит и др.), заболеваниями ЖКТ (хронические заболевания печени, целиакия, воспалительные заболевания кишечника), В-клеточными опухолями костного мозга (множественная миелома), хроническими заболеваниями почек, лекарственными препаратами (стероиды, противосудорожные препараты, гепарин, витамин А, петлевые диуретики и селективные ингибиторы серотониновых рецепторов) независимо от возраста и эстрогенного статуса [15, 18]. Ремоделирование костей состоит из пяти фаз: активация, резорбция, реверсия, формирование и минерализация костной ткани, – и реализуется остеокластами, остеобластами, остеокластами [19]. Реализация ремоделирования происходит за счёт формирования костной структуры остеобластами, которые являются предшественниками мезенхимальных клеток костного мозга и могут инициировать резорбцию, а остеокласты, основные клетки участвующие в резорбции костного матрикса, происходят из гемопоэтических стволовых клеток [20]. Ремоделирование обеспечивается межклеточными взаимодействиями клеток костной ткани (остеобласты, остеокласты, остеокласты), иммунной системы (Т-клетки, дендритные клетки, моноциты/макрофаги), сосудов (эндотелиоциты, гладкие миоциты) при участии сигнальных путей RANKL/RANK/OPG, Wnt, цитокинов, факторов роста, простагландинов и гормонов (паратиреоидный гормон, кальцитонин, 1,25-дигидроксивитамин D, глюкокортикоиды, гормон роста, половые гормоны) [21]. Рецепторный активатор лиганда ядерного фактора каппа В (RANKL, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) необходим для остеокластогенеза. Остеопротегерин (OPG), растворимый рецептор для RANKL, связывая этот лиганд, ингибирует остеокластогенез.

В дифференцировке остеобластов основными регуляторами выступают фактор роста фибробластов (FGF,

fibroblast growth factor), трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- β 1, transforming growth factor β 1), костные морфогенетические белки (BMP, bone morphogenetic proteins), сигнальный путь Wnt, в том числе сигнальный путь Wnt/ β -катенин (Wnt10a, Wnt10b и Wnt6) [22]. Остеоциты вырабатывают ингибитор Wnt-сигнального пути склеростин, регулирующий экспрессию RANKL, OPG, DMP1, FGF-23 и дифференциацию остеобластов [23]. Передача сигнала от рецепторов Wnt при участии корецепторов LRP5/LRP6 и G-белков приводит к активации транскрипционного фактора RUNX2, который в свою очередь регулирует экспрессию белка Sp7 – ключевого фактора транскрипции для дифференциации остеобластов, повышает в них экспрессию генов рецептора FGFR-2 и FGFR-3, белков костного матрикса Col1a1, Col1a2, Spp1, Ibsp, остеокальцина – костного гамма-карбоксиглутаматного белка (Bglap)/Bglap2 [24]. Транскрипционный фактор FoxO имеет значение в регуляции функции остеобластов за счёт подавления сигнализации Wnt и образования кости, одновременного увеличения экспрессии и уменьшения резорбции костей остеокластами. [25]. В мезенхимальных клетках FoxO стимулирует экспрессию RUNX2 и остеокальцина, их дифференцировку в остеобласты, а снижение уровня FoxO1 угнетает синтез RUNX2, коллагена 1-го типа, остеокальцина, MMP-13 и, как следствие, минерализацию кости [26].

Регуляторами остеокластогенеза, дифференцировки остеокластов, экспрессии RANKL и OPG выступают CSF-M, CCAAT/энхансер-связывающий белок- α (C/EBP- α , CCAAT-enhancer-binding protein α), катепсин К, RANK, ядерный фактор активированных Т-клеток 1 (NFATc1, nuclear factor of activated T cells 1), факторы транскрипции MITF, c-Fos [27]. RANKL присутствует в связанной с мембранами и растворимой формах, последняя образуется в результате протеолитического расщепления эктодомена металлопротеиназами и менее активна, обеспечивает остеокластогенез в физиологических условиях и при патологии [28]. OPG – член суперсемейства рецепторов TNF11B (TNFRSF11B), ингибирует образование остеокластов и резорбцию костей, блокируя взаимодействие RANKL-RANK, наибольшее значение имеют паракринные эффекты OPG, синтезируемого *in situ*, а не поступающего из кровотока [29]. Роль остеопонтина в ремоделировании костей реализуется за счёт активации CD44 и α v β 3, последующей стимуляции остеокластогенеза, образования подосом, подвижности остеокластов [30]. Показана роль ряда микроРНК, в частности miR-23a и miR21, в остеокластогенезе и балансе оси «остеобласт – остеокласт – макрофаг», в том числе при прогрессировании ОП [31, 32].

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ОСТЕОПОРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЦИТАРНОМ ЛЕЙКОЗЕ

Степень эрозии костной ткани при ХЛЛ ассоциирована с тяжестью клинического течения и выше при прогрессировании заболевания [33]. Изменения скелета при ХЛЛ особенно выражены в крупных костях и регистрируются во всех классах риска, прогрессивно увели-

чиваясь от стадии А к стадии С по классификации Binet, являющейся международной системой для определения стадии ХЛЛ. Патогенез ОП при ХЛЛ может рассматриваться как часть сложного комплекса событий, включающего повреждение и изменение функции костной ткани за счёт прямого или опосредованного воздействия опухолевых клеток. Цитостатическая химиотерапия и гормональная депривация при гемобластозах оказывают дополнительное негативное влияние на гомеостаз костной ткани [34].

Нарушению апоптоза и неконтролируемой пролиферации опухолевого клона при ХЛЛ способствуют межклеточные взаимодействия с клетками костного матрикса, что влияет и на функции клеток микроокружения [35]. В-клетки ХЛЛ способны экспрессировать RANKL, что напрямую ассоциировано со степенью разрежения костной ткани в эксперименте на мышах и у больных ХЛЛ [36]. Экспрессия PTHrP (parathyroid hormone-related protein) опухолевыми клетками может усиливать экспрессию RANKL на остеобластах, что запускает дифференцировку остеокластов из миелоидных клеток предшественников [37]. Как следствие, взаимодействия клеток костного матрикса и опухолевых клеток способствуют усилению костной резорбции, позволяя опухолевым клеткам расти и мигрировать [38]. В свою очередь молекулярная триада RANK/RANKL/OPG участвует в онкогенезе при ХЛЛ [39]. Взаимодействие RANKL-RANK активирует синтез остеокластами факторов роста, таких как инсулиноподобный фактор роста 1, которые стимулируют синтез пептидов паратиреоидного гормона, способствуют росту опухоли. Взаимодействие между опухолевыми В-клетками и остеокластами и их предшественниками нарушает апоптоз и стимулирует пролиферацию лейкоэмических клеток, таким образом формируя порочный круг разрушения костей и роста опухоли.

Воспалительный процесс и аутокоиды играют особую роль в дисрегуляции метаболизма костной ткани. Фактор некроза опухоли α (TNF- α , tumor necrosis factor α) по сравнению с другими аутокоидами оказывает значительное влияние на резорбцию костей [40]. TNF- α и интерлейкин (IL) 1 β стимулируют активность зрелых остеокластов и синтез макрофагального колонистимулирующего фактора (M-CSF, macrophage colony-stimulating factor) и моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP-1, monocyte chemotactic protein 1) для хемотаксиса предшественников остеокластов, способствуют системной выработке RANKL остеобластами, лимфоцитами, фибробластами и эндотелиоцитами, синтезу простагландина E2 (PGE2, prostaglandin E2) остеобластами [41]. IL-6 активирует остеобласты и Т-лимфоциты, увеличивает синтез RANKL, PGE2 и резорбцию костей [42]. IL-4, IFN- γ и TGF- β оказывают ингибирующее действие на остеокластогенез [43]. В остеокластогенезе активно изучается роль других провоспалительных цитокинов, включая IL-18 и IL-32 [44]. Изменения при воспалении нутритивного статуса, состояния ЖКТ и кишечной микробиоты являются дополнительными факторами дисрегуляции костного гомеостаза в связи с нарушением поступления кальция, витамина D, взаимодействия между иммунокомпетентными клетками и костной тканью, синтеза серотони-

на, глюкагон-подобного пептида-1 (GLP-1, glucagon-like peptide 1) в оси кишечник-кость [45].

Для ХЛЛ характерен провоспалительный цитокиновый профиль. RANK индуцирует выработку клетками ХЛЛ проостеокластических цитокинов, таких как TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 и др. [35]. Высвобождаемые клетками ХЛЛ цитокины ограничивают остеобластоиндуцированное формирование костей и одновременно стимулируют экспансию предшественников остеокластов или зрелых остеокластов. TNF- α , высвобождаемый лейкоэмическими клетками, стимулирует остеокластогенез и дифференцировку остеокластов независимо от системы RANKL/RANK, последовательно активируя транскрипционные факторы p50 и p52 NF- κ B, затем c-Fos и NFATc1 [46]. Наряду с этим TNF- α ингибирует экспрессию фактора дифференцировки остеобластов, связанного с Runt-доменом (RUNX2), дифференцировку остеобластов через ингибирование синтеза компонентов внеклеточного матрикса (коллаген I типа) или снижение экспрессии остеокальцина и щелочной фосфатазы, увеличение уровня мРНК остеопонтина и DKK-1 [35]. IL-1 β индуцирует остеокластогенез за счёт повышения экспрессии RANKL остеобластами, повышения уровня склеростина, опосредует остеокластогенез, вызванный TNF- α [47]. Синтез IL-10 и TGF- β лейкоэмическими В-клетками, стромальными клетками или моноцитами, склонными к фенотипу M2, способствует остеокластогенезу. Исследуется роль IL-6 и IL-11, синтезируемых в клетках ХЛЛ, в дифференцировке моноцитов и активации остеокластогенеза в отсутствие предварительной стимуляции RANKL. Остеокластогенезу при ХЛЛ наиболее подвержены моноцитарные супрессорные клетки миелоидного происхождения с фенотипом M2, экспрессирующие CD16, а их количество коррелирует с признаками остеодеструкции при ХЛЛ [48].

Окислительный стресс рассматривается как ведущий механизм развития ОП [49]. Взаимосвязь редокс-статуса и ремоделирования костной ткани обеспечивается транскрипционным фактором Nrf-2, его эффект определяется уровнем экспрессии и отражает дозо-зависимую роль активных форм кислорода (АФК): при умеренной активации пути Nrf-2 наблюдается увеличение остеогенной дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток, ограничение окислительного повреждения остеобластов и мезенхимальных стволовых клеток, что увеличивает прочность костной ткани, а применение активаторов Nrf-2 может использоваться для профилактики и лечения ОП [50, 51]. При окислительном стрессе в остеоклотах в связи с активацией JNK, ERK1/2, NF- κ B изменяется экспрессия RANKL и OPG с последующим увеличением соотношения RANKL/OPG, ингибированием дифференцировки остеобластов, минерализации кости, увеличением её резорбции [52]. Гиперактивация пути Nrf-2 снижает клеточную активность остеобластов, ингибируя RUNX2-зависимую транскрипционную активность, может ингибировать дифференцировку остеокластов, в то время как подавление активности Nrf-2 приводит к противоположным эффектам [53]. Окислительный стресс ассоциирован с повышенной экспрессией FGF23 в костной ткани и снижением её минерализации из-за апоптоза осте-

оцитов и/или остеобластов, активации митоген-активированных протеинкиназ (MAPK, mitogen-activated protein kinase) и NF-κB [54]. Применение антиоксидантов снижает экспрессию FGF23 в костной ткани, что способствует восстановлению баланса кальция и фосфатов [55]. Косвенным доказательством роли окислительного стресса в remodelировании костной ткани, патогенезе ОП являются эффекты антиоксидантов: флавоноиды в составе пищевых продуктов, некоторые витамины рассматриваются как перспективные средства при лечении заболеваний, связанных с изменением метаболизма костной ткани [56].

При ХЛЛ зафиксирован окислительный стресс с системным избытком АФК и нарушением эффективности антиокислительной защиты [57]. Особенности генерации АФК в клетках ХЛЛ является низкий уровень НАДФН-оксидазы 2-го типа, в частности её каталитической субъединицы gp91phox, а основными источниками АФК выступают митохондрии с высоким уровнем окислительного фосфорилирования [58]. В опухолевых клетках при ХЛЛ увеличено количество митохондрий, окислительное фосфорилирование и генерация АФК; указанные изменения могут быть связаны с дефицитом белка TP53 и увеличением синтеза фермента HO-1, который, помимо функции антиоксиданта, способствует митохондриогенезу, активации дыхания и генерации АФК в митохондриях, создавая таким образом порочный круг окислительного стресса при ХЛЛ [59]. Негативные эффекты АФК при ХЛЛ ограничиваются избыточной активностью факторов антиокислительной защиты, экспрессия которых находится под контролем Nrf-2, NF-κB, FOXO и др.

ВЫВОДЫ

Таким образом, ОП формируется при изменении remodelирования костной ткани (превалировании резорбции над образованием) за счёт межклеточных взаимодействий остеобластов, остеокластов, остеоцитов, клеток иммунной системы, сосудов и дисрегуляции в них сигнальных путей RANKL/RANK/OPG, Wnt, FoxO, RUNX2, инициированных цитокинами, факторами роста, простагландинами, гормонами и др. Степень эрозии костной ткани при ХЛЛ ассоциирована с тяжестью клинического течения, цитостатической химиотерапией и гормональной депривацией. Патогенез ОП при ХЛЛ может рассматриваться как часть сложного комплекса событий, включающего, во-первых, взаимодействие между лейкоэмическими клетками (гиперэкспрессия PTHrP, RANKL) и клетками костной ткани (синтез факторов роста), что приводит к формированию порочного круга разрушения костей и роста опухоли. Во-вторых, провоспалительные маркеры при ХЛЛ (TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-11 и др.) ограничивают остеобластоиндуцированное формирование костей и стимулируют экспансию остеокластов преимущественно из CD16⁺-моноцитов при участии или независимо от системы RANKL/RANK. В-третьих, окислительный стресс при ХЛЛ с системным избытком АФК и нарушением эффективности антиокислительной защиты у больных ХЛЛ при участии FGF23, транскрипционного фактора

Nrf-2 с активацией JNK, ERK1/2, NF-κB, увеличением соотношения RANKL/OPG приводит к ингибированию дифференцировки остеобластов. Проведённый анализ и систематизация данных по ведущим механизмам развития ОП при ХЛЛ являются предпосылкой для проведения дальнейших исследований по изучению особенностей патогенеза, течения и прогрессирования ОП, разработке востребованных в клинической практике диагностических критериев и модернизации терапевтической тактики.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Никитин Е.А., Бялик Т.Е., Зарицкий А.Ю., Исебер Л., Капланов К.Д., Лопаткина Т.Н. и др. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов. Клинические рекомендации. *Современная онкология*. 2020; 22(3): 24-44. [Nikitin EA, Bialik TE, Zaritsky AY, Iseber L, Kaplanov KD, Lopatkina TN, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Journal of Modern Oncology*. 2020; 22(3): 24-44. (In Russ.)]. doi: 10.26442/18151434.2020.3.200385
2. Kittai AS, Huang Y, Bhat SA, Paskett ED, Rogers KA, Barrientos JC, et al. Racial and socioeconomic disparities in CLL/SLL: Analysis of SEER data from 2006 to 2019. *Blood Adv*. 2023; 7(11): 2575-2579. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008643
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. *SEER cancer statistics review, 1975–2018, National Cancer Institute*. 2018. URL: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018 [date of access: 20.04.2021].
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)*. М.; 2021. [KaprIN AD, Starinskiy VV, Petrova GV. *Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)*. Moscow; 2021. (In Russ.)].
5. Chiorazzi N, Chen SS, Rai KR. Chronic lymphocytic leukemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2021; 11(2): a035220. doi: 10.1101/cshperspect.a035220
6. Kwok M, Wu CJ. Clonal evolution of high-risk chronic lymphocytic leukemia: A contemporary perspective. *Front Oncol*. 2021; 11: 790004. doi: 10.3389/fonc.2021.790004
7. Rotbain EC, Gordon MJ, Vainer N, Frederiksen H, Hjalgrim H, Danilov AV, et al. The CLL comorbidity index in a population-based cohort: A tool for clinical care and research. *Blood Adv*. 2022; 6(8): 2701-2706. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005716
8. Tucker DL, Mihailescu L, Riordan R, Rule S. Remineralization of lytic bone disease in a patient with small lymphocytic lymphoma using ibrutinib. *Br J Haematol*. 2017; 178(1): 153-155. doi: 10.1111/bjh.14118
9. Bacchiarri F, Gozzetti A, Mondanelli N, Lazzi S, Bocchia M. A case of bone lesion in a patient with relapsed chronic lymphocytic leukemia and review of the literature. *Clin Case Rep*. 2022; 10(4): e05379. doi: 10.1002/ccr3.5379

10. Ruchlemer R, Amit-Kohn M, Tivito A, Sindelovsky I, Zimran A, Raveh-Brawer D. Bone loss and hematological malignancies in adults: A pilot study. *Support Care Cancer*. 2018; 26(9): 3013-3020. doi: 10.1007/s00520-018-4143-z
11. Petty L, Stephens D, Sharma A. Risk factors for fragility fractures in chronic lymphocytic leukemia. *Cureus*. 2024; 16(2): e54774. doi: 10.7759/cureus.54774
12. Brander DM, Oeffinger KC, Greiner MA, Dinan MA. Prevalence, screening, treatment, and complications of osteoporosis and osteopenia in Medicare patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *J Clin Oncol*. 2020; 38(15): e24050-e24050. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e24050
13. Евстигнеева Л.П., Кузнецова Н.М., Лесняк О.М. Сравнительная эффективность различных образовательных программ при остеопорозе. *Остеопороз и остеопатии*. 2015; 18(3): 23-29. [Yevstigneyeva LP, Kuznetsova NM, Lesnyak OM. Comparative effectiveness of various educational programs in osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2015; 18(3): 23-29. (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo2015323-29
14. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet*. 2019; 393(10169): 364-376. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3
15. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., Дзеранова Л.К., Драпкина О.М., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2021; 24(2): 4-47. [Belaya ZhE, Belova KYu, Biryukova EV, Dedov II, Dzeranova LK, Drapkina OM, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021; 24(2): 4-47. (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo12930
16. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю., Гладкова Е.Н., Евстигнеева Л.П., Ершова О.Б., и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2018; 24(1): 155-168. [Lesnyak OM, Baranova IA, Belova KY, Gladkova EN, Evstigneeva LP, Ershova OB, et al. Osteoporosis in Russian Federation: Epidemiology, socio-medical and economical aspects (review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018; 24(1): 155-168. (In Russ.)]. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168
17. Rosen CJ, Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G. *The epidemiology and pathogenesis of osteoporosis*. South Dartmouth (MA); 2020.
18. Clynes MA, Harvey NC, Curtis EM, Fuggle NR, Dennison EM, Cooper C. The epidemiology of osteoporosis. *Br Med Bull*. 2020; 133(1): 105-117. doi: 10.1093/bmb/ldaa005
19. Aibar-Almazán A, Voltres-Martínez A, Castellote-Caballero Y, Afanador-Restrepo DF, Carcelén-Fraile MDC, López-Ruiz E. Current status of the diagnosis and management of osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(16): 9465. doi: 10.3390/ijms23169465
20. Tsai J, Kaneko K, Suh AJ, Bockman R, Park-Min KH. Origin of osteoclasts: Osteoclast precursor cells. *J Bone Metab*. 2023; 30(2): 127-140. doi: 10.11005/jbm.2023.30.2.127
21. Li H, Xiao Z, Quarles LD, Li W. Osteoporosis: Mechanism, molecular target and current status on drug development. *Curr Med Chem*. 2021; 28(8): 1489-1507. doi: 10.2174/0929867327666200330142432
22. Vlashi R, Zhang X, Wu M, Chen G. Wnt signaling: Essential roles in osteoblast differentiation, bone metabolism and therapeutic implications for bone and skeletal disorders. *Genes Dis*. 2022; 10(4): 1291-1317. doi: 10.1016/j.gendis.2022.07.011
23. Yudoh K, Sugishita Y, Suzuki-Takahashi Y. Bone development and regeneration 2.0. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(10): 8761. doi: 10.3390/ijms24108761
24. Komori T. Whole aspect of Runx2 functions in skeletal development. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(10): 5776. doi: 10.3390/ijms23105776
25. Ma X, Su P, Yin C, Lin X, Wang X, Gao Y, et al. The roles of FoxO transcription factors in regulation of bone cells function. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(3): 692. doi: 10.3390/ijms21030692
26. Jiang Y, Luo W, Zhou F, Gong P, Xiong Y. The role of FOXO1-mediated autophagy in the regulation of bone formation. *Cell Cycle*. 2023; 22(7): 829-840. doi: 10.1080/15384101.2022.2155443
27. Zhao X, Patil S, Xu F, Lin X, Qian A. Role of biomolecules in osteoclasts and their therapeutic potential for osteoporosis. *Biomolecules*. 2021; 11(5): 747. doi: 10.3390/biom11050747
28. Ono T, Hayashi M, Sasaki F, Nakashima T. RANKL biology: Bone metabolism, the immune system, and beyond. *Inflamm Regen*. 2020; 40: 2. doi: 10.1186/s41232-019-0111-3
29. Wang Y, Liu Y, Huang Z, Chen X, Zhang B. The roles of osteoprotegerin in cancer, far beyond a bone player. *Cell Death Discov*. 2022; 8(1): 252. doi: 10.1038/s41420-022-01042-0
30. Du Y, Mao L, Wang Z, Yan K, Zhang L, Zou J. Osteopontin – The stirring multifunctional regulatory factor in multisystem aging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 1014853. doi: 10.3389/fendo.2022.1014853
31. Subramaniam R, Vijakumar U, Shanmuganantha L, Law JX, Alias E, Ng MH. The role and mechanism of MicroRNA 21 in osteogenesis: An update. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(14): 11330. doi: 10.3390/ijms241411330
32. Ma TL, Zhu P, Ke ZR, Chen JX, Hu YH, Xie J. Focusing on OB-OC-MF Axis and miR-23a to explore the pathogenesis and treatment strategy of osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 891313. doi: 10.3389/fendo.2022.891313
33. Marini C, Bruno S, Fiz F, Campi C, Piva R, Cutrona G, et al. Functional activation of osteoclast commitment in chronic lymphocytic leukaemia: A possible role for RANK/RANKL Pathway. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 14159. doi: 10.1038/s41598-017-12761-1
34. Hamood R, Hamood H, Merhasin I, Keinan-Boker L. Hormone therapy and osteoporosis in breast cancer survivors: Assessment of risk and adherence to screening recommendations. *Osteoporos Int*. 2019; 30(1): 187-200. doi: 10.1007/s00198-018-4758-4
35. Giannoni P, Marini C, Cutrona G, Matis S, Capra MC, Puglisi F, et al. Chronic lymphocytic leukemia cells impair osteoblastogenesis and promote osteoclastogenesis: Role of TNF α , IL-6 and IL-11 cytokines. *Haematologica*. 2021; 106(10): 2598-2612. doi: 10.3324/haematol.2019.231456
36. Alankus B, Ecker V, Vahl N, Braun M, Weichert W, Macher-Göppinger S, et al. Pathological RANK signaling in B cells drives autoimmunity and chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med*. 2021; 218(2): e20200517. doi: 10.1084/jem.20200517
37. Kamalakar A, Washam CL, Akel NS, Allen BJ, Williams DK, Swain FL, et al. PTHrP(12-48) modulates the bone marrow microenvironment and suppresses human osteoclast differentiation and lifespan. *J Bone Miner Res*. 2017; 32(7): 1421-1431. doi: 10.1002/jbmr.3142
38. El-Gazzar A, Högl W. Mechanisms of bone fragility: From osteogenesis imperfecta to secondary osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(2): 625. doi: 10.3390/ijms22020625
39. Sisay M, Mengistu G, Edessa D. The RANK/RANKL/OPG system in tumorigenesis and metastasis of cancer stem cell: Po-

tential targets for anticancer therapy. *Onco Targets Ther.* 2017; 10: 3801-3810. doi: 10.2147/OTT.S135867

40. Kitaura H, Marahleh A, Ohori F, Noguchi T, Nara Y, Pramusa A, et al. Role of the interaction of tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptors 1 and 2 in bone-related cells. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(3): 1481. doi: 10.3390/ijms23031481

41. Hu Y, Huang J, Chen C, Wang Y, Hao Z, Chen T, et al. Strategies of macrophages to maintain bone homeostasis and promote bone repair: A narrative review. *J Funct Biomater.* 2022; 14(1): 18. doi: 10.3390/jfb14010018

42. Millrine D, Jenkins RH, Hughes STO, Jones SA. Making sense of IL-6 signalling cues in pathophysiology. *FEBS Lett.* 2022; 596(5): 567-588. doi: 10.1002/1873-3468.14201

43. Yang N, Liu Y. The role of the immune microenvironment in bone regeneration. *Int J Med Sci.* 2021; 18(16): 3697-3707. doi: 10.7150/ijms.61080

44. Nazir T, Taha N, Islam A, Rabbi I, Shah PA. The role of pro-inflammatory mediator interleukin-32 in osteoclast differentiation. *Turk J Pharm Sci.* 2023; 20(2): 121-125. doi: 10.4274/tjps.galenos.2022.69922

45. Grüner N, Ortlepp AL, Mattner J. Pivotal role of intestinal microbiota and intraluminal metabolites for the maintenance of gut-bone physiology. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(6): 5161. doi: 10.3390/ijms24065161

46. Yao Z, Getting SJ, Locke IC. Regulation of TNF-induced osteoclast differentiation. *Cells.* 2021; 11(1): 132. doi: 10.3390/cells11010132

47. Liao R, Feng Z, Li W, Liu R, Xu X, Yao S, et al. Interleukin-1 induces receptor activator of nuclear factor- κ B ligand-independent osteoclast differentiation in RAW264.7 cells. *Exp Ther Med.* 2021; 21(6): 640. doi: 10.3892/etm.2021.10072

48. Kowalska W, Bojarska-Junak A. Monocytic MDSC as a source of immunosuppressive cytokines in chronic lymphocytic leukemia (CLL) microenvironment. *Folia Histochem Cytobiol.* 2020; 58(1): 25-36. doi: 10.5603/FHC.a2020.0006

49. Han J, Yang K, An J, Jiang N, Fu S, Tang X. The role of NRF2 in bone metabolism – Friend or foe? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 813057. doi: 10.3389/fendo.2022.813057

50. Egbujor MC, Buttari B, Profumo E, Telkoparan-Akillilar P, Saso L. An overview of NRF2-activating compounds bearing α,β -unsaturated moiety and their antioxidant effects. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(15): 8466. doi: 10.3390/ijms23158466

51. Priddy C, Li J. The role of the Nrf2/Keap1 signaling cascade in mechanobiology and bone health. *Bone Rep.* 2021; 15: 101149. doi: 10.1016/j.bonr.2021.101149

52. Ru JY, Wang YF. Osteocyte apoptosis: The roles and key molecular mechanisms in resorption-related bone diseases. *Cell Death Dis.* 2020; 11(10): 846. doi: 10.1038/s41419-020-03059-8

53. Gao Y, Patil S, Jia J. The development of molecular biology of osteoporosis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(15): 8182. doi: 10.3390/ijms22158182

54. Iantomasi T, Romagnoli C, Palmini G, Donati S, Falsetti I, et al. Oxidative stress and inflammation in osteoporosis: Molecular mechanisms involved and the relationship with microRNAs. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(4): 3772. doi: 10.3390/ijms24043772

55. Zheng S. Protective effect of *Polygonatum sibiricum* Polysaccharide on D-galactose-induced aging rat's model. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 2246. doi: 10.1038/s41598-020-59055-7

56. Marcucci G, Domazetovic V, Nediani C, Ruzzolini J, Favre C, Brandi ML. Oxidative stress and natural antioxidants in osteoporosis: Novel preventive and therapeutic approaches. *Antioxidants (Basel).* 2023; 12(2): 373. doi: 10.3390/antiox12020373

57. D'Arena G, Vitale C, Perbellini O, Coscia M, La Rocca F, Ruggieri V, et al. Prognostic relevance of oxidative stress measurement in chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Haematol.* 2017; 99(4): 306-314. doi: 10.1111/ejh.12918

58. D'Arena G, Seneca E, Migliaccio I, De Feo V, Giudice A, La Rocca F, et al. Oxidative stress in chronic lymphocytic leukemia: Still a matter of debate. *Leuk Lymphoma.* 2019; 60(4): 867-875. doi: 10.1080/10428194.2018.1509317

59. Czeglé I, Gray AL, Wang M, Liu Y, Wang J, Wappler-Guzzetta EA. Mitochondria and their relationship with common genetic abnormalities in hematologic malignancies. *Life (Basel).* 2021; 11(12): 1351. doi: 10.3390/life11121351

Сведения об авторах

Осиков Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; руководитель научного отдела, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», e-mail: prof.osikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

Коробкин Егор Александрович – ассистент кафедры патофизиологии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-гематолог, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», e-mail: doktore77@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7241-1325>

Федосов Алексей Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», e-mail: fedosov.76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2224-5175>

Синеглазова Альбина Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: sineglazovaav@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7951-0040>

Information about the authors

Mikhail V. Osikov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University; Head of the Scientific Department, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, e-mail: prof.osikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

Egor A. Korobkin – Teaching Assistant at the Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University; Hematologist, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, e-mail: doktore77@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7241-1325>

Aleksey A. Fedosov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Histology, Cytology and Embryology, Peoples' Friendship University of Russia, e-mail: fedosov.76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2224-5175>

Albina V. Sineglazova – Dr. Sc. (Med.), Docent, Head of the Department of Outpatient Therapy and General Medical Practice, Kazan State Medical University, e-mail: sineglazovaav@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7951-0040>

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

РОЛЬ *HELICOBACTER PYLORI* В РАЗВИТИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕК

Казанцева Э.П.¹,
Фролов А.М.¹,
Фролов М.А.¹,
Новикова Е.А.²,
Мугулов К.Ш.²,
Козлова К.С.²,
Волчанский К.И.²,
Максимова С.А.²,
Пилипенко М.О.²

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Россия)

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Казанцева Эльвира Павловна,
e-mail: eli_fadeeva@inbox.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Блефарит является одним из самых распространённых заболеваний глаз: на него приходится 23,3 % от общего числа пациентов с воспалительными заболеваниями глаз во всём мире. Среди этих пациентов 40,2 % обращаются за амбулаторной помощью. При этом заболеваемость блефаритом в 1,5–2 раза выше у женщин, чем у мужчин. Ведущими факторами развития блефарита являются как общие (поражение желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, системное применение кортикостероидов и др.), так и местные (атопический и себорейный дерматиты или розацеа). Основными возбудителями данного заболевания являются представители *Staphylococcus* spp. (*S. aureus*, *S. epidermidis*). Как правило, заболевание манифестирует среди пациентов 30–50 лет, при этом у женщин в возрасте от 40 до 45 лет 80 % блефаритов оказываются стафилококковой природы. В настоящее время в литературных источниках имеются сообщения о потенциальной связи между инфекцией, вызванной *Helicobacter pylori*, и развитием хронического блефарита, однако данные весьма противоречивы.

Цель исследования. Провести анализ особенностей взаимосвязи *Helicobacter pylori* и воспалительных заболеваний век.

Материалы и методы исследования. Проведены поиск и анализ литературных источников в базах данных Web of Science, PubMed, Google Scholar, а также в РИНЦ в период с 2000 по 2022 г.

Заключение. В обзоре проанализированы и обобщены патогенетические механизмы связи хронического блефарита и *Helicobacter pylori*. Проведён анализ многочисленных исследований, которые дают основание предполагать возможную роль инфекции *Helicobacter pylori* в развитии и течении воспалительных заболеваний век (блефаритов). Основными патогенетическими аспектами в этих исследованиях являются: хроническое воспаление век и желудочно-кишечного тракта (антигенная мимикрия); выделение токсичных веществ из ротовой полости (аммиака, нитрита водорода, цианистого водорода и других вызывающих опосредованное воспаление конъюнктивы и хряща век); присутствие *Helicobacter pylori* в слезе.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, хроническое воспаление, воспаление, дисфункция эндотелия, оттисковая цитология, блефариты

Для цитирования: Казанцева Э.П., Фролов А.М., Фролов М.А., Новикова Е.А., Мугулов К.Ш., Козлова К.С., Волчанский К.И., Максимова С.А., Пилипенко М.О. Роль *Helicobacter pylori* в развитии воспалительных заболеваний век. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 108-116. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.13

Статья поступила: 29.08.2023

Статья принята: 13.08.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

THE ROLE OF *HELICOBACTER PYLORI* IN THE DEVELOPMENT OF INFLAMMATORY EYELID DISEASES

Kazantseva E.P.¹,
Frolov A.M.¹,
Frolov M.A.¹,
Novikova E.A.²,
Mugulov K.S.²,
Kozlova K.S.²,
Volchanskiy K.I.²,
Maximova S.A.²,
Pilipenko M.O.²

¹ Peoples' Friendship University of Russia
named after Patrice Lumumba
(Miklukho-Maklaya str. 6, Moscow 117198,
Russian Federation)

² I.M. Sechenov First Moscow State
Medical University (Sechenov University)
(Bolshaya Pirogovskaya str. 2, build. 4,
Moscow 119991 Russian Federation)

Corresponding author:
Elvira P. Kazantseva,
e-mail: eli_fadeeva@inbox.ru

ABSTRACT

Background. Blepharitis is one of the most common eye diseases: it accounts for 23.3 % of the total number of patients with inflammatory eye diseases worldwide. 40.2 % of these patients seek outpatient care. The incidence of blepharitis is 1.5–2 times higher in women than in men. The leading factors in the development of blepharitis are both general (gastrointestinal tract diseases, diabetes mellitus, hypertension, systemic use of corticosteroids, etc.) and local (atopic and seborrheic dermatitis or rosacea). The main causative agents of this disease are *Staphylococcus* spp. (*S. aureus*, *S. epidermidis*). As a rule, the disease manifests itself in patients aged 30–50 years, while in women aged 40 to 45 years, 80 % of blepharitis are of staphylococcal origin. Currently, there are reports in the literature about a potential link between *Helicobacter pylori* infection and the development of chronic blepharitis, but the data are very contradictory.

The aim of the study. To analyze the features of the relationship between *Helicobacter pylori* and inflammatory eyelid diseases.

Materials and methods. We conducted a search and analysis of literary sources in the Web of Science, PubMed and Google Scholar databases, as well as in the Russian Science Citation Index database for the period from 2000 to 2022.

Conclusion. The review analyzes and summarizes the pathogenic mechanisms of the relationship between chronic blepharitis and *Helicobacter pylori*. We carried out an analysis of numerous studies, which give grounds to assume a possible role of *Helicobacter pylori* infection in the development and course of inflammatory eyelid diseases (blepharitis). The main pathogenic aspects in these studies are: chronic inflammation of the eyelids and gastrointestinal tract (antigenic mimicry); excretion of toxic substances from the oral cavity (ammonia, hydrogen nitrite, hydrogen cyanide and other substances causing indirect inflammation of the conjunctiva and eyelid cartilage); the presence of *Helicobacter pylori* in tears.

Key words: *Helicobacter pylori*, chronic inflammation, inflammation, endothelial dysfunction, impression cytology, blepharitis

Received: 29.08.2023
Accepted: 13.08.2024
Published: 25.09.2024

For citation: Kazantseva E.P., Frolov A.M., Frolov M.A., Novikova E.A., Mugulov K.S., Kozlova K.S., Volchanskiy K.I., Maximova S.A., Pilipenko M.O. The role of *Helicobacter pylori* in the development of inflammatory eyelid diseases. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 108-116. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.13

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время неугасаемый интерес среди профильных специалистов вызывает определение взаимосвязи между микроорганизмом *Helicobacter pylori* (рис. 1) и заболеваниями глаз, такими как блефарит, синдром Шёгрена, центральная серозная хориоретинопатия, увеит и др. [1]. Взаимосвязь между данными группами заболеваний и инфекцией *Helicobacter pylori* до сих пор является неизученной. Кроме того, большинство патофизиологических аспектов данной взаимосвязи представляют научный интерес для учёных.

Общие причины блефарита встречаются чаще, нежели частные (глистные инвазии, сахарный диабет, авитаминозы, иммунодефициты, заболевания кожи (угревая сыпь, псориаз, себорея, экзема), заболевания ЛОР-органов (хронический ринит, гайморит), зубочелюстной системы, а также желудочно-кишечного тракта (гастрит, колит, панкреатит, цирроз печени и др.)) [3]. *Helicobacter pylori* оказывает как локальное, так и системное воздействие, провоцирует воспалительные и аутоиммунные процессы, которые приводят к патологическим реакциям в различных органах и системах, включая и орган зрения.

В целом связь между блефаритом и инфекцией *Helicobacter pylori* не зависит от клинической картины [3, 4], пока их единственным общим фактором является хроническое воспаление века и желудочно-кишечного тракта. Эпителиальные клетки желудка высвобождают цитокины, такие как интерлейкины (IL), которые действуют как провоспалительные стимулы, способствуя высво-

бождению других цитокинов и воспалительному состоянию в сочетании с гистамином от дегрануляции тучных клеток [4]. Механизмы антигенной мимикрии могут влиять на экстрадигестивные органы [5, 6].

Поколения свободных радикалов и перекисное окисление липидов имеют решающее значение для развития воспаления; *Helicobacter pylori* может повысить уровень оксида азота в сыворотке крови или в тканях [7], вызывая вазодилатацию, воспаление и иммунную модуляцию. Данные многочисленных исследований указывают на потенциальную патогенетическую прямую или косвенную роль инфекции *Helicobacter pylori* в развитии и прогрессировании заболеваний, не связанных с желудочно-кишечным трактом, в том числе и блефарита. Кроме того, за последние несколько лет было опубликовано большое количество работ, которые, несомненно, подтверждают участие *Helicobacter pylori* в патогенезе и других глазных заболеваний, однако выводы учёных остаются противоречивыми [2].

ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ *HELICOBACTER PYLORI*

Вид бактерий *Helicobacter pylori* был впервые обнаружен в конце XIX в. В 2005 г. учёные доказали, что *Helicobacter pylori* провоцирует гастрит, и были награждены Нобелевской премией. До этого открытия преобладало мнение, что среда желудка полностью стерильна. Тем не менее, *Helicobacter pylori* ассоциировалась с другими заболеваниями, проявляющимися в виде расстрой-

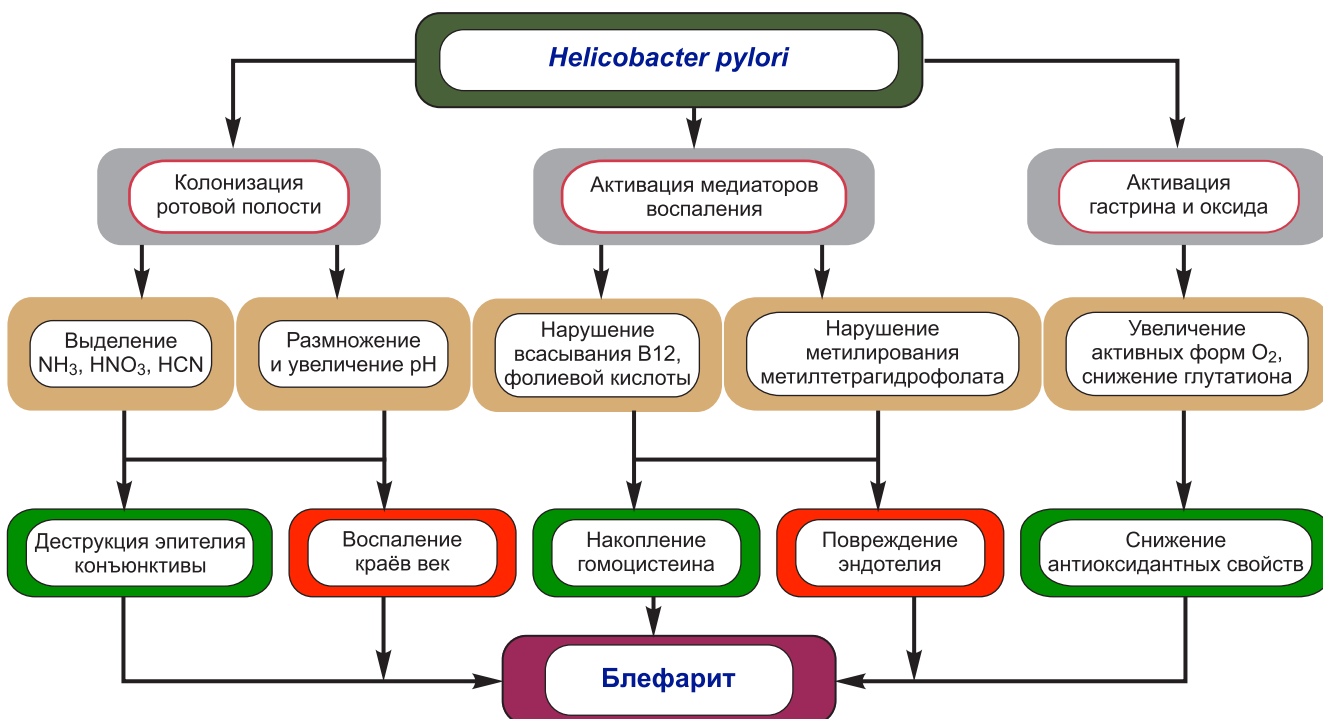


РИС. 1.
Возможные патогенетические аспекты блефарита и инфекции *Helicobacter pylori* [2]

FIG. 1.
Possible pathogenic aspects of blepharitis and *Helicobacter pylori* infection [2]

ства желудка, ещё в 1980 г., когда об этой бактерии заявили миру Робин Уоррен и Барри Маршалл [8, 9]. На сегодня данным микроорганизмом инфицирована примерно половина населения земли, при этом большинство заражены высоковирулентными штаммами бактерии, но только у 20 % развиваются тяжёлые заболевания желудка [10].

Путь передачи *Helicobacter pylori* до конца не изучен. Считается, что основным путём передачи *Helicobacter pylori* является фекально-оральный, однако не исключён и половой [11, 12].

Большую распространённость *Helicobacter pylori* имеет в Африке, где 79,1 % заражённых. Самые низкие показатели распространённости регистрируются в Океании (24,4 %) [13].

Helicobacter pylori ассоциируется с хроническим активным гастритом, а также хорошо изучена в отношении пептической язвы, лимфомы лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой, и аденокарциномы желудка [14]. Также *Helicobacter pylori* связана с рядом других заболеваний желудочно-кишечного тракта: воспалительным заболеванием кишечника, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, неалкогольной жировой болезнью печени, карциномой печени, желчнокаменной болезнью и холециститом [6]. Кроме того, дерматологические, метаболические, сердечно-сосудистые, неврологические и глазные заболевания также связаны с этим микроорганизмом [6, 15]. Боль и дискомфорт в животе, тошнота, отрыжка и потеря аппетита являются общими симптомами. Другие симптомы включают чрезмерную отрыжку, вздутие живота, потерю веса и изжогу. Тяжесть заболевания и резистентность к терапии будет зависеть от вирулентности штамма [15].

Обнаруживается *Helicobacter pylori* с помощью различных методов диагностики. Существуют как инвазивные, так и неинвазивные методы. Инвазивные методы включают эндоскопическое исследование, гистологию, экспресс-уреазный тест и бактериальный посев. Неинвазивные методы включают дыхательный тест на мочевины, тест на антиген кала, серологические и молекулярные диагностические подходы [16]. Также используется метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени для диагностики *Helicobacter pylori* и его генов вирулентности.

Лечение *Helicobacter pylori* подразумевает стандартизированные схемы терапии, в которых используются ингибиторы протонной помпы (ИПП) и антибактериальные препараты (амоксциллин или метронидазол/кларитромицин) – такая терапия называется «тройной». Из-за уменьшения эффективности тройной терапии в последнее время чаще используют квадριвалентную терапию, в которую, помимо антибиотиков и ИПП, входят препараты висмута. Курс длится 14 дней [15].

МОРФОЛОГИЯ БАКТЕРИИ *HELICOBACTER PYLORI*

Helicobacter pylori является грамотрицательной, неспорообразующей, спиралевидной (классифицируется

как изогнутая), микроаэрофильной (требует O_2 в более низкой концентрации, чем в атмосфере), жгутиковой бактерией. Характеризуется возможной персистенцией в организме человека в виде S-образной, C(U)-образной и коккоидной форм [16]. Спиралевидная (S-образная) форма обеспечивает успешную подвижность бактерии, в то время как коккоидная форма обеспечивает лучшую выживаемость в агрессивных условиях среды и способность колонизировать слизистый слой желудка [17]. Палочка неспирохетной бактерии (длина 3 мкм, диаметр около 0,5 мкм) обычно колонизирует слизистую оболочку желудка [8].

H. pylori является лофотрихом; один из полусферических полюсов её клеток снабжён пучком жгутиков, число которых варьирует от 4 до 7. Жгутики обеспечивают подвижность бактерии и, соответственно, её вирулентность [17, 18].

Helicobacter pylori свойственна ультраструктура прокариотических клеток. Цитоплазма этой бактерии характеризуется наличием электронно-плотного рибонуклеопротеидного комплекса, образованного скоплениями рибосом и центрально расположенным нуклеоидом. Снаружи имеется клеточная стенка. В естественных условиях имеет микрокапсулу и способна образовывать биоплёнки, снижающие её восприимчивость к нескольким антибиотикам, что приводит к мутациям устойчивости к антибиотикам и дальнейшим трудностям с уничтожением бактерии [19].

ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ *HELICOBACTER PYLORI*

Для выживания в гиперацидных, неблагоприятных условиях желудка *Helicobacter pylori* синтезирует ряд факторов патогенности, позволяющих ей существовать в кислой среде и оказывать повреждающее действие на слизистую желудка [19]. Можно выделить четыре этапа для успешной колонизации и персистенции инфекции после попадания в желудок: 1) выживание в кислой среде; 2) продвижение к клеткам эпителия посредством подвижности; 3) прикрепление к клеткам хозяев посредством адгезинов; 4) индукция повреждения тканей путём высвобождения токсинов [20].

В кислой среде желудка *Helicobacter pylori* выживает с помощью фермента уреазы, которая позволяет модулировать кислую pH окружающей среды [21]. Под действием уреазы мочевины превращается в аммиак и другие полезные соединения, повышающие pH желудочного сока. Таким образом, слизь, выстилающая стенку желудка, становится менее вязкой, что позволяет бактерии легче перемещаться через неё [22].

Следующим важным фактором патогенности является подвижность бактерии, которая опосредована 4–7 подвижными жгутиками на оболочке бактерии [16]. Жгутики представляют собой сложный орган, состоящий из трёх частей: базального тела, крючка и нити. В них входит несколько типов белковых субъединиц:

FlaA, расположенный во внешней области жгутика, и FlaB, находящийся у основания. Флагеллины – это семейство белков, присутствующих в жгутикообразных бактериях. Они играют решающую роль в подвижности бактерий. Мутация в генах, кодирующих эти белки, может привести бактерию к неспособности колонизировать слизистую желудка. Отмечается, что при мутации в гене, кодирующем FlaA, штамм *Helicobacter pylori* не может продуцировать жгутики, а при мутации штамма с дефицитом FlaB жгутики продуцируются [23]. Было продемонстрировано снижение адгезивной способности штамма *Helicobacter pylori* с дефицитом FlaB [24]. Помимо подвижности, жгутики также способны вызывать воспаление и играть активную роль в формировании биоплёнки [25].

Факторами патогенности, способствующими прикреплению *Helicobacter pylori* к клеткам эпителия желудка, являются адгезины. Самыми изученными на сегодня являются BabA (blood-antigen binding protein A) и SabA (sialic acid-binding adhesin). Также к адгезинам относятся OipA (outer inflammatory protein A), HopQ (*Helicobacter pylori* outer membrane protein), липопroteины A и B, ассоциированные с адгезией (AlpA/AlpB, adherence-associated lipoprotein A/B), белки теплового шока (HSP60), DupA (duodenal ulcer-promoting gene), а также фосфолипиды [26]. Факторы, непосредственно повреждающие клетки эпителия слизистой оболочки желудка, определяют как ключевые факторы патогенности. К ним относятся CagA (cytotoxin-associated gene A), VacA (vacuolating cytotoxin A), γ -глутамилтрансфераза [27]. Ген *CagA* содержится в цитотоксин-ассоциированном острове патогенности гена (*cagPAI*, cytotoxin-associated gene pathogenicity island) у высоковирулентных штаммов *Helicobacter pylori*. *CagPAI* несёт по меньшей мере 6 генов, гомологичных системе секреции IV типа (T4SS), действующей как молекулярный шприц, который вводит бактериальный белок CagA в цитоплазму клетки желудка хозяина. CagA локализуется на внутренней поверхности плазматической мембраны посредством фосфатидилсерина и вызывает изменение передачи сигналов в клетку-хозяина, что влияет на пролиферацию клеток хозяина [20]. Выяснено, что *Helicobacter pylori*-опосредованная доставка CagA к эпителиальным клеткам желудка запускает онкогенный путь YAP (yes-associated protein), что способствует канцерогенезу желудка [28].

Вакуолизирующий цитотоксин (VacA) играет решающую роль в патогенности *Helicobacter pylori* [26]. VacA является многофункциональным токсином и способен воздействовать на клетки хозяина, вызывая вакуолизацию, некроз и апоптоз. VacA может быть встроен в мембрану клетки и представлять собой канал анионной селекции. За счёт этого VacA работает как колониестимулирующий патоген, помогая оттоку бикарбоната и органических анионов от *Helicobacter pylori* в цитоплазму хозяина. Было обнаружено, что VacA запускает реакцию эндоплазматического ретикулума, активируя аутофагию и индуцируя апоптоз [20].

ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА ИНВАЗИЮ *HELICOBACTER PYLORI*

Трансляция *Helicobacter pylori* в организм человека всегда контролируется иммунной системой. Хорошо известно, что воспалительная реакция является маркером иммунного ответа. При персистенции *Helicobacter pylori* очаг воспаления затрагивает в основном эпителиальные клетки желудка. В этом случае в воспалительном ответе участвуют нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки (DC, dendritic cells), которые мигрируют к очагу инфекции через системный кровоток [19, 29].

При контакте DC с антигенными детерминантами *Helicobacter pylori* происходит аутокринная активация пула незрелых CD4⁺ T-клеток, которые дифференцируются в T-хелперы (Th, T helpers) 1 за счёт продукции IL-12 [19]. Th1-лимфоциты являются основными эффекторными клетками воспаления, направленного против инвазии *Helicobacter pylori* [28]. Помимо этого, в иммунном ответе участвуют следующие воспалительные цитокины: IL-1, IL-6, IL8, фактор некроза опухоли (TNF, tumor necrosis factor) α и интерферон (IFN) γ [19, 30].

Начальный иммунный ответ Th1-клеток направлен на полную элиминацию инфекционных агентов. Однако было экспериментально показано, что вакуолизирующий цитотоксин (VacA) оказывает иммуносупрессивное действие на клетки иммунной системы, подавляя выработку IL-23 DC. Кроме того, в белках теплового шока (HspB) *Helicobacter pylori* подавляет пролиферацию T-клеток, потенцируя ингибирующую роль регуляторных T-клеток (Treg) как во врождённом, так и в адаптивном иммунном ответе [19].

Существует несколько стадий гуморального иммунного ответа при инфекции *Helicobacter pylori*. При инвазии *Helicobacter pylori* в слизистую оболочку желудка первичный иммунный ответ включает синтез IgM. Вторым этапом является выработка IgA плазматическими клетками в собственной пластинке слизистой оболочки желудка. Нарушение сборки полимера sIgA при дисплазии эпителиальных клеток приводит к персистенции *Helicobacter pylori*. После этого плазматические клетки переключаются на синтез IgG [28, 31]. Третья стадия наступает при неэффективности первых двух стадий после того, как антиген *Helicobacter pylori* попадает в кровь и связывается с антителами, образуя циркулирующие иммунные комплексы. На четвёртом этапе присоединяется комплемент-зависимая реакция. Дальнейшая персистенция *Helicobacter pylori* приводит к усилению синтеза цитокинов, содержание которых зависит от их поступления в кровь и участия системного иммунного ответа в воспалительной реакции. На последней, пятой, стадии может произойти аутоиммунная деструкция собственной оболочки желудка [28].

Иммуногенность антигенов *Helicobacter pylori* невысока, поэтому достаточное количество антител против *Helicobacter pylori* не образуется. Также важна способность внеклеточной уреазы, адсорбированной на поверхности бактерий, связывать антитела и удаляться

с поверхности в составе иммунного комплекса, защищающего *Helicobacter pylori* от лизиса [32].

Взаимодействие между *Helicobacter pylori* и Th2-лимфоцитами остаётся неясным. Существует предположение, что путь дифференцировки Th2-клеток незрелых лимфоцитов не занимает важную роль в иммунном ответе, поскольку активируется Th1-клеточный компонент иммунной системы. В то же время было показано, что уровень IgG является надёжным индикатором персистенции *Helicobacter pylori*. У инфицированных людей Th2-ответ индуцирует выработку IgG1, в то время как Th1-ответ способствует значительному повышению общего уровня IgG2 за счёт выработки IL-2 и IFN- γ . Титры IgG2 у инфицированных *Helicobacter pylori*, особенно у пациентов с язвенной болезнью, выше, чем титры IgG1 [19].

Таким образом, персистенция *Helicobacter pylori* в организме человека сопровождается выраженным иммунным ответом на бактериальную инвазию, который впоследствии сменяется иммунной толерантностью. Данный факт может свидетельствовать о симбиотических отношениях между *Helicobacter pylori* и хозяином.

ВЛИЯНИЕ *HELICOBACTER PYLORI* НА ГЛАЗНУЮ ПОВЕРХНОСТЬ

Инфекция *Helicobacter pylori* чрезвычайно распространена и, как считается, поражает более 50 % населения мира. *Helicobacter pylori* может быть вовлечена в развитие аутоиммунных, дерматологических, офтальмологических и кардиологических заболеваний в дополнение к неврологическим, респираторным и эндокринным заболеваниям, тем самым являясь предметом активного изучения для учёных [2, 11, 12].

J.S. Mindel и E.W. Rosenberg в 1997 г. впервые описали *Helicobacter pylori* и глазную патологию. Авторы указывали, что бактерия может провоцировать появление таких офтальмологических проблем, как блефарит, конъюнктивит, эписклерит и кератит с краевыми инфильтратами [14].

На сегодня список глазных заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* инфекцией, существенно расширился. Изучаются общие патогенетические аспекты *Helicobacter pylori* и глаукомы, увеита, синдрома сухого глаза у пациентов с синдромом Шёгрена, центральной серозной хориоретинопатией, MALT-лимфомой конъюнктивы.

Под термином «блефарит» объединяется большая группа разнообразных заболеваний глаз, сопровождающихся воспалением краёв век [33]. Основные причины блефарита до конца не изучены; он может быть связан с бактериальной инфекцией глаз, симптомами сухости глаз и некоторыми типами кожных заболеваний, такими как розовые угри. В работе Z. Daković и соавт. 7 пациентов с глазной розацеа имели клинические и серологические признаки присутствия *Helicobacter pylori*. После эрадикации данной бактериальной инфекции улучшение симптомов розацеа произошло у всех испытуемых. Было также отмечено, что лица с окулярным типом ро-

зацеа ответили на лечение лучше, чем больные с кожной формой [34]. Глазные проявления розацеа чаще являются двусторонними. Обычно поражаются веки, конъюнктива и роговица. Офтальморозацеа проявляется в виде блефарита, дисфункции мейбомиевых желез, гордеолума и халазиона, телеангиэктазии края век, жжения, зуда, сухости глаз, слезотечения, ощущения «инородного тела», слезотечения [34, 35].

С дерматологической точки зрения, диагноз блефарита ставится, если на краю века наблюдается одно или несколько поражений в сочетании с негранулематозной воспалительной реакцией. Себорейный блефарит диагностируют при наличии следующих признаков: жирные чешуйки и/или корочки; усиление покраснения и изменчивость цвета кожи; клинические признаки на туловище, волосистой части головы и лице (включая веки). Смешанный тип дерматита или блефарита диагностируется, если наблюдается одно или несколько поражений, соответствующих критериям обеих систем классификации, описанных ранее [33, 36].

Было проведено несколько исследований, предполагающих возможную этиологическую роль *Helicobacter pylori* в развитии розацеа. Связь между себореей и *Helicobacter pylori* представляется более неопределённой, хотя о ней сообщают и другие авторы [34, 37, 38]. Кроме того, себорейный дерматит может наблюдаться в сочетании с другими кожными заболеваниями, такими как блефарит и розацеа глаз, розацеа, а также с вульгарными угрями [7, 36]. Следовательно, можно утверждать, хотя и с некоторой неопределённостью, что проблемы с желудочно-кишечным трактом взаимосвязаны с наличием блефарита.

О наличии *Helicobacter pylori* в слезе и носовых выделениях человека известно с 2016 г. Турецкие учёные A. Batioglu-Karaaltin и соавт. [39] проводили исследование, которое включало 80 пациентов с жалобами на диспепсические расстройства с эндоскопией и биопсией антрального отдела желудка. Всего у каждого пациента в исследовании было взято 5 образцов: 2 образца слёзной секреции, 2 образца мазка слизистой оболочки носа и 1 биопсия антрального отдела желудка, – которые были исследованы методами ПЦР, состоящими из гена, кодирующего фермент уреазы *glmM* (*ureC*), и специфичного для *Helicobacter pylori* гена, кодирующего 16S рРНК. Также были зарегистрированы индекс симптомов рефлюкса и офтальмологические жалобы пациентов. Выявленные показатели положительности гена, кодирующего 16S рРНК *Helicobacter pylori*, в биопсиях желудка составили 55 %, в биопсиях слизистой носа – 11,2 %, в слезе – 20 %. Пациенты были сгруппированы как отрицательные при биопсии антрального отдела желудка (группа I ($n = 36$)) и положительные (группа II ($n = 44$)). В группе II положительная активность *Helicobacter pylori* в слёзных и слизистых выделениях носа составила 36,3 и 18 % соответственно. Сравнение между группами по наличию *Helicobacter pylori* в слизистых носа и в слёзных выделениях дало статистически значимые различия ($p = 0,0001$ и $p = 0,003$ соответственно). Одновременное присутствие *Helicobacter pylori* в слизистой носа и слёзных выделениях

ях составило 13,6 % в группе II. Положительная активность *Helicobacter pylori* в слизистых носа и слёзных выделениях имела положительную умеренную корреляцию ($r = 0,40$; $p = 0,0003$). Настоящее исследование является первым отчётом о присутствии *Helicobacter pylori* в слёзной жидкости с помощью ПЦР, которая предполагает наличие ряда патогенетических механизмов.

Исследования С. Saccà и соавт. подтверждают связь между хроническим блефаритом и *Helicobacter pylori*, но не указывают на истинную причинную связь. Блефарит примерно у 50 % пациентов стабилизировался после комплексного лечения, направленного на полное уничтожение *Helicobacter pylori* [3].

С точки зрения цитологии, блефарит ассоциируется как с положительным, так и с отрицательным уреазным тестом. Тем не менее, корреляции с его субъективными симптомами нет [3]. Образцы пациентов с положительным уреазным тестом показали меньшее количество клеток и худшую морфологию, чем образцы от неинфицированных пациентов. У этих пациентов результаты цитологического исследования также ухудшались с возрастом. Улучшение цитологии наблюдалось примерно в 50 % случаев после эрадикации *Helicobacter pylori*.

В систематическом обзоре С. Saccà и соавт. оценивают возможность сравнения различных исследований и связь между *Helicobacter pylori* и заболеваниями глаз (общие патогенетические аспекты). В частности, обзор сосредоточен на окислительном повреждении как возможной связи между этими патологиями. В обзор было включено 152 исследования. Все изученные заболевания (блефариты, глаукома, центральная серозная хориоретинопатия, передний увеит) следуют общей схеме, которая подразумевает клеточный ответ, коррелируемый с сублетальной дозой окислительного стресса. И во время инфекции *Helicobacter pylori*, и во время глазных заболеваний происходит следующее: функция митохондрий снижается; скорость производства активных видов кислорода увеличивается; митохондриальная ДНК накапливает мутации; уровень окислительного повреждения ДНК, белков и липидов повышается; наблюдается снижение способности к деградации окисленных белков и других макромолекул. Этот порочный круг событий повторяется при различных заболеваниях независимо от идентичности поражённой ткани. Трабекулярная сеть, конъюнктивальный век и глазных яблок и сетчатка показывают, что окислительный стресс может действовать как общий эффектор заболевания по мере распространения инфекции *Helicobacter pylori*, поддерживаемой повышенным окислительным повреждением и другим воспалением [1, 3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Helicobacter pylori инфекция может влиять на патофизиологию блефаритов (рис. 1), высвобождая различные провоспалительные и вазоактивные вещества, а также влияя на процесс воспаления опосредованно. Возможно, связующим элементом является окислительное по-

вреждение, которое повторяется при нарушениях кровообращения, воспалении и блефаритах. У инфицированных *Helicobacter pylori* происходит усиление окислительного повреждения, и данное явление не только возникает локально, в слизистой оболочке желудка, но и может распространяться на системный уровень, тем самым поражая различные органы и ткани, включая глаз. Системный окислительный стресс, вызванный *Helicobacter pylori*, может быть механизмом, который связывает данные патологии.

Недостаточная антиоксидантная защита, избыточное производство активных форм кислорода создают условия окислительного стресса, который также играет важную роль в старении глаз. Мультифакториальность *Helicobacter pylori* инфекции делает сложной задачу продемонстрировать причинно-следственную связь, поскольку этиология большинства заболеваний, в которые может быть вовлечён этот микроорганизм, многофакторна и обширна, но исследования в данном направлении позволяют открыть новые патогенетические аспекты развития блефаритов на фоне инфицирования пациентов *Helicobacter pylori*.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Baim AD, Movahedan A, Farooq AV, Skondra D. The microbiome and ophthalmic disease. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2019; 244(6): 419-429. doi: 10.1177/1535370218813616
2. Izzotti A, Saccà SC, Bagnis A, Recupero SM. Glaucoma and *Helicobacter pylori* infection: Correlations and controversies. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93(11): 1420-1427. doi: 10.1136/bjo.2008.150409
3. Saccà SC, Pascotto A, Venturino GM, Prigione G, Mastro-marino A, Baldi F, et al. Prevalence and treatment of *Helicobacter pylori* in patients with blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47(2): 501-508. doi: 10.1167/iiovs.05-0323
4. Gasbarrini A, Serricchio M, Tondi P, Gasbarrini G, Pola P. Association of *Helicobacter pylori* infection with primary Raynaud phenomenon. *Lancet*. 1996; 348(9032): 966-967. doi: 10.1016/S0140-6736(05)65386-X
5. Amedei A, Bergman MP, Appelmelk BJ, Azzurri A, Benagiano M, Tamburini C, et al. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* antigens and H⁺, K⁺-adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity. *J Exp Med*. 2003; 198(8): 1147-1156. doi: 10.1084/jem.20030530
6. Gravina AG, Zagari RM, De Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(29): 3204-3221. doi: 10.3748/wjg.v24.i29.3204
7. Güreş MA, Erel A, Erbaş D, Çağlar K, Atahan C. The seroprevalence of *Helicobacter pylori* and nitric oxide in acne rosa-

cea. *Int J Dermatol.* 2002; 41(11): 768-770. doi: 10.1046/j.1365-4362.2002.01452.x

8. Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(18): 5191-5204. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5191

9. Tirado-Hurtado I, Carlos C, Lanchi L, Alfaro A, Ponce R, Schwarz LJ, et al. *Helicobacter pylori*: History and facts in Peru. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019; 134: 22-30. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.12.005

10. Costa L, Corre S, Michel V, Le Luel K, Fernandes J, Ziveri J, et al. USF1 defect drives p53 degradation during *Helicobacter pylori* infection and accelerates gastric carcinogenesis. *Gut.* 2020; 69(9): 1582-1591. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318640

11. Sjomina O, Pavlova J, Niv Y, Leja M. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2018; 23(Suppl 1): e12514. doi: 10.1111/hel.12514

12. Sgambato D, Viscioli G, Ferrante E, Miranda A, Romano L, Tuccillo C, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in sexual partners of *H. pylori*-infected subjects: Role of gastroesophageal reflux. *United European Gastroenterol J.* 2018; 6(10): 1470-1476. doi: 10.1177/2050640618800628

13. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2014; 19(Suppl 1): 1-5. doi: 10.1111/hel.12165

14. Leja M, Grinberga-Derica I, Bilgiler C, Steininger C. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2019; 24(Suppl 1): e12635. doi: 10.1111/hel.12635

15. Santos MLC, de Brito BB, da Silva FAF, Sampaio MM, Marques HS, Oliveira E, et al. *Helicobacter pylori* infection: Beyond gastric manifestations. *World J Gastroenterol.* 2020; 26(28): 4076-4093. doi: 10.3748/wjg.v26.i28.4076

16. Sharndama HC, Mba IE. *Helicobacter pylori*: An up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Braz J Microbiol.* 2022; 53(1): 33-50. doi: 10.1007/s42770-021-00675-0

17. Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med.* 2019; 380(12): 1158-1165. doi: 10.1056/NEJMcp1710945

18. Elbehiry A, Marzouk E, Aldubaib M, Abalkhail A, Anagreyah S, Anajirih N, et al. *Helicobacter pylori* infection: Current status and future prospects on diagnostic, therapeutic and control challenges. *Antibiotics (Basel).* 2023; 12(2): 191. doi: 10.3390/antibiotics12020191

19. Reshetnyak VI, Burmistrov AI, Maev IV. *Helicobacter pylori*: Commensal, symbiont or pathogen? *World J Gastroenterol.* 2021; 27(7): 545-560. doi: 10.3748/wjg.v27.i7.545

20. Salvatori S, Marafini I, Laudisi F, Monteleone G, Stolfi C. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: Pathogenetic mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(3): 2895. doi: 10.3390/ijms24032895

21. Mobley HL, Garner RM, Bauerfeind P. *Helicobacter pylori* nickel-transport gene nixA: Synthesis of catalytically active urease in *Escherichia coli* independent of growth conditions. *Mol Microbiol.* 1995; 16(1): 97-109. doi: 10.1111/j.1365-2958.1995.tb02395.x

22. Idowu S, Bertrand PP, Walduck AK. Gastric organoids: Advancing the study of *H. pylori* pathogenesis and inflammation. *Helicobacter.* 2022; 27(3): e12891. doi: 10.1111/hel.12891

23. de Brito BB, da Silva FAF, Soares AS, Pereira VA, Santos MLC, Sampaio MM, et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol.* 2019; 25(37): 5578-5589. doi: 10.3748/wjg.v25.i37.5578

24. Huang Y, Wang QL, Cheng DD, Xu WT, Lu NH. Adhesion and invasion of gastric mucosa epithelial cells by *Helicobacter pylori*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016; 6: 159. doi: 10.3389/fcimb.2016.00159

25. Hathroubi S, Hu S, Ottemann KM. Genetic requirements and transcriptomics of *Helicobacter pylori* biofilm formation on abiotic and biotic surfaces. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2020; 6(1): 56. doi: 10.1038/s41522-020-00167-3

26. Ansari S, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* virulence factors exploiting gastric colonization and its pathogenicity. *Toxins (Basel).* 2019; 11(11): 677. doi: 10.3390/toxins11110677

27. Baj J, Forma A, Sitarz M, Portincasa P, Garruti G, Krasowska D, et al. *Helicobacter pylori* virulence factors – Mechanisms of bacterial pathogenicity in the gastric microenvironment. *Cells.* 2020; 10(1): 27. doi: 10.3390/cells10010027

28. Camilo V, Sugiyama T, Touati E. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2017; 22(Suppl 1). doi: 10.1111/hel.12405

29. Niu Q, Zhu J, Yu X, Feng T, Ji H, Li Y, et al. Immune response in *H. pylori*-associated gastritis and gastric cancer. *Gastroenterol Res Pract.* 2020; 2020: 9342563. doi: 10.1155/2020/9342563

30. Hamzah DN, Aljanaby AAJ. Immune response in patients infected with *Helicobacter pylori* in Al-Najaf City, Iraq. *Int J Pharmaceut Res.* 2020; 12(3): 901-911. doi: 10.31838/ijpr/2020.12.03.139

31. Moyat M, Velin D. Immune responses to *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(19): 5583-5593. doi: 10.3748/wjg.v20.i19.5583

32. Matsuo Y, Kido Y, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* outer membrane protein-related pathogenesis. *Toxins (Basel).* 2017; 9(3): 101. doi: 10.3390/toxins9030101

33. Eberhardt M, Rammohan G. *Blepharitis*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

34. Daković Z, Vesić S, Vuković J, Milenković S, Janković-Terzić K, Dukić S, et al. Ocular rosacea and treatment of symptomatic *Helicobacter pylori* infection: A case series. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat.* 2007; 16(2): 83-86.

35. van Zuuren EJ, Arents BWM, van der Linden MMD, Vermeulen S, Fedorowicz Z, Tan J. Rosacea: New concepts in classification and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2021; 22(4): 457-465. doi: 10.1007/s40257-021-00595-7

36. Bernardes TF, Bonfili AA. Blepharitis. *Semin Ophthalmol.* 2010; 25(3): 79-83. doi: 10.3109/08820538.2010.488562

37. Zhu W, Hamblin MR, Wen X. Role of the skin microbiota and intestinal microbiome in rosacea. *Front Microbiol.* 2023; 14: 1108661. doi: 10.3389/fmicb.2023.1108661

38. Farshchian M, Daveluy S. *Rosacea*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

39. Batioglu-Karaaltin A, Saatci O, Akpınar M, Celik MO, Develioglu O, et al. *Helicobacter pylori* in lacrimal secretions. *Ear Nose Throat J.* 2016; 95(3): E8-E11. doi: 10.1177/014556131609500303

Сведения об авторах

Казанцева Эльвира Павловна – аспирант кафедры «Глазных болезней» Медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», e-mail: eli_fadeeva@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9752-3494>

Фролов Александр Михайлович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры «Глазных болезней» Медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», e-mail: frolov_sasha@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0988-1361>

Фролов Михаил Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой «Глазных болезней» Медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», e-mail: frolov_ma@rudn.university, <https://orcid.org/0000-0002-9833-6236>

Новикова Евгения Александровна – студентка, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: novikova.evgen2000@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-2426-7326>

Мугулов Курбан Шалбузович – студент, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: kmugulov777@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-2983-4891>

Козлова Ксения Станиславовна – студентка, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: kozlovask@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2422-0183>

Волчанский Кирилл Игоревич – студент, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: volrich@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-8304-6878>

Максимова Софья Андреевна – студентка, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: soshamax@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-4725-5783>

Пилипенко Мирослава Олеговна – студентка, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: mr.kota2004@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-7862-8366>

Information about the authors

Elvira P. Kazantseva – Postgraduate at the Department of Eye Diseases, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, e-mail: eli_fadeeva@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9752-3494>

Aleksandr M. Frolov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Eye Diseases, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, e-mail: frolov_sasha@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0988-1361>

Mikhail A. Frolov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Eye Diseases, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, e-mail: frolov_ma@rudn.university, <https://orcid.org/0000-0002-9833-6236>

Evgeniya A. Novikova – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: novikova.evgen2000@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-2426-7326>

Kurban Sh. Mugulov – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: kmugulov777@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-2983-4891>

Ksenia S. Kozlova – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: kozlovask@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2422-0183>

Kirill I. Volchanskiy – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: volrich@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-8304-6878>

Sofya A. Maximova – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: soshamax@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-4725-5783>

Miroslava O. Pilipenko – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: mr.kota2004@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-7862-8366>

ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

НЕКОТОРЫЕ КОРРЕЛЯТЫ НЕУДОВЛЕТВОРЁННОСТИ СОБСТВЕННЫМ ТЕЛОМ У ГОРОДСКИХ ПОДРОСТКОВ – УЧАЩИХСЯ ШКОЛ

Погодина А.В.,
Астахова Т.А.,
Лебедева Л.Н.

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

Автор, ответственный за переписку:
Погодина Анна Валерьевна,
e-mail: clinica_zam@inbox.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Неудовлетворённость собственным телом (НТ) широко распространена в популяции. Она негативно влияет на здоровье человека, способствуя развитию нарушений пищевого поведения, тревожно-депрессивных расстройств, формированию нездоровых паттернов питания и образа жизни. Определение факторов, связанных с НТ у подростков, может быть важным для профилактики перечисленных нарушений.

Цель работы. Охарактеризовать распространённость, особенности и факторы, ассоциированные с неудовлетворённостью собственным телом у городских школьников-подростков.

Материалы и методы. Десятиклассники общеобразовательных школ ($n = 440$) прошли антропометрию, а также заполнили анкеты, включающие социально-демографические факторы, факторы образа жизни. Для оценки НТ использовали шкалы Коллинза, для оценки связанного со здоровьем качества жизни – русскоязычную версию опросника Paediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0; Лион, Франция).

Результаты. О желании иметь силуэты, отличные от фактических, сообщили 60,2 % школьников. Лёгкую НТ испытывали 42,7 % подростков, умеренную и сильную – 17,5 %. Частота НТ была сопоставимой у подростков обоего пола, но у девочек она была выражена сильнее, чем у мальчиков ($Z = 2,2$; $p = 0,029$). Мальчики значительно чаще, чем девочки, стремились иметь более крупные силуэты, чем те, в которых они себя ощущали (38,8 % против 8,1 %). Напротив, девочки значительно чаще, чем мальчики, хотели похудеть (55,4 % против 12,3 %). Статистически значимые ассоциации с умеренной/сильной НТ показаны для избыточной массы тела/ожирения и для времени, проводимого школьниками у экранов ТВ, в социальных сетях, интернете. Занятия организованным спортом демонстрировали протективную по отношению к НТ роль. Наличие НТ значительно снижало все аспекты качества жизни подростков.

Выводы. Результаты исследования обосновывают подход к НТ как к самостоятельной проблеме, требующей активного выявления и направленного воздействия, и определяют возможные направления профилактической работы с подростками.

Ключевые слова: неудовлетворённость телом, ожирение, экранное время, качество жизни, подростки

Статья поступила: 22.05.2024

Статья принята: 03.07.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

Для цитирования: Погодина А.В., Астахова Т.А., Лебедева Л.Н. Некоторые корреляты неудовлетворённости собственным телом у городских подростков – учащихся школ. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 117-127. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.14

SOME CORRELATES OF BODY DISSATISFACTION IN URBAN SCHOOL STUDENTS

Pogodina A.V.,
Astakhova T.A.,
Lebedeva L.V.

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

Corresponding author:
Anna V. Pogodina,
e-mail: clinica_zam@inbox.ru

ABSTRACT

Background. Body dissatisfaction is widely spread among the population. It negatively affects human health, contributing to the development of eating disorders, anxiety and depressive disorders, and the formation of unhealthy eating patterns and lifestyle. Determining the factors associated with body dissatisfaction in adolescents may be important for the prevention of the above mentioned disorders.

The aim of the work. To describe the prevalence, characteristics and factors associated with body dissatisfaction among urban school students.

Materials and methods. Tenth-grade school students ($n = 440$) underwent anthropometry and also filled out questionnaires including socio-demographic factors and lifestyle factors. Collins scales were used to assess body dissatisfaction, and the Russian version of the Paediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0; Lyon, France) was used to assess health-related quality of life.

Results. 60.2 % of school students reported a desire to have body figures different from the actual one. 42.7 % of adolescents experienced mild body dissatisfaction, 17.5 % experienced moderate and severe body dissatisfaction. The frequency of body dissatisfaction was comparable among both male and female adolescents, but it was more pronounced among girls compared to boys ($Z = 2.2$; $p = 0.029$). Boys were significantly more likely than girls to strive for larger body figures than what they felt they had (38.8 % vs. 8.1 %). In contrast, girls were significantly more likely than boys to want to lose weight (55.4 % vs. 12.3 %). Statistically significant associations with moderate/severe body dissatisfaction are shown for overweight/obesity and for the time spent by schoolchildren watching TV, on social networks, and in the Internet. Sports activities demonstrated a protective role in relation to body dissatisfaction. The presence of body dissatisfaction significantly reduced all aspects of adolescents' quality of life.

Conclusions. The results of the study justify the approach to body dissatisfaction as an independent problem that requires active diagnostics and targeted exposure, and determine possible directions for preventive measures among adolescents.

Key words: body dissatisfaction, obesity, screen time, quality of life, adolescents

Received: 22.05.2024
Accepted: 03.07.2024
Published: 25.09.2024

For citation: Pogodina A.V., Astakhova T.A., Lebedeva L.V. Some correlates of body dissatisfaction in urban school students. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 117-127. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.14

Неудовлетворённость телом (НТ) определяется как негативное отношение человека к своему внешне-му виду, массе тела, его размеру или форме и является одним из аспектов более широкой концепции образа тела [1]. Образ тела можно определить как осознаваемую человеком систему представлений о собственном теле, включающую его отношение к телу, а также связанные с ним мысли и чувства [2]. Неудовлетворённость телом возникает, когда чувства по отношению к своему телу негативны и несопоставимы с представлениями об идеальном теле [3].

Интерес к исследованию неудовлетворённости своим телом обусловлен её высокой распространённостью в популяции и связью с рядом негативных последствий для физического и психического здоровья. Такие последствия включают низкую самооценку, нарушения пищевого поведения, тревожно-депрессивные расстройства и даже суицидальные попытки [4, 5]. Связанное с неудовлетворённостью телом ухудшение качества жизни обосновывает то, что в ряде стран НТ рассматривается как самостоятельная проблема общественного здравоохранения [6].

Большинство исследований свидетельствуют о том, что пик распространённости НТ приходится на подростковый возраст [7]. Бóльшая уязвимость подростков к формированию НТ неудивительна, если принять во внимание множество поведенческих и физических пертурбаций, в том числе изменение форм и пропорций тела, которые сопровождают половое созревание. В этот период наличие идеального тела часто считается ключом к социальному успеху [8]. Особенно чувствительны к пубертатным изменениям внешности девочки, которые традиционно считаются группой повышенного риска возникновения НТ. Поэтому большинство исследований проблемы НТ проводится среди девочек [9]. Вместе с тем в последние годы отмечается рост распространённости патологии, связанной с неудовлетворённостью телом, включая расстройства пищевого поведения, среди мужчин [10]. Это обосновывает необходимость проведения исследований НТ, включающих мальчиков-подростков.

Распространённость НТ, а также спектр факторов, с ней ассоциированных, может отличаться у подростков, проживающих в разных странах, а также на разных территориях одной страны [11]. Это может быть обусловлено различиями социальных норм и культурных ценностей в отношении идеальной массы, формы и размера тела в разных популяциях. Существуют доказательства связи НТ с некоторыми социально-экономическими факторами [12], средовыми факторами (влияние семьи и сверстников), наличием избыточной массы тела или ожирения, а также рядом поведенческих характеристик, таких как неадекватное питание, недостаточная физическая активность, длительность экранного времени [7, 13, 14]. Однако взаимосвязь между вышеперечисленными факторами и НТ требует, чтобы они анализировались в многомерном контексте, что позволяет идентифицировать те из них, которые независимо связаны с исходом.

Таким образом, **целью данного исследования** было охарактеризовать распространённость, особенности и факторы, ассоциированные с неудовлетворённостью телом у городских школьников-подростков.

МЕТОДЫ

Работа выполнена по дизайну кросс-секционного (поперечного) исследования. Настоящее исследование является фрагментом исследования «Психофизиологические и социально-демографические корреляты связанного со здоровьем качества жизни у подростков старшего школьного возраста», проводимого на базе ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ; г. Иркутск) в 2017–2018 гг.

Проведено сплошное одномоментное исследование, которое включало учащихся десятых классов из 14 общеобразовательных школ с территориальным охватом всех административных округов г. Иркутска.

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (протокол № 1 от 9.03.2017).

После одобрения локальным этическим комитетом и получения разрешения на проведение исследования в Департаменте образования комитета по социальной политике и культуре администрации г. Иркутска представители исследовательской команды встречались с родителями учеников и представляли исчерпывающую устную и письменную информацию об исследовании. В другой день исследователи встречались с учениками (всеми присутствующими в классе в данный учебный день) и после представления информации об исследовании раздавали формы информированного добровольного согласия, которые ученики могли забрать домой для принятия совместного решения об участии в кругу семьи. В последующие дни школьникам, вернувшим заполненные согласия на участие, проводили антропометрические измерения и анкетирование.

Критерии включения: наличие информированного согласия подростка на участие в настоящем исследовании, заполненные шкалы Коллинза.

Критерии невключения: наличие тяжёлой соматической патологии.

Критерии исключения: отказ подростка от продолжения участия в исследовании на любом его этапе.

Подбор участников исследования проводился на основании критериев соответствия. Группы для сравнительного анализа формировались по признаку наличия и степени НТ, оценённой по шкалам Коллинза.

Для оценки удовлетворённости телом использовали схемы силуэта детского тела, предложенные M.E. Collins и соавт. Они представляют собой семь расположенных в ряд силуэтов подростковых фигур соответствующего пола, которые различаются по степени упитанности от очень худых до очень полных. Каждому участнику было предложено указать, какой силуэт отвечает его представлениям об идеальном теле, а какой соответствует фактически воспринимаемому телу. Вычи-

тание идеального размера тела из воспринимаемого размера тела дало балл неудовлетворённости телом. На основании абсолютных значений различий в баллах НТ участники были разделены на группы: 1) удовлетворённые своей текущей формой тела ($|НТ| = 0$); 2) испытывающие лёгкую неудовлетворённость своей текущей формой тела ($|НТ| = 1$); 3) испытывающие умеренную или сильную неудовлетворённость своей текущей формой тела ($|НТ| > 1$). Положительные значения НТ соответствовали желанию участника быть стройнее, отрицательные – стремлению набрать вес.

Для оценки связанного со здоровьем качества жизни (СЗКЖ) были использованы самоотчёты подростков, которые заполняли российскую версию опросника качества жизни Paediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0; Лион, Франция) для подростков 13–18 лет. PedsQL™ имеет многомерную структуру и включает в себя 23 вопроса, разделённых на шкалы Ликерта, оценивающие области физического (ФФ), эмоционального (ЭФ), социального (СФ) и школьного (ШФ) функционирования. «Сырые» баллы каждой из шкал затем подвергаются процедуре перекодирования с получением собственно баллов качества жизни, ранжированных по 100-балльной шкале (от 0 до 100 баллов), при этом чем выше балл, тем лучше СЗКЖ. Дополнительно рассчитывали баллы психосоциального функционирования (исходя из баллов, полученных по шкалам эмоционального, социального и школьного функционирования) и суммарный балл (на основе всех шкал). В данной выборке опросник показал приемлемую надёжность (коэффициент альфа Кронбаха для его подшкал был в диапазоне от 0,73 до 0,80).

Антропометрические измерения проводили в утренние часы у подростков, одетых в лёгкую одежду, без обуви. Рост и массу тела измеряли с помощью ростомера и электронных весов соответственно. Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), значения которого оценивали с использованием калькулятора AnthroPlus (Всемирная организация здравоохранения). Массу тела считали нормальной при значениях ИМТ в диапазоне $-1,99$ – $0,99$ стандартных отклонений (SDS, standard deviation score) от медианных значений для референсной популяции подростков соответствующего возраста и пола. Дефицит массы тела определяли при $SDS\ ИМТ \leq 2$; избыточную массу тела – при $SDS\ ИМТ \geq 1$, но < 2 ; ожирение было диагностировано при $SDS\ ИМТ \geq 2$. Окружность талии (ОТ) измеряли с помощью неэластичной измерительной ленты на выдохе в средней точке между нижним ребром и гребнем подвздошной кости с точностью до 0,1 см. Дополнительно для оценки характера жировоголожения рассчитывали соотношение ОТ/рост (см).

Социально-демографические факторы и факторы образа жизни оценивали с использованием полуструктурированных анкет, содержащих информацию о составе семьи, числе детей в семье, порядке рождения, возрасте, образовании, занятости родителей, месте проживания ребёнка, наличии собственной комнаты, оценке подростком жилищных условий, внеклассной активности подростка, количестве часов в будние и выходные

дни, проведённых за просмотром телевизора, компьютерными играми и у экрана для других целей (социальные сети, поиск информации в интернете), расстоянии до школы, времени пребывания на свежем воздухе в течение дня и времени, затрачиваемом на выполнение домашнего задания.

Стадию Таннера определяли по данным самооценки подростков с использованием рисунков, соответствующих пяти стадиям пубертатного развития.

Размер выборки для исследования рассчитывали при помощи онлайн-калькулятора RaoSoft (Raosoft Inc., США), определяли уровень точности оценки (5 %), значение 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Минимальный необходимый объём выборки по расчётным данным составил 378 человек (численность подростков 14–17 лет на 1 января 2017 г. – 22 122 человека (г. Иркутск)).

Анализ данных проводился с использованием системы статистического анализа и визуализации данных R 3.6.0 и интегрированной среды разработки RStudio. Проверку на соответствие распределения количественных данных нормальному закону проводили с помощью статистических критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. При распределении данных, отличным от нормального, количественные показатели были представлены в виде медиан и значений 25-го и 75-го процентилей, при нормальном распределении – в виде средних и среднеквадратичных отклонений. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных значений. Различия между независимыми группами подростков по количественным признакам оценивали с использованием критерия Краскела – Уоллиса при сравнении трёх групп, с использованием критерия Манна – Уитни – при попарном сравнении. При сравнении групп по качественным признакам использовали критерий хи-квадрат. Значения p при необходимости были скорректированы на множественность сравнений. Для изучения связи между количественными или порядковыми признаками применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Выявление статистически значимых факторов, связанных с умеренной/сильной НТ у школьников, проводили в два этапа. На первом этапе выполняли однофакторный логистический регрессионный анализ. Наличие статистически значимой связи между переменными определяли в тех случаях, когда 95%-й доверительный интервал (95% ДИ), рассчитанный для полученного отношения шансов (ОШ), не содержал единицу. Для определения лучшего набора предикторов в модель множественной логистической регрессии включали факторы, для которых были найдены статистически значимые ассоциации с НТ в одномерных моделях. Экранное время, вводимое в модели, получали путём усреднения времени у соответствующих экранов в будние и в выходные дни. Так как разные модальности экранного времени статистически значимо коррелировали друг с другом, для каждой из них строили отдельную модель. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$, при попарных сравнениях трёх групп – $p < 0,017$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 440 подростков (171 (38,9 %) мальчик и 269 (61,1 %) девочек), заполнивших шкалы Коллинза для фактически воспринимаемого и идеального тела.

Желали иметь силуэт, отличный от фактического, 265 (60,2%) подростков (171 (63,6%) девочка и 94 (55%) мальчика). Лёгкую НТ испытывали 188 (42,7 %) подростков, умеренную и сильную – 77 (17,5 %). Доля школьников, неудовлетворённых своим телом, так же, как и доля подростков с лёгкой и умеренной/сильной степенью неудовлетворённости, среди мальчиков и среди девочек была сопоставимой (табл. 1). Однако при сравнении абсолютных значений разности баллов, соответствующих желаемому и фактическому силуэтам, были получены статистически значимые

различия, свидетельствующие о том, что девочкам свойственна более сильная НТ, чем мальчикам ($Z = 2,2; p = 0,029$). Также обращает на себя внимание разная направленность желаемых изменений внешнего облика у подростков разного пола. Мальчики значительно чаще девочек стремились иметь более крупные силуэты, чем те, в которых они себя ощущали (73 (38,8 %)). Только 21 (12,3 %) мальчик хотел быть стройнее. Среди девочек хотели набрать вес только 22 (8,1%), тогда как 149 (55,4 %) школьниц хотели бы похудеть. При этом ИМТ и SDS ИМТ в подгруппах мальчиков и девочек не имели статистически значимых различий и доли подростков с дефицитом, избытком массы тела и ожирением также были сопоставимыми (табл. 1). Статистически значимо большие значения роста, веса и ОТ у мальчиков были ожидаемы и отражали гендерную специфику антропометрических переменных.

ТАБЛИЦА 1
ЧАСТОТА И СТРУКТУРА НЕУДОВЛЕТВОРЁННОСТИ
ТЕЛОМ У ПОДРОСТКОВ РАЗНОГО ПОЛА (M ± SD; n (%))

TABLE 1
PREVALENCE AND STRUCTURE OF BODY
DISSATISFACTION IN ADOLESCENTS OF DIFFERENT
GENDER (M ± SD; n (%))

Показатели	Девочки (n = 269)	Мальчики (n = 171)	p
Возраст, лет	16 ± 0,4	16 ± 0,5	0,567
Рост, см	164,4 ± 5,8	176,8 ± 6,3	< 0,001
SDS роста	0,25 ± 0,86	0,38 ± 0,84	0,177
Масса тела, кг	56,2 ± 8,1	65,4 ± 11,9	< 0,001
ИМТ, кг/м ²	20,8 ± 2,8	20,9 ± 3,5	0,664
SDS ИМТ	−0,16 ± 0,91	−0,2 ± 1,11	0,426
ОТ, см	66,9 ± 5,7	73,8 ± 8,2	< 0,001
ОТ/рост	0,41 ± 0,04	0,42 ± 0,04	0,01
Статус массы тела			
Дефицит массы тела	5 (1,9)	7 (4,1)	0,148
Нормальная масса тела	235 (87,4)	143 (83,6)	
Избыточная масса тела	25 (9,3)	13 (7,6)	
Ожирение	3 (1,1)	6 (3,5)	
Неудовлетворённость телом			
Нет	98 (36,4)	77 (45)	0,098
Лёгкая	117 (43,5)	71 (41,5)	
Умеренная или сильная	54 (20,1)	23 (13,4)	
Самовосприятие размера тела			
Слишком худые	2 (0,7)	18 (6,6)	< 0,001
Немного худощавые	20 (7,4)	55 (32,2)	
Нормальный размер	98 (36,4)	77 (45)	
Полноватые	97 (36,1)	16 (9,4)	
Слишком полные	52 (19,3)	5 (2,9)	

При проведении сравнительного анализа трёх групп подростков – не имеющих НТ, имеющих лёгкую НТ и имеющих умеренную/сильную НТ – не было обнаружено статистически значимых различий, касающихся социально-демографических переменных, за исключением того, что матери подростков с лёгкой НТ значительно реже, чем у подростков без НТ, имели высшее образование ($\chi^2 = 6,3$; $p = 0,013$), но без различий с подростками с умеренной/сильной НТ (табл. 2).

В группе школьников с умеренной/сильной НТ было статистически значимо больше подростков с избыточной массой тела или ожирением, чем в группе без НТ ($\chi^2 = 9,3$; $p = 0,003$) и в группе с лёгкой НТ ($\chi^2 = 5,6$; $p = 0,019$) (табл. 2). При сравнении антропометрических параметров также было показано, что подростки с умеренной/сильной НТ имели значительно более высокие значения ИМТ ($Z = 3,1$; $p = 0,002$), SDS ИМТ ($Z = 3,3$; $p = 0,001$), ОТ/рост ($Z = 3,3$; $p = 0,0008$), чем подростки без НТ. Следует заметить дополнительно, что более половины подростков с нормальной массой тела (220 (58,2 %)) не были удовлетворены своим силуэтом: лёгкую НТ испытывали 162 (42,9 %) из них, умеренную/сильную – 58 (15,3 %).

При сравнении факторов образа жизни показано, что подростки с умеренной/сильной НТ значительно

реже занимались в спортивных секциях, чем подростки без НТ ($\chi^2 = 6,7$; $p = 0,01$).

При сравнении с подростками, полностью довольными своим силуэтом, школьники с любой степенью НТ проводили значительно больше времени у экранов ТВ в выходные дни ($Z = 3,8$; $p = 0,0001$ и $Z = 2,8$; $p = 0,004$ для лёгкой и умеренной/сильной НТ соответственно) и в социальных сетях и/или в интернете как в будние, так и в выходные дни ($Z = 2,7$, $p = 0,007$; $Z = 2,3$, $p = 0,023$ и $Z = 3,5$, $p = 0,0004$; $Z = 3,6$, $p = 0,0003$ соответственно). Школьники с лёгкой НТ дольше играли в компьютерные игры по выходным, чем подростки без НТ ($Z = 2$; $p = 0,047$).

Школьники с лёгкой и умеренной/сильной НТ имели сопоставимую длительность любого экранного времени, за исключением большей продолжительности времени в социальных сетях и/или в интернете в выходные дни у подростков с сильной НТ ($Z = 2$; $p = 0,04$).

При сравнении баллов опросника, характеризующего СЗКЖ подростков, было показано, что даже лёгкая НТ ассоциируется со значительно более низкими баллами во всех доменах СЗКЖ, за исключением школьного функционирования (ШФ) ($Z = 2,4$; $p = 0,017$ для физического функционирования (ФФ); $Z = 3,7$; $p = 0,0002$ для эмоционального функционирования (ЭФ); $Z = 2,8$; $p = 0,006$

ТАБЛИЦА 2
АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
И ФАКТОРЫ ОБРАЗА ЖИЗНИ ПОДРОСТКОВ С РАЗНОЙ
СТЕПЕНЬЮ НЕУДОВЛЕТВОРЁННОСТИ СОБСТВЕННЫМ
ТЕЛОМ (M ± SD; n (%))

Показатели	n	Нет НТ	n	Легкая НТ	n	Умеренная/сильная НТ	p
Мальчики, n (%)	175	77 (44)	188	71 (37,8)	77	23 (29,9)	0,097
Девочки, n (%)		98 (56)		117 (62,2)		54 (70,1)	
Статус массы тела							
Дефицит	174	4 (2,3)	187	6 (3,2)	76	2 (2,6)	0,007
Нормальная		158 (90,8)		162 (86,6)		58 (76,3)	
Избыточная		12 (6,9)		16 (8,6)		11 (14,5)	
Ожирение		0		3 (0,69)		5 (1,14)	
Стадия Таннера							
2-я	175	0	188	1 (0,63)	77	1 (1,3)	0,425
3-я		30 (17,1)		38 (20,2)		19 (24,7)	
4-я		123 (70,3)		118 (62,8)		45 (58,4)	
5-я		22 (12,6)		31 (16,5)		12 (15,6)	
Рост, см	174	170,3 ± 8,5	187	168,9 ± 8,3	76	167,2 ± 8,7	0,022
SDS роста	174	0,4 ± 0,81	187	0,29 ± 0,87	76	0,16 ± 0,91	0,129
Масса тела, кг	174	59,3 ± 10,1	187	59,3 ± 9,6	76	61,9 ± 14	0,707
ИМТ, кг/м ²	174	20,3 ± 2,5	187	20,8 ± 2,9	76	22,1 ± 4,2	0,006

TABLE 2
ANTHROPOMETRIC PARAMETERS AND LIFESTYLE
FACTORS IN ADOLESCENTS WITH DIFFERENT DEGREES
OF BODY DISSATISFACTION (M ± SD; n (%))

ТАБЛИЦА 2 (продолжение)

TABLE 2 (continued)

SDS ИМТ	174	-0,32 ± 0,87	187	-0,2 ± 0,97	76	0,17 ± 1,22	0,004
ОТ, см	173	68,9 ± 6,7	187	69,4 ± 6,6	76	71,7 ± 10,7	0,206
ОТ/рост	173	0,41 ± 0,03	187	0,42 ± 0,04	76	0,43 ± 0,06	0,002
Высшее образование матери	153	92 (60,1)	175	81 (46,3)	73	39 (53,4)	0,043
Время выполнения домашнего задания							
< 1 часа		39 (23,6)		41 (23,6)		22 (30,1)	
1–2 часа	165	89 (53,9)	174	96 (55,2)	73	35 (47,9)	0,807
> 2 часов		37 (22,4)		37 (21,3)		16 (21,9)	
Время, проведённое на воздухе, в день							
< 30 минут		25 (15,1)		27 (15,5)		10 (13,7)	
30 минут – 1 час	165	54 (32,7)	174	49 (28,2)	73	29 (39,7)	0,516
> 1 часа		86 (52,1)		98 (56,3)		34 (46,6)	
Спортивные секции	165	77 (46,7)	176	65 (36,9)	73	21 (28,8)	0,023
Кружки	158	55 (34,8)	171	59 (34,5)	71	24 (33,8)	0,989
ТВ в будние дни							
< 2 часов		95 (57,6)		88 (50,6)		37 (50,7)	
> 2, но < 5 часов	165	64 (38,8)	174	77 (44,2)	73	28 (38,4)	0,157
> 5 часов		6 (3,6)		9 (5,2)		8 (11)	
ТВ в выходные дни							
< 2 часов		75 (47,5)		46 (27,7)		21 (29,6)	
> 2, но < 5 часов	158	67 (42,4)	166	93 (56)	71	34 (47,9)	0,001
> 5 часов		16 (10,1)		27 (16,3)		16 (22,5)	
Компьютерные игры в будни							
< 2 часов		127 (77,9)		130 (72,6)		55 (75,3)	
> 2, но < 5 часов	163	32 (19,6)	179	42 (23,5)	73	13 (17,8)	0,425
> 5 часов		4 (2,4)		7 (3,9)		5 (6,8)	
Компьютерные игры в выходные дни							
< 2 часов		111 (71,1)		115 (67,2)		47 (66,2)	
> 2, но < 5 часов	156	33 (21,1)	171	45 (26,3)	71	16 (22,5)	0,606
> 5 часов		12 (7,7)		11 (6,4)		8 (11,3)	
Интернет в будни							
< 2 часов		81 (49,4)		61 (34,1)		16 (21,9)	
> 2, но < 5 часов	164	69 (42,1)	179	85 (47,5)	73	39 (53,4)	0,0001
> 5 часов		14 (8,5)		33 (18,4)		18 (24,7)	
Интернет в выходные							
< 2 часов		66 (42,3)		52 (30,4)		15 (21,1)	
> 2, но < 5 часов	156	64 (41)	171	77 (45)	71	30 (42,2)	0,003
> 5 часов		26 (16,7)		42 (24,6)		26 (36,6)	

для социального функционирования (СФ)), а также по интегральным шкалам ($Z = 3,1; p = 0,002$ для психосоциального функционирования (ПСФ) и $Z = 3,1; p = 0,002$ для суммарной шкалы (СШ)). Подростков с умеренной/сильной НТ характеризует ещё более выраженное снижение качества жизни, затрагивающее все его аспекты ($Z = 4,2; p = 0,00003$ для ФФ; $Z = 5,7; p = 0,000000$ для ЭФ; $Z = 3,7; p = 0,0002$ для СФ; $Z = 3,1; p = 0,002$ для ШФ) (рис. 1).

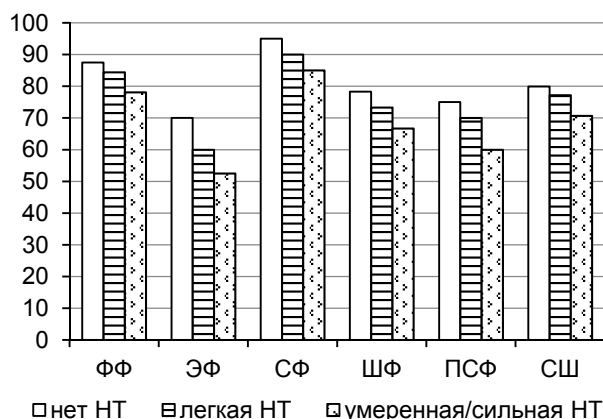


РИС. 1.

Связанное со здоровьем качество жизни подростков с разной степенью неудовлетворённости телом (баллы)

FIG. 1.

Health-related quality of life in adolescents with different degree of body dissatisfaction (points)

Для определения наиболее значимых факторов, связанных с умеренной/сильной НТ у подростков, был проведён однофакторный логистический регрессионный анализ (табл. 3). Затем факторы, подтвердившие свою значимость в одномерном анализе, были протестированы в многомерных моделях. Так как время у экранов ТВ и у других экранов высоко коррелировало, для каждой из этих модальностей экранного времени была по-

строена отдельная модель. Показано, что умеренная/сильная НТ у подростков статистически значимо связана с наличием избыточной массы тела/ожирения и длительностью времени, проводимого подростками у экранов ТВ, в социальных сетях и в интернете. С другой стороны, занятия организованным спортом продемонстрировали протективную роль для формирования неудовлетворённости подростка собственным силуэтом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Более половины подростков в исследуемой выборке сообщили о желании иметь силуэт, отличный от того, который, по их представлениям, соответствовал их фактическому телу. Частота НТ была сопоставима среди подростков обоего пола, но степень её выраженности у девочек была значительно выше, чем у мальчиков.

Одинаковая частота НТ у подростков обоего пола также была показана в когорте 1035 бразильских школьников-подростков [15]. Но есть исследования, свидетельствующие о большей частоте НТ среди девочек [6, 16], а в исследовании W. Liu и соавт. 8–12-летние мальчики в Китае, наоборот, чаще были не удовлетворены собственным телом, чем девочки [17]. В российских исследованиях частота НТ среди девочек-подростков составляла около 77 %, что несколько выше показанной нами [2, 18]. Это объясняется, вероятно, более широкими возрастными диапазонами участников и иными инструментами оценки НТ в вышеупомянутых исследованиях. И мы не нашли российских исследований, изучающих частоту НТ у мальчиков.

Профиль НТ у мальчиков и девочек имел противоположную направленность, что согласуется с результатами, полученными в других исследованиях и показывающими, что независимо от их веса девочки, как правило, хотят быть стройнее, в то время как мальчики стремятся иметь более крупные силуэты [4, 17]. Такие гендерные различия можно объяснить, среди прочего, влиянием на подростков обоего пола общепринятых идеалов

ТАБЛИЦА 3

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С УМЕРЕННОЙ/СИЛЬНОЙ НЕУДОВЛЕТВОРЁННОСТЬЮ ТЕЛОМ У ПОДРОСТКОВ

TABLE 3

FACTORS ASSOCIATED WITH MODERATE/SEVERE BODY DISSATISFACTION IN ADOLESCENTS

Факторы	n	В одномерном анализе			В многомерном анализе ($R^2 = 0,12; n = 225$)			В многомерном анализе ($R^2 = 0,15; n = 225$)		
		ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Пол (девочки)	252	1,8	1,04–3,27	0,036						
Избыточная масса тела/ ожирение	250	3,6	1,61–8,05	0,002	3,2	1,34–7,73	0,009	3,5	1,45–8,56	0,006
Спортивная секция	238	0,5	0,25–0,83	0,01	0,5	1,09–1,52	0,035	0,5	0,29–1,04	0,067
Время у ТВ	227	1,3	1,08–1,51	0,004	1,3	1,09–1,52	0,005	–	–	–
Время в интернете, соцсетях	227	1,3	1,15–1,55	0,000	–	–	–	1,3	1,13–1,56	0,000

красоты, ориентированных на женскую худобу и сильное, мускулистое мужское тело. Это согласуется с тем, что из всех поведенческих переменных, протестированных в данном исследовании на предмет возможных ассоциаций с НТ, наиболее тесную связь с ней показали время просмотра ТВ и время, проводимое у экранов для просмотра интернет-страниц и общения в социальных сетях. Следует подчеркнуть, что эта связь носила самостоятельный характер и не зависела от фактического статуса веса подростка.

Социальные сети, интернет-сайты и телевидение предоставляют подросткам разнообразные возможности для сравнения своей внешности с внешностью других людей, повышая вероятность недовольства собственной внешностью [19]. Статистически значимые ассоциации между использованием социальных сетей и более высоким уровнем неудовлетворённости своим телом были показаны и в других исследованиях [20–23]. Также есть доказательства того, что эти связи сильнее проявляются у девочек, чем у мальчиков, поскольку средства массовой информации широко пропагандируют нереалистичный и в большинстве случаев недостижимый идеал стройности для женщин [19]. Кроме неблагоприятного социального сравнения, в качестве возможных звеньев, связывающих время у ТВ, в социальных сетях и в интернете с НТ, могут выступать сокращение длительности и ухудшение качества сна и различные ситуации онлайн-виктимизации, также известные как кибербуллинг [23, 24]. Показано, что кибербуллинг является частым явлением в подростковой среде и может быть связан с возникновением проблем с самооценкой, депрессией, тревогой и нарушением образа тела [25]. Кроме того, экранное время обычно сочетается с малоподвижным образом жизни и, следовательно, с большей вероятностью развития избыточной массы тела или ожирения [26], что может способствовать появлению НТ [27].

Наличие избыточной массы тела/ожирения, а также склонность к абдоминальному типу жиротложения было связано с наличием умеренной/сильной НТ в нашем исследовании. Это, с одной стороны, может отражать реалистичное восприятие подростками размеров своего тела и осознание необходимости снижения веса, что в определённой степени благоприятствует терапевтическим и поведенческим вмешательствам. С другой стороны, это может свидетельствовать о наличии стигмы в отношении веса. Очевидно, нужны дополнительные исследования для определения факторов, связанных с НТ в когорте подростков с избыточной массой тела/ожирением.

Занятия организованным спортом показали в нашем исследовании протективную роль для развития НТ. Этот результат согласуется с выводами Y. Ouyang и соавт., согласно которым студенты колледжей, занимающиеся спортом, имеют лучшие представления об образе своего тела [28]. Результаты другого исследования подтверждают, что спортсмены имеют более позитивный образ тела по сравнению с неспортсменами [29]. Однако остаётся неясным, является ли поло-

жительный образ тела следствием или причиной занятий спортом, т. е. занятия спортом повышают удовлетворённость образом тела и самооценку или спортсмены имеют более «идеальное» телосложение благодаря спортивным занятиям.

Результаты нашего исследования ещё раз продемонстрировали, что недовольство собственным силуэтом в подростковом возрасте имеет серьёзные психосоциальные последствия. Наличие даже лёгкой НТ значительно ухудшало качество жизни подростков как в физическом, так и в психосоциальном аспектах. Это диктует необходимость активного выявления факторов, связанных с НТ, для формирования групп риска и проведения профилактической работы. Вместе с тем модели, объединяющие статус массы тела, длительность экранного времени и занятия организованным спортом, объясняли лишь 12–15 % дисперсии зависимого признака. Это говорит о том, что необходимы дополнительные исследования для выявления других факторов, в том числе влияния семейного и школьного окружения, которые не рассматривались в настоящем исследовании и которые также могут быть значимыми для развития НТ у подростков.

При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать некоторые ограничения. Исследование имело поперечный дизайн, а следовательно, нельзя высказаться о причинно-следственных отношениях выявленных ассоциаций. В исследование были включены подростки, проживающие в одном городе, и выборка является репрезентативной для данного города, но не для всех подростков в стране. Таким образом, следует избегать обобщения полученных результатов для подростков, проживающих в сельской местности, и жителей других территорий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования свидетельствуют о высокой распространённости НТ среди городских школьников с одинаковой частотой у подростков обоих полов, но большей выраженностью у девочек. НТ у подростков связана со снижением качества жизни и сопряжена с такими факторами, как наличие избыточной массы тела/ожирения и количеством времени, проводимого у экранов ТВ, в социальных сетях и/или в интернете. Следует поощрять занятия школьников в спортивных секциях как имеющие протективный эффект для возникновения НТ. Результаты исследования обосновывают подход к НТ как к самостоятельной проблеме, требующей активного выявления и направленного воздействия.

Финансирование

Статья подготовлена в рамках выполнения государственной бюджетной темы НИР ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ «Ключевые закономерности и механизмы формирования нарушений здоровья детей и подростков как основа персонализированного подхода к диагностике, лечению и профилактике в современной педиатрии».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mougharbel F, Goldfield GS. Psychological correlates of sedentary screen time behaviour among children and adolescents: A narrative review. *Curr Obes Rep.* 2020; 9(4): 493-511. doi: 1007/s13679-020-00401-1
2. Резник А.Д., Карнацкая Л.А. Возможности экспресс-диагностики неудовлетворенности телом у девочек-подростков. *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья.* 2021; 1: 39-50. [Reznic AD, Karnatskaya LA. The possibility of rapid assessment the body dissatisfaction among adolescents girls. *Problems of School and University Medicine and Health.* 2021; 1: 39-50. (In Russ.)].
3. Grogan S. Body image: Understanding body dissatisfaction in men, women and children. Routledge; New York; 2008. doi: 10.4324/9781315681528
4. Soares Filho LC, Batista RFL, Cardoso VC, Simões VMF, Santos AM, Coelho SJDDAC, Silva AAM. Body image dissatisfaction and symptoms of depression disorder in adolescents. *Braz J Med Biol Res.* 2020; 54(1): e10397. doi: 10.1590/1414-431X202010397
5. Claumann GS, Pinto A de A, Silva DAS, Pelegrini A. Prevalence of suicidal thoughts and behaviors and its association with body dissatisfaction in adolescents. *J Bras Psiquiatr.* 2018; 67(1): 3-9. doi: 10.1590/0047-2085000000177
6. Griffiths S, Murray SB, Bentley C, Gratwick-Sarll K, Harrison C, Mond JM. Sex differences in quality of life impairment associated with body dissatisfaction in adolescents. *J Adolesc Health.* 2017; 61(1): 77-82. doi: 10.1016/j.jadohealth.2017.01.016
7. Jiménez-Flores P, Jiménez-Cruz A, Bacardí-Gascón M. Body-image dissatisfaction in children and adolescents: A systematic review. *Nutr Hosp.* 2017; 34(2): 479-489. doi: 10.20960/nh.455
8. Rivera-Ochoa M, Arroyo-Bello M, Mañas A, Quesada-González C, Vizmanos-Lamotte B, González-Gross M, et al. Body dissatisfaction and its association with health-related factors in rural and urban Mexican adolescents from the state of Jalisco. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(22): 12215. doi: 10.3390/ijerph182212215
9. Ерохина Е.А., Филиппова Е.В. Образ тела и отношение к своему телу у подростков: семейные и социокультурные факторы влияния (по материалам зарубежных исследований). *Современная зарубежная психология.* 2019; 8(4): 57-68. [Erokhina EA, Filippova EV. Body image and attitude to one's body in adolescent: Family and sociocultural factors (based on foreign researches). *Journal of Modern Foreign Psychology.* 2019; 8(4): 57-68. (In Russ.)] doi: 10.17759/jmfp.2019080406
10. Limbers CA, Cohen LA, Gray BA. Eating disorders in adolescent and young adult males: Prevalence, diagnosis, and treatment strategies. *Adolesc Health Med Ther.* 2018; 9: 111-116. doi: 10.2147/AHMT.S147480
11. Neves CM, Cipriani FM, Meireles JFF, Morgado FFDR, Ferreira MEC. Body image in childhood: An integrative literature review. *Rev Paul Pediatr.* 2017; 35(3): 331-339. doi: 10.1590/1984-0462/2017;35;3;00002
12. Robbins LB, Ling J, Resnicow K. Demographic differences in and correlates of perceived body image discrepancy among urban adolescent girls: A cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2017; 17(1): 201. doi: 10.1186/s12887-017-0952-3
13. Кадыралиев Н.М., Агеева И.А., Чымырбаева А.М., Булатаева И.Х. Взаимосвязь стилей семейного воспитания и отношения подростков к образу тела. *Теоретическая и экспериментальная психология.* 2016; 9(3): 6-16. [Kadyraliyev NM, Ageeva IA, Chymyrbaeva AM, Bulataeva IKh. Relationship between the style of family upbringing and adolescents' attitude to body image. *Theoretical and Experimental Psychology.* 2016; 9(3): 6-16. (In Russ.)].
14. Пирогова О.Д., Василенко В.Е. Удовлетворенность образом тела и межличностные отношения у старших подростков. *Мир науки. Педагогика и психология.* 2022; 10(2): 25PSMN222. [Pirogova OD, Vasilenko VE. Satisfaction with body image and interpersonal relationships in older adolescents. *World of Science. Pedagogy and Psychology.* 2022; 10(2): 25PSMN222. (In Russ.)].
15. Carvalho GX, Nunes APN, Moraes CL, Veiga GVD. Body image dissatisfaction and associated factors in adolescents. *Cien Saude Colet.* 2020; 25(7): 2769-2782. doi: 10.1590/1413-81232020257.27452018
16. Jalali-Farahani S, Abbasi B, Daniali M. Weight associated factors in relation to health-related quality of life (HRQoL) in Iranian adolescents. *Health Qual Life Outcomes.* 2019; 17(1): 3. doi: 10.1186/s12955-018-1074-9
17. Liu W, Lin R, Guo C, Xiong L, Chen S, Liu W. Prevalence of body dissatisfaction and its effects on health-related quality of life among primary school students in Guangzhou, China. *BMC Public Health.* 2019; 19(1): 1-8. doi: 10.1186/s12889-019-6519-5
18. Кирюхина Н.А., Польская Н.А. Эмоциональная дисрегуляция и неудовлетворенность телом в женской популяции. *Клиническая и специальная психология.* 2021; 10(3): 126-147. [Kiriukhina NA, Polskaya NA. Emotion dysregulation and body dissatisfaction in female population. *Clinical Psychology and Special Education.* 2021; 10(3): 126-147. (In Russ.)]. doi: 10.17759/cpse.2021100308
19. Sánchez-Oliva D, Leech RM, Grao-Cruces A, Esteban-Cornejo I, Padilla-Moledo C, Veiga OL, et al. Does modality matter? A latent profile and transition analysis of sedentary behaviours among school-aged youth: The UP&DOWN study. *J Sports Sci.* 2020; 38(9): 1062-1069. doi: 10.1080/02640414.2020.1741252
20. Kelly Y, Zilanawala A, Booker C, Sacker A. Social media use and adolescent mental health: Findings from the UK Millennium Cohort Study. *EClinicalMedicine.* 2018; 6: 59-68. doi: 10.1016/j.eclinm.2018.12.005
21. De Vries DA, Vossen HGM, Van der Kolk-van der Boom P. Social media and body dissatisfaction: Investigating the attenuating role of positive parent-adolescent relationships. *J Youth Adolesc.* 2019; 48: 527-536. doi: 10.1007/s10964-018-0956-9
22. Revranche M, Biscond M, Husky MM. Investigating the relationship between social media use and body image among adolescents: A systematic review. *Encephale.* 2022; 48(2): 206-218. doi: 10.1016/j.encep.2021.08.006
23. Sampasa-Kanyinga H, Hamilton HA, Chaput J-P. Use of social media is associated with short sleep duration in a dose-response manner in students aged 11 to 20 years. *Acta Paediatr.* 2018; 107: 694-700. doi: 10.1111/apa.14210

24. Urano Y, Takizawa R, Ohka M, Yamasaki H, Shimoyama H. Cyber bullying victimization and adolescent mental health: The differential moderating effects of intrapersonal and interpersonal emotional competence. *J Adolesc.* 2020; 80: 182-191. doi: 10.1016/j.adolescence.2020.02.009
25. Islam MI, Khanam R, Kabir E. Bullying victimization, mental disorders, suicidality and self-harm among Australian high school-children: Evidence from nationwide data. *Psychiatry Res.* 2020; 292: 113364. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113364
26. Fang K, Mu M, Liu K, He Y. Screen time and childhood overweight/obesity: A systematic review and meta-analysis. *Child Care Health Dev.* 2019; 45: 744-753. doi: 10.1111/cch.12701
27. Medeiros SSDE, Enes CC, Nucci LB. Association of weight perception, body satisfaction, and weight loss intention with patterns of health risk behaviors in adolescents with overweight and obesity. *Behav Med.* 2023; 49(3): 302-311. doi: 10.1080/08964289.2022.2057407
28. Ouyang Y, Wang K, Zhang T, Peng L, Song G, Luo J. The influence of sports participation on body image, self-efficacy, and self-esteem in college students. *Front Psychol.* 2020; 10: 3039. doi: 10.3389/fpsyg.2019.03039
29. Soulliard ZA, Kauffman AA, Fitterman-Harris HF, Perry JE, Ross MJ. Examining positive body image, sport confidence, flow state, and subjective performance among student athletes and non-athletes. *Body Image.* 2018; 28: 93-100. doi: 10.1016/j.bodyim.2018.12.009

Сведения об авторах

Погодина Анна Валерьевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: pogodina_av@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8533-3119>

Астахова Татьяна Александровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: tatjana_astahova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1427-4734>

Лебедева Людмила Николаевна — лаборант-исследователь лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: leb_46@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7289-6024>

Information about the authors

Anna V. Pogodina — Dr. Sc. (Med.), Chief Research Officer at the Laboratory of Pediatrics and Cardiovascular Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: pogodina_av@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8533-3119>

Tatjana A. Astakhova — Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Pediatrics and Cardiovascular Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: tatjana_astahova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1427-4734>

Lyudmil N. Lebedeva — Clinical Research Assistant at the Laboratory of Pediatrics and Cardiovascular Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: leb_46@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7289-6024>

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

ВЗАИМОСВЯЗЬ ХАРАКТЕРИСТИК ГРУППОВЫХ ПРОЦЕССОВ И ИЗМЕНЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ УЧАСТНИКОВ МОРСКОЙ НАУЧНОЙ ЭКСПЕДИЦИИ В АРКТИКУ

Трофимова А.А.¹,
Корнеева Я.А.¹,
Симонова Н.Н.^{1, 2},
Агафонова А.С.¹

¹ ФГАОУ ВО «Северный (Арктический)
федеральный университет
имени М.В. Ломоносова» (163002,
г. Архангельск, наб. Северной Двины, 17,
Россия)

² ФГБОУ ВО «Московский
государственный университет
имени М.В. Ломоносова» (119991,
г. Москва, Ленинские горы, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Корнеева Яна Александровна,
e-mail: ya.korneeva@narfu.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В условиях арктической экспедиции на здоровье и психику людей оказывают влияние не только экстремальные климато-географические факторы, но и социально-бытовые условия, обусловленные групповой изоляцией. Комфортность психологической атмосферы в изолированном коллективе, его групповая сплочённость и мотивация являются средовым ресурсом для участников экспедиции и способствуют поддержанию оптимальных функциональных состояний в течение всего вахтового периода.

Цель работы. Выявить и описать групповую сплочённость, групповую мотивацию и психологическую атмосферу в коллективе как параметры групповой динамики участников экспедиции «Арктический плавучий университет – 2023» во взаимосвязи с изменением их функциональных состояний в течение экспедиционно-вахтового периода.

Методы. Использовались опросники «Групповая мотивация» В.А. Розановой, «Индекс групповой сплочённости» К.Э. Сижора, «Психологическая атмосфера в коллективе» А.Ф. Фидлера; психофизиологическое тестирование с помощью прибора УПФТ-1/30 «Психофизиолог» (вариационная кардиоинтерваломерия, сложная зрительно-моторная реакция); тест цветовых предпочтений М. Люшера; статистические методы: описательные статистики и корреляционный анализ с применением коэффициента Спирмена. Динамический мониторинг функциональных состояний и параметров групповой динамики участников проводился один раз в два дня в течение всего экспедиционного периода. В исследовании приняли участие 42 участника проекта «Арктический плавучий университет – 2023».

Результаты. Функциональное состояние участников морской арктической экспедиции в течение всего экспедиционного периода характеризовалось допустимыми и близкими к оптимальным значениями, достаточным уровнем работоспособности, средним уровнем физического состояния, отсутствием признаков выраженного стресса, средним уровнем субъективного комфорта. Групповая сплочённость, групповая мотивация, психологическая атмосфера в коллективе повышаются от начала к концу экспедиционного периода и на 21–22-й день характеризуются наиболее высокими уровнями по сравнению со всеми днями экспедиции. Выявлены преимущественно прямые связи между групповыми процессами и изменениями функциональных состояний участников экспедиции.

Заключение. Установлена положительная взаимосвязь групповой сплочённости, групповой мотивации и психологической атмосферы в коллективе и параметров функциональных состояний участников.

Ключевые слова: функциональное состояние, работоспособность, стресс, групповая сплочённость, групповая мотивация, групповая изоляция, психологическая атмосфера в коллективе

Для цитирования: Трофимова А.А., Корнеева Я.А., Симонова Н.Н., Агафонова А.С. Взаимосвязь характеристик групповых процессов и изменений функционального состояния участников морской научной экспедиции в Арктику. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 128-145. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.15

Статья поступила: 19.01.2024

Статья принята: 08.07.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE GROUP PROCESSES CHARACTERISTICS AND CHANGES IN THE FUNCTIONAL STATE OF PARTICIPANTS OF A MARINE SCIENTIFIC EXPEDITION TO THE ARCTIC

Trofimova A.A.¹,
Korneeva Ya.A.¹,
Simonova N.N.^{1,2},
Agafonova A.S.¹

¹ Northern (Arctic) Federal University
named after M.V. Lomonosov
(163002, Arkhangelsk, Severnoy Dviny
embankment 17, Russian Federation)

² Lomonosov Moscow State University
(119991, Moscow, Leninskie Gory 1,
Russian Federation)

Corresponding author:
Yana A. Korneeva,
e-mail: ya.korneeva@narfu.ru

ABSTRACT

Background. In the conditions of an Arctic expedition, people's physical and mental health are affected not only by extreme climatic and geographical factors, but also by social and living conditions caused by group isolation. Comfort psychological atmosphere in an isolated team, its group cohesion and motivation are an environmental resource for expedition participants and contribute to maintaining optimal functional state throughout the entire shift period.

The aim of the work. To identify and to describe group cohesion, group motivation and psychological atmosphere in the team as the parameters of group dynamics of "Arctic Floating University – 2023" expedition participants in connection with changes in their functional state during the shift period.

Methods. We used V.A. Rozanova's "Group motivation", C.E. Seashore's "Group Cohesion Index", and A.F. Fiedler's "Team's psychological atmosphere" questionnaires; psychophysiological testing on the UPFT-1/30 "Psychophysiolologist" device (variational cardiologic intervalometry, complex eye-hand reaction); M. Lüscher color test; statistical methods: descriptive statistics and correlation analysis using the Spearman coefficient. Follow-up monitoring of the functional state and group dynamics parameters of the expedition participants was carried out once every two days during the entire expedition period. 42 participants of the "Arctic Floating University – 2023" project took part in the study.

Results. The functional state of the participants in the maritime Arctic expedition during the entire expedition period was characterized by acceptable and near-optimal values, a sufficient level of performance efficiency, an average level of physical condition, the absence of signs of severe stress, and an average level of subjective comfort. Group cohesion, group motivation, and the psychological atmosphere in the team increase from the beginning to the end of the expedition period, and on the days 21–22, they have the highest levels compared to all days of the expedition. Mostly direct correlations were revealed between group processes and changes in the functional state of expedition participants.

Conclusion. A positive relationship was established between group cohesion, group motivation and psychological atmosphere in the team and the parameters of the functional state of the expedition participants.

Key words: functional state, performance efficiency, stress, group cohesion, group motivation, group isolation, psychological atmosphere in the team

Received: 19.01.2024
Accepted: 08.07.2024
Published: 25.09.2024

For citation: Trofimova A.A., Korneeva Ya.A., Simonova N.N., Agafonova A.S. The relationship between the group processes characteristics and changes in the functional state of participants of a marine scientific expedition to the Arctic. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 128-145. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.15

ОБОСНОВАНИЕ

Жизнедеятельность человека при участии в различных экспедициях чаще всего экстремальна и сопряжена с воздействием различных стрессогенных факторов. В условиях арктической экспедиции на здоровье и психику людей оказывают влияние не только экстремальные климатогеографические факторы (низкие температуры, ветер, геомагнитные возмущения, недостаток кислорода в воздухе и др.), но и социально-бытовые условия, обусловленные групповой изоляцией (ограниченность личного пространства, вынужденный круг общения и др.).

Социально-психологические исследования групповой изоляции чаще рассматривают эффективность групповой деятельности, психологический климат и эмоциональные отношения внутри группы. Особая экстремальная обстановка способствует более интенсивному проявлению групповых феноменов (сплочённости, эффективности деятельности, эмоциональных отношений и др.). При этом большое значение имеет изучение структуры группы, её групповой динамики и взаимоотношений в группе [1].

Согласно Г.М. Андреевой, групповая динамика представляет собой совокупность динамических процессов, происходящих в группе одновременно в какую-то единицу времени, а также знаменующих собой движение группы от стадии к стадии – по сути, её развитие [2]. Социальные психологи в групповой динамике изучают: цель группы, групповые нормы, структуру группы и проблему лидерства, групповую сплочённость, стадии развития группы [3]. Групповая сплочённость проявляется в разделении целей и ценностей групповой деятельности всеми её членами, идентификации всеми участниками своей принадлежности к группе [3]. Известно, что высокий уровень сплочённости группы может повысить эффективность функционирования всей организации [3].

В качестве факторов, влияющих на групповую сплочённость и благоприятность социально-психологического климата, выделяют: удовлетворение индивидуальных потребностей; согласованность целей группы с индивидуальными потребностями; взаимозависимость членов группы при выполнении задач; выгоду нахождения в группе; дружелюбную атмосферу; взаимные симпатии; престиж группы; конкуренцию с другой группой [4]; эмоциональный интеллект участников группы [5]; стиль руководства; социальные, культурные и личностные характеристики членов группы; степень индивидуальной адаптации к экстремальной изолированной среде; размер и структуру профессиональных подгрупп [6–11].

Различия в роде деятельности и карьерных ориентациях членов группы могут привести к усилению межличностной напряжённости и конфликтов; так, исследования, проведённые в полярных условиях, выявили напряжённость между отдельными людьми или группами людей, представляющих разные профессии или преследующих разные карьерные цели [6–11].

Различные исследования показали, что группа может оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на эффективность её членов, так как при-

сутствие других людей повышает мотивацию и уровень активности человека [12].

Результаты исследований зарубежных авторов показали, что группы, обладающие такими характеристиками, как взаимопомощь, сотрудничество, поддержка лидерства, облегчение взаимодействия между людьми, положительно влияют на удовлетворённость работой и производительность сотрудников [12].

Сплочённость может оказывать выраженный влияние на основные характеристики функционирования группы: производительность труда, продуктивность, организационную лояльность и вовлечённость, состояние трудовой дисциплины. Влияние сплочённости на групповую эффективность и развитие её в процессе деятельности активно изучаются в отечественной социальной психологии [13].

В научной литературе встречаются исследования межличностного взаимодействия у участников изолированных групп: нефтяников [14]; участников эксперимента «Марс-500» [15]; участников «Арктического плавучего университета – 2013» [16], – которые показывают, что на взаимоотношения в группе влияют как личностные особенности участников коллектива, так и внешние факторы, вызванные специфическими условиями труда.

При проведении исследования экипажей космонавтов было выявлено, что мотивация к тёплым, дружеским отношениям была высокой до космического полёта, но в полёте снижалась. Также снижение сплочённости экипажа и повышение конфликтности были отмечены в исследованиях длительной изоляции небольших групп в аналоговой среде, особенно ярко проблема проявлялась в малочисленных группах в небольших космических капсулах, таких как «Мир» [6]. Установлено, что снижение показателей социально-психологического климата вахтовых работников усугубляется степенью групповой изоляции, которая особенно влияет на эмоциональный и поведенческий компонент социально-психологического климата [1].

Систематический обзор исследований изолированных коллективов, показал, что члены команд в ходе более длительных миссий обычно проводят меньше времени вместе, чем в более коротких миссиях [17].

Исследователями большое внимание уделяется изучению влияния индивидуально-личностных и социально-психологических характеристик на функциональное состояние человека в экстремальных условиях вахтовой и экспедиционной деятельности, которое является критерием психологической адаптированности к условиям профессиональной деятельности [18]. Исследований же влияния групповой динамики на функциональные состояния людей в автономных группах в современной российской науке недостаточно, хотя зарубежные исследования показали, что особенности межличностного взаимодействия в группе могут оказывать влияние на уровень стресса, а сплочённость группы – на работоспособность, психологическую устойчивость, настроение участников этой группы [6, 15, 19, 20], также были выявлены взаимос-

вязи между сплочённостью и удовлетворённостью работой участников группы [15, 21, 22]. Вышеперечисленное определяет актуальность изучения групповой динамики изолированных групп, отношений в этих группах в контексте их взаимосвязи с функциональным состоянием участников.

Характеристики группы и групповые процессы раскрываются в исследовании через понятия групповой сплочённости, групповой мотивации, а также оценки психологической атмосферы участниками группы.

Функциональное состояние человека представляет собой интегральный комплекс характеристик тех функций и качеств человека, которые прямо или косвенно обуславливают выполнение деятельности [23]. Под состоянием человека понимается качественно своеобразный ответ функциональных систем разных уровней на внешние и внутренние воздействия, возникающие при выполнении значимой для человека деятельности [23].

Теоретическая значимость исследования заключается в развитии концепции социосредовой профессиональной адаптации в условиях Арктики через уточнение динамических изменений различных параметров функциональных состояний участников морской научной экспедиции и их взаимосвязи с групповыми процессами.

Выявление специфики групповых процессов через их социально-психологические характеристики и их связи с функциональным состоянием участников экспедиции «Арктический плавучий университет» позволит оптимизировать психологическое сопровождение и будет способствовать повышению адаптационных возможностей участников к условиям экспедиции, в том числе к групповой деятельности, что является практической значимостью исследования.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить и описать групповую сплочённость, групповую мотивацию и психологическую атмосферу в коллективе участников экспедиции «Арктический плавучий университет – 2023» во взаимосвязи с изменениями их функциональных состояний в течение экспедиционно-вахтового периода.

ГИПОТЕЗА ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамические сдвиги показателей групповой сплочённости, групповой мотивации, психологической атмосферы в коллективе и параметров функциональных состояний участников экспедиции «Арктический плавучий университет – 2023» согласованы между собой в течение экспедиционно-вахтового периода.

Методологические основы исследования: теории психологической адаптации к профессиональной деятельности в обычных и экстремальных условиях (Барабанщикова В.В., Бодров В.А., Дикая Л.Г., Лебедев В.И., Марьин М.И., Платонов К.К., Серкин В.П., Симонова Н.Н., Шапкин А.С., Фукин А.И.), подходы к адаптации челове-

ка в высоких широтах и Арктике (Хаснулин В.И., Дегетова Г.Н., Гудков А.Б.); концепция социосредовой профессиональной адаптации вахтового персонала в Арктике (Симонова Н.Н.), концепции и подходы к изучению функциональных и психических состояний и саморегуляции человека (Дикая Л.Г., Конопкин О.А., Крюкова Т.Л., Леонова А.Б., Медведев В.И., Моросанова В.И., Прохоров А.О.); подход к определению групповой динамики и групповых процессов Г.М. Андреевой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на научно-экспедиционном судне (НЭС) «Профессор Молчанов» в течение 22 суток в период с 23 июня по 14 июля 2023 г. Маршрут экспедиции: г. Архангельск – о. Колгуев – о. Вайгач – Русская Гавань (Новая Земля) – Оранские острова – мыс Желания (Новая Земля) – Ледяная Гавань (Новая Земля) – о. Сосновец – Архангельск. По итогу в течение экспедиции прошло пять высадок на острова для сбора научного материала и проведения научно-исследовательских работ: на о. Колгуев (6-й день), о. Вайгач (8-й день), Русская Гавань (Новая Земля, 14-й день), мыс Желания (Новая Земля, 15-й день), Ледяная Гавань (Новая Земля, 16-й день). В 3-й и 9-й дни экспедиции были проведены тренинги на темы «Сплочённость» и «Командообразование. Роли в команде».

Участие в исследовании было добровольным. Все участники исследования подписали информированное согласие и согласие на обработку персональных данных. Программа и методы исследования рассмотрены на этическом комитете ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова» (г. Архангельск) и рекомендованы к применению (протокол № 05/06-23 от 21.06.2023).

В исследовании приняли участие 42 человека (22 мужчины и 20 женщин в возрасте от 19 до 46 лет, средний возраст – $29,69 \pm 8,852$ года), среди них участники научно-образовательного экспедиционного проекта «Арктический плавучий университет – 2023», сотрудники Национального парка «Русская Арктика», сотрудники ФГБУ «Северное управление по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды», представители СМИ. Среди участников исследования:

- 30 человек ранее имели экспедиционный опыт от недели до нескольких месяцев, 12 из которых ранее уже участвовали в экспедициях в рамках проекта «Арктический плавучий университет», ещё 12 человек не имеют опыта работы вахтовым или экспедиционным методом;
- 23 участника являются жителями приарктических территорий (территорий, приравненных к Крайнему Северу);
- 36 человек имеют оконченное высшее образование (бакалавриат, специалитет, магистратура), 6 участников на момент исследования имеют неоконченное высшее (студенты).

Модель исследования и его общий дизайн представлены на рисунке 1.



РИС. 1.

Модель оценки взаимосвязи характеристик группы, групповых процессов и функциональных состояний участников морской научной экспедиции в Арктику

FIG. 1.

Model for assessing the interconnection of group characteristics, group processes and functional state of the participants of a marine scientific expedition to the Arctic

Модель предполагает комплексную оценку функциональных состояний участников по объективным и субъективным параметрам с применением аппаратных, проективных и тестовых методов (слева в схеме). Для оценки характеристик группы и групповых процессов используются методики психологического тестирования. Динамический мониторинг параметров функциональных состояний и групповых процессов проводился один раз в два дня с целью получения более точной картины изменения показателей. Модель предполагает также оценку факторов, оказывающих влияние на групповую динамику, включая межличностные отношения, командные роли и социометрический статус участников, которые оценивались три раза за экспедиционный выезд. При переходе от одного этапа экспедиции к другому их значения могут также меняться. Завершающим элементом модели являются индивидуально-личностные и адаптивные качества (включающие формально-динамические свойства личности, черты характера, характеристики социально-психологической адаптированности, локуса контроля, осознанной саморегуляции, копинг-стратегии), которые как оказывают влияние на поддержание оптимального уровня функционального состояния в течение выезда, так и способствуют успешной социально-психологической адаптации в новом коллективе, а также субъективная оценка факторов негативного воздействия среды (включающих климато-географические, производственные и социально-бытовые), ко-

торые оказывают влияние на участников экспедиции в условиях Арктики.

В настоящей статье представлены результаты только первой части исследования, посвящённой изучению взаимосвязи изменений групповой сплочённости, групповой мотивации и психологической атмосферы в коллективе и изменений функциональных состояний участников экспедиции «Арктический плавучий университет – 2023» в течение экспедиционно-вахтового периода.

1. Динамический мониторинг функциональных состояний сотрудников проводился один раз в два дня в течение всего экспедиционного периода с применением:

- объективных методов аппаратной психофизиологической диагностики: методики оценки сложной зрительно-моторной реакции (СЗРМ-75) и методики вариационной кардиоинтервалометрии (ВКМ) на устройстве УПФТ-1/30 «Психофизиолог» (Россия); методики оценки характеристик сердечно-сосудистой системы с помощью прибора «AngioCode-301» (Россия).

- субъективных методов психологического тестирования: методики «Шкала состояний» Э. Гроль и М. Хайдер в адаптации А.Б. Леоновой, цветового теста М. Люшера в адаптации Л.Н. Собчик с использованием интерпретационных коэффициентов, разработанных Г.А. Аминовым.

2. Исследование динамики процессов взаимодействия в группе:

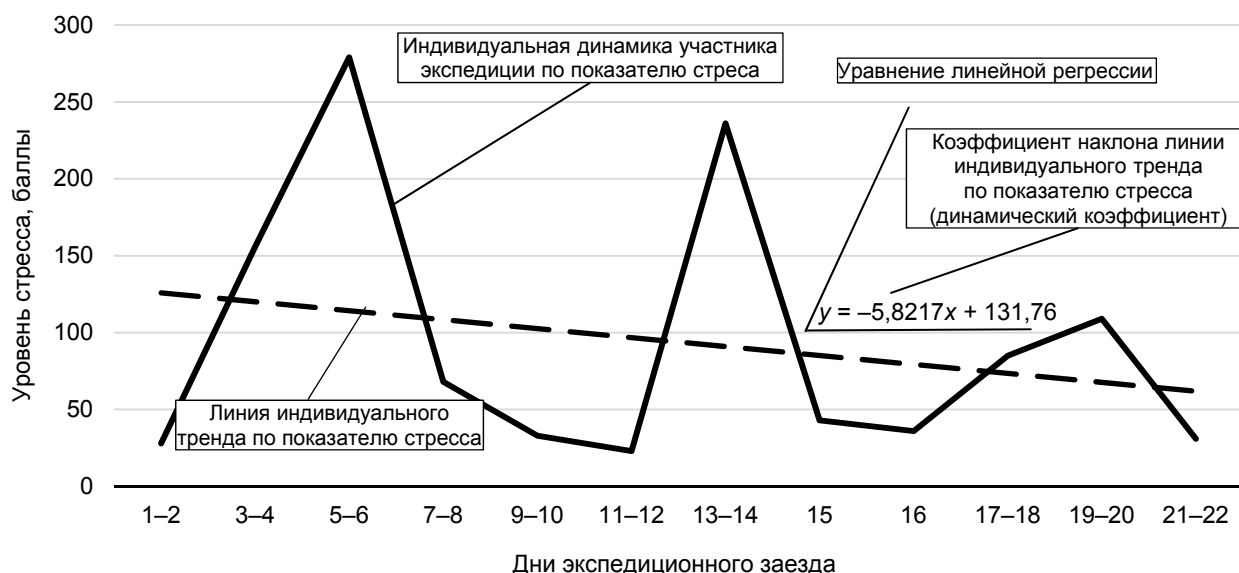


РИС. 2.

Порядок определения динамического коэффициента на примере показателя стресса (прибор «AngioCode-301» (Россия)) участника исследования в течение экспедиционного периода

FIG. 2.

The procedure for determining the dynamic coefficient using the example of a stress indicator (on AngioCode-301 (Russia) device) of a research participant during the expedition period

- динамический мониторинг групповых процессов проводился один раз в два дня, а также после групповых мероприятий (тренингов, высадок) – всего 12 замеров – с помощью методов психологического тестирования: методики «Диагностика групповой мотивации» В.А. Розановой, методики «Определение индекса групповой сплочённости» К.Э. Сижора, методики «Оценка психологической атмосферы в коллективе» А.Ф. Фидлера в адаптации Ю.Л. Ханина.

3. Для статистической обработки данных были использованы описательные статистики и корреляционный анализ с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена с применением пакета IBM SPSS Statistics 26.00 (IBM Corp., США; лицензионное соглашение № Z125-5301-14, САФУ имени М.В. Ломоносова). Уровень допустимой ошибки первого рода учитывал множественность проверяемых гипотез.

Индивидуальные характеристики динамических изменений измеряемых показателей в течение экспедиционного выезда оценивались в виде усреднённого прироста по линии тренда. По каждому параметру для каждого участника экспедиции с помощью программы MS Excel (Microsoft Corp., США) вычислялось уравнение регрессии с определением коэффициента, отражающего средний прирост показателя за единицу времени (период экспедиционного заезда). Графически этот динамический коэффициент можно представить как наклон линии тренда. Таким образом, чем больше коэффициент, тем выше рост (при положительных значениях) или спад (при отрицательных величинах) показателя в динамике наблюдения. В качестве примера представлена динамика показателя уровня стресса в течение 22-дневного периода (рис. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика объективных параметров функционального состояния участников морской арктической экспедиции в течение заезда

Оценка общего функционального состояния участников осуществлялась по параметрам сердечной деятельности с использованием аппаратурной психофизиологической диагностики ВКМ с помощью УПФТ-1/30 «Психофизиолог». Согласно средним значениям объективных показателей (ВКМ) в течение всего экспедиционного периода, функциональные состояния участников исследования характеризовались допустимыми и близкими к оптимальным значениями (рис. 3). Такие состояния предполагают умеренное напряжение регуляторных систем и могут возникать в процессе адаптации к трудовой деятельности, в условиях эмоционального стресса или при воздействии неблагоприятных климатических факторов. Линия тренда функционального состояния участников, измеренного с помощью аппаратурной методики ВКМ, имеет тенденцию к понижению к концу экспедиции, что свидетельствует о снижении его уровня до умеренно неблагоприятного к концу экспедиционного выезда. На 3–4-й дни экспедиции уровень функционального состояния повышается, что может быть связано с завершением фазы вработывания. Наиболее чувствительными к изменению уровня функционального состояния участников экспедиции стали 7–8-й и 13–14-й дни, в которые наблюдается снижение показателей по параметрам благоприятных состояний и повышение – по параметрам неблагоприятных состояний. Это может быть связано в первом случае с высадками на острова: на 6-й день осуществлялась высадка

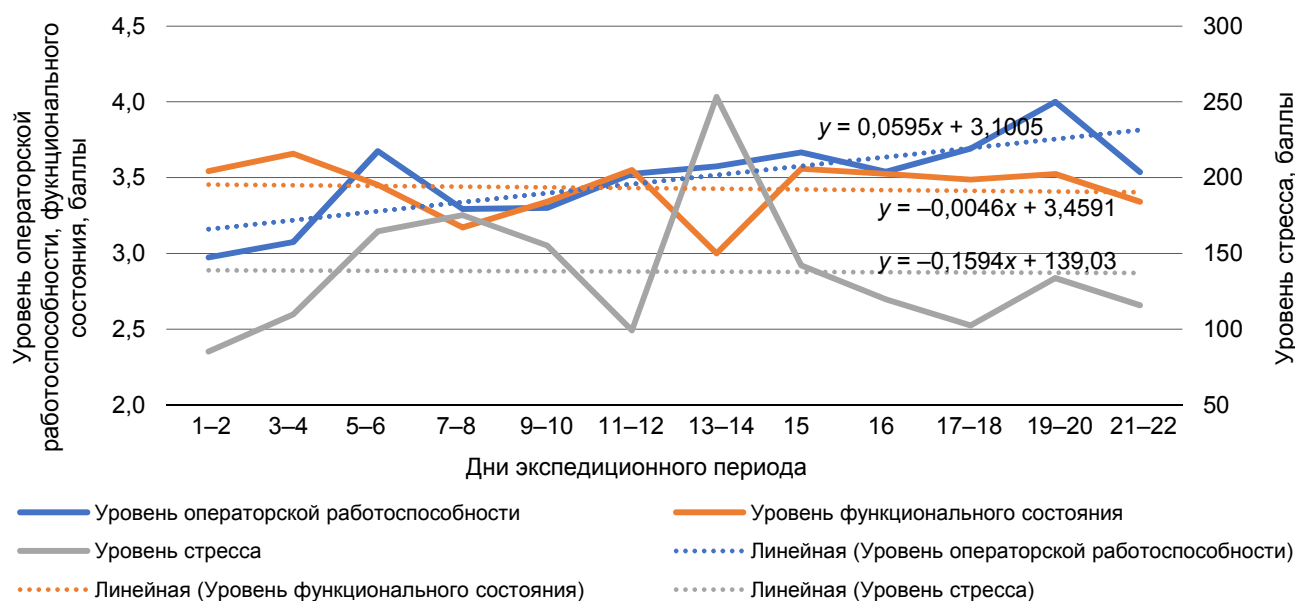


РИС. 3.

Изменения уровня операторской работоспособности (методика «СЗРМ-75»), функционального состояния (методика «ВКМ») и уровня стресса (прибор «AngioCode-301») в течение экспедиционного периода. Уровень операторской работоспособности: 1 – низкая; 2 – сниженная; 3 – средняя; 4 – выше среднего; 5 – высокая. Уровень функционального состояния: 0 – критическое; 1 – негативное; 2 – предельно допустимое; 3 – допустимое; 4 – близкое к оптимальному; 5 – оптимальное. Уровень стресса: менее 150 баллов – хорошее, сбалансированное состояние регуляции; 150–900 баллов – избыточное напряжение регуляторных механизмов; 900 баллов и более – выраженное нарушение регуляции

FIG. 3.

Changes of the operational performance efficiency level (complex eye-hand reaction method), functional state (variational cardiologic intervalometry) and stress level (using AngioCode-301 device) during the expedition period. Operational performance efficiency level: 1 – low; 2 – decreased; 3 – average; 4 – above average; 5 – high. Level of functional state: 0 – critical; 1 – negative; 2 – maximum permissible; 3 – acceptable; 4 – near-optimal; 5 – optimal. Stress level: less than 150 points – good, balanced regulation state; 150–900 points – excess stress of regulatory mechanism; more than 900 points – expressed regulation disorder

на о. Колгуев, которая была первой в рейсе, на 8-й день – высадка на о. Вайгач, на 14-й день – высадка на побережье залива Русская гавань (о. Северный, арх. Новая Земля). В период с 9-го по 12-й дни экспедиции наблюдается повышение уровня функциональных состояний, несмотря на судовую качку, наблюдавшуюся на 9–10-й дни рейса. Можно предположить, что на повышение уровня функционального состояния повлияли мероприятия, направленные на командообразование, проходившие на 9-й и 11-й дни.

Динамика уровня операторской работоспособности также представлена на рисунке 3. Под операторской работоспособностью мы понимаем работоспособность в условиях повышенной концентрации внимания и высокой скорости принятия решения в рамках оценки уровня сенсомоторных качеств на основании методики СЗРМ. Высокая работоспособность в этом случае предполагает безошибочное и быстрое выполнение заданий при СЗРМ. Уровень работоспособности на протяжении всей экспедиции находится в пределах выше среднего и высокого уровня. Пики повышения уровня работоспособности зафиксированы на 5–6-й дни (на 6-й день производилась высадка на о. Колгуев) и на 19–20-й дни исследования, что может быть связано с завершением ос-

новных работ для многих участников экспедиции и подготовкой к защите проектов.

Объективный показатель уровня стресса, измеренный с помощью прибора «AngioCode-301» (Россия) и отражающий состояние центров, регулирующих режим работы организма и сердечно-сосудистой системы, находится преимущественно в пределах средних значений и имеет тенденцию к снижению к концу экспедиционного периода (согласно линейному тренду). Уровень стресса постепенно нарастает на 7–8-й дни экспедиции, где незначительно превышает пороговое значение в 150 баллов (согласно методике вычисления индекса напряжения регуляторных систем по Р.Г. Баевскому), что указывает на избыточное напряжение регуляторных механизмов и может быть связано с проведением работ на о. Вайгач. К середине экспедиции уровень стресса снижается, а на 13–14-й дни вновь растёт и достигает максимального уровня, что может быть связано с высадкой на побережье залива Русская гавань (о. Северный, арх. Новая Земля), длительными пешими переходами и эмоциональным подъёмом, связанным с посещением ледника Шокальского. Далее уровень стресса снижается, только на 19–20-й дни незначительно увеличивается, но находится в пределах нормативных значе-

ний (в эти дни участники экспедиции готовились к защите проектов).

При соотнесении трендов динамических кривых объективных показателей функциональных состояний можно отметить снижение уровня функционального состояния и уровня стресса и повышение уровня операторской работоспособности от начала к концу экспедиции. В целом уровни операторской работоспособности, функционального состояния характеризуются средними значениями. Уровень стресса превышает пороговое значение на 3–4-й, 7–8-й и 13–14-й дни экспедиции, в остальное время он также находится на среднем уровне. Самыми неблагоприятными днями по объективным показателям были 7–8-й и 13–14-й дни экспедиции.

Динамика субъективных показателей функционального состояния участников морской арктической экспедиции в течение заезда

Объективные характеристики следует соотнести с субъективными показателями функциональных состояний, так как по результатам исследований, установлено, что они могут существенно различаться [20]. Неосознаваемые компоненты функциональных состояний, связанных с работоспособностью, исследуются с помощью проективного цветового теста М. Люшера с расчётом соответствующего коэффициента по Г.А. Аминеву, отражающего положение цветов в ряду предпочтений участников экспедиции, и представлены на рисунке 4.

На основании данных проективного цветового теста М. Люшера и применения интерпретационных коэффициентов Г.А. Аминева, уровень работоспособности участников экспедиции в течение всего периода характеризуется высокими значениями и достигает максимальных значений на 11–12-й (после окончания сильной качки судна и установления солнечной и безветренной

погоды при проведении океанологического разреза вблизи берегов архипелага Земля Франца-Иосифа – самой северной части маршрута) и 19–20-й дни экспедиции (в эти дни завершился период качки). Минимального значения работоспособность участников достигает на 17–18-й дни экспедиции (когда в связи с штормовым ветром были отменены высадки). Также снижение работоспособности участников наблюдается в начале экспедиции, на 5–6-й (подготовка к высадке и первая высадка на маршруте) и 15-й дни экспедиции, что могло быть связано с недостаточным периодом восстановления после высадки на побережье залива Русская гавань (о. Северный арх. Новая Земля) и подготовкой к следующей высадке в Ледяную гавань (арх. Новая Земля) на 16-й день экспедиции. В целом линия тренда по проективному показателю работоспособности имеет тенденцию к росту к концу экспедиции.

Согласно проективному показателю, стресс находится на среднем уровне в течение всего периода, при этом наблюдается его повышение на 5–6-й день экспедиции, далее уровень стресса снижается до своего минимального значения на 9–10-й день и во второй половине экспедиции повышается, достигнув максимума на 17–18-й день экспедиции. Первый пик уровня стресса наблюдался в период первой высадки участников на о. Колгуев и подготовки к ней, а второй – на 17-й день, в период подготовки к высадкам, которые были отменены из-за погодных условий и усилившейся судовой качки на 18-й день рейса. Наблюдается тенденция к небольшому повышению линии тренда по показателю стресса от начала к концу экспедиции.

При сопоставлении данных на основании объективных и проективных показателей стресса можно увидеть разнонаправленные тенденции в начале экспедиции, в период с 5-го по 8-й и с 17-го по 20-й дни экспедиции,

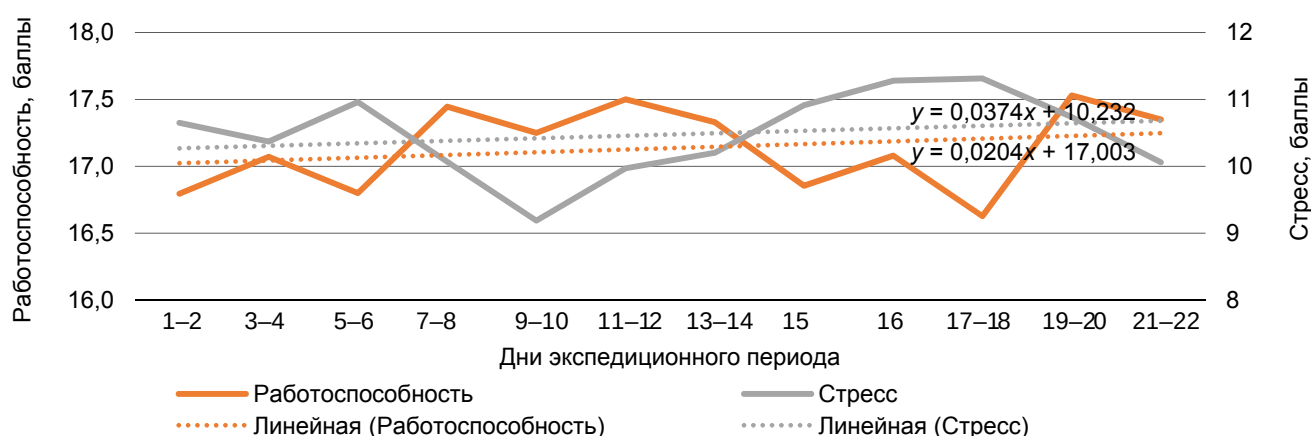


РИС. 4.

Изменения показателей работоспособности и стресса (измеренные с помощью методики М. Люшера) участников в течение экспедиционного периода. Работоспособность: 9,1–16 баллов – низкий уровень; 16–20,9 балла – высокий уровень. Стресс: больше 20 баллов – проявление стрессового состояния

FIG. 4.

Changes in performance efficacy and stress indicators (measured using Lüscher color test) of participants during the expedition period. Performance efficacy: 9.1–16 points – low level; 16–20.9 points – high level. Stress: more than 20 points – a manifestation of a stress

когда проективный показатель стресса снижается, а объективный показатель растёт. На 11–12-й день и в период с 14-го по 18-го дни, наоборот, стресс по объективным показателям снижается, а проективные показатели стресса растут. При этом тренд динамической кривой проективных показателей стресса имеет небольшую тенденцию к росту, в то время как тренд динамической кривой объективных показателей стресса снижается от начала к концу экспедиции.

Динамика субъективного показателя функционального состояния участников экспедиции представлена на рисунке 5.

Уровень субъективного комфорта участников на протяжении экспедиции характеризуется сниженными и средними значениями. С начала экспедиции до 5–6-го дней субъективный комфорт участников растёт, что можно связать с фазой встраивания и процессами социально-психологической адаптации к новому коллективу и первой высадкой на о. Колгуев, а после этого снижается, достигая на 9–10-й дни минимальных значений (в эти дни наблюдалась сильная качка судна). Затем показатель вырастает до максимума к середине экспедиции, когда судно достигло первой точки большого океанологического разреза вблизи островов архипелага Земли Франца-Иосифа (самая северная точка маршрута), стояла солнечная погода, большинство участников экспедиции находились продолжительное время на палубе, наблюдая за льдами, китами и тюленями. Повышение уровня субъективного комфорта наблюдалось в дни проведения групповых мероприятий (тренинга и командной игры на 9-й и 11-й дни рейса). На 17–18-й дни субъективный комфорт участников не-

значительно снижается, что также может быть связано с качкой. В первой половине рейса изменения динамики носят более амплитудный характер, во второй половине амплитуда колебаний показателя менее выражена. В целом фиксируется повышение линии тренда динамической кривой уровня субъективного комфорта участников к концу экспедиции.

Изменение показателей групповой динамики участников морской арктической экспедиции в течение заезда

Групповая сплочённость является важной характеристикой состояния группы, она показывает прочность, единство, устойчивость межличностных взаимодействий и взаимоотношений в группе. Как видно на рисунке 6, индекс групповой сплочённости, рассчитанный по методике К.Э. Сизора, находится в пределах высоких значений, за исключением начала экспедиции, когда показатель демонстрирует свой минимум, при этом уровень групповой сплочённости выше среднего; максимального же значения показатель достигает в конце рейса. В первой половине рейса индекс групповой сплочённости растёт, за исключением незначительного снижения на 9–10-й дни (период сильной качки судна); во второй половине, на 13–14-й и 15-й дни экспедиции, наблюдается снижение значений индекса групповой сплочённости, затем его рост и незначительное снижение на 17–18-й дни (когда снова наблюдалась качка), после чего до конца экспедиции показатель растёт. После проведения групповых мероприятий (тренингов и командных игр на 3-й, 9-й, 11-й и 19-й дни) наблюдался рост уровня групповой сплочённости.

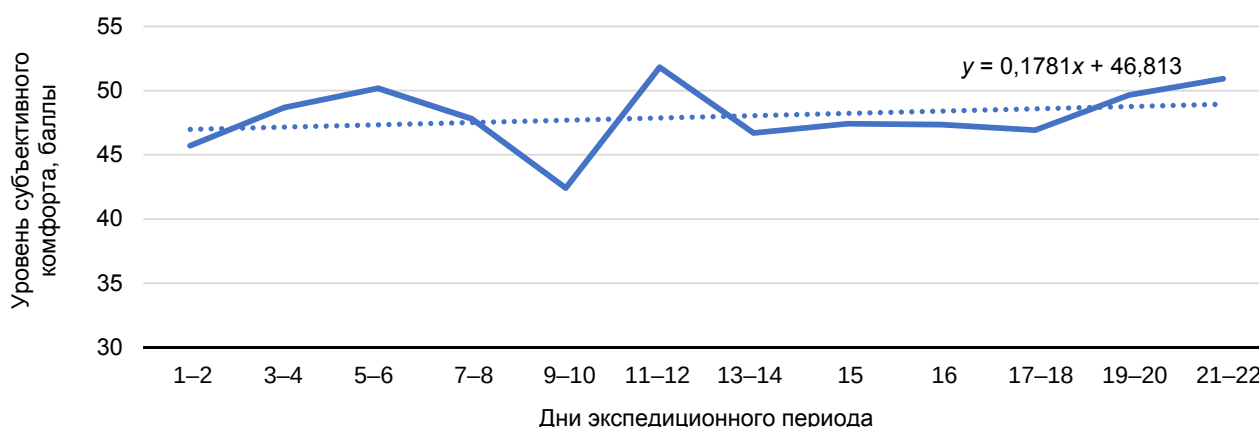


РИС. 5.

Изменения уровня субъективного комфорта участников в течение экспедиционного периода: ≤ 40 баллов – низкий уровень субъективного комфорта; 41–47 баллов – сниженный уровень субъективного комфорта, пониженное самочувствие; 48–53 балла – приемлемый уровень субъективного комфорта, нормальное самочувствие; 54–62 балла – повышенный уровень субъективного комфорта, хорошее самочувствие; > 62 балла – высокий уровень субъективного комфорта, приподнятое настроение

FIG. 5.

Changes in the subjective comfort level of participants during the expedition period: ≤ 40 points – low level of subjective comfort; 41–47 points – decreased level of subjective comfort, decreased well-being; 48–53 points – acceptable level of subjective comfort, normal well-being; 54–62 points – increased level of subjective comfort, good well-being; > 62 points – high level of subjective comfort, high spirits

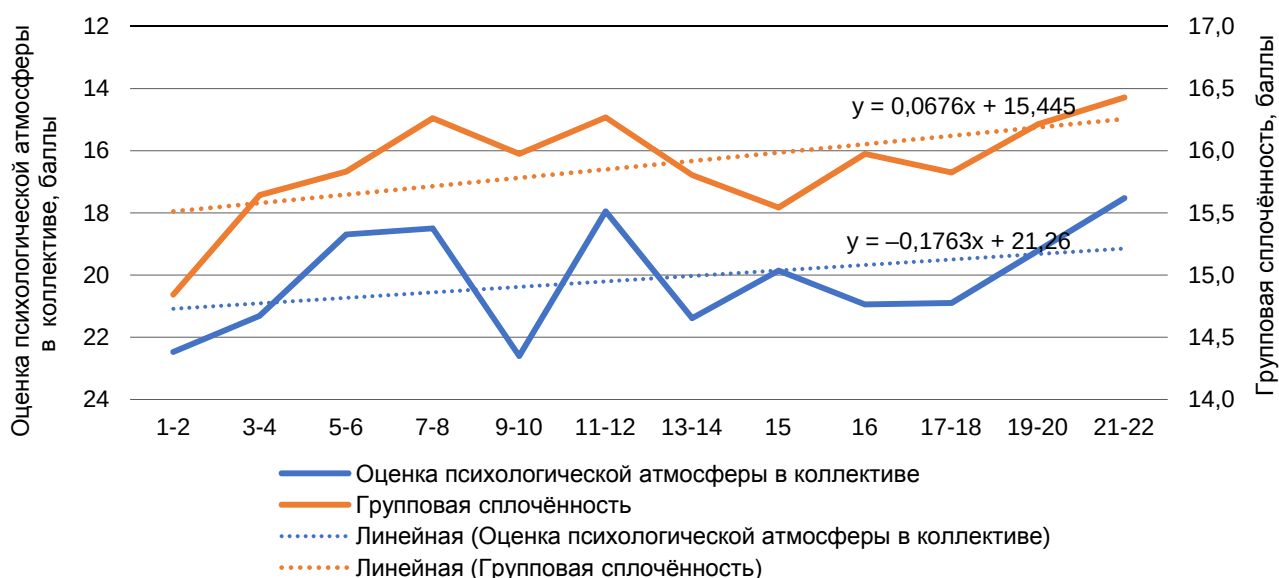


РИС. 6.

Изменения показателей групповой сплочённости и оценки психологической атмосферы в коллективе в течение экспедиционного периода. Групповая сплочённость (по К.Э. Сишору): 15,1 балла и выше – высокая; 11,6–15 балла – выше средней; 7–11,5 балла – средняя; 4–6,9 балла – ниже средней; 4 балла и ниже – низкая. Психологическая атмосфера в коллективе: 10 баллов – наиболее положительная оценка; 80 баллов – наиболее отрицательная оценка

FIG. 6.

Changes in indicators of group cohesion and psychological atmosphere in the team during the expedition period. Group cohesion (according to C.E. Seashore): 15.1 points and more – high; 11.6–15 points – above average; 7–11.5 points – average; 4–6.9 points – below average; 4 points and less – low. Psychological atmosphere in the team: 10 points – the most positive score; 80 points – the most negative score

Анализ линейного тренда значений психологической атмосферы в коллективе (рис. 6) позволяет сделать вывод о росте положительных оценок психологической атмосферы в коллективе от начала к концу экспедиции (чем ниже значение этого показателя, тем благоприятнее психологическая атмосфера в коллективе); для наглядности график отображён с обратной шкалой. Менее благоприятная психологическая атмосфера наблюдается в начале рейса и на 9–10-й дни (период сильной судовой качки), а наиболее благоприятная – в конце экспедиции. На 13–14-й дни рейса также можно видеть снижение оценки психологической атмосферы, что может быть обусловлено высадкой на побережье залива Русская гавань и происходившими в течение дня конфликтными ситуациями (между организаторами, командой судна и членами экспедиции). Следующее снижение показателя наблюдалось к 17–18-му дням рейса (период качки судна). Следует отметить, что после проведения тренингов на сплочение (3-й, 9-й и 19-й дни экспедиции) положительная динамика оценки психологической атмосферы имеет более выраженный характер, чем в другие дни экспедиции. При этом следует отметить, что при появлении дополнительных неблагоприятных факторов (качка) показатели состояния участников снижались, но после прекращения действия этого фактора, наблюдалось значительное улучшение состояния, что мы связываем с отсроченным эффектом проведения тренинга.

Динамическая кривая групповой мотивации участников, представленная на рисунке 7, демонстрирует тренд к росту от начала к концу рейса, при этом показатели находятся в пределах средней степени мотивации и положительной мотивации группы на достижение успеха в деятельности. Минимальный показатель наблюдается в начале рейса, а максимальный – в конце, что соотносится с динамикой групповой сплочённости. В целом динамические кривые групповой сплочённости, групповой мотивации и оценки психологической атмосферы в коллективе имеют сходный характер, с понижением на 9–10-й и 13–14-й дни рейса, за исключением 15-го дня экспедиции, когда показатель групповой мотивации и оценка психологического климата незначительно повышаются, а показатель групповой сплочённости снижается, и 16-го дня экспедиции, когда мы видим снижение показателей групповой мотивации и оценки психологической атмосферы на фоне повышения показателей групповой сплочённости. Повышение уровня групповой мотивации может быть связано с тренингами на сплочение, проведением командной интеллектуальной игры, а также высадками в первой половине экспедиции.

Соотнесение показателей групповой динамики и динамики функциональных состояний участников экспедиции в течение рейса

Для соотнесения динамики объективных показателей функционального состояния и групповой мотивации

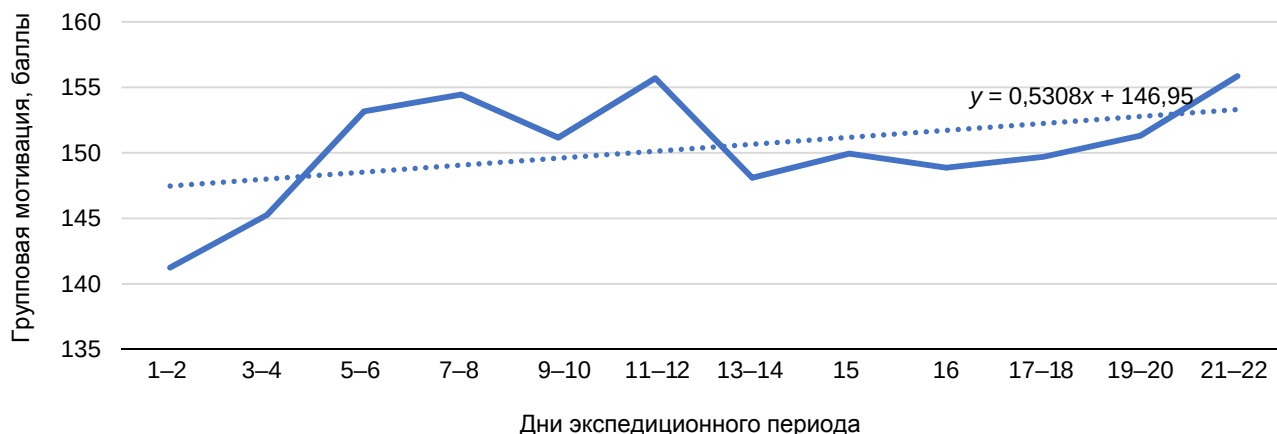


РИС. 7.

Изменение групповой мотивации участников в течение экспедиционного заезда: 25–48 баллов – группа отрицательно мотивирована; 49–74 балла – группа слабо мотивирована; 75–125 баллов – группа недостаточно мотивирована на получение положительных результатов; 126–151 балл – группа в достаточной степени мотивирована на достижение успеха в деятельности; 152–175 баллов – группа положительно мотивирована на успех в деятельности

FIG. 7.

Changes in group motivation of participants during the expedition period: 25–48 points – the group is negatively motivated; 49–74 points – the group is poorly motivated; 75–125 points – the group is not sufficiently motivated to obtain positive results; 126–151 points – the group is sufficiently motivated to succeed in their activities; 152–175 points – the group is positively motivated to succeed in their activities

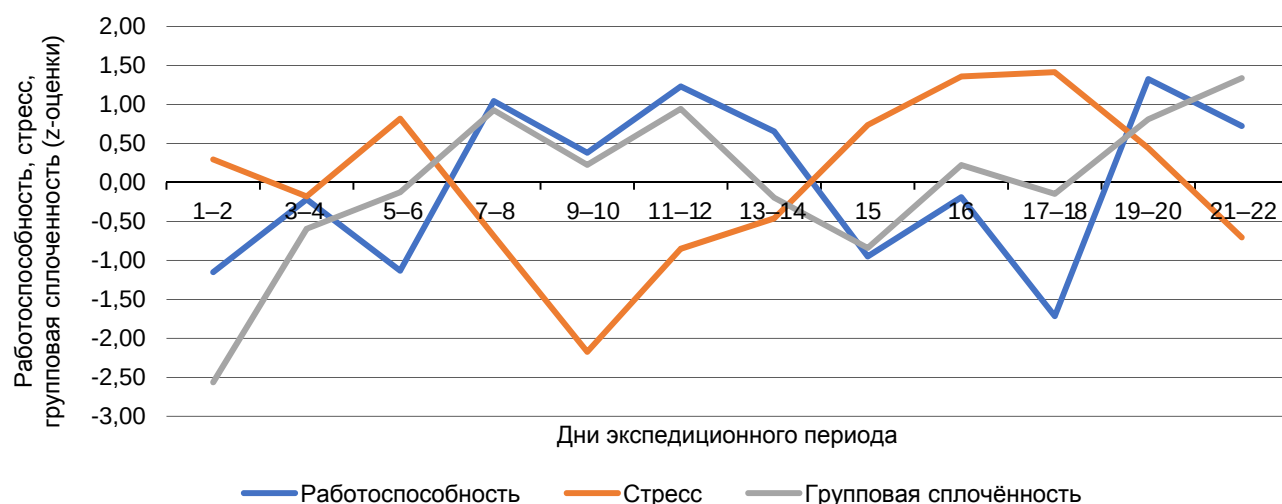


РИС. 8.

Динамика проективных показателей работоспособности, стресса и индекса групповой сплочённости в течение экспедиционного заезда (в z-оценках)

FIG. 8.

Dynamics of projective indicators of performance efficacy, stress and group cohesion index during the expedition period (in z-scores)

нами был произведён перевод данных в z-оценки. На рисунке 8 представлено сопоставление динамических кривых проективных показателей функционального состояния и показателей групповой сплочённости (рассчитанных через z-оценки). К 3–4-му дням экспедиции показатели работоспособности и групповой сплочённости повышаются, а уровень стресса снижается. На 5–6-й дни (высадка на о. Колгуев) групповая сплочённость и уровень стресса растут, а показатель работоспособности снижается. К 7–8-му дням (высадка на о. Вайгач) работоспособность и групповая сплочённость растут на фоне

снижения уровня стресса, а на 9–10-й дни рейса (сильная судовая качка) все показатели снижаются.

Середина экспедиции характеризуется ростом всех показателей. Во второй половине рейса показатель стресса повышается к 17–18-му дням, а затем снижается к концу экспедиции, в то время как уровень работоспособности и групповая сплочённость имеют схожую динамику: снижаются на 15-й день рейса (высадка на Мыс Желания) и повышаются на 16-й день (высадка на побережье залива Русская гавань). На 17–18-й дни (качка судна) показатель работоспособности демонстрирует

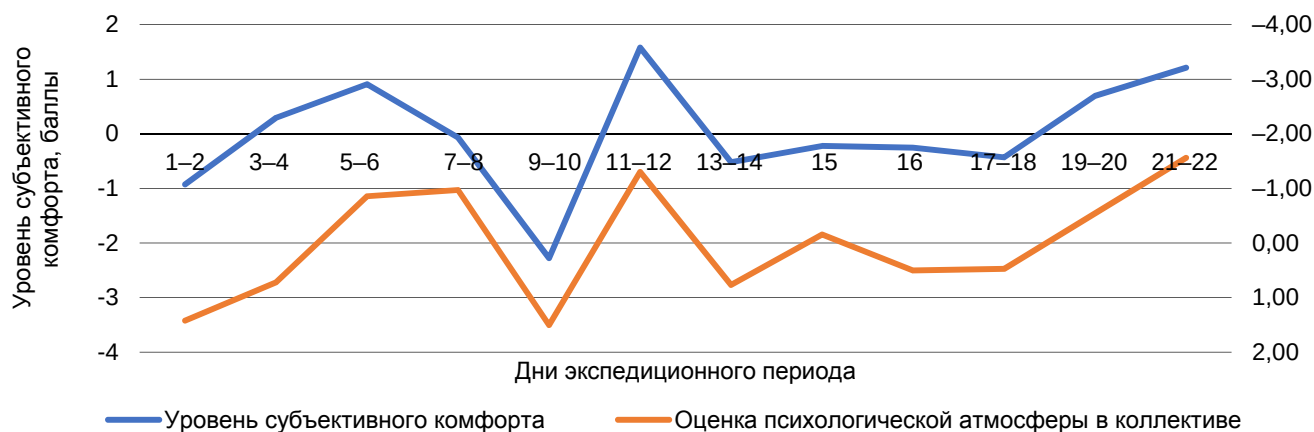


РИС. 9.

Изменения субъективного комфорта и субъективной оценки психологической атмосферы участников в течение экспедиционного периода (в z-оценках)

FIG. 9.

Changes in subjective comfort and subjective assessment of the psychological atmosphere of participants during the expedition period (in z-scores)

минимальное значение за весь экспедиционный период на фоне снижения групповой сплочённости. Далее оба показателя показывают рост, а в конце экспедиции наблюдается снижение работоспособности и повышение групповой сплочённости до максимального уровня за всю экспедицию.

Как видно из данных рисунка 9, динамические кривые оценки психологической атмосферы и уровня субъективного комфорта участников экспедиции имеют сходные тенденции: с повышением показателей к 5–6-м дню, когда производилась первая высадка, снижением показателей на 9–10-й дни (период качки судна) и ярко выраженным пиком в середине рейса. Это может быть связано с проведением командных мероприятий и началом океанографического разреза вблизи берегов островов Земли Франца-Иосифа. Во второй половине рейса амплитуда динамических кривых небольшая, с незначительным снижением на 17–18-й дни, что также может быть связано с качкой, а к концу рейса наблюдается заметное повышение показателей.

Взаимосвязь параметров функциональных состояний и групповой динамики участников морской арктической научной экспедиции в течение рейса

На следующем этапе исследования для проверки основной гипотезы исследования относительно наличия взаимосвязи функциональных состояний участников экспедиции и групповой динамики в течение рейса мы применили корреляционный анализ (коэффициент Спирмена), по результатам которого составлена корреляционная плеяда по тем параметрам, которые имеют статистически значимые связи (рис. 10). Корреляционному анализу подвергались усреднённые значения за весь экспедиционный период объективных и субъективных параметров функциональных состояний участников, а также характеристик групповой динамики, переведённые в z-оценки. В корреляционной

плеяде отмечены только те параметры функциональных состояний, которые имеют статистически значимые связи с характеристиками групповой динамики участников ($r > 0,580$).

Согласно данным рисунка 10, определено большее количество связей параметров функционального состояния с показателем групповой сплочённости участников. Чем выше групповая сплочённость участников, тем выше уровень их операторской работоспособности (выше скорость и меньше ошибок при выполнении зрительно-моторных заданий) и работоспособности, общительности и позитивных эмоций (согласно проективным показателям), в то же время ниже жёсткость сосудов, уровень кислорода в крови и больше преобладает тип волны В (согласно параметрам прибора «AngioCode-301»). Такие различия во влиянии групповой сплочённости на функциональные состояния участников экспедиции могут быть обусловлены следующим: увеличение групповой сплочённости наблюдается от начала к концу экспедиционного периода, что связано с большим общением и совместной деятельностью участников экспедиции и позитивно сказывается на их работоспособности и настроении. В то же время более длительное пребывание в Арктике участников способствует изменениям их функционального состояния, зафиксированным по показателям сердечно-сосудистой системы (прибор «AngioCode-301»). В данном случае связь показателей групповой сплочённости и уровня кислорода в крови, жёсткости сосудов опосредована длительностью пребывания в Арктике.

Схожие результаты получены относительно взаимосвязи групповой мотивации в коллективе, уровня кислорода в крови и преобладания типа волны В: чем выше индивидуальные показатели групповой мотивации, тем ниже уровень кислорода в крови и преобладает тип волны В. Мы объясняем эти связи аналогичным образом, что и в отношении групповой сплочённости.

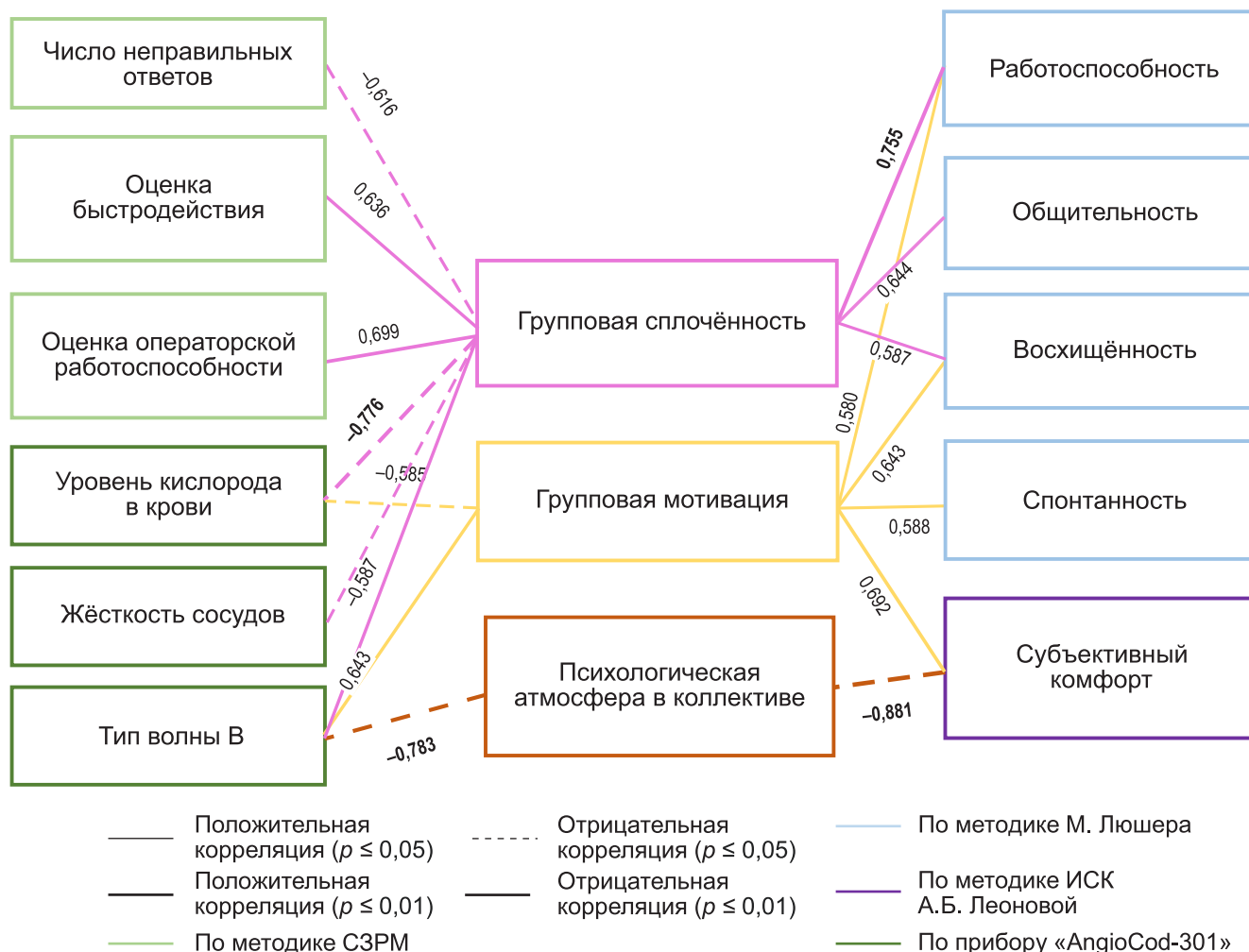


РИС. 10.

Корреляционная плеяда взаимосвязи усреднённых показателей функциональных состояний и характеристик индивидуальных показателей групповых процессов участников арктической экспедиции (в z-оценках)

FIG. 10.

Correlation pleiade of relationships between average indicators of functional state and characteristics of individual indicators of group processes of the Arctic expedition participants (in z-scores)

Установлено, что выше оценивающие групповую мотивацию и психологическую атмосферу в коллективе больше проявляют спонтанность, позитивные эмоции, в том числе восхищение, а также ощущают больший субъективный комфорт. Эти связи подтверждают наше предположение о том, что повышение характеристик групповой динамики, выражающееся в позитивной психологической атмосфере в коллективе, групповой сплочённости и групповой мотивации, способствует более благоприятному функциональному состоянию участников экспедиции. Это подтверждается не только полученными корреляционными связями, но и схожестью характера динамики изучаемых параметров в течение экспедиционного периода.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные нами результаты, свидетельствующие о том, что в течение морской научной экспедиции в Ар-

ктику функциональное состояние участников характеризовалось допустимыми и близкими к оптимальным значениями, средним уровнем работоспособности, средним уровнем физического состояния, отсутствием признаков выраженного стресса, средним уровнем субъективного комфорта, согласуются с результатами экспедиций «Арктический плавучий университет – 2021» [24, 25] и «Арктический плавучий университет – 2013» [16].

Согласно данным субъективных оценок, участники экспедиции 2023 г. характеризовали своё самочувствие, настроение и субъективный комфорт преимущественно средними и сниженными оценками, в то время как участники экспедиции 2021 г. описывали своё настроение на среднем и высоком уровнях. В 2023 г. зафиксировано улучшение субъективного комфорта участников от начала к концу экспедиции, а в 2021 г. и 2013 г. установлены тенденции к снижению настроения и ухудшению самочувствия участников к концу экспедиции. Это может быть связано с тем, что в рамках исследования 2023 г. од-

ной из задач было изучение динамики групповых процессов и их динамики, в связи с чем проводилось большее количество мероприятий на сплочение участников экспедиции, что могло дать большой положительный эффект, а также может указывать на то, что участники экспедиции 2023 г. больше подходили по психологическим особенностям друг другу или же обладали более высоким уровнем развития социально-психологических качеств, или больше обращали внимание на эту сферу и были более созидательны в общении. Проверка этого предположения будет осуществлена в последующих публикациях нашего авторского коллектива.

Следует отметить, что в исследованиях динамики функциональных состояний вахтовых работников в районах Крайнего Севера было также установлено снижение самооценки настроения и самочувствия от начала к концу вахтового периода [1], при этом своё самочувствие и настроение работники нефтегазодобывающих предприятий оценивали преимущественно на высоком уровне.

Согласно проективным показателям по методике М. Люшера, в течение морских научных арктических экспедиций 2013, 2021 и 2023 гг. работоспособность участников характеризовалась высокими значениями, а стресс – сниженным и средним уровнями [16, 24, 25].

Различия в субъективных и проективных оценках функционального состояния участников научных экспедиций 2021 и 2023 гг. указывают на то, что, с одной стороны, на поддержание функционального состояния в течение рейса в условиях групповой изоляции оказывает влияние комфортность нахождения и общения внутри экспедиционной группы, что в первую очередь отражается на субъективных оценках; с другой стороны, при наличии более высокой выраженности оптимистичности, жизнерадостности и других качеств участники могут завышать свои субъективные оценки субъективного комфорта, в то время как их проективные оценки, которые отражают малоосознаваемые реакции, остаются на среднем или даже сниженном уровне. Это указывает на важность комплексного подхода к оценке функциональных состояний участников экспедиций.

Наиболее неблагоприятными днями с точки зрения объективных показателей функционального состояния можно считать начало экспедиции так же, как и в 2021 г., и 13–14-й дни рейса. Это соответствует так называемому «феномену третьей четверти», когда независимо от продолжительности срока проведения работ в условиях групповой изоляции значительные изменения в состоянии и работоспособности сотрудников возникают вскоре после достижения середины этого срока [17]. Согласно данным исследований вахтовых работников, отмечается [1], что изменения параметров функционального состояния связаны с психологическими этапами вахты: начало, середина и конец вахты вне зависимости от длительного вахтового периода, что соответствует и результатам нашего исследования.

Результаты морской научной экспедиции в Арктику 2013 г. позволили соотнести изменения функциональных состояний участников со следующими фазами экспедиции: адаптации (ориентировки), резистентности, ревер-

сивных тенденций, оптимизации расходования ресурсов, ожидания окончания рейса [16]. Динамика функциональных состояний участников проекта «Арктический плавучий университет – 2023» также соответствует этим фазам. При этом значимыми событиями для динамики функциональных состояний являются высадки, групповые мероприятия, качка судна, которые оказывают различное влияние на разные параметры функционального состояния участников.

Наряду с динамикой функциональных состояний участников экспедиции важно изучать взаимодействие в группе, обусловленное условиями групповой изоляции, которая связана с совмещением бытовой и производственной сфер жизнедеятельности во время экспедиции [14].

L.A. Palinkas, P. Suedfeld и M.A. Новиков выделили три стадии групповой динамики изолированных групп [6, 26]. Первый этап характеризуется открытым взаимодействием и выявлением общих интересов между членами экипажа. На втором этапе начинают формироваться подгруппы в результате распределения участников на основе социально-демографических характеристик, профессиональных требований, досуговых интересов, политических и идеологических пристрастий и т. д. В некоторых случаях эти подгруппы становятся привилегированными по членству, что может привести к менее эффективному выполнению взаимозависимых задач. На третьем этапе вся группа начинает объединяться вокруг социального ядра с сопутствующей социальной идентичностью. Таким образом, на каждом этапе группа может склоняться или к сотрудничеству и сплочению, или к конфликту в зависимости от различных факторов [6, 26]. В предыдущем исследовании в рамках проекта «Арктический плавучий университет – 2013», согласно оценкам социально-психологического климата, установлено, что в течение экспедиции группа участников проходила две стадии – знакомства и дискуссии [16]. Других стадий данная группа не достигла ввиду малой длительности экспедиционного выезда [16].

В результате исследования динамики социально-психологического климата бригад вахтовых работников в условиях Крайнего Севера Н.Н. Симоновой были сделаны следующие выводы: в середине вахтового периода работники стремятся лучше узнать друг друга, больше общаться и работать в коллективе, в то время как к концу заезда их интерес к другим значительно снижается, наблюдается усталость от совместного общения с одними и теми же людьми [1]. К схожим выводам пришли учёные при изучении многонациональных экипажей на антарктических исследовательских станциях, в которых выявлено, что количество членов экипажа, стремящихся к взаимодействию, снижалось на протяжении всей миссии (с марта по октябрь) [6]. К аналогичным результатам пришли в ходе изучения социально-психологического климата экспедиции «Арктический плавучий университет – 2013» в части привлекательности нахождения в данном коллективе, желания работать и общаться друг с другом, при этом наблюдалось повышение желания лучше узнать друг друга [16].

Полученные нами данные не соотносятся с исследованиями, обсуждаемыми выше: показатели групповых процессов, таких как групповая сплочённость, групповая мотивация, оценка психологической атмосферы, в коллективе «Арктический плавучий университет – 2023» повышались от начала к концу экспедиции и на 21–22-й дни характеризовались наиболее высокими значениями в течение всего рейса. Причём во второй половине рейса амплитуда колебаний показателей менее выражена, чем в первой. Это может быть связано с непродолжительностью рейса, невысокой степенью групповой изоляции, наличием связи с материком, однородностью профессиональных интересов исследователей и актуализацией характеристик и проблем группового субъекта в сознании участников – рефлексии при анкетировании и сознательных усилий при тренингах.

А.Г. Рамазанова и соавт. установили, что группы с высокой сплочённостью наиболее эффективны: чем выше групповая сплочённость, тем больше её участники стремятся достигнуть общих целей группы, привлекательных для всех её членов [27]. В то же время результаты метаанализа исследований групп в экстремальных условиях групповой изоляции, проведённого S.T. Bell и соавт., позволяют заключить, что сплочённость команды и взаимосвязь между результатами работы команды могут по-разному проявляться в изолированных и замкнутых средах, чем в традиционной рабочей командной среде [17]. При этом взаимосвязь между сплочённостью команды и результативностью работы команды в экстремальных условиях, но при отсутствии групповой изоляции (например, пожарные части, команды специальных операций) доказана, в то время как выводов о взаимосвязи между сплочённостью команды и её эффективностью в изолированных и замкнутых средах исследователи сделать не смогли [17]. При изучении социально-психологического климата и личностной надёжности спасателей МЧС исследователи пришли к выводу, что продуктивность как аспект успешности обусловлена не личностными, а социально-психологическими факторами [28].

Как показал К.Н. Еськов, одной из особенностей изолированных малых групп являются межличностные конфликты [29]. Установлено, что в условиях многосуточной изоляции при выраженном развитии негативных психических состояний качество операторской деятельности может не только не снижаться, но и повышаться. На это оказывают влияние различные факторы: строгость/степень изоляции, организация жизни в изолированном коллективе, поведение партнёров и взаимоотношения с ними, а также сам характер деятельности [29].

Исследования групповой динамики зимовочных экипажей в Антарктике показали, что сплочённость и межличностные конфликты экипажа могут влиять как на структуру экипажа, так и на поведение и работоспособность его отдельных членов [6].

Результаты исследований экипажей космических кораблей показывают, что производительность команды может снижаться даже при отсутствии явных конфликтов при длительном пребывании в изолированной эк-

стремальной среде. А экипажи, которые находились в течение 30 дней в такой среде, продемонстрировали повышение результативности решения групповых когнитивных и психомоторных задач и снижение результативности в части решения творческих и интеллектуальных задач с течением времени [6]. На основании имеющихся данных, эффективность работы команды в аналоговых средах (имитация полёта космического корабля) была относительно постоянной во времени. В нетипичных ситуациях, когда эффективность работы команды снижалась во время миссий, исследователи указывают на неэффективную ролевую структуру и конфликт как на возможные причины снижения производительности, предполагая, что такие факторы являются ключевыми угрозами эффективности команды [17].

К ограничениям настоящего исследования можно отнести относительно небольшой объём выборки; к тому же необходимо учитывать, что исследование позволяет определить и учесть факторы данного рейса, имеющие свою специфику (продолжительность, маршрут, степень групповой изоляции и т. д.), и они могут отличаться в других подобных экспедициях; используемый диагностический инструментарий позволяет оценить лишь часть групповых процессов и отдельные характеристики групповой динамики в рамках проекта «Арктический плавучий университет – 2023».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Функциональное состояние участников экспедиции, принимающих участие в исследовании, в течение экспедиционного периода в целом характеризуется допустимыми и близкими к оптимальным значениями, достаточным уровнем работоспособности, средним уровнем физического состояния, отсутствием признаков выраженного стресса, средним уровнем субъективного комфорта.

Проведена качественная оценка объективных средовых стрессогенных факторов, на фоне которых проводился динамический мониторинг. Самыми неблагоприятными днями экспедиции, исходя из объективных показателей, стали 7–8-й и 13–14-й дни экспедиции: в эти дни производились высадки на о. Вайгач и на побережье залива Русская гавань (о. Северный, арх. Новая Земля). По субъективным переживаниям участников экспедиции, самым неблагоприятным периодом экспедиции можно считать 9–10-й дни рейса, когда наблюдалась сильная качка, а наиболее благоприятным по показателям функционального состояния, уровня стресса, индекса субъективного контроля периодом является середина экспедиции (11–12-й дни). Минимальный показатель работоспособности на фоне максимального уровня стресса по проективным показателям наблюдается на 17–18-й дни рейса, когда были отменены несколько высадок из-за штормового ветра.

Показатели групповых процессов, таких как групповая сплочённость, групповая мотивация, психологическая атмосфера в коллективе, повышаются от начала к концу экспедиционного периода и на 21–22-й дни ха-

рактируются наиболее высокими уровнями по сравнению со всеми днями экспедиции. При этом снижение показателей происходит на 9–10-й (судовая качка) и 13–14-й дни (высадка на побережье залива Русская гавань, сложный пеший переход) и незначительное снижение – на 17–18-й дни (судовая качка). В середине экспедиции показатели групповых процессов (групповая сплочённость, групповая мотивация, оценка психологической атмосферы) характеризуются высокими уровнями, что может быть связано с проведением тренинга.

Установлены взаимосвязи между параметрами функциональных состояний и групповой динамики, подтверждающие, что повышение характеристик групповой динамики, выражающееся в позитивной психологической атмосфере в коллективе, групповой сплочённости и групповой мотивации, связано с более благоприятными функциональными состояниями участников экспедиции.

Выявленные в динамических кривых всплески негативных изменений функциональных состояний наблюдались в дни проявления объективных стрессогенных сопутствующих средовых факторов (погодные условия, приводящие к бортовой качке, перенос высадок в связи с погодными условиями), при этом показатели групповых процессов также имели негативную динамику. В связи с этим важен учёт комплекса факторов, действующих на участников экспедиции в течение рейса, и количественная оценка направленных статистических гипотез о влиянии средовых факторов.

Отмечены положительные изменения показателей групповых процессов участников в дни проведения тренингов и командных игр. Разработку рекомендаций по повышению эффективности социально-психологической адаптации и оптимизации функциональных состояний участников экспедиции планируется проводить с учётом выявленных тенденций связи функциональных состояний, групповой динамики и параметров социально-психологической адаптированности.

Финансирование

Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда (проект № 24-28-00117).

Благодарности

Авторы выражают благодарность организаторам и участникам научно-образовательного проекта «Арктический плавучий университет – 2023» на НЭС «Профессор Молчанов».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Симонова Н.Н. *Психология вахтового труда на Севере*. Архангельск: Поморский университет; 2010. [Simonova NN.

Psychology of shift work in the North. Arkhangelsk: Pomor University; 2010. (In Russ.).]

2. Андреева Г.М. *Социальная психология сегодня: поиски и размышления*. М.: Московский психолого-социальный институт; 2009. [Andreeva GM. *Social psychology today: Searches and reflections*. Moscow: Moscow Psychological and Social Institute; 2009. (In Russ.).]

3. Бойко С.В., Покровская Н.Н., Тамбиев С.Г. Групповая динамика, формирование команд. *Научная мысль*. 2019; 7-1(31): 28-36. [Boyko SV, Pokrovskaya NN, Tambiev SG. Group dynamics, command forming. *Scientific Thought*. 2019; 7-1(31): 28-36. (In Russ.).]

4. Чернякевич Е.Ю. Исследование особенностей социально-психологических характеристик группы во взаимосвязи с ценностными ориентациями личности. *Азимут научных исследований: педагогика и психология*. 2020; 9-1(30): 391-394. [Cherniachevich EYu. Research of peculiarities of socio-psychological characteristics of the group in accordance with the value personalities of the person. *Azimuth of Scientific Research: Pedagogy and Psychology*. 2020; 9-1(30): 391-394. (In Russ.).]

5. Забара Л.И., Кремешкова С.Н., Лебедева Ю.В. Эмоциональный интеллект и групповая сплочённость у подростков. *Педагогическое образование в России*. 2021; 4: 131-141. [Zabara LI, Kremeshkova SN, Lebedeva JuV. Emotional intelligence and group cohesion in adolescents. *Pedagogical Education in Russia*. 2021; 4: 131-141. (In Russ.).]

6. Palinkas LA, Suedfeld P. Psychosocial issues in isolated and confined extreme environments. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021; 126: 413-429. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.03.032

7. Marques-Quinteiro P, Käosaar A, Delben PB, Kjærgaard A, Leon GR. Challenges and interpersonal dynamics during a two-person lunar analogue Arctic mission. *Front Astron Space Sci*. 2023; 10: 1184547.

8. Bell ST, Brown SG, Mitchell T. What we know about team dynamics for long-distance space missions: A systematic review of analog research. *Front Psychol*. 2019; 10: 811. doi: 10.3389/fpsyg.2019.00811

9. Blackadder-Weinstein J, Leon GR, Norris RC, Venables NC, Smith M. Individual attributes, values, and goals of an all-military women Antarctic expedition. *Aerosp Med Hum Perform*. 2019; 90(1): 18-25. doi: 10.3357/AMHP.5248.2019

10. Bruguera MB, Fink A, Schröder V, Bermudez SL, Dessy E, van den Berg FP, et al. Assessment of the effects of isolation, confinement, and hypoxia on spaceflight piloting performance for future space missions – The SIMSKILL experiment in Antarctica. *Acta Astronaut*. 2021; 179: 471-483.

11. Harris KM, Stankovic A, Thoolen S, Strangman G, Caldwell B, Robinson SK. Team dynamics and collaborative problem-solving for lunar construction: Lessons from complex construction scenarios on Earth. *Hum Factors*. 2023; 1: 187208221148610-187208221148617. doi: 10.1177/00187208221148610

12. Gençer H. Group dynamics and behaviour. *Univ J Educ Res*. 2019; 7(1): 223-229.

13. Зверев Д.А., Штроо В.А. Процессы групповой динамики в социально-психологическом тренинге формирования команд в организациях. *Вестник Омского университета. Серия: Психология*. 2021; 3: 30-46. [Zverev DA, Strokh WA. Processes of group dynamics in socio-psychological training of team building in organizations. *Herald of Omsk University. Series «Psychology»*. 2021; 3: 30-46. (In Russ.).]

14. Симонова Н.Н. Групповая изоляция нефтяников при вахтовом труде на Севере. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2009; 11(4-4): 964-970. [Simonova NN. Oilmen's group isolation at rotation work in the North. *Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2009; 11(4-4): 964-970. (In Russ.)]
15. McPhee JC, Charles JB. *Human health and performance risks of space exploration missions. Evidence reviewed by the NASA Human Research Program. NASA SP-2009-3405*. 2009. URL: https://emmrem.unh.edu/papers/general/HRP_EvidenceBook_SSP-2009-3405%5B1%5D.pdf [date of access: 10.09.2023].
16. Порохина И.А., Войтехович Т.С., Симонова Н.Н. Изменение социально-психологического климата, настроения коллектива и функциональных состояний участников экспедиции в динамике арктического рейса. *Экология человека*. 2015; 10: 37-46. [Porokhina IA, Voytekovich TS, Simonova NN. Changes in socio-psychological climate, team's mood and expedition members' status in dynamics of an Arctic voyage. *Human Ecology*. 2015; 10: 37-46. (In Russ.)]
17. Bell ST, Brown SG, Mitchell T. What we know about team dynamics for long-distance space missions: A systematic review of analog research. *Front Psychol*. 2019; 10: 811. doi: 10.3389/fpsyg.2019.00811
18. Корнеева Я.А., Симонова Н.Н. Особенности психологической адаптированности вахтового персонала в условиях Крайнего Севера. *Национальный психологический журнал*. 2021; 4(44): 63-74. [Korneeva YaA, Simonova NN. The psychological adaptation features of shift personnel in the Far North. *National Psychological Journal*. 2021; 4(44): 63-74. (In Russ.)]
19. Burke KC, Burke JD Jr, Reiger DA, Rae DS. Age of onset of selected mental disorders in five community populations. *Arch Gen Psychiatr*. 1990; 47: 511-518. doi: 10.1001/archpsyc.1990.01810180011002
20. Gunderson EKE. Mental health problems in Antarctica. *Arch Environ Health*. 1968; 17: 558-564. doi: 10.1080/00039896.1968.10665281
21. Ahronson A, Cameron J. The nature and consequences of group cohesion in a military sample. *Mil Psychol*. 2007; 19(1): 9-25.
22. Wood J, Hysong SJ, Lugg DJ, Harm DL. Is it really so bad? A comparison of positive and negative experiences in Antarctic winter stations. *Environ Behav*. 2000; 32: 84-110. doi: 10.1177/00139160021972441
23. Леонова А.Б., Кузнецова А.С. Структурно-интегративный подход к анализу функциональных состояний: история создания и перспективы развития. *Вестник Московского университета. Серия 14. Психология*. 2019; 1: 13-33. [Leonova AB, Kuznetsova AS. Structural-integrative approach to human functional states' analysis: History and future development. *Lomonosov Psychology Journal*. 2019; 1: 13-33. (In Russ.)]
24. Тункина М.А., Корнеева Я.А., Симонова Н.Н., Трофимова А.А. Взаимосвязь индивидуально-личностных качеств и динамики функциональных состояний участников морской арктической экспедиции. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 228-241. [Tunkina MA, Korneeva YaA, Simonova NN, Trofimova AA. Interrelation of individual-personal qualities and dynamics of functional states participants of the sea Arctic expedition. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 228-241. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.24
25. Симонова Н.Н., Тункина М.А., Корнеева Я.А., Трофимова А.А. Адаптивность как предиктор изменений функциональных состояний участников морской научной экспедиции в Арктику. *Национальный психологический журнал*. 2022; 4(48): 65-79. [Simonova NN, Tunkina MA, Korneeva YaA, Trofimova AA. Adaptability as a predictor to the change of functional states in participants of a marine scientific expedition to the Arctic. *National Psychological Journal*. 2022; 4(48): 65-79. (In Russ.)]. doi: 10.11621/nprj.2022.0407
26. Новиков М.А. Психофизиологические и экпсихологические аспекты межличностного взаимодействия в автономных условиях. *Проблемы общения в психологии*. М.: Наука; 1981: 178-217. [Novikov MA. Psychophysiological and ecopsychological aspects of interpersonal interaction in autonomous conditions. *Problems of communication in psychology*. Moscow: Nauka; 1981: 178-217. (In Russ.)]
27. Рамазанова А.Г., Рамазанов М.Г., Галимов А.Н. Групповая динамика и эффективность групповой деятельности. *Экономика и управление: научно-практический журнал*. 2019; 5(149): 148-151. [Ramazanova AG, Ramazanov MG, Galimov AN. Group dynamics and efficiency of group activities. *Economics and Management: Scientific and Practical Journal*. 2019; 5(149): 148-151. (In Russ.)]
28. Симонова Н.Н., Мастренко А.С., Султанова Ф.Р., Губайдулина Л.М., Барабанщикова В.В. Личностная надежность спасателей МЧС и их профессиональная успешность. *Вестник Московского университета. Серия 14. Психология*. 2020; 4: 221-250. [Simonova NN, Mastrenko AS, Sultanova FR, Gubaidulina LM, Barabanshchikova VV. Personal reliability of rescuers of the Ministry of emergency situations and their professional success when leaving for emergencies and in a training situation. *Lomonosov Psychology Journal*. 2020; 4: 221-250. (In Russ.)]
29. Есков К.Н. Гендерный фактор в реализации групповой взаимозависимой операторской деятельности. *Технологии живых систем*. 2018; 15(5): 12-16. [Eskov KN. Gender factor in the implementation of group interdependent operator activities. *Technologies of Living Systems*. 2018; 15(5): 12-16. (In Russ.)].

Сведения об авторах

Трофимова Анна Алексеевна — доцент кафедры психологии, ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: annatrofimova100@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1751-7773>

Корнеева Яна Александровна — доктор психологических наук, доцент, доцент кафедры психологии, ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: ya.korneeva@narfu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9118-9539>

Симонова Наталья Николаевна — доктор психологических наук, профессор, профессор кафедры психологии труда и инженерной психологии факультета психологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; профессор кафедры психологии, ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: n23117@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5658-6811>

Агафонова Алена Сергеевна – магистрант 2-го курса Высшей школы педагогики, психологии и физической культуры, ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: aly.project@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-5915-3197>

Information about the authors

Anna A. Trofimova – Associate Professor at the Department of Psychology, Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov, e-mail: annatrofimova100@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1751-7773>

Yana A. Korneeva – Dr. Sc. (Psychol.), Docent, Associate Professor at the Department of Psychology, Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov, e-mail: ya.korneeva@narfu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9118-9539>

Natalia N. Simonova – Dr. Sc. (Psychol.), Professor, Professor at the Department of Occupational Psychology and Engineering Psychology, Faculty of Psychology, Lomonosov Moscow State University; Professor at the Department of Psychology, Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov, e-mail: n23117@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5658-6811>

Alena S. Agafonova – 2nd year Master's Degree Student at the Higher School of Psychology and Pedagogical Education, Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov, e-mail: aly.project@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-5915-3197>

ДЕПЕРСОНАЛИЗАЦИОННО-ДЕРЕАЛИЗАЦИОННЫЙ СИМПТОМОКОМПЛЕКС В КЛИНИКЕ МАНИФЕСТНЫХ ФОРМ ШИЗОФРЕНИИ

Лобков С.А.

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

Автор, ответственный за переписку:
Лобков Сергей Александрович,
e-mail: litetcover@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Вопросы ранней диагностики и превенции шизофрении, несмотря на более чем вековую историю изучения вопроса, сохраняют свою актуальность. В контексте верификации инициальных проявлений заболевания в последние десятилетия отмечается рост интереса к изучению деперсонализационно-дереализационного симптомокомплекса. Между тем, в МКБ-10 симптомы деперсонализации и дереализации не включены в ранг диагностически важных при данной патологии и традиционно рассматриваются как проявления нарушений шизотипического уровня. Имеющиеся противоречия предполагают необходимость дальнейшего изучения деперсонализации и дереализации в клинике манифестных форм шизофрении.

Цель исследования. Оценка распространённости и клинических проявлений деперсонализации-дереализации в течение приступообразных форм шизофрении.

Материалы и методы. В исследование включены 40 пациентов с симптомами деперсонализации-дереализации в клинической картине манифестных форм шизофрении. Типологические группы были представлены параноидной шизофренией с приступообразным либо непрерывным течением (18 человек), а также шизоаффективным расстройством (22 человека). Методы исследования: клиничко-катамнестический, клиничко-анамнестический, клиничко-психопатологический методы; дополнительно использовалась Кембриджская шкала деперсонализации.

Результаты. Проявления деперсонализации-дереализации на доманифестном этапе заболевания отмечались у 82,5 % исследуемого контингента. В большинстве случаев выявлялась лёгкая и средняя степень выраженности – у 37,5 и 42,5 % соответственно, тяжёлая степень обнаруживалась лишь у 20 % пациентов. В 17,5 % случаев проявления деперсонализации и дереализации носили периодический характер, а у большинства (65 % пациентов) – персистирующий. Почти у 1/3 больных деперсонализация была тотальной, у 22,5 % наблюдалась лишь аутопсихическая и аллопсихическая деперсонализация, и в 17,5 % случаев изолированно наблюдалась соматопсихическая деперсонализация. Обнаружена ассоциация степени выраженности деперсонализации-дереализации с параноидным синдромом. В течение заболевания, по мере нарастания негативных расстройств, проявления деперсонализации-дереализации редуцируются.

Заключение. Полученные данные демонстрируют необходимость дальнейшего изучения деперсонализационного симптомокомплекса в клинике манифестных форм шизофрении в аспекте прогноза клинического течения заболевания.

Ключевые слова: расстройства самосознания, деперсонализация, дереализация, шизофрения, доманифестный этап

Статья поступила: 31.03.2024
Статья принята: 25.07.2024
Статья опубликована: 25.09.2024

Для цитирования: Лобков С.А. Деперсонализационно-дереализационный симптомокомплекс в клинике манифестных форм шизофрении. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 146-152. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.16

DEPERSONALIZATION-DEREALIZATION SYMPTOM COMPLEX IN THE CLINIC OF MANIFEST FORMS OF SCHIZOPHRENIA

Lobkov S.A.

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

Corresponding author:
Sergey A. Lobkov,
e-mail: litetcover@gmail.com

ABSTRACT

Background. The issues of early diagnostics and prevention of schizophrenia, despite more than a century of their study, remain relevant. In recent decades, there has been an increase in interest in the study of depersonalization-derealization symptom complex in the context of verification of the initial manifestations of the disease. Meanwhile, ICD-10 does not include symptoms of depersonalization and derealization in the rank of diagnostically important symptoms for this pathology, and they are traditionally considered as manifestations of schizotypal disorders. The existing contradictions suggest the need for further study of depersonalization and derealization in the clinic of manifest forms of schizophrenia.

The aim of the study. To assess the prevalence and clinical manifestations of depersonalization-derealization in paroxysmal forms of schizophrenia.

Materials and methods. The study included 40 patients with depersonalization-derealization symptoms in the clinical picture of manifest forms of schizophrenia. Typological groups were represented by paranoid schizophrenia with an attack-like or continuous course (18 people) and schizoaffective disorder (22 people). We used such research methods as clinical follow-up, clinical and anamnestic, clinical and psychopathological, and also the Cambridge Depersonalization Scale.

Results. Manifestations of depersonalization-derealization at the pre-manifest stage of the disease were observed in 82.5 % of the study cohort. In most cases, mild and moderate severity was detected – in 37.5 and 42.5 %, respectively; severe form was found only in 20 % of patients. In 17.5 % of cases, manifestations of depersonalization and derealization were periodic, and in the majority (65 %) of patients they were persistent. Almost 1/3 of patients had total depersonalization, 22.5 % had only autopsychic and allopsychic depersonalization, and 17.5 % of cases had isolated somatopsychic depersonalization. An association was found between the severity of depersonalization-derealization and paranoid syndrome. During the disease, as negative disorders increase, the manifestations of depersonalization-derealization are reduced.

Conclusion. The obtained data demonstrate the need for further studying depersonalization symptom complex in the clinic of manifest forms of schizophrenia in the aspect of prognosis of the clinical course of the disease.

Key words: self-disorders, depersonalization, derealization, schizophrenia, pre-manifest stage

Received: 31.03.2024
Accepted: 25.07.2024
Published: 25.09.2024

For citation: Lobkov S.A. Depersonalization-derealization symptom complex in the clinic of manifest forms of schizophrenia. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 146-152. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.16

ОБОСНОВАНИЕ

Первые описания проявлений деперсонализации и дереализации (ДП-ДР) встречаются на рубеже XIX–XX веков [1]. В настоящее время клиническая феноменология ДП-ДР широко представлена в клинике различных психических расстройств и рассматривается в рамках транснозологических нарушений [2]. Среди пациентов психиатрического стационара распространённость симптомов ДП-ДР может достигать от 17,5 до 41,9 % [3]. В современных классификациях DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition) и Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) деперсонализационно-дереализационное расстройство выделяется как самостоятельная категория, относящаяся к диссоциативным расстройствам самосознания, а его представленность в популяции составляет 1–2 % [4]. При этом имеются существенные расхождения во взглядах различных исследователей относительно вопросов семантики, феноменологии, систематики форм и механизмов развития данных расстройств [5, 6]. Следует отметить, что в последние десятилетия отмечается рост интереса к изучению деперсонализационно-дереализационного симптомокомплекса при шизофрении в аспекте расстройств самосознания [7, 8]. Современная классификация МКБ-10 не включает симптомы ДП-ДР в ранг диагностически значимых при манифестных формах психозов шизофренического спектра; они рассматриваются лишь в качестве факультативных признаков шизотипического расстройства [9]. Между тем ряд зарубежных исследователей выделяют расстройства самосознания как существенные в контексте ранней диагностики шизофрении [10, 11]; таким образом, сложившиеся противоречия и разночтения в психиатрической литературе предполагают актуальность дальнейшего изучения деперсонализационно-дереализационного симптомокомплекса в клиническом течении расстройств шизофренического спектра.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка распространённости и клинических проявлений симптомокомплекса деперсонализации и дереализации в клинике манифестных форм шизофрении в аспекте их диагностического и прогностического значения.

МЕТОДЫ

В исследование включены 40 пациентов с симптомами ДП-ДР в клинической картине манифестных форм шизофрении, проходивших стационарное лечение в психиатрическом отделении клиник ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, ОГБУЗ «Иркутский областной психоневрологический диспансер» (ИОПНД) и его филиале в г. Братске в период с октября 2022 по март 2024 г. Распределение

исследуемых по полу: мужчин – 29 (72,5 %), женщин – 11 (27,5 %). Типологические группы были представлены параноидной шизофренией с приступообразным либо непрерывным течением – 18 (45,0 %) человек, из них 15 (37,5 %) мужчин и 3 (7,5 %) женщины; шизоаффективным расстройством – 22 человека, из них 14 (35 %) мужчин и 8 (20 %) женщин.

Критериями исключения являлось наличие сопутствующей соматической и неврологической патологии, затрудняющей оценку результатов исследования.

Все пациенты, принявшие участие в исследовании, подписывали форму добровольного информированного согласия на участие в данном исследовании; соблюдались все требования Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 2 от 07.12.2022).

Методы исследования: клиничко-анамнестический, клиничко-катамнестический, клиничко-психопатологический и психометрический. Для оценки степени выраженности ДП-ДР использовалась Кембриджская шкала деперсонализации [12, 13], включающая 29 вопросов; применение шкалы осуществлялось в момент стационарного лечения. Обработка полученных данных производилась в программе Statistica 10 (StatSoft Inc., США), уровень статистической значимости принимался за $p < 0,05$; для оценки взаимосвязи между переменными использовался корреляционный анализ Пирсона.

Социально-демографические характеристики пациентов: средний возраст – $30,3 \pm 7,2$ года. В анамнезе лиц изученной выборки с высокой частотой выявлялись неблагоприятные социальные воздействия в период развития: развод родителей – у 20 (50 %) человек, злоупотребление алкоголем одним из родителей – у 23 (57,5 %) человек; факты систематического физического и психологического насилия либо пренебрежительного отношения сверстников – 18 (45,0 %) человек. В период раннего развития явления детских невротизмов встречались у 11 (27,5 %) человек, задержка речевого развития – у 6 (15 %) человек, у 3 (7,5 %) человек в детском возрасте отмечалось избирательное пищевое поведение.

Преобладали лица с неполным средним и общим средним образованием – 28 (70 %) человек; высшее образование имело лишь у 12 (30 %) человек. Выраженная личностная акцентуация выявлялась у 38 (95 %) человек, из них 11 (27,5 %) имели шизоидные черты, 10 (25 %) – психастенические, 7 (17,5 %) – смешанные, 5 (12,5 %) – циклоидные, у 5 (12,5 %) человек преобладали эмоционально-неустойчивые особенности.

Эпизоды психопатоподобного поведения на доманифестном этапе демонстрировали 14 (35 %) человек. На момент исследования у большинства пациентов (33 (75 %) человека) выявлялись признаки неустойчивой социальной адаптации (разводы, одиночество, отсутствие занятости), злоупотребление алкоголем и иными психоактивными веществами наблюдалось у 3 (7,5 %) человек. В клинической картине доманифестного этапа об-

следуемой группы пациентов наблюдались и иные ассоциированные психические расстройства – в 80 % наблюдений (32 пациента). Преобладали аффективные нарушения – у 22 (55 %) человек; тревожно-фобические нарушения и обсессивно-компульсивное расстройство отмечены у 24 (60 %) человек, сенесто-ипохондрическая симптоматика – у 9 (22,5 %). Группу инвалидности имел 21 (52,5 %) человек. Социально-демографические характеристики также представлены в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1
СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
TABLE 1
SOCIO-DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS

Характеристики	Значения
Средний возраст, лет	30,3 ± 7,2
Среднее образование, <i>n</i> (%)	28 (70 %)
Высшее образование, <i>n</i> (%)	12 (30 %)
Неустойчивая социальная адаптация, <i>n</i> (%)	33 (75 %)
Группа инвалидности, <i>n</i> (%)	21 (52,5 %)
Личностная predisпозиция, <i>n</i> (%)	38 (95 %)
Психопатоподобное поведение, <i>n</i> (%)	14 (35 %)
Аффективные нарушения, <i>n</i> (%)	22 (55 %)
Тревожно-фобические расстройства и ОКР, <i>n</i> (%)	24 (60 %)
Сенесто-ипохондрическая симптоматика, <i>n</i> (%)	9 (22,5 %)

Средний возраст первичного обращения в психиатрическую сеть составил 25,3 ± 6,2 года. Неоднократное обращение в психиатрическую сеть отмечено у 35 (85,7 %) человек. Средний период наблюдения в психиатрической сети у данной категории пациентов составил 6 ± 3,6 года. Средняя продолжительность доманифестного этапа составила 30,8 ± 23,7 мес. Часть пациентов (6 (15 %) человек) наблюдались у врача-психиатра до выставления диагноза из группы расстройств шизофренического спектра, из них 4 (10 %) пациента с шизотипическим расстройством, 1 человек с биполярным аффективным расстройством 1-го типа и 1 пациент с фобическим расстройством. Распределение по количеству приступов было следующим: 6 (15 %) человек с первым психотическим эпизодом; 27 (67,5 %) человек имели в анамнезе от 2 до 5 психотических эпизодов, 7 (17,5 %) человек – более 5 приступов. Средняя продолжительность крайней на момент проведения исследования госпитализации составила 74,2 ± 26,4 дня.

Терапия острой психотической симптоматики у пациентов с параноидной шизофренией представлена следующим образом:

- У 3 (7,5 %) человек применялся рисперидон 4,7 ± 1,2 мг в течение 42,3 ± 7,1 дня.

- В 3 (7,5 %) случаях применялся галоперидол 13,3 ± 2,9 мг в течение 26,3 ± 2,5 дня с последующим переходом на пролонгированную форму галоперидола; суммарная продолжительность лечения у данных пациентов составила 47,3 ± 7,1 дня.

- У 12 (30 %) пациентов применялся галоперидол 20,4 ± 7 мг в течение 23 ± 7,3 дня с последующим переводом на атипичные нейролептики после существенной редукции проявлений психоза. Из них 8 (20 %) человек были переведены на рисперидон 5,3 ± 1,8 мг, 3 (7,5 %) человека – на карипразин 5,5 ± 0,9 мг, 1 (2,5 %) человек – на палиперидон 6 мг. Суммарная продолжительность лечения составила 62,7 ± 10,1 дня.

- Во всех случаях – у 12 (30 %) человек – экстрапирамидная симптоматика корректировалась тригексифенидилом 4,5 ± 1,2 мг.

Для лечения психоза у пациентов с шизоаффективным расстройством использовались:

- В 7 (17,5 %) случаях – оланзапин 10 мг; продолжительность госпитализации составила 42,6 ± 8,3 дня.

- У 14 (35 %) пациентов – галоперидол 16,4 ± 4,1 мг в течение 29,4 ± 6,3 дня с последующим переходом на оланзапин 10 мг у 9 (22,5 %) человек и карипразин 4,8 ± 1,3 мг у 5 (12,5 %) человек; суммарная продолжительность стационарного лечения составила 53,1 ± 11,7 дня.

- В 1 (2,5 %) случае отмечалась лекарственная резистентность: на разных промежутках госпитализации применялись галоперидол до 20 мг в течение 34 дней, оланзапин до 20 мг в течение 43 дней и арипипразол до 30 мг в течение 26 дней. В комбинации с нейролептиками использовались эсциталопрам до 10 мг в течение 36 дней, венлафаксин до 150 мг в течение 33 дней и лития карбонат до 1200 мг в течение 73 дней. Суммарная продолжительность госпитализации составила 107 дней.

- В 11 (27,5 %) случаях для нивелирования экстрапирамидной симптоматики использовался тригексифенидил 3,7 ± 1,3 мг.

- У 16 (40 %) человек нейролептик использовался в комбинации с нормотимиками – лития карбонат 900 ± 300 мг или вальпроевая кислота 964,3 ± 365,9 мг.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На момент стационарного лечения средняя оценка по Кембриджской шкале деперсонализации-дереализации у исследуемого контингента составила 12,2 ± 5,1 балла. Лёгкая выраженность деперсонализации отмечена у 15 (37,5 %) пациентов, у 17 (42,5 %) установлена средняя степень, у 8 (20 %) – тяжёлая. Согласно анамнестическим данным, большинство пациентов (33 человека – 82,5 %) отмечали проявления ДП-ДР на доманифестном этапе заболевания с последующим персистированием в дальнейшем течении психоза. Почти у 1/3 больных (11 человек – 27,5 %) деперсонализация носила тотальный характер (аутопсихическая, аллопсихическая и со-

матопсихическая), у 9 (22,5 %) человек преобладала аутопсихическая и аллопсихическая деперсонализация, у 7 (17,5 %) человек наблюдалась исключительно соматопсихическая деперсонализация. Гораздо реже, лишь у 2 (5 %) пациентов, отмечались аутопсихическая и аллопсихическая деперсонализация, и также у 2 (5 %) пациентов на доманифестном этапе проявлялась изолированно аллопсихическая деперсонализация.

Проявления ДП-ДР включали различные переживания остановки или наплыва мыслей у 22 (55 %) пациентов: «неконтролируемый поток мыслей», «мыслей нет», «мысли мешают», «голова пустая», «туман в голове». Большинство пациентов – 23 (57,5 %) человека – описывали ощущения нереальности или изменённости окружающего мира: «как будто во сне», «всё как в тумане», «всё вокруг плоское», «мир потерял краски», «всё как через плёнку». Почти половина пациентов – 18 (45 %) человек – отмечали ощущения дезинтеграции движений и тела: «движения потеряли автоматичность», «двигаюсь как робот», «одежда мешает», «ноги мне не принадлежат», «как будто земля под ногами исчезла». Многие пациенты – 17 (42,5 %) человек – отмечали ощущения утраты эмоций: «не ощущаю своих эмоций», «не понимаю своих эмоций», «эмоции стали тусклыми», «не чувствую привязанности к близким», «не получаю удовольствий», «как неживой».

У 7 (17,5 %) человек проявления ДП-ДР носили периодический характер, у 26 (65 %) пациентов – персистирующий. Бредовая аргументация ДП-ДР наблюдалась у 26 (65 %) пациентов. Согласно катамнестическим данным, у большей части пациентов – 24 (60 %) человека – ДП-ДР сохранялась в межприступном периоде в сочетании с иной резидуальной непсихотической симптоматикой ($r = 0,5893$; $p = 0,00006$) межприступного периода. Следует отметить, что по мере нарастания негативных расстройств проявления ДП-ДР становятся стёртыми, приобретают эгосинтонность и не звучат в переживаниях пациента ($r = -0,6176$; $p = 0,00002$). Была обнаружена ассоциация аллопсихической деперсонализации с аффектом тревоги на доманифестном этапе шизофренического процесса ($r = 0,5209$; $p = 0,0006$). Отмечались статистически значимые корреляции степени выраженности ДП-ДР с фабулой бредовых расстройств ($r = 0,7538$; $p = 0,00000$), а также с особенностью проявлений моторного ($r = 0,5461$; $p = 0,0003$), сенсорного ($r = 0,4411$; $p = 0,0044$) и идеаторного ($r = 0,4660$; $p = 0,0024$) автоматизмов в структуре психотического эпизода.

Для примера: пациент, мужчина 23 лет, наблюдался в психиатрической сети на протяжении 11 месяцев с диагнозом шизотипическое расстройство. Однократно находился на амбулаторном лечении с последующим нерегулярным посещением врача-психиатра. Клиническая картина включала субдепрессивную симптоматику, тревожно-фобические расстройства, нарушения сна, а также аутопсихическую и аллопсихическую деперсонализацию. В качестве терапии принимал венлафаксин до 225 мг, ламотриджин до 200 мг, кветиапин до 25 мг. На фоне лечения отмечал неполную редукцию симптоматики, сохранялись тревожно-фобические переживания

и клиника ДП-ДР, назначенное лечение принимал нерегулярно. За 4 недели до госпитализации в психиатрическое отделение пациент стал отмечать снижение настроения, усиление тревоги, нарушился сон, проявления аутопсихической деперсонализации, которая ранее включала ощущения отчуждения мыслей, стали приобретать «насилованный» характер и сопровождалась чувством воздействия, исходящим от бытовой техники и смартфона пациента, окружающая обстановка стала восприниматься как «искусственная», «подстроенная». В проезжающих автомобилях белого цвета марки «Mercedes» видел преследователей. При просмотре видеоматериалов в социальных сетях отмечал «знаки», которые указывали на подробности личной жизни пациента, что воспринималось как доказательство слежки со стороны крупной IT-компании. Данные видеоматериалы пациент рассылал родственникам и знакомым, многократно обращался в полицию с жалобами на слежку. По инициативе родственников был госпитализирован в психиатрическое отделение Братского филиала ИОПНД с аффективно-бредовой симптоматикой. В качестве терапии пациент принимал оланзапин до 10 мг, лития карбонат до 900 мг. На промежуточном этапе госпитализации – на 23-й день – выраженность психотической симптоматики стала ниже, бредовая аргументация деперсонализационной симптоматики сохранялась, стала формироваться критика к своему состоянию, был собран более подробный субъективный анамнез, была использована Кембриджская шкала – 12 баллов. После редукции психотической симптоматики сохранялась тревожно-фобическая симптоматика, ДП-ДР – 7 баллов по Кембриджской шкале. Продолжительность госпитализации составила 49 дней.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проявления деперсонализации и дереализации у пациентов с манифестными формами шизофрении чаще обнаруживаются на доманифестном этапе и обычно сохраняются в структуре психоза, а также наблюдаются в межприступном периоде. Полученные нами данные соотносятся с результатами других исследователей [14].

По результатам исследования была выявлена ассоциация деперсонализации и дереализации с бредовыми расстройствами и психическими автоматизмами; подобные корреляции описывались другими отечественными авторами [15, 16] и обозначались как бредовая деперсонализация. Есть и иная точка зрения: так, А.К. Ануфриев рассматривал феномен деперсонализации как обязательно предшествующий в формировании бреда [17]. Однако в критериях деперсонализационного расстройства МКБ-10 исключается возможность отнесения к деперсонализации состояний, сопровождающихся «чувством сделанности», «насилованности».

Было выявлено, что по мере нарастания негативной симптоматики проявления деперсонализации и дереализации постепенно редуцируются. А.Б. Смулевич обо-

значает подобные состояния как дефектную деперсонализацию [18].

Среди лиц исследуемого контингента преобладали умеренные и выраженные формы деперсонализации, распространяющиеся на две либо на три сферы самосознания (аутопсихическая, соматопсихическая и аллопсихическая). В данном аспекте J. Parnas и соавт. подчёркивают, что проявления деперсонализации и дереализации более выражены при шизофрении в сравнении с биполярным аффективным расстройством [19]. В частности, G. Huber отмечал, что в рамках шизофренического процесса могут отмечаться любые проявления деперсонализации [20], однако полученные данные противоречат взглядам K. Haug, который отмечал, что в клинической картине психоза в рамках шизофренического процесса деперсонализация не встречается [21].

Выявленная связь деперсонализации с аффектом тревоги обнаруживалась многими авторами, однако подобную корреляцию чаще описывают в контексте аффективных и тревожно-фобических расстройств [22, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные демонстрируют, что деперсонализация и дереализация обнаруживаются на всех этапах шизофренического процесса и часто ассоциированы с параноидным синдромом. Очевидная проблема касается патогномичности деперсонализационно-дереализационного симптомокомплекса для спектра шизофрении. В связи с этим необходим ряд дополнительных исследований деперсонализации и дереализации, в том числе в структуре иных психических расстройств и у пациентов с длительными катмнезами. Это может позволить выявить наиболее специфические для расстройств шизофренического спектра проявления деперсонализации. Полученные данные могут быть полезны в аспекте ранней диагностики или возможной превенции манифестного приступа.

Конфликт интересов

Автор данной статьи сообщает об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пятницкий Н.Ю. «Дефектная» и «функциональная» деперсонализации в концепции К. Хауг. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2022; 24(1): 4-10. [Pyatnitskiy NYu. "Defective" and "functional" depersonalization in the concept of K. Haug. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2022; 24(1): 4-10. (In Russ.).]
2. Sar V, Alioğlu F, Akyuz G. Depersonalization and derealization in self-report and clinical interview: The spectrum of borderline personality disorder, dissociative disorders, and healthy controls. *J Trauma Dissociation*. 2017; 18(4): 490-506. doi: 10.1080/15299732.2016.1240737
3. Yang J, Millman LSM, David AS, Hunter ECM. The prevalence of depersonalization-derealization disorder: A systematic review.

- J Trauma Dissociation*. 2023; 24(1): 8-41. doi: 10.1080/15299732.2022.2079796
4. Michal M, Beutel ME, Grobe TG. Wie oft wird die Depersonalisations-Derealisationsstörung (ICD-10: F48.1) in der ambulanten Versorgung diagnostiziert? *Z Psychosom Med Psychother*. 2010; 56(1): 74-83. (In German). doi: 10.13109/zptm.2010.56.1.74
5. Michal M, Adler J, Wiltink J, Reiner I, Tschan R, Wölfling K, et al. A case series of 223 patients with depersonalization-derealization syndrome. *BMC Psychiatry*. 2016; 16: 203. doi: 10.1186/s12888-016-0908-4
6. Крылов В.И. Деперсонализационные расстройства (психопатологические особенности и систематика). *Трудный пациент*. 2019; 17(5): 43-49. [Krylov VI. Depersonalization disorders (psychopathologic features and systematization). *Difficult Patient*. 2019; 17(5): 43-49. (In Russ.).]
7. Sass L, Pienkos E, Nelson B, Medford N. Anomalous self-experience in depersonalization and schizophrenia: A comparative investigation. *Conscious Cogn*. 2013; 22(2): 430-441. doi: 10.1016/j.concog.2013.01.009
8. Feyaerts J, Sass L. Self-disorder in schizophrenia: A revised view (1. Comprehensive review-dualities of self- and world-experience). *Schizophr Bull*. 2024; 50(2): 460-471. doi: 10.1093/schbul/sbad169
9. Parnas J, Handest P, Jansson L, Saebye D. Anomalous subjective experience among first-admitted schizophrenia spectrum patients: Empirical investigation. *Psychopathology*. 2005; 38(5): 259-267. doi: 10.1159/000088442
10. Parnas J, Henriksen MG. Disordered self in the schizophrenia spectrum: A clinical and research perspective. *Harv Rev Psychiatry*. 2014; 22(5): 251-265. doi: 10.1097/HRP.000000000000040
11. Srivastava A, Selloni A, Bilgrami ZR, Sarac C, McGowan A, Cotter M, et al. Differential expression of anomalous self-experiences in spontaneous speech in clinical high-risk and early-course psychosis quantified by natural language processing. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2023; 8(10): 1005-1012. doi: 10.1016/j.bpsc.2023.06.007
12. Sierra M, Berrios GE. The Cambridge Depersonalisation Scale: A new instrument for the measurement of depersonalization. *Psychiatry Res*. 2000; 93(2): 153-164. doi: 10.1016/S0165-1781(00)00100-1
13. Лебедев С.В. Адаптация и психометрический анализ клинко-психопатологических методик самоотчета (опросников) на примере шкал деперсонализации. *Вестник Московского университета. Серия 14: Психология*. 2005; 4: 49-59. [Lebedev SV. Adaptation and psychometric analysis of clinical and psychopathological self-report methods (questionnaires) using the example of depersonalization scales. *Lomonosov Psychology Journal*. 2005; 4: 49-59. (In Russ.).]
14. Дьяконов А.Л. Синдром деперсонализации при расстройствах шизофренического спектра. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2020; 11(2): 364-371. [Dyakonov AL. Syndrome of depersonalization in disorders of schizophrenic spectrum. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology*. 2020; 11(2): 364-371. (In Russ.).] doi: 10.34883/PI.2020.11.2.013
15. Сергеев И.И., Басова А.Я. *Бредовая деперсонализация*. М.: Цифровичок; 2009. [Sergeev II, Basova AY, Sergeev II. *Delusional depersonalization*. Moscow: Tsifrovichok; 2009. (In Russ.).]
16. Басова А.Я. *Бредовая деперсонализация: варианты, динамика, коморбидность*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.;

2008. [Basova AY. *Delusional depersonalization: Variants, dynamics, comorbidity*: Abstract of the dissertation of Cand. Sc. (Med.). Moscow; 2008. (In Russ.)].

17. Ануфриев А.К. О психопатологии начальных проявлений бредаобразования. *Независимый психиатрический журнал*. 1992; 1-2: 14-24. [Anufriev AK. On the psychopathology of the initial manifestations of delusional development. *Independent Psychiatric Journal*. 1992; 1-2: 14-24. (In Russ.)].

18. Смулевич А.Б. *Лекции по психосоматике*. М.; 2014. [Smulevich AB. *Lectures on psychosomatics*. Moscow; 2014. (In Russ.)].

19. Parnas J, Handest P. Phenomenology of anomalous self-experience in early schizophrenia. *Compr Psychiatry*. 2003; 44(2): 121-134. doi: 10.1053/comp.2003.50017

20. Huber G. *Psychiatrie. Lehrbuch für Studium und Weiterbildung*. Schattauer; 2004: 66-69. (In German).

21. Haug K. Depersonalisation und Verwandte Erscheinungen. *Handbuch der Geisteskrankheiten. Ergänzungsband Teil 1*. Berlin Heidelberg GMBH: Springer Verlag; 1939: 134-204. (In German). doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-2-117-127

22. Нуллер Ю.Л., Михайленко И.И. *Аффективные психозы*. Л., 1988. [Nuller YuL, Mikhailenko I.I. *Affective psychoses*. Leningrad; 1988. (In Russ.)].

23. Крылов В.И. *Навязчивые состояния: тревожно-фобические и обсессивно-компульсивные расстройства*. Ростов-на-Дону; 2016. [Krylov VI. *Obsessions: Phobic anxiety and obsessive-compulsive disorders*. Rostov-on-Don; 2016. (In Russ.)].

Сведения об авторе

Лобков Сергей Александрович – ассистент кафедры психиатрии и медицинской психологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: litetcover@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-8650-721X>

Information about the author

Sergey A. Lobkov – Teaching Assistant at the Department of Psychiatry and Medical Psychology, Irkutsk State Medical University, e-mail: litetcover@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-8650-721X>

КАТАТОНИЯ И НЕЙРОКОГНИТИВНЫЙ ДЕФИЦИТ В КЛИНИЧЕСКОМ ПРОСТРАНСТВЕ РАССТРОЙСТВ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Игнатьева С.И.

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

Автор, ответственный за переписку:
Игнатьева Светлана Ильинична,
e-mail: ignateva.si96@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В настоящее время исследователи переходят к установлению взаимосвязи нейрокогнитивного дефицита с иными клиническими проявлениями эндогенных заболеваний и функциональными показателями приспособления пациента к жизни в обществе. Согласно некоторым данным, развитие когнитивных нарушений обнаруживает связь с выраженностью в клинической картине кататонических расстройств при различных заболеваниях, особенно наличие кататонической симптоматики определяет худшие показатели когнитивного функционирования в случае шизофрении. **Цель исследования.** Изучить клинико-психопатологические особенности кататонического синдрома в рамках расстройств шизофренического спектра, а также его связь с проявлениями нейрокогнитивного дефицита среди пациентов с эндогенными расстройствами.

Методы. Проведено проспективное, мультицентровое исследование группы пациентов ($n = 69$) с приступообразной шизофренией с первичными кататоническими симптомами в структуре приступов в период с сентября 2022 по март 2024 г., оценены психический статус, выраженность кататонической симптоматики по шкале Буша – Френсиса (Bush – Francis Catatonia Rating Scale), нейрокогнитивный профиль с использованием батареи валидизированных шкал (Монреальская когнитивная шкала, Шкала краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией, «Батарея лобной дисфункции»).

Результаты. Во всех изученных случаях был выявлен нейрокогнитивный дефицит. Отмечено, что в зависимости от наличия/отсутствия аффективной симптоматики страдают различные домены нейрокогнитивного профиля; так, у пациентов без выраженной аффективной симптоматики нарушены слухоречевая память, внимание, скорость обработки информации, моторные навыки. У пациентов с наличием отчётливых аффективных нарушений страдают скорость обработки информации, моторные навыки и проблемно-решающее поведение.

Заключение. По результатам обработки материала было выявлено, что наиболее выраженные нейрокогнитивные нарушения установлены при манифестации приступообразной параноидной шизофрении у пациентов мужского пола со сравнительно ранним началом заболевания и наличием кататонических расстройств гипокINETического круга. В дальнейшем планируется сравнение результатов с контрольной группой пациентов с эндогенными заболеваниями без кататонии в клинической картине.

Ключевые слова: кататония, нейрокогнитивный дефицит, приступообразная шизофрения, шизоаффективное расстройство

Статья поступила: 31.03.2024

Статья принята: 05.07.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

Для цитирования: Игнатьева С.И. Кататония и нейрокогнитивный дефицит в клиническом пространстве расстройств шизофренического спектра. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 153-159. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.17

CATATONIA AND NEUROCOGNITIVE DISORDER IN THE CONTEXT OF SCHIZOPHRENIA SPECTRUM DISORDERS

Ignateva S.I.

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

Corresponding author:

Svetlana I. Ignateva,
e-mail: ignateva.si96@gmail.com

ABSTRACT

Background. Currently, researchers are aiming to establish the relationship between neurocognitive disorder and other clinical manifestations of endogenous diseases and functional indicators of the patient's adaptation to social life. According to some data, the development of cognitive disorders is associated with the severity of catatonic disorders in the clinical picture of various diseases, in particular the presence of catatonic symptoms determines the worst indicators of cognitive functioning in the case of schizophrenia.

The aim. To study the clinical and psychopathological features of catatonic syndrome in connection with schizophrenia spectrum disorders, as well as its connection with neurocognitive disorder manifestations among patients with endogenous disorders.

Methods. From September 2022 to March 2024, we conducted a prospective, multicenter study of patients ($n = 69$) suffering from paroxysmal schizophrenia with primary catatonic symptoms in the structure of attacks. Mental status, the severity of catatonic symptoms using Bush – Francis Catatonia Rating Scale, neurocognitive profile using a number of validated scales (Montreal Cognitive Scale, Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, Frontal Assessment Battery) were assessed.

Results. Neurocognitive disorder was revealed in all cases studied. It has been noted that, depending on the presence/absence of affective symptoms, various domains of the neurocognitive profile are affected. Thus, in patients without severe affective symptoms, auditory and verbal memory, attention, processing speed, and motor skills are impaired. In patients with pronounced affective disorders, processing speed, motor skills, and problem-solving behavior are affected.

Conclusion. Based on the results of processing the material, it was revealed that the most pronounced neurocognitive disorders were found in case of the manifestation of paroxysmal paranoid schizophrenia in male patients with a relatively early onset of the disease and hypokinetic catatonic disorders. In the future, we are planning to compare these results with the results of control group of patients with endogenous diseases and without catatonia.

Key words: catatonia, neurocognitive disorder, paroxysmal schizophrenia, schizoaffective disorder

Received: 31.03.2024

Accepted: 05.07.2024

Published: 25.09.2024

For citation: Ignateva S.I. Catatonia and neurocognitive disorder in the context of schizophrenia spectrum disorders. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 153-159. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.17

ОБОСНОВАНИЕ

Кататонический синдром, на протяжении XX века квалифицируемый преимущественно как проявление ядерных форм шизофрении (Международная классификация болезней (МКБ) 9-го и 10-го пересмотров), включает широкий спектр психомоторных расстройств [1]. Достижения современной нейропсихиатрии изменили парадигму кататонии в направлении «транснозологической» концепции с указанием на значение дисфункции лобных и теменных долей мозга [2]. Современные клинико-диагностические систематики (в частности, «Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам» 5-го издания (DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition), проект МКБ-11) рассматривают кататонический симптомокомплекс не в качестве самостоятельной диагностической категории, но как уникальный независимый синдром или отдельную дименсию («психомоторные симптомы»), который может являться составной частью различных клинических форм. Так, в частности, в DSM-5 кататония, рассматриваемая как «вторичное состояние», относится к рубрикам «Кататония, связанная с психическими расстройствами» и «Кататония вследствие других медицинских состояний» и может быть диагностирована при наличии 3 из 12 психомоторных нарушений (ступор, каталепсия, восковая гибкость, мутизм, негативизм, застывание, манерность, стереотипии, возбуждение, гримасничанье, эхолалия, эхопраксия) [3–5]. В связи с этим оценка клинических проявлений кататонии в соотношении с нейрокогнитивными нарушениями при эндогенных психозах приобретает особую важность для клинического прогноза [6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установление клинико-психопатологических особенностей кататонических симптомов и нейрокогнитивных нарушений в течение приступообразной шизофрении с наличием выраженных аффективных расстройств в клинической картине и без таковых.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Изучались пациенты с приступообразной шизофренией с кататонической симптоматикой в клинической картине дебютного приступа ($n = 69$), проходившие стационарное лечение в общепсихиатрических отделениях № 12 и № 11 ОГБУЗ «Иркутский областной психоневрологический диспансер» и № 2 и № 6 ОГКУЗ «Иркутская областная клиническая психиатрическая больница № 1» в период с сентября 2022 по март 2024 г.

Все пациенты подписывали форму добровольного информированного соглашения на участие в данном исследовании. При этом соблюдались все требования Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ас-

социации. Исследование получило одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 2 от 17.04.2023).

Преобладали пациенты с наличием субкататонических проявлений (56 пациентов – 81 %), реже – с развёрнутым кататоническим синдромом (13 человек – 19 %). У 33 пациентов субкататоническая симптоматика проявлялась транзиторно.

Распределение обследуемых по полу было следующим: женщин – 45 (65 %), мужчин – 24 (35 %). Средний возраст пациентов составил $33,9 \pm 2,4$ года, средний возраст дебюта – $25,3 \pm 1,7$ года, средняя продолжительность заболевания – $8,5 \pm 1,1$ года. По количеству приступов распределение было следующим: 1 приступ – 14 (20 %) пациентов; от 2 до 5 приступов – 27 (39 %) пациентов; более 5 приступов – 28 (41 %) пациентов.

Пациенты были разделены на две клинические группы: 1) без выраженной аффективной симптоматики – 35 (50 %) человек с диагнозами F20.0, F20.1, F20.2 (из них 8 (12 %) с присутствием в анамнезе перинатальных повреждений центральной нервной системы (ЦНС)); 2) с наличием отчётливых аффективных нарушений – 34 (50 %) пациента с диагнозами F23.2, F25, F32.3, F33.3 (из них с депрессивным аффектом – 14 (20 %) пациентов, с маниакальным – 11 (16 %), со смешанным – 9 (14 %), с перинатальным повреждением ЦНС – 3 (5 %)).

Группы по возрасту дебюта: 1) до 20 лет – 26 (38 %) пациентов преимущественно с диагнозом F20; 2) 20–40 лет – 35 (51 %) человек по большей части с выраженными аффективными приступами; 3) старше 40 лет – 8 (11 %) пациентов без выраженной аффективной симптоматики (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1

АБСОЛЮТНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПО ВОЗРАСТУ ДЕБЮТА

TABLE 1

ABSOLUTE VALUES BY AGE OF DEBUT

Код по МКБ-10	До 20 лет	20–40 лет	Старше 40 лет
F20.0, F20.1, F20.2	18	12	5
F23.2, F25, F32.3, F33.3	8	23	3

Оценка кататонии проводилась с помощью шкалы Буша – Френсиса (BFCRS, Bush – Francis Catatonia Rating Scale) [7]. Для расчётов пункты шкалы BFCRS автором было предложено разделить на подкатегории: Симптомы замирания; Негативизм; Податливость; Стереотипность; Возбудимость; Вычурность; Вегетативная дисфункция. На основе инструментального и клинического анализа, в соответствии с данными литературы, были дифференцированы три подтипа кататонических симптомов: 1) гипокинетические; 2) гиперкинетические; 3) паракинетические [8, 9].

Для количественной оценки когнитивного статуса использовалась батарея валидизированных шкал: Монреальская когнитивная шкала (MoCA, Montreal Cognitive Assessment [10]); шкала краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией (BACS, Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) [11]; тест «Батарея лобной дисфункции» (FAB, Frontal Assessment Battery [12]). Субшкалы инструментария автором были сгруппированы в домены: Слухоречевая память; Рабочая память; Моторные навыки; Скорость обработки информации; Внимание; Мышление/Исполнительная функция и проблемно-решающее поведение.

Статистический анализ

При анализе статистических данных задействовались следующее программное обеспечение: Statistica v. 10 (StatSoft Inc., США). Использовались следующие статистические процедуры анализа эмпирических данных: описательная статистика (вспомогательные показатели при описании результатов других процедур – средняя и медиана); критерий Шапиро – Уилка (для оценки нормальности распределения и выбора методики межгруппового сравнения); t-тест Стьюдента (применялся к параметрам, имеющим нормальное распределение и представленным в метрической или в интервальной шкале); U-тест Манна – Уитни (для случаев, когда нормальное распределение не наблюдалось или шкала была ранговой) для сравнения количественных переменных; точный критерий Фишера для качественных параметров. Уровень статистической значимости принимался за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение выявленных в результате анализа подтипов кататонии было следующим:

1. Гипокинетический тип пациента – 60 %). Чаще встречался у пациентов женского пола (76,4 %). Симптомы включали притупленную реакцию на внешние раздражители, выраженный негативизм, мутизм, восковую гибкость, ступор или субступор. Спонтанная речь и двигательная активность были значительно снижены или отсутствовали. Преобладали такие подкатегории, как «Симптомы замирания» и «Негативизм».

2. Гиперкинетический тип установлен в 9 (13,0 %) случаях на развёрнутом этапе заболевания. Преобладающими были подкатегории «Стереотипии», «Возбудимость» и «Вычурность». Симптоматика включала повышенную психомоторную активность, наличие моторных и вербальных стереотипий, симптомы эхолалии и неустойчивый негативизм.

3. Паракинетический тип выявлялся у 18 (26,0 %) пациентов. Характерной особенностью было наличие дискинезий, которые проявлялись в виде преходящих, полиморфных и вычурных двигательных нарушений с совмещением симптомов гипер- и гипокинетического типов. Дебют болезни у значительной части пациентов с клиникой паракинетического и гиперкинетического типов был ранним (до 20 лет).

При сравнении подтипов кататонии и клинических групп было выявлено, что гипокинетический тип диагностировался преимущественно на начальном этапе заболевания как в первой (24 случаев – 57,0 %), так и во второй клинической группе (18 случаев – 43 %). Гиперкинетический и паракинетический типы преобладали в группе без выраженной аффективной симптоматики с диагнозами F20.2, F20.3 (18 пациентов – 26 %).

Во всех изученных случаях был выявлен нейрокогнитивный дефицит. Значительная часть пациентов продемонстрировали низкие баллы в заданиях с оценкой исполнительской функции (50 человек – 80,0 %), внимательности (58 человек – 93,3 %), рабочей памяти (46 человек – 73,3 %) (табл. 2, 3).

ТАБЛИЦА 2

ДОМЕНЫ НЕЙРОКОГНИТИВНОГО ПРОФИЛЯ ПО ГРУППАМ ИССЛЕДОВАНИЯ

TABLE 2

NEUROCOGNITIVE PROFILE DOMAINS BY STUDY GROUPS

Домены	1-я группа, n (%)	2-я группа, n (%)
Слухоречевая память	16 (47)	12 (46,1)
Рабочая память	24 (70,5)	20 (76,9)
Моторные навыки	8 (23,5)	4 (15,4)
Скорость обработки информации	16 (47)	14 (53,8)
Внимание	34 (100)	22 (84,6)
Мышление/Исполнительная функция и проблемно-решающее поведение	34 (100)	14 (53,8)

При сопоставлении когнитивных показателей пациентов различных возрастных групп между собой отмечено отсутствие специфичного для здоровых лиц значительного снижения показателей у лиц в возрасте старше 40 лет: разница между группами не достигает статистической значимости; при оценке моторных навыков и речевой беглости пациенты старшей возрастной группы даже опережают лиц младше 20 лет, однако имеются когнитивные нарушения в доменах «Внимание», «Рабочая память», «Скорость обработки информации». Пациенты с дебютом шизофрении и расстройств шизофренического спектра в возрасте старше 40 лет показывают более мягкий нейрокогнитивный дефицит в сравнении с примерами раннего начала заболевания (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов без выраженной аффективной симптоматики по сравнению с лицами, имеющими другие диагнозы, отклонения от нормы чаще определяются в до-

ТАБЛИЦА 3
УРОВЕНЬ НАРУШЕНИЙ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ
ТЕСТОВ ПО ДОМЕНАМ

Тесты	Лёгкие нарушения 0,50 < z < -0,20		Умеренные нарушения 0,80 < z < -0,50		Тяжёлые нарушения z < -0,80		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Слухоречевая память	6	5,6	12	11,2	45	42,0	63	58,8
Рабочая память	15	14,0	10	9,3	27	25,2	52	48,6
Моторные навыки	10	9,3	6	5,6	72	67,3	88	82,2
Скорость обработки информации	15	14,0	13	12,1	46	43,0	74	69,1
Внимание	8	7,5	8	7,5	74	69,1	90	84,1
Мышление/Исполнительная функция и проблемно-решающее поведение	5	4,7	5	4,7	17	15,9	27	25,2
Всего (n = 642)	59	9,2	54	8,4	281	43,8	394	61,4

TABLE 3
THE LEVEL OF DISORDERS WHEN PERFORMING VARIOUS
TESTS BY DOMAINS

ТАБЛИЦА 4
НОРМАТИВНЫЕ ДАННЫЕ ПО ДОМЕНАМ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА И ВОЗРАСТА

Пол	Домены																	
	Слухоречевая память			Рабочая память			Моторные навыки			Скорость обработки информации			Внимание			Мышление/ Исполнительная функция и проблемно- решающее поведение		
	М	СО	z	М	СО	z	М	СО	z	М	СО	z	М	СО	z	М	СО	z
20–29 лет																		
Муж.	49,55	7,10	0,53	21,18	2,57	0,45	74,7	8,8	0,54	58,4	9,46	0,17	61,95	8,06	0,66	18,45	1,82	0,48
Жен.	50,52	7,94	0,64	20,24	3,5	0,03	68,57	9,36	0,05	54,8	14,53	-0,11	65,71	6,09	0,97	17,67	1,93	0,18
Всего	50,04	7,53	0,58	21,0	3,04	0,23	71,56	9,08	0,28	56,55	12,05	0,03	63,87	7,05	0,82	18,05	1,87	0,33
30–39 лет																		
Муж.	48,67	7,10	0,43	22,14	3,35	0,54	71,43	12,15	0,28	56,48	14,4	0,02	61,24	10,73	0,60	19,1	1,67	0,74
Жен.	49,77	7,25	0,55	21,59	3,14	0,39	72,18	8,86	0,34	60,45	11,5	0,33	60,86	8,74	0,57	17,64	1,71	0,17
Всего	49,23	7,17	0,49	21,85	3,24	0,46	71,81	10,46	0,31	58,51	12,51	0,18	61,04	9,71	0,58	18,35	1,69	0,45
Старше 40 лет																		
Муж.	39,9	7,89	-0,57	19,56	4,11	-0,15	66,56	10,31	-0,11	55,49	13,96	-0,06	46,6	8,85	-0,6	17,02	2,76	-0,07
Жен.	43,35	6,82	-0,18	18,88	3,36	-0,34	64,32	12,0	-0,29	55,03	10,5	-0,09	49,49	8,63	-0,37	16,02	2,15	-0,46
Всего	41,67	17,38	-0,006	19,21	3,70	-0,004	65,43	11,14	-0,003	55,25	12,12	-0,001	48,09	8,63	-0,008	16,51	2,44	-0,004

Примечание. М – среднее значение; СО – стандартное отклонение; z – стандартизированный показатель.

менах «Слухоречевая память» (75 %), «Внимание» (82 %), «Скорость обработки информации» (85 %), «Моторные навыки» (84 %). У группы пациентов с наличием отчётливых аффективных нарушений в большей степени страдают следующие домены: Скорость обработки инфор-

мации (78 %); Моторные навыки (74 %); Проблемно-решающее поведение (63 %).

Показатели всех нейрокогнитивных тестов статистически значимо коррелировали между собой в основном на уровне «слабой» связи. «Умеренная» связь

ТАБЛИЦА 5
КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ РАЗЛИЧНЫМИ ДОМЕНАМИ

Домены	Рабочая память	Моторные навыки	Скорость обработки информации	Внимание	Мышление/Исполнительная функция и проблемно-решающее поведение
Слухоречевая память	0,30	0,23	0,29	0,36	0,33
Рабочая память	–	0,14*	0,20*	0,23***	0,29***
Моторные навыки	–	–	0,28	0,22***	0,29
Скорость обработки информации	–	–	–	0,31***	0,21***
Внимание	–	–	–	–	0,35***

Примечание. Различия статистически значимы при: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

TABLE 5
CORRELATIONS BETWEEN DIFFERENT DOMAINS

по Чеддоку наблюдалась в парах доменов «Слухоречевая память» с доменами «Рабочая память», «Внимание» и «Мышление/Исполнительная функция и проблемно-решающее поведение», также в парах «Скорость обработки информации»/«кодирование символов» и «Внимание»/«Мышление/Исполнительная функция и проблемно-решающее поведение» (табл. 5).

На основании вышеизложенного можно заключить, что у пациентов с эндогенными расстройствами выявляется нейрокогнитивный дефицит, который, однако, носит неравномерный характер. У большинства пациентов при оценке различных показателей он выявляется с разной интенсивностью, однако у части больных нарушение базовых когнитивных функций отсутствует. В большей степени выявленные расстройства касаются доменов «Моторные навыки», «Внимание» и «Мышление/Исполнительная функция и проблемно-решающее поведение».

Указанная тенденция, сохраняясь в целом для различных возрастных групп больных, обнаруживает определённые возрастные и гендерные особенности. Учитывая существенную корреляцию тяжести психопатологических нарушений с результатами когнитивного обследования у пациентов старшего возраста, можно предположить, что независимый (не связанный с наличием психопатологической симптоматики) характер дефицита у них ещё ниже.

Таким образом, полученные данные дают основание для подтверждения гипотезы о зависимости выраженности нейрокогнитивных нарушений от возраста дебюта заболевания: поздняя манифестация расстройств психотического уровня соотносится с более мягким нейрокогнитивным дефицитом, что может отражать меньшую психобиологическую уязвимость в отношении развития психоза.

Следует отметить, что исполнительная функция, внимание и скорость обработки информации являются одними из наиболее оцениваемых когнитивных областей, и полученные результаты, отражающие снижение этих показателей в обеих клинических группах, свидетельствуют в пользу теории синдрома лобных долей,

предложенной М.А. Taylor [13] в отношении связи кататонических симптомов и нейрокогнитивного дефицита.

Наиболее низкие значения когнитивного профиля показали пациенты первой клинической группы с симптомами кататонии гипокINETического типа (24 случая – 57 %). В целом была установлена связь таких клинических и демографических детерминант, как раннее начало заболевания, мужской пол, гипокINETический тип кататонии с наиболее низкими значениями когнитивных шкал (MoCA < 16 баллов; батарея лобной дисфункции < 12 баллов) и низкими показателями всех субшкал BACS, что согласуется с данными отечественной и зарубежной литературы [14, 15]. Требуется дальнейшее изучение данного вопроса, набор нозологически подобной контрольной группы без кататонии в клинической картине.

ВЫВОДЫ

Во всех изученных случаях приступообразной шизофрении установлена связь кататонических симптомов с явлениями нейрокогнитивного дефицита со значительными отклонениями в таких доменах когнитивного профиля, как «Исполнительная функция» и проблемно-решающее поведение», «Внимание» (преимущественно счётные задачи), «Абстрактное мышление», вне зависимости от наличия перинатальных повреждений ЦНС в периоде раннего развития. Отмечено, что в зависимости от наличия/отсутствия аффективной симптоматики различные домены нейрокогнитивного профиля показывают отклонение от нормы: так, у пациентов без выраженной аффективной симптоматики с диагнозами F20.0, F20.1 и F20.2 нарушения сосредоточены в доменах «Слухоречевая память», «Внимание», «Скорость обработки информации», «Моторные навыки». У пациентов с наличием отчётливых аффективных нарушений с диагнозами F23.2, F25, F32.3, F33.3 страдают скорость обработки информации, «Моторные навыки» и «Проблемно-решающее поведение». Наиболее выраженные нейрокогнитивные нарушения установлены при манифестации приступообразной параноидной шизофрении у пациентов

мужского пола со сравнительно ранним началом заболевания и наличием кататонических расстройств гипокINETического круга.

Конфликт интересов

Автор данной статьи сообщает об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Weder ND, Muralee S, Penland H, Tampi RR. Catatonia: A review. *Ann Clin Psychiatr.* 2008; 20: 97-107. doi: 10.1080/10401230802017092
2. Serrat F, Iglesias-González M, Sanagustin D, Etxandi M, de Pablo J, Cuevas-Esteban J. Catatonia and cognitive impairments: A systematic review. *Front Psychiatr.* 2022; 13: 877566. doi: 10.3389/fpsyt.2022.877566
3. Poyraz BÇ, Aksoy Poyraz C, Yassa A, Arian MK, Gündüz A, Kiziltan G. recurrent catatonia in Parkinson disease. *J Clin Psychopharmacol.* 2016; 36(1): 104-106. doi: 10.1097/jcp.0000000000000443
4. Benarous X, Raffin M, Ferrafiat V, Consoli A, Cohen D. Catatonia in children and adolescents: New perspectives. *Schizophrenia Res.* 2018; 200: 56-67. doi: 10.1016/j.schres.2017.07.028
5. Dhossche D. Catatonia in autism spectrum disorders: Diagnosis, therapy and clinical science. *J Autism Dev Disord.* 2019; 17(1): 24-35. doi: 10.17759/autdd.2019170104
6. Keefe RS, Harvey PD. Cognitive impairment in schizophrenia. *Handb Exp Pharmacol.* 2012; 213: 11-37. doi: 10.1007/978-3-642-25758-2_2
7. Конорева А.Е., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Кататония: патофизиология, диагностика и современные подходы к лечению. *Современная терапия психических расстройств.* 2019; 4: 2-10. [Konoreva AE, Tsukarzi EE, Mosolov SN. Catatonia: Pathophysiology, diagnosis and modern approaches to treatment. *Current Therapy of Mental Disorders.* 2019; 4: 2-10. (In Russ.). doi: 10.21265/PSYPH.2019.17.70.00
8. Борисова П.О. Нозологическая дилемма и клинический полиморфизм феномена кататонии. *Психиатрия.* 2020; 18(2): 61-70. [Borisova PO. Nosological dilemma and clinical polymorphism of the catatonia phenomenon. *Psikhiatriya.* 2020; 18(2): 61-70. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2020-18-2-61-70
9. Смуглевич А.Б., Ключник Т.П., Борисова П.О., Лобанова В.М., Воронова Е.И. Кататония (актуальные проблемы психопатологии и клинической систематики). *Психиатрия.* 2022;

20(1): 6-16. [Smulevich AB, Klyushnik TP, Borisova PO, Lobanova VM, Voronova EI. Catatonia (actual problems of psychopathology and clinical systematics). *Psikhiatriya.* 2022; 20(1): 6-16. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-1-6-16

10. Соловьева А.П., Горячев Д.В., Архипов В.В. Критерии оценки когнитивных нарушений в клинических исследованиях. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2018; 8(4): 218-230. [Solovyova AP, Goryachev DV, Arkhipov VV. Criteria for assessing cognitive impairment in clinical trials. *Bulletin of the Scientific Center for the Examination of Medical Products.* 2018; 8(4): 218-230. (In Russ.). doi: 10.30895/1991-2919-2018-8-4-218-230

11. Саркисян Г.Р., Гурович И.Я., Киф Р.С. Нормативные данные для российской популяции и стандартизация шкалы «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (BACS). *Социальная и клиническая психиатрия.* 2010; 20(3): 13-19. [Sarkisyan GR, Gurovich IYa, Kif RS. Normative data for the Russian population and standardization of the scale "Brief assessment of cognitive functions in patients with schizophrenia" (BACS). *Social and Clinical Psychiatry.* 2010; 20(3): 13-19. (In Russ.). doi: 10.3683/4513-3245-2010-1-33-49

12. Карякина М.В., Шмуклер А.Б. Кластерный анализ нейрокогнитивных нарушений при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2020; 1: 45-51. [Karyakina MV, Shmukler AB. Neurocognitive impairments in patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: Cluster analysis results. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology.* 2020; 1: 45-51. (In Russ.). doi: 10.31363/2313-7053-2020-1-45-51

13. Taylor MA. Catatonia: A review of a behavioral neurologic syndrome. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 1990; 3: 48-72.

14. Карякина М.В., Рычкова О.В., Шмуклер А.Б. Когнитивные нарушения при шизофрении в зарубежных исследованиях: нарушение отдельных функций или группа синдромов? *Современная зарубежная психология.* 2021; 10(2): 8-19. [Karyakina MV, Rychkova OV, Shmukler AB. Cognitive impairments in schizophrenia in foreign studies: Single function deficits or group of syndromes? *Journal of Modern Foreign Psychology.* 2021; 10(2): 8-19. (In Russ.). doi: 10.17759/jmfp.2021100201

15. Agnew-Blais JC, Buka SL, Fitzmaurice GM, Smoller JW, Goldstein JM, Seidman LJ. Early childhood IQ trajectories in individuals later developing schizophrenia and affective psychoses in the New England family studies. *Schizophr Bull.* 2015; 41(4): 817-823. doi: 10.1093/schbul/sbv027

Сведения об авторе

Игнатьева Светлана Ильинична – аспирант, ассистент кафедры психиатрии и медицинской психологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: ignateva.si96@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-2526-204X>

Information about the author

Svetlana I. Ignateva – Postgraduate, Teaching Assistant at the Department of Psychiatry and Medical Psychology, Irkutsk State Medical University, e-mail: ignateva.si96@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-2526-204X>

КОРРЕКЦИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ В ПРОЦЕССЕ ТРЕНИНГА РАЗВИТИЯ ОСОЗНАННОСТИ

Попова К.М.,
Кузьмин М.Ю.

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

Автор, ответственный за переписку:

Попова Кристина Максимовна,
e-mail: otto_kristina@bk.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. В статье рассмотрена проблема апробации очной версии программы снижения уровня выгорания «ОсНОВА» для медицинских работников.

Цель работы. Представление результатов программы сразу после её окончания и изучение устойчивости эффекта.

Материалы и методы. В рамках апробации программы было опрошено 49 врачей и медицинских сестёр. Использовались: Опросник выгорания Маслач; Опросник совладающего поведения Лазаруса и Фолкман; Тест депрессии Бека; Шкала воспринимаемого стресса; опросник SF-12; опросники для изучения осознанности.

Результаты. Установлено, что при реализации программы снижения уровня профессионального выгорания у медицинских работников, представленной в очном формате, происходит его статистически значимое снижение у тех испытуемых, у которых выгорание изначально было высоким. Это сопровождается ростом осознанности (прежде всего таких её компонентов, как Безоценочность, Наблюдение и Осознанность действий), продуктивных копинг-стратегий. У медицинских работников с относительно низким уровнем выгорания произошло улучшение ряда показателей, отражающих уровень последнего, а также повышение качества жизни. Достигнутый от программы эффект сохранялся по крайней мере в течение трёх месяцев после окончания её активной части.

Заключение. Программа «ОсНОВА» в очном формате может использоваться при профилактике профессионального выгорания медицинских работников. Планируется дополнительная работа по её совершенствованию.

Ключевые слова: профессиональное выгорание, медицинские работники, осознанность, копинг-стратегии, тренинг

Статья поступила: 30.03.2024

Статья принята: 30.07.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

Для цитирования: Попова К.М., Кузьмин М.Ю. Коррекция профессионального выгорания медицинских работников в процессе тренинга развития осознанности. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 160-172. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.18

CORRECTION OF PROFESSIONAL BURNOUT OF HEALTH WORKERS IN THE PROCESS OF MINDFULNESS-BASED TRAINING

Popova K.M.,
Kuzmin M.Yu.

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

Corresponding author:
Kristina M. Popova,
e-mail: otto_kristina@bk.ru

ABSTRACT

Background. The article reviews the problem of testing the in-person version of the burnout reduction program "OsNOVA" for health workers.

The aim of the work. To present the results of the program immediately after its completion and to study the sustainability of the effect.

Materials and methods. As part of the program testing, 49 doctors and nurses were interviewed. The following methods were used: Maslach Burnout Inventory; Lazarus and Folkman Inventory of Coping Strategies; Beck Depression Inventory; Perceived Stress Scale 10; Short Form 12 questionnaire; mindfulness questionnaires.

Results. It was found that when implementing a program to reduce the level of professional burnout in medical workers, held in-person, there is a statistically significant decrease in those subjects whose burnout was initially high. This is accompanied by an increase in mindfulness (primarily such components as Non-judgmentalism, Observation and Awareness of Actions), productive coping strategies. Health workers with a relatively low level of burnout had an improvement in a number of indicators reflecting the burnout level, as well as an increase in the quality of life. The effect achieved by the program persisted for at least three months after the end of its active part.

Conclusion. The "OsNOVA" program in an in-person format can be used to prevent professional burnout of health workers. Additional work is planned for its further improvement.

Key words: professional burnout, health workers, mindfulness, coping strategies, training

Received: 30.03.2024
Accepted: 30.07.2024
Published: 25.09.2024

For citation: Popova K.M., Kuzmin M.Yu. Correction of professional burnout of health workers in the process of mindfulness-based training. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 160-172. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.18

Проблема профессионального выгорания медицинских работников и его профилактика являются одними из центральных при проектировании мер психологической поддержки в медицинских учреждениях. Зачастую выгорание может оказывать влияние на решения медицинских работников [1], что в конечном счёте сказывается на эффективности их деятельности. О распространённости выгорания можно судить по различным данным, где его уровень достигает до 40,8 % у анестезиологов, акушеров-гинекологов и хирургов [2].

Среди основных факторов, способствующих или препятствующих выгоранию, называются как социодемографические (возраст, этническая принадлежность, пол, уровень дохода, семейный статус и др.), так и психосоциальные (конфликтность, уровень стресса, удовлетворённость трудом и др.) [3, 4], в т. ч. адаптивный резерв [5], употребление психоактивных веществ и стиль жизни [6], переживание гигиены сна [7] и продуктивные стратегии совладающего поведения [8]. Особое внимание уделяется осознанности. Концепция снижения стресса на её основе (MBSR, Mindfulness-Based Stress Reduction) была разработана в 1970-х годах Дж. Кабат-Зинном [9]. Согласно многочисленным исследованиям [10–12], развитие осознанности в целом способствует снижению уровня выгорания. Результаты наших исследований [8, 13] показали, что осознанность и связанные с ней копинг-стратегии могут быть развиты. Существуют программы развития этого качества на основе тренингов mindfulness [10, 14], однако они доступны не всем медицинским работникам (в т. ч. и вследствие проблем лицензирования программы). Кроме того, сохраняется проблема приверженности программам снижения уровня выгорания [15]. Осознанность в этой связи выгодно отличается тем, что для её развития не требуются многочасовые занятия, равно как и комплексы, занимающие несколько недель.

В рамках научной темы 0416-2020-009 «Профилактика, раннее выявление, коррекция и реабилитация социально обусловленных неврологических и психосоматических расстройств» и её этапа «Раннее обнаружение и коррекция психосоматических расстройств на фоне профессионального выгорания медицинских работников с их последующей реабилитацией» нами проводилась разработка программы профилактики синдрома профессионального выгорания медицинских работников [8, 13]. В результате с опорой в т. ч. на отечественные [16] и зарубежные [9] исследования была разработана очная программа снижения профессионального выгорания «ОсНОВА («Ос» – осознанность, «Н» – наслаждение, «О» – Оптимизм, «В» – Виденье, «А» – Активность), рассчитанная на 7 недель работы, каждая из которых посвящена развитию определённого навыка: осознанности, умения концентрироваться на позитиве (наслаждение), развитию оптимизма, целеполаганию (виденье), собственной активности, а также интеграции полученных навыков. Каждое занятие состояло из следующих этапов: приветствие, постановка задач сессии (5 мин), информационный блок (10–20 мин), цикл упражнений для практического знакомства с материалами информационного блока (20–40 мин в зависимости от выбо-

ра участника), подведение итогов и домашнее задание (10 мин). Таким образом, среднее время сессии занимало 40–75 минут в зависимости от пожеланий участников. Сама очная программа была рассчитана на 7 недель еженедельной работы.

ЦЕЛЬ ДАННОЙ СТАТЬИ

Представление результатов программы сразу после её окончания и изучение устойчивости эффекта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в период с января 2021 г. по июнь 2023 г. на базе различных медицинских учреждений г. Иркутска и Иркутской области. К участию в исследовании был приглашён 181 человек.

Критерии включения в данное исследование: полностью заполненные анкеты и результаты гормональных обследований; возраст старше 18 лет. Всем участникам был вручён документ о целях и процедурах исследования. Они дали письменное информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в редакции 2013 г. и было рассмотрено и одобрено Этической комиссией ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол № 2 от 04.03.2021).

Часть из приглашённых медицинских работников были исключены из данного исследования, поскольку не заполнили опросники полностью и/или не прошли гормональные обследования ($n = 85$). В результате было опрошено 96 врачей и медицинских сестёр различных клиник, как специализирующихся в акушерстве и гинекологии (ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр имени Малиновского М.С.», ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»), так и не специализирующихся (ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 8», ОГАУЗ «Медсанчасть ИАПО»). Им было предложено пройти анкетирование, психодиагностические методики, а также оставить свои контактные данные, если они заинтересованы принять участие в адаптации программы профилактики профессионального выгорания среди медицинских работников.

После подготовки соответствующей программы медицинским работникам, согласившимся принять участие в адаптации программы, были высланы приглашения. Приоритет отдавался медицинским работникам с высоким уровнем выгорания. Таким образом, была набрана группа из 29 медицинских работников. 20 медицинских работников, не принявших участие в адаптации программы, однако, согласились повторно пройти психодиагностические методики, выступив таким образом контрольной группой.

Профессиональное выгорание изучалось по Опроснику выгорания Маслач (MBI, Maslach Burnout Inventory;

Maslach C., Jackson S.E., 1986, адаптация Н.Е. Водопьяновой, 2001) [17]. Для уточнения факторов, препятствующих развитию выгорания, работникам образовательных организаций предлагалось заполнить опросник «Способы совладающего поведения» (Ways of Coping Questionnaire; Lazarus R.S., Folkman S., 1986, адаптация Т.Л. Крюковой и соавт., 2004) [18], Опросник депрессии Бека (BDI, Beck Depression Inventory; Beck A.T., 1961, адаптация Н.В. Тарабрина, 1992) и Шкалу воспринимаемого стресса (PSS-10, The Perceived Stress Scale 10; Cohen S., Kamarck T., Mermelstein R.A., 1983, адаптация В.А. Абабкова и соавт., 2016) [19], а также Краткую форму качества жизни 12 (SF-12, Short Form 12; Ware J.E., Kosinski M., Keller S.A., 1996, адаптация С. Hoffmann и соавт., 2005) [20]. Осознанность изучалась при помощи Пятифакторного опросника осознанности (FFMQ, Five Facet Mindfulness Questionnaire; Baer R.A., 2006) и Опросника внимательности и осознанности (MAAS, Mindful Attention Awareness Scale; Brown K.W., Ryan R.M., 2003, адаптация А.М. Голубев и соавт., 2018) [21]. Подробное описание методик приводится в нашем предыдущем исследовании [8].

Для обработки полученных данных использовались t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых переменных, поскольку использовались валидированные методики, а полученные данные имеют нормальное распределение (критерий Шапиро – Уилка). Все расчёты проводились в программе IBM SPSS 26.0 (IBM Corp., США). Менеджмент данных проводился с использованием системы REDcap [22].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Социодемографические данные по выборке, а также общий план исследования представлены на рисунке 1

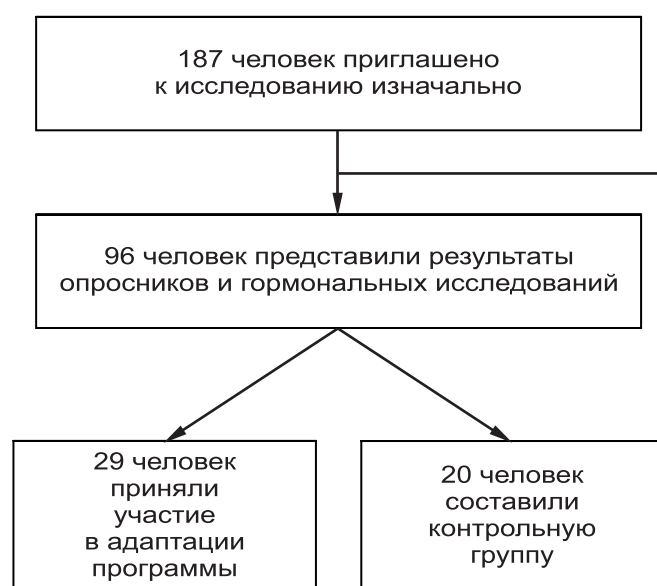


РИС. 1.
Общий план исследования

и в таблице 1. В целом можно сделать вывод, что в исследовании участвовали в основном женщины среднего возраста со стажем работы 6–20 лет, замужем, религиозные.

Прежде всего мы проанализировали то, как различаются уровни выгорания медицинских работников, принявших очное участие в тренинге, по сравнению с теми, кто не принял в нём участия.

Как следует из таблицы 2, ключевой особенностью медицинских работников, которые приняли участие в тренинге (экспериментальная группа), является высокий по сравнению с прочими медицинскими работниками (контрольная группа) уровень профессионального выгорания. Он затрагивает все шкалы методики MBI, что логично, поскольку 68,97 % членов экспериментальной группы демонстрируют выгорание, а в контрольной группе таковых только 40 %.

Медицинские работники экспериментальной группы отличаются более высокой выраженностью непродуктивных копингов (Дистанцирование, Бегство-Избегание), и более низкой – продуктивных (Поиск социальной поддержки, Планирование решения проблем). У них ниже показатели осознанности (особенно аспектов Осознанность действий и Безоценочность), выше уровень стресса и депрессии, ниже – уровень качества жизни.

На втором этапе мы проанализировали динамику показателей выгорания, копинг-стратегий и осознанности медицинских работников, принявших участие в апробации программы «ОсНОВА». При этом мы анализировали результаты как сразу после завершения программы, так и спустя 1 и 3 месяца (табл. 3).

Прежде всего проанализируем динамику медицинских работников, принявших участие в программе: как тех, у кого изначально был высокий уровень выгорания, так и тех, кто отличался низким уровнем.

FIG. 1.
General outline of the study

ТАБЛИЦА 1
СОЦИОДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРКИ
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

TABLE 1
SOCIO-DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF THE HEALTH
WORKERS SAMPLE

Показатели		Проходили тренинг (n = 29)			Не проходили тренинг (n = 20)		
		Всего (n = 29)	Выгорание (n = 20)	Нет выгорания (n = 9)	Всего (n = 20)	Выгорание (n = 8)	Нет выгорания (n = 12)
Средний возраст (лет), M ± SD		40,87 ± 11,51	39,81 ± 11,6	42,15 ± 10,28	41,77 ± 7,24	42,85 ± 6,75	41,30 ± 7,4
Пол, n (%)	мужчины	2 (6,9 %)	1 (5 %)	1 (11,11 %)	1 (5 %)	0 (0,00 %)	1 (8,33 %)
	женщины	27 (93,1 %)	19 (95 %)	8 (88,89 %)	19 (95 %)	8 (100 %)	11 (91,67 %)
Этническая принадлежность, n (%)	европеоидная	27 (93,1 %)	19 (95 %)	8 (88,89 %)	18 (90 %)	7 (87,5 %)	11 (91,67 %)
	монголоидная	2 (6,9 %)	1 (5 %)	1 (11,11 %)	2 (10 %)	1 (12,5 %)	1 (8,33 %)
Стаж работы, n (%)	меньше 1 года	3 (10,34 %)	2 (10 %)	1 (11,11 %)	1 (5 %)	1 (12,5 %)	0 (0 %)
	1–5 лет	4 (13,79 %)	4 (20 %)	0 (0,00 %)	4 (20 %)	3 (37,5 %)	1 (8,33 %)
	6–10 лет	8 (27,59 %)	6 (30 %)	2 (22,22 %)	6 (30 %)	2 (25 %)	4 (33,33 %)
	11–20 лет	7 (24,14 %)	3 (15 %)	4 (44,44 %)	5 (25 %)	1 (12,5 %)	4 (33,33 %)
	21–30 лет	7 (24,14 %)	5 (25 %)	2 (22,22 %)	4 (20 %)	1 (12,5 %)	3 (25 %)
	31–40 лет	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
	больше 40 лет	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Семейный статус, n (%)	холост, незамужем	3 (10,34 %)	2 (10,00 %)	1 (11,11 %)	2 (10 %)	1 (12,5 %)	1 (8,33 %)
	гражданский брак с партнёром	1 (3,45 %)	1 (5 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	раздельное проживание с партнёром	1 (3,45 %)	1 (5 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	замужем/женат	20 (68,97 %)	12 (60 %)	8 (88,89 %)	16 (80 %)	5 (62,5 %)	11 (91,67 %)
	в разводе	4 (13,79 %)	4 (20 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
	не указано	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (10 %)	2 (25 %)	0 (0,00 %)
Религиозность, n (%)	предпочитаю не отвечать	4 (13,79 %)	3 (15 %)	1 (11,11 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
	не религиозен	9 (31,03 %)	8 (40 %)	1 (11,11 %)	8 (40 %)	6 (75 %)	2 (16,67 %)
	религиозен	16 (55,17 %)	9 (45 %)	7 (77,78 %)	12 (60,00 %)	2 (25 %)	10 (83,33 %)
Профессиональная принадлежность, n (%)	врачи	19 (65,52 %)	13 (65 %)	6 (66,67 %)	10 (50 %)	5 (62,5 %)	5 (41,67 %)
	медицинские сестры	10 (34,48 %)	7 (35 %)	3 (33,33 %)	10 (50 %)	3 (37,5 %)	7 (58,33 %)

Мы обнаружили статистически значимое снижение признаков выгорания (снижение шкал Эмоциональное истощение и Деперсонализация, рост шкалы Редукция профессионализма (является «обратной» в методике Маслач) у медицинских работников с изначально высоким уровнем выгорания). Кроме того, у них снизились выраженность депрессивных симптомов, показатели стресса и вырос уровень качества жизни.

У врачей и медсестёр с низким уровнем выгорания статистически значимого изменения показателей выгорания не произошло. Однако при этом у них также снизился уровень воспринимаемого стресса и повысился уровень качества жизни.

В ходе тренинга у медицинских работников с высоким уровнем выгорания снизилась выраженность ряда копингов – Самоконтроль, Бегство-Избегание; у меди-

ТАБЛИЦА 2
ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

TABLE 2
PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS
OF THE EXPERIMENTAL AND CONTROL GROUPS

Показатели	Экспериментальная группа (n = 29), M ± SD	Контрольная группа (n = 20), M ± SD	t
Наблюдение	26,26 ± 3,71	22,47 ± 5,21	3,19**
Описание	29,39 ± 3,96	31,65 ± 5,19	2,85**
Осознанность действий	23,47 ± 4,85	30,09 ± 5,08	5,67**
Безоценочность	24,61 ± 4,85	27,11 ± 4,63	2,61**
Нереагирование	20,07 ± 4,16	21,31 ± 4,26	1,78
Перенапряжение	21,41 ± 3,88	15,02 ± 4,27	-5,59**
Противодействие стрессу	11,23 ± 2,66	8,77 ± 2,71	-3,28**
Воспринимаемый стресс	32,74 ± 5,88	23,63 ± 5,61	-8,50**
SF-12	69,04 ± 8,61 %	76,50 ± 11,95 %	2,43*
BDI	12,24 ± 5,87	7,81 ± 6,51	5,31**
MAAS	56,59 ± 8,15	66,57 ± 8,87	3,22**
Эмоциональное истощение	35,67 ± 6,63	27,78 ± 8,20	-3,35**
Деперсонализация	17,20 ± 5,90	12,16 ± 4,88	-4,12**
Редукция профессиональных достижений	35,36 ± 6,98	37,84 ± 5,66	2,26*
Конфронтационный копинг	8,80 ± 2,56	7,42 ± 2,87	-1,08
Бегство-избегание	15,19 ± 3,63	10,23 ± 3,94	4,48**
Принятие ответственности	7,78 ± 2,29	7,21 ± 2,39	0,68
Поиск социальной поддержки	12,80 ± 2,81	10,87 ± 2,99	2,43
Положительная переоценка	12,17 ± 3,97	13,48 ± 3,43	1,77
Дистанцирование	9,82 ± 3,09	8,19 ± 2,95	-2,53*
Планирование решения проблемы	11,77 ± 3,71	13,11 ± 3,31	2,45*
Самоконтроль	13,82 ± 3,64	13,12 ± 3,60	0,54

Примечание. * – различия статистически значимы при уровне 0,05; ** – различия статистически значимы при уровне 0,01.

цинских работников без выгорания копинги не помещались.

Наибольшие изменения произошли в том, что касается осознанности: она выросла у медицинских работников с выраженным выгоранием (особенно в аспектах Описание, Осознанность действий и Безоценочность). У медицинских работников без выгорания повысились Безоценочность и Нереагирование.

Спустя 1 месяц мы не обнаружили статистически значимого изменения как показателей выгорания, стресса, так и копинг-стратегий и уровня осознанности. Однако срез спустя 3 месяца выявил статистически значимые изменения. Оказалось, что в группе медицинских работников с изначально высоким уровнем выгорания показатель Эмоциональное истощение статистически значимо увеличился, однако не достиг того уровня,

который был изначально. Изменения также коснулись Осознанности: спустя 3 месяца она снизилась у медицинских работников с высоким уровнем выгорания; при этом выросли показатели Перенапряжение и Противодействие стрессу.

Вместе с тем спустя 3 месяца эффект от программы противодействия стрессу сохранялся.

При этом, анализируя результаты медицинских работников из контрольной группы (табл. 4), мы не обнаружили какой-либо положительной динамики выгорания. Наоборот: оно выросло в аспекте эмоционального истощения; при этом выросла и выраженность непродуктивных копинг-стратегий – Конфронтация и Бегство-Избегание. Снизился уровень качества жизни. Наконец, никаких изменений в уровне осознанности в контрольной группе не зафиксировано.

ТАБЛИЦА 3
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГРУППЫ

TABLE 3
DYNAMICS OF INDICATORS OF THE EXPERIMENTAL GROUP

Показатели		Констатирующий этап, M ± SD	Контрольный этап, M ± SD	t	Результаты спустя 1 мес., M ± SD	t	Результаты спустя 3 мес., M ± SD	t
Эмоциональное истощение	Выгорание (n = 20)	41,47 ± 8,75	32,78 ± 8,91	6,62**	32,28 ± 8,89	0,33	34,41 ± 8,99	-2,359*
	Нет выгорания (n = 9)	23,43 ± 2,50	23,00 ± 4,63	-0,235	22,5 ± 4,76	0,524	23,60 ± 4,65	-1,21
	В целом (n = 29)	35,67 ± 6,63	27,81 ± 8,18	4,892**	27,31 ± 8,33	0,568	28,91 ± 8,20	-1,568
Деперсонализация	Выгорание (n = 20)	20,82 ± 6,60	17,83 ± 6,61	3,047**	17,43 ± 6,64	0,42	18,27 ± 6,51	-1,106
	Нет выгорания (n = 9)	10,71 ± 3,62	9,24 ± 3,52	1,496	9,64 ± 3,42	-0,331	10,14 ± 3,52	-0,388
	В целом (n = 29)	17,20 ± 5,90	15,12 ± 4,87	2,840**	14,82 ± 4,97	0,409	15,12 ± 4,94	-0,466
Редукция профессиональных достижений	Выгорание (n = 20)	35,64 ± 9,51	39,19 ± 11,88	-3,846**	38,99 ± 11,76	0,322	39,81 ± 11,88	-0,679
	Нет выгорания (n = 9)	41,24 ± 2,00	42,62 ± 2,94	-1,552	42,72 ± 3,04	0,065	42,32 ± 3,04	0,096
	В целом (n = 29)	35,36 ± 6,98	37,90 ± 5,67	-3,048**	38,3 ± 5,77	0,101	38,90 ± 5,59	-0,187
Конфронтационный копинг	Выгорание (n = 20)	9,32 ± 2,63	8,30 ± 1,89	1,414	8,2 ± 2,02	0,05	7,60 ± 1,86	0,85
	Нет выгорания (n = 9)	7,48 ± 2,60	8,14 ± 1,96	-1,26	8,26 ± 2,04	-0,122	7,54 ± 1,94	1,136
	В целом (n = 29)	8,80 ± 2,56	7,49 ± 2,90	-1,537	7,09 ± 2,93	0,263	7,49 ± 2,80	-0,22
Дистанцирование	Выгорание (n = 20)	10,49 ± 3,25	9,00 ± 4,44	1,399	8,9 ± 4,39	0,09	9,50 ± 4,54	-1,061
	Нет выгорания (n = 9)	8,10 ± 2,93	7,38 ± 1,75	0,911	6,98 ± 1,78	0,211	7,88 ± 1,67	-1,225
	В целом (n = 29)	9,82 ± 3,09	8,15 ± 2,91	1,453	7,95 ± 2,89	0,139	8,15 ± 2,99	-0,168
Самоконтроль	Выгорание (n = 20)	14,25 ± 4,13	12,44 ± 4,55	2,477*	12,94 ± 4,60	-0,266	12,14 ± 4,62	0,28
	Нет выгорания (n = 9)	13,05 ± 3,04	14,24 ± 3,00	-1,692	14,01 ± 3,03	0,118	13,44 ± 2,92	0,104
	В целом (n = 29)	13,82 ± 3,64	13,21 ± 3,57	-0,855	12,81 ± 3,45	-0,317	13,51 ± 3,54	-0,331
Поиск социальной поддержки	Выгорание (n = 20)	12,82 ± 2,15	11,47 ± 2,18	0,974	11,81 ± 2,26	-0,353	12,17 ± 2,15	-0,396
	Нет выгорания (n = 9)	12,19 ± 4,09	12,38 ± 4,08	-0,74	12,07 ± 4,01	0,296	12,48 ± 4,06	-0,139
	В целом (n = 29)	12,80 ± 2,81	12,84 ± 2,95	0,069	12,54 ± 3	0,458	13,24 ± 3,05	-0,915

TABLE 3 (continued)

ТАБЛИЦА 3 (продолжение)

Принятие ответственности	Выгорание (n = 20)	7,47 ± 2,19	6,16 ± 3,09	1,643	5,76 ± 3,09	0,469	6,06 ± 3,16	0,44
	Нет выгорания (n = 9)	7,57 ± 2,20	7,52 ± 2,09	-0,003	7,12 ± 2,22	0,393	6,72 ± 2,14	0,35
	В целом (n = 29)	7,78 ± 2,29	7,13 ± 2,34	0,312	7,03 ± 2,44	0,045	6,23 ± 2,29	0,331
Бегство-избегание	Выгорание (n = 20)	17,69 ± 3,72	14,61 ± 6,44	3,822**	14,48 ± 6,44	0,099	13,71 ± 6,46	0,342
	Нет выгорания (n = 9)	9,62 ± 3,75	9,95 ± 3,17	-0,27	10,21 ± 3,27	-0,394	10,25 ± 3,27	-0,005
	В целом (n = 29)	15,19 ± 3,63	12,85 ± 3,97	2,763**	13,17 ± 3,90	0,265	13,45 ± 3,94	-0,079
Планирование решения проблемы	Выгорание (n = 20)	10,45 ± 4,47	11,13 ± 5,42	-1,47	10,76 ± 5,50	0,295	10,53 ± 5,34	0,024
	Нет выгорания (n = 9)	14,05 ± 2,11	13,67 ± 1,98	1,71	13,21 ± 1,88	0,236	13,67 ± 1,93	-0,065
	В целом (n = 29)	11,77 ± 3,71	13,07 ± 3,28	-1,621	13,01 ± 3,31	0,002	12,97 ± 3,20	0,031
Положительная переоценка	Выгорание (n = 20)	12,43 ± 4,28	13,65 ± 4,27	-1,656	13,35 ± 4,35	0,144	13,15 ± 4,29	0,015
	Нет выгорания (n = 29)	11,05 ± 3,38	12,90 ± 2,28	-1,892	12,7 ± 2,36	0,133	13,40 ± 2,36	-0,519
	В целом (n = 29)	12,17 ± 3,97	13,56 ± 3,38	-1,759	12,96 ± 3,43	0,248	13,66 ± 3,31	-0,277
SF-12	Выгорание (n = 20)	64,07 ± 10,63 %	73,93 ± 14,10 %	-5,488**	74,26 ± 14,03 %	-0,298	72,23 ± 14,15 %	1,984
	Нет выгорания (n = 9)	80,79 ± 4,88 %	85,74 ± 2,09 %	-2,983**	85,96 ± 2,09 %	0,164	85,44 ± 2,12 %	0,135
	В целом (n = 29)	69,04 ± 8,61 %	76,50 ± 11,95 %	-5,202**	76,68 ± 11,85 %	0,108	75,50 ± 11,91 %	1,151
BDI	Выгорание (n = 20)	16,83 ± 7,99	9,37 ± 11,44	6,371**	9,01 ± 11,34	0,146	10,67 ± 11,34	1,125
	Нет выгорания (n = 9)	2,86 ± 1,42	2,00 ± 0,89	0,569	1,6 ± 0,97	0,147	2,80 ± 0,82	1,176
	В целом (n = 29)	12,24 ± 5,87	7,81 ± 6,51	3,716**	7,42 ± 6,56	0,118	8,71 ± 6,58	1,075
Описание	Выгорание (n = 20)	26,70 ± 4,52	28,57 ± 6,36	-2,192*	28,07 ± 6,49	0,162	29,17 ± 6,29	1,205
	Нет выгорания (n = 9)	34,52 ± 2,89	34,00 ± 2,24	0,122	33,5 ± 2,19	0,179	34,00 ± 2,32	0,136
	В целом (n = 29)	29,39 ± 3,96	31,64 ± 5,21	-2,155*	31,44 ± 5,26	0,062	31,01 ± 5,31	1,091
Безоценочность	Выгорание (n = 20)	22,68 ± 4,18	25,27 ± 10,06	-4,424**	24,91 ± 10,01	0,267	24,37 ± 10,08	0,253
	Нет выгорания (n = 9)	29,76 ± 6,50	36,76 ± 3,16	-5,774**	36,96 ± 3,24	-0,255	35,96 ± 3,09	0,284
	В целом (n = 29)	24,61 ± 4,85	27,13 ± 4,61	-2,768**	27,89 ± 4,56	1,044	27,13 ± 4,51	0,615

ТАБЛИЦА 3 (продолжение)

Нереагирование	Выгорание (n = 20)	19,26 ± 4,08	20,64 ± 5,65	-1,877	20,74 ± 5,80	-0,044	20,15 ± 5,58	-0,015
	Нет выгорания (n = 9)	21,86 ± 4,74	24,76 ± 4,12	-2,918**	24,21 ± 4,07	0,317	23,36 ± 4,12	1,174
	В целом (n = 29)	20,07 ± 4,16	21,30 ± 4,26	-1,836	21,8 ± 4,24	-0,246	20,60 ± 4,23	1,389
Осознанность действий	Выгорание (n = 20)	20,24 ± 4,62	23,05 ± 7,63	-2,843**	23,45 ± 7,61	-0,088	22,75 ± 7,73	0,788
	Нет выгорания (n = 9)	30,14 ± 5,76	31,71 ± 2,59	-1,22	31,41 ± 2,47	0,111	32,31 ± 2,66	1,182
	В целом (n = 29)	23,47 ± 4,85	26,15 ± 5,12	-3,347**	26,45 ± 5,05	-0,099	26,85 ± 5,04	-0,096
Наблюдение	Выгорание (n = 20)	26,05 ± 3,56	24,55 ± 5,49	-1,598	24,67 ± 5,37	-0,067	23,35 ± 5,49	-1,496
	Нет выгорания (n = 9)	26,10 ± 4,40	27,62 ± 8,07	-0,617	27,32 ± 7,97	0,15	28,41 ± 8,07	1,107
	В целом (n = 29)	26,26 ± 3,71	25,39 ± 5,24	-0,999	25,66 ± 5,12	-0,217	24,59 ± 5,14	1,16
MAAS	Выгорание (n = 20)	52,93 ± 9,77	57,61 ± 10,15	-4,245**	57,11 ± 10,00	0,154	55,08 ± 10,25	2,168*
	Нет выгорания (n = 9)	65,86 ± 7,76	67,48 ± 10,11	-1,702	68,09 ± 10,04	0,114	68,28 ± 10,06	0,071
	В целом (n = 29)	56,59 ± 8,151	63,57 ± 8,87	-5,071**	63,87 ± 8,67	0,133	62,17 ± 8,87	1,219
Перенапряжение	Выгорание (n = 20)	24,92 ± 4,74	20,64 ± 6,77	3,349**	20,41 ± 6,62	0,063	23,24 ± 6,72	3,020**
	Нет выгорания (n = 9)	14,10 ± 2,19	11,86 ± 3,04	2,682**	12,32 ± 3,04	0,186	11,56 ± 2,99	1,072
	В целом (n = 29)	21,41 ± 3,88	16,93 ± 4,30	4,882**	17,43 ± 4,25	-0,103	17,73 ± 4,38	-0,092
Противодействие стрессу	Выгорание (n = 20)	12,68 ± 3,21	10,10 ± 3,61	2,392*	9,5 ± 3,69	0,301	11,40 ± 3,56	2,758**
	Нет выгорания (n = 9)	7,67 ± 1,59	7,62 ± 1,12	-0,079	7,88 ± 1,10	-0,121	7,72 ± 1,22	-0,15
	В целом (n = 29)	11,23 ± 2,66	8,72 ± 2,68	2,941**	8,82 ± 2,58	-0,071	10,08 ± 2,68	-1,714
Восприимчивый стресс	Выгорание (n = 20)	37,60 ± 7,28	30,74 ± 9,94	4,195**	31,24 ± 9,82	-0,7228	33,94 ± 9,99	-2,766**
	Нет выгорания (n = 9)	21,76 ± 3,28	19,48 ± 3,57	2,316*	19,81 ± 3,67	0,217	18,88 ± 3,59	1,06
	В целом (n = 29)	32,74 ± 5,88	25,64 ± 5,62	4,425**	26,24 ± 5,60	-1,118	27,94 ± 5,52	-1,304

Примечание. * – различия статистически значимы при уровне 0,05; ** – различия статистически значимы при уровне 0,01.

ТАБЛИЦА 4
ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

TABLE 4
PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS
OF THE EXPERIMENTAL AND CONTROL GROUPS

Показатели	Контрольная группа (n = 20), M ± SD	Контрольная группа спустя 3 мес. (n = 20), M ± SD	t
Наблюдение	22,47 ± 5,21	22,98 ± 5,22	-0,145
Описание	31,65 ± 5,19	31,02 ± 5,18	0,154
Осознанность действий	30,09 ± 5,08	29,41 ± 5,09	1,129
Безоценочность	27,11 ± 4,63	27,00 ± 4,64	0,088
Нереагирование	21,31 ± 4,26	21,59 ± 4,24	1,022
Перенапряжение	15,02 ± 4,27	15,39 ± 4,26	-0,256
Противодействие стрессу	8,77 ± 2,71	8,93 ± 2,69	-0,096
Воспринимаемый стресс	23,63 ± 5,61	23,07 ± 5,61	0,147
SF-12	76,50 ± 11,95 %	74,12 ± 10,65 %	2,111*
BDI	7,81 ± 6,51	8,85 ± 6,51	1,128
MAAS	66,57 ± 8,87	66,77 ± 8,87	-0,209
Эмоциональное истощение	27,78 ± 8,20	30,05 ± 8,19	-3,135**
Деперсонализация	12,16 ± 4,88	13,61 ± 4,88	-1,591
Редукция профессиональных достижений	37,84 ± 5,66	36,80 ± 5,65	1,125
Принятие ответственности	7,21 ± 2,39	6,72 ± 2,40	1,171
Положительная переоценка	13,48 ± 3,43	13,73 ± 3,40	-0,105
Бегство-избегание	10,23 ± 3,94	12,91 ± 3,93	-2,433*
Поиск социальной поддержки	10,87 ± 2,99	10,63 ± 2,98	0,224
Конфронтационный копинг	7,42 ± 2,87	9,65 ± 2,88	-2,396*
Самоконтроль	13,12 ± 3,60	13,32 ± 3,62	-0,145
Планирование решения проблемы	13,11 ± 3,31	13,23 ± 3,31	-0,064
Дистанцирование	8,19 ± 2,95	8,65 ± 2,96	-0,375

Примечание. * – различия статистически значимы при уровне 0,05; ** – различия статистически значимы при уровне 0,01.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования были получены следующие результаты.

Во-первых, мы обнаружили, что участие медицинских работников в программе снижения выгорания «ОсНОВА» приводит к статистически значимому снижению у них уровня профессионального выгорания. Это происходит преимущественно за счёт роста осознанности. Полученный эффект в целом сохраняется до 3 месяцев.

Во-вторых, мы обнаружили, что сходного эффекта не происходит в случае, если медицинские работники не участвуют в какой-либо программе снижения выгорания.

При этом происходит изменение и в ряде копингов: в ходе тренинга у медицинских работников с высоким

уровнем выгорания снизилась выраженность копингов Самоконтроль, Бегство-Избегание; у медицинских работников без выгорания копинги не менялись.

Сопоставляя полученные нами результаты с результатами других авторов, а также с нашими собственными данными, можно обнаружить следующее.

Прежде всего скажем об особенностях связи копинг-стратегий и выгорания. Как показали наши исследования [8], даже такой продуктивный копинг, как Самоконтроль, может быть положительно связан с выгоранием и быть более выраженным у медицинских работников с высоким его уровнем. На наш взгляд, это может быть обусловлено следующим. При умеренном развитии самоконтроля он действительно отрицательно связан с уровнем выгорания, однако при высоком уровне (гиперконтроле), наоборот, способствует ему. Практика осознанности снижает самоконтроль (например, за счёт безоценоч-

ного восприятия происходящих событий). Что касается высокого уровня непродуктивного копинга Бегство-Избегание, его высокий уровень обычно ассоциирован с высоким уровнем выгорания. Практика осознанности, по-видимому, помогает снижать уровень этого непродуктивного копинга.

По данным M. Luken и соавт. (2016) [23] и E. Gold и соавт. (2010) [24], для снижения уровня выгорания медицинских работников более эффективны программы, адаптированные из стандартизированного курса MBSR продолжительностью 8–10 недель. Однако, например, в работе P.J. Dunne и соавт. (2019) [25] программа на основе сосредоточения показала свою эффективность, хотя её продолжительность составила 7 недель. Программа C.C. Lebares и соавт. (2018) [10] занимала 8 недель, что не намного больше предлагаемой нами программы. Есть данные об эффективности и более краткосрочных программ, апробация которых, впрочем, не всегда проводилась на медицинских работниках [26, 27].

Наша программа показала свою эффективность в снижении профессионального выгорания вплоть до 3 месяцев после её завершения (хотя мы и начали фиксировать рост признаков выгорания). Это приемлемо и сравнимо с другими программами (например, [28]).

В целом, по данным M. Romani и K. Ashkar (2014), можно говорить о последовательности работы с выгоранием [29]. Использование программы, включающей последовательное освоение навыка осознанности и его закрепления за счёт отработки сначала на положительном материале (блок «Наслаждение»), а затем и на том, что связано с непосредственно профессиональной деятельностью, может выступать одним из важных способов коррекции выгорания.

Ограничения данного исследования

К настоящему моменту мы можем отследить эффект от внедрения программы лишь спустя 3 месяца, хотя предлагается отслеживать его вплоть до 12 месяцев [30]. К сожалению, собрать срез спустя 6 месяцев не получилось по организационным причинам. Мы планируем оценить эффективность программы спустя 1 год после её завершения участниками.

Ограничением данной работы являются и особенности выборки исследования. В ней не вполне представлены медицинские работники мужского пола, а также медицинские работники с определённым опытом работы и определённых специальностей. Соответственно, в настоящем исследовании мы не проводили разделение выборки по опыту работы и по специальности. Это планируется сделать позже при расширении выборки исследования.

Также в ходе исследования были собраны отзывы медицинских работников о программе «ОСНОВА» – как о её содержании, так и об организационных моментах. Полученные отзывы и статистика будут качественно и количественно проанализированы и представлены в отдельной статье; в настоящем исследовании эти данные не отражаются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью данного исследования было изучение результатов программы «ОСНОВА» сразу после её окончания и устойчивости её эффекта. В целом обнаружилось, что участие в программе снижения выгорания «ОСНОВА» медицинскими работниками приводит к статистически значимому снижению у них уровня профессионального выгорания, прежде всего за счёт роста осознанности. Полученный эффект в целом сохраняется до 3 месяцев. В рамках дальнейшего исследования мы планируем отследить эффект от внедрения программы лишь спустя более длительный срок.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Петрова А.Г., Баянова Т.А., Ваняркина А.С., Рычкова Л.В. Мнение врачей различных специальностей о вакцинации: опасения и ожидания. *Журнал инфектологии*. 2020; 12(2): 104-112. [Petrova AG, Bayanova TA, Vanyarkina AS, Rychkova LV. Views of the physicians of different specialties on the vaccination: Concerns and expectations. *Journal Infectology*. 2020; 12(2): 104-112. (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-104-112
2. Rodrigues H, Cobucci R, Oliveira A, Cabral JV, Medeiros L, Gurgel K, et al. Burnout syndrome among medical residents: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2018; 13(11): e0206840. doi: 10.1371/journal.pone.0206840
3. Zhou AY, Panagioti M, Esmail A, Agius R, Van Tongeren M, Bower P. Factors associated with burnout and stress in trainee physicians: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(8): e2013761. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13761
4. López-López IM, Gómez-Urquiza JL, Cañadas GR, De la Fuente EI, Albendín-García L, Cañadas-De la Fuente, Guillermo A. Prevalence of burnout in mental health nurses and related factors: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Mental Health Nursing*. 2019; 28(5):1032-1041. doi: 10.1111/inm.12606
5. Huynh Ch, Bowles D, Yen MS, Phillips A, Waller R, Hall L, et al. Change implementation: The association of adaptive reserve and burnout among inpatient medicine physicians and nurses. *J Interprof Care*. 2018; 32(5): 549-555. doi: 10.1080/13561820.2018.1451307
6. Kuzmin MYu. Healthy and unhealthy lifestyles as factors of occupational burnout in obstetrics and gynecology physicians. *Russian Open Medical Journal*. 2023; 12(1): 103. doi: 10.15275/rusomj.2023.0103
7. Medisauskaitė A, Kamau C. Does occupational distress raise the risk of alcohol use, binge-eating, ill health and sleep problems among medical doctors? A UK cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019; 9(5): e027362. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027362
8. Kuzmin MYu, Tyumentseva DP, Rashidova MA, Sholokhov LF, Marianian AYU. Subjective assessment of stress and its relationship with neuroendocrine mechanisms of its development in obstetricians-gynecologists against the background of profes-

sional burnout. *International Journal of Biomedicine*. 2021; 11(4): 551-557. doi: 10.21103/Article11(4)_OA25

9. Дьяков Д.Г., Слонова А.И. Метод mindfulness как центральное направление «третьей волны» когнитивно-поведенческого подхода. *Актуальные проблемы гуманитарных и социально-экономических наук*. 2017; 11(7): 160-163. [Dyakov DG, Slonova AI. Method of mindfulness as the central direction of the "third wave" cognitive-behavioral approach. *Current Issues in the Humanities and Socio-Economic Sciences*. 2017; 11(7): 160-163. (In Russ.)]

10. Lebares CC, Hershberger AO, Guvva EV, Desai A, Mitchell J, Shen W, et al. Feasibility of formal mindfulness-based stress-resilience training among surgery interns: A randomized clinical trial. *JAMA Surgery*. 2018; 153(10): e182734. doi: 10.1001/jamasurg.2018.2734

11. Rees C, Craigie M, Slatyer S, Heritage B, Harvey C, Brough P, et al. Mindful Self-Care and Resiliency (MSCR): Protocol for a pilot trial of a brief mindfulness intervention to promote occupational resilience in rural general practitioners. *BMJ Open*. 2018; 8(6): e021027. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021027

12. Watanabe N, Horikoshi M, Shinmei I, Oe Y, Narisawa T, Kumachi M, et al. Brief mindfulness-based stress management program for a better mental state in working populations – Happy Nurse Project: A randomized controlled trial. *J Affect Disord*. 2019; 251: 186-194. doi: 10.1016/j.jad.2019.03.067

13. Кузьмин М.Ю., Сутурина Л.В. Развитие стратегий совладающего поведения: основные подходы. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 6: 188-193. [Kuzmin MYu, Suturina LV. The development of coping strategies: Main approaches. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 188-193. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.22

14. Gómez-Gascón T, Martín-Fernández J, Gálvez-Herrera M, Tapias-Merino E, Beamud-Lagos M, Mingote-Adán JC, et al. Effectiveness of an intervention for prevention and treatment of burnout in primary health care professionals. *BMC Fam Pract*. 2013; 14: 173. doi: 10.1186/1471-2296-14-173

15. Ameli R, Sinaei N, West CP, Luna MJ, Panahi S, Zoosman M, et al. Effect of a brief mindfulness-based program on stress in health care professionals at a US biomedical research hospital: A randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(8): e2013424. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13424

16. Ромек В.Г., Ромек Е.А. Тренинг наслаждения. СПб.: Речь; 2003. [Romek VG, Romek EA. *Pleasure training*. Saint Petersburg: Rech; 2003. (In Russ.)].

17. Лозинская Е.И., Лутова Н.Б., Вид В.Д. Системный индекс синдрома перегорания (на основе теста МБИ). СПб.: Санкт-Петербургский научно-исследовательский психо-неврологический институт им. Бехтерева; 2007. [Lozinskaya EI, Lutova NB, Vid VD. *Systemic burnout syndrome index (based on the MBI test)*. Saint Petersburg: V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology; 2007. (In Russ.)]

18. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Исаева Е.Р., Трифонова Е.А., Щелкова О.Ю. Методика для психологической диагностики способов совладания со стрессовыми и проблемными для личности ситуациями. СПб.: Санкт-Петербургский научно-исследовательский психо-неврологический институт им. Бехтерева; 2008. [Wasserman LI, Iovlev BV, Isaeva ER, Trifonova EA, Shchelkova OYu. *Methodology for psychological diagnostics of ways to cope with stressful and personally problematic situations*. Saint Petersburg:

V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology; 2008. (In Russ.)].

19. Абабков В.А., Барышникова К., Воронцова-Венгер О.В., Горбунов И.А., Капранова С.В., Пологаева Е.А. и др. Валидизация русскоязычной версии опросника «Шкала воспринимаемого стресса-10». *Вестник СПбГУ. Серия 16: Психология. Педагогика*. 2016; 2: 6-15. [Ababkov VA, Baryshnikova K, Vorontsova-Venger OV, Gorbunov IA, Kapranova SV, Pologaeva EA, et al. Validation of the Russian version of the "Perceived Stress Scale-10" questionnaire. *Vestnik of Saint Petersburg University. Series 16. Psychology. Pedagogy*. 2016; 2: 6-15. (In Russ.)].

20. Hoffmann C, McFarland BH, Kinzie JD, Bresler L, Rakhlin D, Wolf S, et al. Psychometric properties of a Russian version of the SF-12 Health Survey in a refugee population. *Compr Psychiatry*. 2005; 46(5): 390-397. doi: 10.1016/j.comppsy.2004.12.002

21. Голубев А.М., Дорошева Е.А. Особенности применения русскоязычной версии пятифакторного опросника осознанности. *Сибирский психологический журнал*. 2018; 69: 46-68. [Golubev AM, Dorosheva EA. Psychometrical characteristics and applied features of a Russian version of Five Facet Mindfulness Questionnaire (FFMQ). *Siberian Journal of Psychology*. 2018; 69: 46-68. (In Russ.)]. doi: 10.17223/17267080/69/3

22. Аталян А.В., Колесникова Л.И., Колесников С.И., Гржибовский А.М., Сутурина Л.В. Информационная система REDCap для сбора и хранения данных популяционных биомедицинских исследований. *Экология человека*. 2019; 26(2): 52-59. [Atalyan AV, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Grijbovski AM, Suturina LV. Research electronic data CAPTURE (REDCAP) for building and managing databases for population-based biomedical studies. *Human Ecology*. 2019; 26(2): 52-59. (In Russ.)]. doi: 10.33396/1728-0869-2019-2-52-59

23. Luken M, Sammons A. Systematic review of mindfulness practice for reducing job burnout. *Am J Occup Ther*. 2016; 70(2): 7002250020p1-7002250020p10. doi: 10.5014/ajot.2016.016956

24. Gold E, Smith A, Hopper I, Herne D, Tansey G, Hulland C. Mindfulness-based stress reduction (MBSR) for primary school teachers. *J Child Family Studies*. 2010; 19: 184-189. doi: 10.1007/s10826-009-9344-0

25. Dunne PJ, Lynch J, Prihodova L, O'Leary C, Ghoreyshi A, Basdeo SA, et al. Burnout in the emergency department: Randomized controlled trial of an attention-based training program. *J Integr Med*. 2019; 17(3): 173-180. doi: 10.1016/j.joim.2019.03.009

26. Anderson VL, Levinson EM, Barker W, Kiewra KR. The effects of meditation on teacher perceived occupational stress, state and trait anxiety, and burnout. *School Psychol Quarter*. 1999; 14: 3-25. doi: 10.1037/h0088995

27. Taylor SG, Roberts AM, Zarrett N. A brief Mindfulness-Based Intervention (bMBI) to reduce teacher stress and burnout. *Teach Teach Educ*. 2021; 100: 103284. doi: 10.1016/j.tate.2021.103284

28. Luthar SS, Curlee A, Tye SJ, Engelman JC, Stonnington CM. Fostering resilience among mothers under stress: "Authentic Connections Groups" for medical professionals. *Women Health Iss*. 2017; 27(3): 382-390. doi: 10.1016/j.whi.2017.02.007

29. Romani M, Ashkar K. Burnout among physicians. *Libyan J Med*. 2014; 9(1): 23556. doi: 10.3402/ljm.v9.23556

30. Heber E, Lehr D, Ebert DD, Berking M, Riper H. Web-based and mobile stress management intervention for employees: A randomized controlled trial. *J Med Internet Res*. 2016; 18(1): e21. doi: 10.2196/jmir.5112

Сведения об авторах

Кузьмин Михаил Юрьевич – кандидат психологических наук, и. о. научного сотрудника лаборатории психонейросоматической патологии детского возраста, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: mirroy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7538-8375>

Попова Кристина Максимовна – лаборант-исследователь лаборатории социально-значимых проблем репродуктологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: otto_kristina@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4278-9471>

Information about the authors

Mikhail Yu. Kuzmin – Cand. Sc. (Psychol.), Acting Research Officer at the Laboratory of Psychoneurosomatic Pathology in Childhood, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: mirroy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7538-8375>

Kristina M. Popova – Clinical Research Assistant at the Laboratory of Socially Significant Problems of Reproductology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: otto_kristina@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4278-9471>

МОТИВАЦИЯ К ЛЕЧЕНИЮ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Вотинева А.С.,
Прохорова Ж.В.,
Поляков В.М.,
Черевикова И.А.

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

Автор, ответственный за переписку:
Вотинева Анастасия Сергеевна,
e-mail: votinevaas@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Распространённость ожирения среди детей возрастает, что является серьёзной проблемой здравоохранения. В здравоохранении проблема мотивации затрагивает важное направление, отражающее его эффективность, – мотивацию пациентов к лечению. Снижение мотивации к лечению уменьшает выраженность терапевтического эффекта, повышает вероятность развития осложнений основного заболевания, снижает качество жизни пациентов и увеличивает затраты на лечение.

Цель работы. Выявить различия мотивации к лечению у девочек-подростков с ожирением.

Материалы и методы. Пилотное исследование проводилось на базе клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». В исследовании участвовало 40 девочек в возрасте 14–16 лет, страдающих ожирением 1-й степени. Для изучения мотивации к лечению использовались методики Ж. Ньютона, Д. Макклелланда, С.Р. Пантелеева, Д.К. Коллинза, методика исследования самооотношения (МИС), методика «Тип отношения к болезни» (ТОБОЛ); отношение к болезни.

Результаты. Проведённое исследование показало, что первично госпитализированные подростки в процессе исследования демонстрировали более высокую мотивацию к лечению, нежели подростки, вторично поступившие в стационар. Вторично поступившие подростки испытывали чувство вины, угрызение совести, тревожную мнительность и страх перед неудачами. Доминирующий вид мотивации к лечению у обеих групп складывался из установок: достижение симптоматического улучшения; получение «вторичного выигрыша» от болезни; иная мотивация (пассивная позиция).

Заключение. Полученные данные исследования мотивации к лечению у девочек-подростков с ожирением могут быть использованы для оптимизации процесса терапии таких пациентов в условиях стационара.

Ключевые слова: мотивация к лечению, подростки, девочки, ожирение, самооотношение, образ тела, тип отношения к болезни, удовлетворённость телом

Статья поступила: 03.11.2023

Статья принята: 02.09.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

Для цитирования: Вотинева А.С., Прохорова Ж.В., Поляков В.М., Черевикова И.А., Мотивация к лечению у девочек-подростков с ожирением. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 173–182. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.19

TREATMENT MOTIVATION IN ADOLESCENT GIRLS WITH OBESITY

Votineva A.S.,
Prokhorova Zh.V.,
Polyakov V.M.,
Cherevikova I.A.

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

Corresponding author:
Anastasiya S. Votineva,
e-mail: votinevaas@gmail.com

ABSTRACT

Background. The prevalence of obesity among children is increasing, which is a serious healthcare problem. In healthcare, the problem of motivation affects an important area that reflects its effectiveness – patient motivation for treatment. A decrease in treatment motivation reduces therapeutic effect, increases the complication rate of the underlying disease, reduces the quality of life of patients and increases treatment costs.

The aim of the work. To identify the differences in treatment motivation in adolescent girls with obesity.

Materials and methods. The pilot study was carried out at the clinic of the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems. The study included 40 girls aged 14–16 years suffering from grade 1 obesity. To study treatment motivation, we used the following methods: J. Nuttin's, D. McClelland's, S.R. Panteleev's, J.K. Collins' method of the self-conception research, the "Type of Attitude Towards the Disease" method; attitude towards the disease.

Results. The study showed that the adolescents who were admitted into hospital for the first time had higher treatment motivation during the study than the adolescents who were readmitted into hospital. The adolescents who were readmitted into hospital felt guilty remorse, anxious suspiciousness, and fear of failure. The dominant type of treatment motivation in both groups consisted of the following attitudes: achieving symptomatic improvement; receiving a "secondary gain" from the disease; other motivation (passive position).

Conclusion. The obtained data from the study of treatment motivation in adolescent girls with obesity can be used to optimize the process of therapy of such patients in a hospital setting.

Key words: treatment motivation, adolescents, girls, obesity, self-esteem, body image, type of attitude towards the disease, body satisfaction

Received: 03.11.2023
Accepted: 02.09.2024
Published: 25.09.2024

For citation: Votineva A.S., Prokhorova Zh.V., Polyakov V.M., Cherevikova I.A. Treatment motivation in adolescent girls with obesity. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 173-182. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.19

ОБОСНОВАНИЕ

Мотивация занимает ведущее место в структуре личности и детерминирует особенности её активности, являясь «ядром» психологии личности [1]. К настоящему времени нет единства во взглядах в отношении данной проблемы, мотивация недостаточно полно и всесторонне изучена, что сдерживает решение и других связанных с ней теоретических и практических задач. В литературе описаны некоторые попытки исследования мотивации к лечению у пациентов с различными соматическими заболеваниями. Сложность изучения мотивации определяется разнообразными подходами к её исследованию: ещё Х. Хекхаузен писал, что «едва ли найдётся другая такая же необозримая область психологических исследований, к которой можно было бы подойти со столь разных сторон, как к психологии мотивации» [2]. Впервые термин «мотивация» употребил А. Шопенгауэр в статье «Четыре принципа достаточной причины», после чего данная категория прочно вошла в психологический обиход [3]. Интерес к мотивации как к движущей силе поведения проявляли многие отечественные и зарубежные авторы (В.Г. Асеев, В.А. Васильев, В.К. Виллюнас, А.Н. Леонтьев, А.К. Маркова, С.Л. Рубинштейн, Е.П. Ильин, П.М. Якобсон, А. Маслоу, Х. Хекхаузен, Дж. Аткинсон и др.). Однако единого мнения о природе мотивации среди учёных нет. Так, С.Л. Рубинштейн понимал под мотивацией опосредованную процессом её отражения субъективную детерминацию поведения человека миром [4–7].

В здравоохранении проблема мотивации затрагивает два важных направления, отражающих его эффективность: мотивация пациентов к лечению [8–10] и трудовая мотивация медицинских работников [11, 12]. Мотивация пациентов к лечению – это сознательное стремление пациента к выздоровлению, готовность следовать врачебным рекомендациям, выполнять необходимые лечебно-профилактические действия, соблюдать режим терапии для улучшения самочувствия. С психологической точки зрения, её основу составляют особенности мотивации пациентов, ценностные ориентации, отражающие её направленность. Мотивация к лечению проявляется также в активной мотивированной деятельности пациента в ситуациях, имеющих отношение к его здоровью. Важным условием мотивированного поведения при психосоматических заболеваниях является убеждённость пациента в том, что в его собственных интересах соблюдать назначенное врачом и психологом лечение [13, 14].

Психосоматические нарушения – одна из серьёзнейших проблем медицины, физиологии и психологии. Среди теорий психосоматических патологий присутствует модель «борьбы за своё тело», которая говорит о том, что большинство психосоматических больных недостаточно «любят» своё тело – это характерно и для детей-подростков с ожирением. Подростки с ожирением – это группа людей, имеющих наследственные и приобретённые заболевания, связанные с избыточным накоплением жировой ткани в организме. Нарушения мета-

болизма, развивающиеся при ожирении в детском возрасте, способны сохраняться в течение всей жизни человека и приводить к повышенным рискам сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа и преждевременной смерти. Ожирение в подростковом возрасте приводит к нарушению полового созревания подростков, особенно у девочек, и – в дальнейшем – к нарушению репродуктивной функции. Поэтому важно добиться психологических изменений у ребёнка и изменения его отношения к болезни, так как лечение ожирения – длительный процесс, который должен проводиться постепенно и поэтапно, а его эффект должен закрепляться в благоприятных условиях для подростка [15–19]. Однако процесс лечения часто сталкивается с непониманием и слабой заинтересованностью пациента в коррекции собственного веса, поэтому для полноценной терапии важно усилить у подростков мотивацию к лечению, уверенность в себе, развить сильную мотивацию по формированию здорового образа жизни.

В подростковом возрасте происходят коренные преобразования в структуре мотивации. Мотивационная сфера подростков становится иерархической, мотивы здесь уже можно определить не как непосредственно действующие, а как возникающие на базе сознательно принятых решений. Что касается многих интересов, то их можно определить в подростковом возрасте как стойкие увлечения [20–23].

Развитие мотивационной составляющей состоит в рациональном её прояснении, в направленном привлечении внимания подростка к вопросам сознательно-мотивационного ответа на заболевание и его значимости для успешного лечения, в разъяснении различий между эмоциональным и мотивационным ответом на болезнь. Позитивные изменения мотивов лечения у подростков с ожирением возможны в ходе специально организованной психологической коррекции с применением технологий развития мотивационной сферы личности [24–29].

Под мотивом лечения мы понимали совокупность характеристик личности, которые влияют на поведение и мотивацию подростка, такие как самоотношение, мотивы поведения, мотивы аффилиции, мотив достижения успеха, критичность к себе и самооценка.

Нами с целью изучения мотивов лечения было проведено дополнительное исследование для изучения структуры самоотношения личности, а также выраженности отдельных компонентов самоотношения: закрытости, самоуверенности, саморуководства, отражённого самоотношения, самоценности, самопривязанности, внутренней конфликтности и самообвинения.

Низкая мотивация к лечению является главной причиной уменьшения выраженности психотерапевтического эффекта, существенно повышает вероятность развития осложнений основного заболевания, ведёт к снижению качества жизни подростков и увеличению затрат на лечение. Изучение мотивационных факторов позволит оптимизировать процесс лечения и окажет положительное влияние на эффективность лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить различия в изменениях мотивации к лечению у девочек-подростков с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пилотное исследование проводилось на базе клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Иркутск). В исследовании приняли участие 40 пациенток женского пола в возрасте 14–17 лет (средний возраст $15,6 \pm 1,5$ года). Критерии включения в исследование: наличие верифицированного диагноза ожирения 1-й степени (индекс массы тела – более 95-го процентиля). Диагноз верифицировался на основании данных клинических, лабораторных и функциональных исследований. Оценка индекса массы тела проводилась согласно номограммам индекса массы тела (соотношение линейного роста к массе тела) девочек. Масса тела в пределах 85–95-го процентиля оценивалась как избыточная, свыше 95-го процентиля – как ожирение первой степени.

Все пациентки, включённые в исследование, были разделены на две группы. В первую группу вошли 20 девочек, впервые госпитализированных в медицинское учреждение и не получавших лечение до этого; во вторую группу – 20 девочек, проходивших ранее лечение (вторичное обращение), но не получавших ранее психологическую поддержку.

Проведён анализ клинических данных, представленных в медицинских картах всех респондентов. Для изучения мотивации к лечению у девочек-подростков с ожирением использовались следующие методики: «Тип отношения к болезни» (ТОБОЛ); «Опросник для изучения отношения к болезни и лечению»; «Методика диагностики мотивационной сферы личности подростков» (Ж. Ньютен); «Методика диагностики мотиваторов социально-психологической активности личности» (Д. Макклелланд); «Методика исследования самоотношения» (МИС; С.Р. Пантелеев); «Методика удовлетворённости своим телом» Д.К. Коллинза [30].

С помощью методики «ТОБОЛ» определили 12 типов отношения к болезни: сенситивный, тревожный, ипохондрический, меланхолический, апатический, неврастенический, эгоцентрический, паранойяльный, анозогнозический, дисфорический, эргопатический и гармоничный.

Опросник для изучения отношения к болезни и лечению позволил определить следующие виды установок (мотивация к лечению): установка на достижение инсайта; установка на изменение поведения; установка на достижение симптоматического улучшения; установка на получение «вторичного выигрыша» от болезни (проблемы) (включая пребывание в больнице или сеансы психотерапии); иная мотивация (включая пассивную позицию).

«Методика диагностики мотивационной сферы личности подростков» Ж. Ньютена позволила выявить ведущие для личности подростков мотивы жизнедеятельности как обобщённые и функциональные мотивы, а так-

же проранжировать мотивы подростков по уровню выраженности.

«Методика диагностики мотиваторов социально-психологической активности личности» Д. Макклелланда позволила выделить три группы мотивов: достижения (стремление добиться наилучшего решения сложных проблем), аффилиации (потребность налаживать хорошие отношения с окружающими) и власти (стремление влиять на поведение других). Это позволяет делать выводы о мотивированности подростков на снижение лишнего веса и выздоровление.

«Методика исследования самоотношения» С.Р. Пантелеева предназначена для выявления структуры и выраженности отдельных компонентов самоотношения личности: закрытости, самоуверенности, саморукводства, отражённого самоотношения, самооценности, самопривязанности, внутренней конфликтности и самообвинения. Данная методика позволяет при помощи анализа самоотношения подростка выявлять сформированность мотива к лечению (снижение веса).

«Методика удовлетворённости своим телом» Д.К. Коллинза позволила оценить удовлетворённость своим телом с использованием шкалы оценки показателей, состоящей из семи женских/мужских изображений в диапазоне от недостаточного веса (1) до ожирения (7). Пациентов попросили определить образ, который был наиболее похож на них, а также их идеальную фигуру. Разница между «идеальным» и «наиболее похожим» образом тела была рассчитана как удовлетворённость телом в диапазоне от –6 до +6.

Данное исследование одобрено Комитетом по биоэтической этике ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (выписка из протокола заседания № 9 от 08.10.2014). Все участники исследования или их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ проводился с использованием современного программного обеспечения – лицензионного пакета SPSS 23.0 (IBM Corp., США). Тест Шапиро – Уилка использовался для проверки нормальности распределения исследуемых показателей. Для статистического анализа данных использовались U-критерий Манна – Уитни и критерий χ^2 Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отношение к болезни, как и любое отношение, является индивидуальным, избирательным, сознательным (или способным к осознанию), то есть отражает индивидуальный уровень. Кроме того, отношение пациента к своему заболеванию является значимым и, следовательно, оказывает влияние на другие отношения личности.

Анализ полученных данных по методике «ТОБОЛ» показал, что девочки-подростки с ожирением 1-й группы (впервые находившиеся на лечении) характеризуются такими типами отношения к болезни, как гармоничный, эргопатический и анозогнозический; пациентам 2-й группы присущи тревожный, ипохондрический и неврастениче-

ский типы отношения к болезни (табл. 1). Сенситивный, меланхолический, апатический, эгоцентрический, паранойяльный, дисфорический типы отношения к болезни не были выявлены у девочек-подростков с ожирением.

Так, в 45 % случаев пациенты 1-й группы характеризовались эргопатическим типом отношения к болезни, для которого свойственно: сверхъестественное, стеничное отношение к учёбе и увлечениям; избирательное отношение к обследованию и лечению; а также стремление во что бы то ни стало сохранить статус среди подростков и возможность продолжать активную деятельность в прежнем качестве.

В 30 % случаев пациенты 1-й группы характеризовались гармоничным типом отношения к болезни, для которого свойственны: адекватная оценка своего состояния; активное участие в лечении заболевания; соблюдение назначенного врачом режима; принятие «роли больного» и своей болезни; а также сохранение активного социального функционирования.

В 25 % случаев пациенты 1-й группы характеризовались анозогнозическим типом отношения к болезни, для которого свойственно активное отбрасывание мыслей о болезни, о возможных её последствиях вплоть до отрицания очевидного как проявления «несерьёзных» проблем или случайных колебаний самочувствия.

Данная группа пациентов отказывалась от врачебного обследования и лечения. У них наблюдалось необоснованно повышенное настроение, легкомысленное отношение к болезни и лечению.

У девочек-подростков 2-й группы (имеющих опыт лечения) выявлены тревожный, ипохондрический и неврастенический типы отношения к болезни. Так, в 45 % случаев пациенты 2-й группы характеризовались ипохондрическим типом отношения к болезни, для которого свойственны: чрезмерная сосредоточенность на субъективных и неприятных ощущениях; стремление преувеличивать и выискивать несуществующие симптомы; сочетание желания лечиться и при этом отсутствие веры в успех лечения; потребность во внимании авторитетных специалистов к себе.

В 35 % случаев пациенты 2-й группы характеризовались тревожным типом отношения к болезни, для которого свойственны: беспокойство и мнительность в отношении неблагоприятного течения болезни, неэффективности, возможных осложнений лечения; выраженный интерес к результатам анализов, заключениям специалистов, нежели к субъективным ощущениям; тревожное, угнетённое настроение, мнительность; тенденция к тревожности по поводу воображаемой, а не реальной опасности.

В 20 % случаев пациенты 2-й группы характеризовались неврастеническим типом отношения к болезни,

ТАБЛИЦА 1
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ ПО ТИПАМ ОТНОШЕНИЯ К БОЛЕЗНИ

Группы	Типы отношений к болезни по методике «ТОБОЛ»					
	гармоничный	эргопатический	анозогнозический	тревожный	ипохондрический	неврастенический
	n (%)					
1-я группа	6 (30 %)	9 (45 %)	5 (25 %)	–	–	–
2-я группа	–	–	–	7 (35 %)	9 (45 %)	4 (20 %)
df = 5; $\chi^2 = 40$; $p < 0,01$						

TABLE 1
DISTRIBUTION OF ADOLESCENT GIRLS BY TYPE OF ATTITUDE TOWARDS THE DISEASE

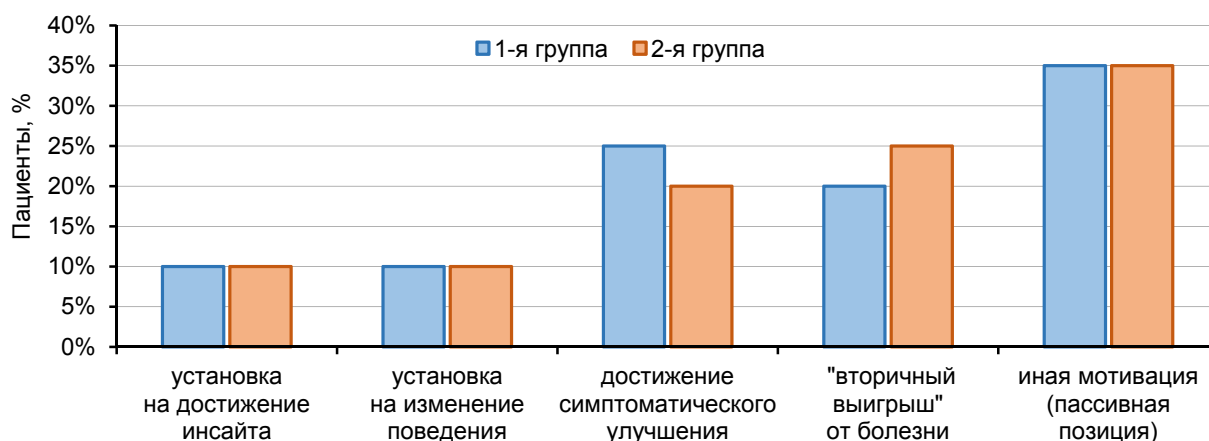


РИС. 1.
Мотивация к лечению (виды установок) у подростков с ожирением 1-й и 2-й групп

FIG. 1.
Treatment motivation (types of attitude) in adolescents with obesity from groups 1 and 2

для которого свойственны: вспышки раздражения, завершающиеся раскаянием и угрызениями совести; критическое отношение к своим поступкам и словам; чувство вины.

При анализе данных по методике «Мотивация к лечению» не выявлено статистически значимых различий, однако выявленные тенденции, по нашему мнению, представляют исследовательский интерес (рис. 1).

Большинство подростков первой группы при поступлении в клинику демонстрировали установки на симптоматическое улучшение (25 %) и на иную мотивацию (пассивная позиция) (35 %), тогда как преобладающее количество подростков второй группы характеризовались установками на получение «вторичного выигрыша» от болезни (25 %) и на пассивную позицию (35 %). Иная мотивация (пассивная позиция), выявленная у обеих групп, свидетельствует о слабой готовности подростков к изменению поведения, опосредованного болезнью.

В результате изучения установок мотивации к лечению девочек-подростков с ожирением выявлено, что подростки 1-й группы в 25 % случаев демонстрировали высокие показатели по шкале «Установка на достижение симптоматического улучшения», которая проявлялась в осознании заболевания и стремлении к выздоровлению. Она свидетельствует о повышенной мотивации и готовности к лечению, стремлении выполнять все назначения врачей и менять свой привычный образ жизни в таких сферах, как сон, питание и физическая активность. При этом у данных девочек-подростков отмечается стремление к новым знакомствам (знакомства в стационаре). Также в 35 % случаев выявлен ещё один вид установок – иная мотивация (пассивная позиция), которая проявлялась в отсутствии критики к себе, неприятии болезни, отношении к заболеванию как к норме. Наблюдались неосознанность и отсутствие информированности о болезни и последствиях, а также неправильные привычки в семье – возможен «культ еды» и доступ-

ность неправильной еды (фастфуд). Все эти факторы могли снижать мотивацию к лечению у таких девочек-подростков с ожирением.

Подростки 2-й группы, которые вторично находились на лечении, в 25 % случаев демонстрировали высокие показатели по шкале «Установка на получение "вторичного выигрыша" от болезни». Это проявлялось в пропусках школы, нежелании лечиться, стремлении получать повышенное внимание и заботу от близких и родителей, а также в манипулировании болезнью для достижения своих целей. Вместе с тем в 35 % случаев выявлена установка «Иная мотивация (пассивная позиция)», которая проявлялась в низкой мотивации, отрицании болезни, нежелании выполнять назначения врачей, нарушении режима питания и приёма препаратов.

Изучение мотивационно-поведенческих особенностей представляется достаточно важным при рассмотрении развития личности в условиях заболевания и обусловлено тем, что цели и мотивы деятельности человека находят непосредственное выражение в его поведении, влияя на направленность больного на выздоровление либо на пассивное отношение к заболеванию; прослеживается необходимость детального изучения мотивов.

Анализ результатов изучения мотивов ведущей деятельности у девочек-подростков с ожирением при помощи методик «Диагностика мотивационной сферы личности подростков» Ж. Ньютона и «Диагностика мотиваторов социально-психологической активности личности» Д. Макклелланда показал, что в мотивационной сфере пациенток 1-й группы преобладает мотив достижения, тогда как у пациенток 2-й группы более выражен мотив власти (рис. 2).

Данные, представленные на рисунке 2, свидетельствуют о схожести мотивационной структуры ведущей деятельности у девочек-подростков с ожирением 1-й и 2-й групп; при этом выявлены различия в выражен-

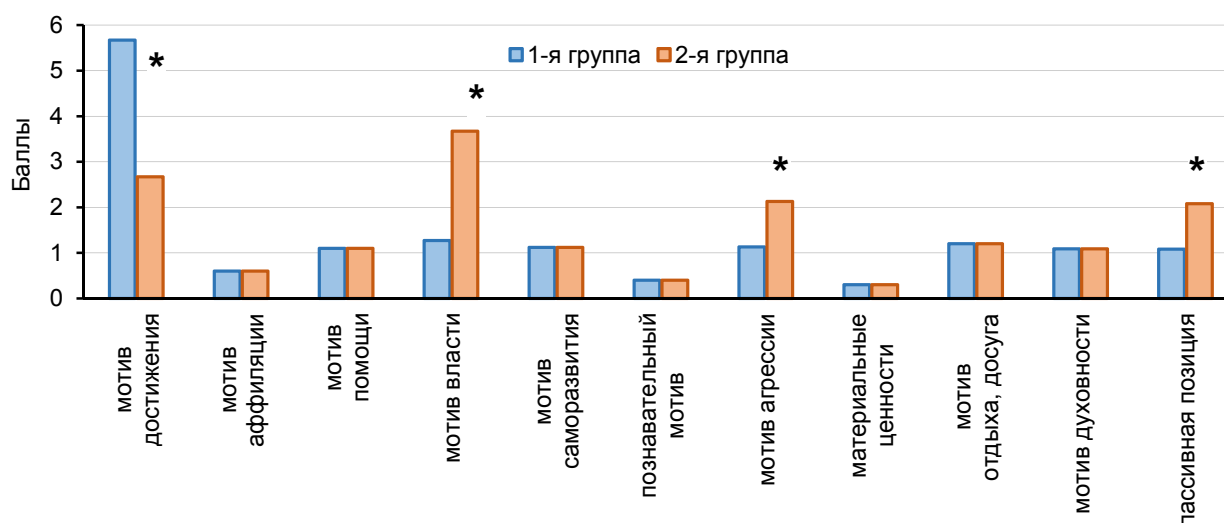


РИС. 2.

Мотивы ведущей деятельности у девочек-подростков с ожирением 1-й и 2-й групп

FIG. 2.

Motives for leading activities in adolescent girls with obesity from groups 1 and 2

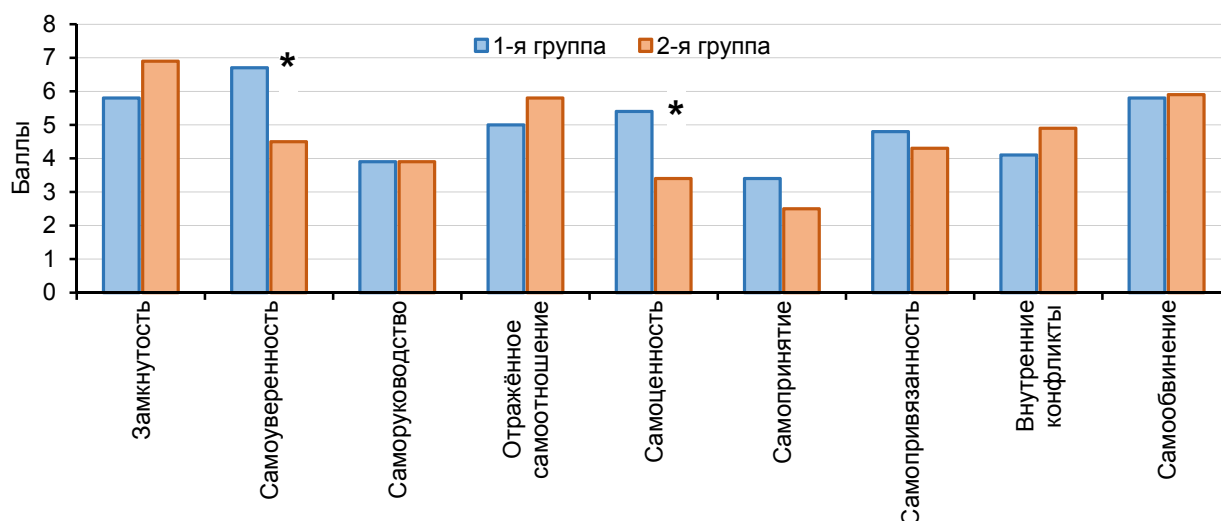


РИС. 3.

Структура самоотношения личности у девочек-подростков с ожирением 1-й и 2-й групп

FIG. 3.

The structure of personal self-conception in adolescent girls with obesity from groups 1 and 2

ности таких мотивов, как мотив достижения, мотив власти, мотив агрессии и пассивная позиция. Так, у девочек-подростков 1-й группы по сравнению с пациентками 2-й группы статистически значимо более выражен мотив достижения (5,67 и 2,27 балла соответственно; $U = 115$; $p \leq 0,05$). Мотив достижения – это устойчиво проявляемая потребность подростка добиваться успеха в различных видах деятельности. Через этот мотив есть возможность рассматривать проводимую терапию как ориентир на достижение успеха в лечебном процессе.

У девочек-подростков 2-й группы по сравнению с пациентками 1-й группы статистически значимо более выражены: мотив власти (3,67 и 1,27 балла соответственно; $U = 100$; $p \leq 0,05$); мотив агрессии (2,13 и 1,13 балла соответственно; $U = 90$; $p \leq 0,05$), пассивная позиция (2,08 и 1,08 балла соответственно; $U = 90$; $p \leq 0,05$).

Таким образом, подростки обеих групп формировали определённую мотивацию по отношению к заболеванию, изменению образа жизни и актуализации деятельности, направленной на выздоровление. Полученные результаты свидетельствуют о том, что мотив лечения являлся внутренней побудительной причиной поведения в определённый момент и неким доводом к тому, что нужно начать или продолжить лечение.

Анализ результатов структуры самоотношения личности у девочек-подростков с ожирением при помощи методики МИС С.Р. Пантелеева представлен на рисунке 3.

Данные, представленные на рисунке 3, свидетельствуют о том, что в структуре самоотношения девочек-подростков 1-й группы по сравнению с пациентками 2-й группы более выражены такие компоненты, как самоуверенность (6,7 и 4,5 балла соответственно; $U = 105$; $p \leq 0,05$) и самоценность (5,4 и 3,4 балла соответственно; $U = 105$; $p \leq 0,05$).

В то же время в структуре самоотношения девочек-подростков 2-й группы по сравнению с пациентками

1-й группы более выражен такой компонент, как замкнутость (6,9 и 5,8 балла соответственно; $U = 99$; $p \leq 0,05$).

Анализ результатов отношения к своему телу по методике «Удовлетворённость своим телом» Д.К. Коллинза представлен на рисунке 4.

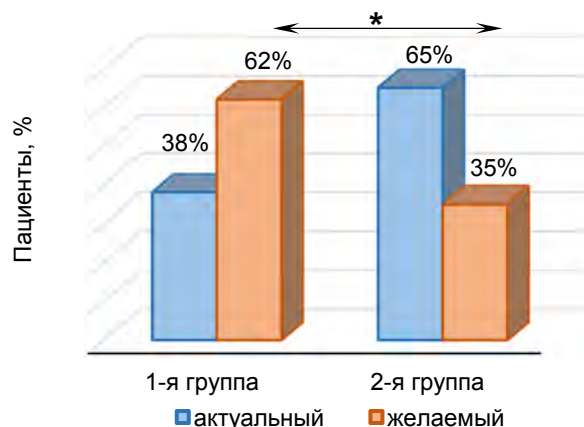


РИС. 4.

Отношение к своему телу девочек-подростков с ожирением 1-й и 2-й групп

FIG. 4.

Attitude towards their body in adolescent girls with obesity from groups 1 and 2

Полученные данные свидетельствуют о том, что девочки-подростки 1-й группы (первично находящиеся на лечении) имеют более высокую мотивацию к изменениям в виде желаемого образа тела, чем пациентки 2-й группы. Вместе с тем девочки-подростки 2-й группы (вторично находящиеся на лечении) характеризуются большим принятием своего тела, чем пациентки 1-й группы. Так, более

половины девочек-подростков 1-й группы склонны ставить перед собой более амбициозные цели в плане изменений образа тела, чем девушки, вторично находящиеся на лечении (62 и 35 % соответственно; $\chi^2 = 10,2$; $p \leq 0,05$). Это говорит о том, что неудачный опыт лечения негативно влияет на способность подростков ставить амбициозные цели и верить в их достижение. Они в большей степени склонны принимать своё тело таким, какое оно есть (65 %). Отметим, что в свою очередь успех лечения в значительной степени связан с мотивацией пациента, которая позволяет оптимизировать процесс лечения и создать модель партнёрства между специалистом и пациентом.

ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе изучения мотивации к лечению у девочек-подростков с ожирением 1-й группы выявлены следующие результаты: «иная мотивация», пассивная позиция и установка на достижение симптоматического улучшения. У девочек-подростков с ожирением 2-й группы были выявлены «иная мотивация», пассивная позиция и установка на получение «вторичного выигрыша» от болезни. Это проявлялось в нежелании участвовать в исследовании, делиться своими проблемами, чувствами и состоянием; интерес к изменению своего образа жизни практически отсутствовал в сравнении с девочками-подростками 1-й группы. Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что мотив и интерес к лечению практически отсутствовал у подростков второй группы.

На наш взгляд, предыдущий отрицательный опыт лечения мог негативно сказаться на мотивации для продолжения лечения у этих девочек-подростков. Отсутствие поддержки со стороны родителей и давление со стороны сверстников также могло повлиять на пассивную позицию к лечению. Длительный и поэтапный результат снижения веса является ещё одним фактором, который снижает мотивацию к лечению у девочек-подростков с ожирением.

Следует отметить, что различия между актуальным и желаемым образом тела более выражены у девочек-подростков с ожирением 1-й группы, что, на наш взгляд, связано с их повышенной мотивацией к лечению (снижению веса) в сравнении с пациентками 2-й группы. Это, возможно, детерминировано наличием негативного опыта лечения у девочек, которые находились на повторном лечении.

Данные результаты свидетельствуют о том, что у девочек-подростков с ожирением 1-й группы сравнительно сбалансирован Я-образ; они не склонны обвинять себя в проблемах с лишним весом, и, кроме того, их мотивация к изменению повышена. Наоборот, для девочек-подростков с ожирением 2-й группы характерен высокий уровень негативизма относительно своего тела, а их мотивация менее сбалансирована: в ней преобладает пассивное желание похудеть и присутствуют страх и чувство вины.

В структуре самооотношения личности девочек-подростков с ожирением 1-й группы доминировали такие компоненты, как самоуверенность, самооценочность, самопринятие, а для девочек-подростков 2-й группы были ха-

рактерны такие показатели, как самообвинение, самоотражение, внутренние конфликты. Выраженность самообвинения в структуре самооотношения девочек-подростков с ожирением (1-й и 2-й групп) может указывать на переживание ими чувства вины по поводу недостижения поставленных целей лечения и снижения веса. В то же время выраженность самопринятия и внутренней конфликтности в структуре самооотношения у девочек-подростков 2-й группы может указывать на то, что они ощущали себя менее успешными, так как имели негативный опыт лечения и попыток снизить вес. Данные говорят о том, что подростки с ожирением в целом относятся к себе позитивно, без агрессии, принимают себя, при этом у пациенток и 1-й, и 2-й группы следует отметить замкнутость.

В целом полученные результаты ещё раз подчёркивают, что проблема мотивации к лечению девочек-подростков с ожирением требует дальнейшего изучения и разработки специализированной психокоррекционной программы. Такая программа, по нашему мнению, должна основываться на поэтапном многофакторном психологическом консультировании девочек-подростков с ожирением, направленном на развитие мотивов лечения, улучшение психоэмоционального состояния, развитие навыков саморегуляции и реализации достижения своих целей, а также на формирование уверенности в успешном исходе лечения. На наш взгляд, комплексный подход с привлечением специалистов разного профиля (педиатров, эндокринологов, медицинских психологов, гинекологов, диетологов, реабилитологов и др.) будет способствовать более эффективному процессу лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведённых исследований было показано, что первично госпитализированные девочки-подростки в процессе исследования демонстрировали более замотивированную позицию по отношению к изменениям, нежели подростки, вторично поступившие в стационар.

По итогам данного исследования будет разработана система психологического консультирования, направленная на развитие мотивации к лечению девочек-подростков с ожирением для первично и повторно госпитализированных. Немаловажную роль играет сотрудничество родителей, врачей, психологов в лечении и профилактике ожирения, что в свою очередь влияет на мотивацию к лечению.

Полученные данные могут стать основой для дальнейших исследований в области изучения мотивов лечения у подростков с ожирением, а внедрение системы психологической коррекции мотивов лечения в лечебный процесс позволит повысить его эффективность, удлинить клиническую ремиссию, сократить сроки госпитализации и финансовые издержки на лечение.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Леонтьев Д.А. Общее представление о мотивации поведения человека. *Психология в вузе*. 2004; (1): 51-65. [Leontiev DA. General idea of motivation of human behavior. *Psikhologiya v vuze*. 2004; (1): 51-65. (In Russ.).]
2. Хекхаузен Х. *Мотивация и деятельность*. М.: Смысл; 2003. [Heckhausen J. *Motivation and activity*. Moscow: Smysl; 2003. (In Russ.).]
3. Ильин Е.П. *Мотивация и мотивы*. СПб.: Питер; 2011. [Ilyin EP. *Motivation and motives*. Saint Petersburg: Piter; 2011. (In Russ.).]
4. Рубинштейн С.Л. *Основы общей психологии*. СПб.: Питер; 2002. [Rubinstein SL. *Fundamentals of general psychology*. Saint Petersburg: Piter; 2002. (In Russ.).]
5. Савина Е.А., Булкина Н.В., Масумова В.В., Олевская О.А. Взаимосвязь стоматологического статуса, данных самооценки и мотивации к лечению. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011; 7(1 Прил): 326-327. [Savina EA, Bulkina NV, Masumova VV, Olevskaya OA. Interrelation of the stomatologic status, the data of the self-appraisal and motivation to treatment. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011; 7(1 Suppl): 326-327. (In Russ.).]
6. Семенова О.Н., Наумова Е.А. Факторы, влияющие на приверженность к терапии: параметры ВОЗ и мнение пациентов кардиологического отделения. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций*. 2013; 3(3): 507-511. [Semenova ON, Naumova EA. Factors influencing adherence to therapy: WHO parameters and the opinion of patients of the cardiology unit. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2013; 3(3): 507-511. (In Russ.).]
7. Сухова Е.В., Барсуков В.Н., Сухов В.М., Зайнуллин Н.Р. Факторы, снижающие дисциплину лечения у больных туберкулезом легких, и возможности повышения мотивации к лечению. *Пульмонология*. 2007; (2): 50-55. [Sukhova EV, Barsukov VN, Sukhov VM, Zainullin NR. Factors reducing adherence to therapy and abilities to enhance motivation for treatment. *Pulmonologiya*. 2007; (2): 50-55. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2007-0-2-50-55]
8. Машанская А.В., Погодина А.В., Астахова Т.А., Храмова Е.Е., Кравцова О.В., Власенко А.В. и др. Современные технологии реабилитации подростков с ожирением. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2018; 95(4): 24-30. [Mashanskaya AV, Pogodina AV, Astakhova TA, Khramova EE, Kravtsova OV, Vlasenko AV, et al. The modern methods for the rehabilitation of adolescents suffering obesity. *Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy*. 2018; 95(4): 22-30. (In Russ.). doi: 10.17116/kurort20189504124]
9. Лебедева Н.О., Сухова Е.В. Формирование мотивации к лечению у больных туберкулезом легких. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2006; 12: 13-16. [Lebedeva NO, Sukhova EV. Formation of motivation for treatment in patients with pulmonary tuberculosis. *Problems of Tuberculosis and Lung Diseases*. 2006; 12: 13-16. (In Russ.).]
10. Swanson AJ, Pantalon MV, Cohen KR. Motivational interviewing and treatment adherence among psychiatric and dually diagnosed patients. *J Nerv Ment Dis*. 1999; 187(10): 630-635. doi: 10.1097/00005053-199910000-00007
11. Бутенко Т.В. Психическое выгорание и трудовая мотивация среднего медицинского персонала. *Молодой учёный*. 2010; 11-2: 57-161. [Butenko TV. Mental burnout and work motivation of mid-level medical personnel. *Young Scientist*. 2010; 11-2: 57-161. (In Russ.).]
12. Тайц А.Б., Косенко А.А. Трудовая мотивация врачей поликлиники. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; 4: 297. [Taits AB, Kosenko AA. Work motivation of polyclinic doctors. *Modern Problems of Science and Education*. 2014; 4: 297. (In Russ.).]
13. Штрахова А.В., Арсланбекова Э.В. Мотивационный компонент внутренней картины болезни как фактор приверженности к терапии у больных соматическими заболеваниями с витальной угрозой. *Вестник ЮУрГУ*. 2011; 29: 82-89. [Shtrakhova AV, Arslanbekova EV. Motivational component of the internal picture of the disease as a factor of adherence to therapy in patients with somatic diseases with a vital threat. *Bulletin of the South Ural State University*. 2011; 29: 82-89. (In Russ.).]
14. Ярославцева И.В., Домашенкина А.С. Использование технологий психологического консультирования в развитии мотивов лечения у девочек-подростков с избыточным весом. *Психологическая наука и практика: инновации в образовании: Сборник материалов Пятой конференции психологов образования Сибири*. Иркутск, 2018: 360-368. [Yaroslavtseva IV, Domashenkina AS. Use of psychological counseling technologies in developing treatment motives in overweight adolescent girls. *Psychological Science and Practice: Innovations in Education: Proceeding of the Fifth Conference of Educational Psychologists of Siberia*. Irkutsk, 2018: 360-368. (In Russ.).]
15. Габбасова А.М., Гладышева О.В. Изучение проблем веса у современных подростков. *Наукосфера*. 2023; 1-1: 235-239. [Gabbasova AM, Gladysheva OV. The study of weight problems in modern adolescents. *Naukosfera*. 2023; 1-1: 235-239. (In Russ.).]
16. Мингазов Р.Н., Гуреев С.А., Зотов В.В., Попел А.Е., Бельшева О.А., Мингазова Э.Н. Глобальные риски ожирения в подростковой и юношеской популяциях. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2022; 30(5): 1067-1071. [Mingazov RN, Gureev SA, Zotov VV, Popel AE, Belysheva OA, Mingazova EN. Global risks of obesity in adolescent and teenage populations. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2022; 30(5): 1067-1071. (In Russ.). doi: 10.32687/0869-866X-2022-30-s1-1067-1071]
17. Вознесенская Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция. *Ожирение и метаболизм*. 2004; 1(2): 2-6. [Voznesenskaya TG. Eating disorders in obesity and their correction. *Obesity and Metabolism*. 2004; 1(2): 2-6. (In Russ.). doi: 10.14341/2071-8713-4893]
18. Николаева Н.О., Мешкова Т.А. Нарушения пищевого поведения: социальные, семейные и биологические предпосылки. *Вопросы психического здоровья детей и подростков*. 2011; 1(11): 39-49. [Nikolaeva NO, Meshkova TA. Eating disorders: Social, family and biological prerequisites. *Mental Health of Children and Adolescent*. 2011; 1(11): 39-49. (In Russ.).]
19. Козыбаева Ж., Султанова А., Кенжеханова А., Кененбаева Б.Е. Ожирение в подростковом возрасте. *Sciences of Europe*. 2021; 85-2: 8-11. [Kozybayeva Zh6 Sultanova A, Kenzhekhanova A, Kenenbaeva B. Obesity in adolescence. *Sciences of Europe*. 2021; 85-2: 8-11. (In Russ.). doi: 10.24412/3162-2364-2021-85-2-8-11]
20. Романица А.И., Поляков В.М., Погодина А.В., Мясичев Н.А., Климкина Ю.Н., Рычкова Л.В. Подросток с ожирением: социально-психологический портрет. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 179-187. [Romanitsa AI, Polyakov VM, Pogodina AV, Myasishchev NA, Klimkina YuN, Rychkova LV. Obese adolescent:

Social and psychological portrait. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 179-187. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.21

21. Рычкова Л.В., Погодина А.В., Романица А.И., Савелькаева М.В. Ожирение и функциональные расстройства кишечника у подростков: пилотное исследование. *Ожирение и метаболизм*. 2022; 19(2): 148-157. [Rychkova LV, Pogodina AV, Romanitsa AI, Savelkaeva MV. Obesity and functional bowel disorders in adolescents: A pilot study. *Obesity and Metabolism*. 2022; 19(2): 148-157. (In Russ.). doi: 10.14341/omet12803

22. Семенова Н.Б., Слободская Е.Р., Резун Е.В. Нарушения пищевого поведения у школьников 11–17 лет: распространенность, особенности клинических проявлений, психосоматическая коморбидность. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 20-28. [Semenova NB, Slobodskaya HR, Rezun E.V. Eating disorders in 11–17 year old schoolgirls: Prevalence, features of clinical manifestations, psychosomatic comorbidity. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 20-28. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.3

23. Погодина А.А., Романица А.И., Рычкова Л.В. Ожирение и функциональные заболевания кишечника: существует ли связь? *Ожирение и метаболизм*. 2021; 18(2): 132-141. [Pogodina AV, Romanitsa AI, Rychkova LV. Obesity and functional bowel disorders: Are they linked? *Obesity and Metabolism*. 2021; 18(2): 132-141. (In Russ.). doi: 10.14341/omet12706

24. Домашенкина А.С., Ярославцева И.В. К проблеме психологического консультирования подростков, страдающих ожирением. *Проблемы теории и практики современной психологии: Сборник материалов XVI ежегодной Всероссийской (с международным участием) научно-практической конференции*. Иркутск, 2017: 372-373. [Domashenkina AS, Yaroslavtseva IV. On the problem of psychological counseling of adolescents suffering from obesity. *Problems of Theory and Practice of Modern Psychology: Proceedings of the XVI Annual All-Russian (with international participation) Research and Practical Conference*. Irkutsk, 2017: 372-373. (In Russ.).

25. Черевикова И.А., Мясищев Н.А., Поляков В.М., Рычкова Л.В. Когнитивные нарушения у лиц с избыточной массой тела и ожирением. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 163-173. [Cherevikova IA, Myasishchev NA, Polyakov VM, Rychkova LV. Cognitive impairments in patients with overweight and obesity. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 163-173. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.17

26. Циценко К.М. Медико-социальная профилактика подросткового ожирения. *Ratio et Natura*. 2022; 1(5): 124. [Tsitzenko KM. Medical and social prevention of adolescent obesity. *Ratio et Natura*. 2022; 1(5): 124. (In Russ.).

27. Коротких С.М., Волынкина Е.А., Шумская О.Д. Некоторые аспекты пищевого поведения и физической работоспособности у подростков с избыточной массой тела и ожирением. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2020; 9-2(31): 105-107. [Korotkov SM, Volynkina EA, Shumskaya OD. Some aspects of eating behavior and physical performance in overweight adolescents. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2020; 9-2(31): 105-107. (In Russ.). doi: 10.33029/2304-9529-2020-9-2-105-107

28. Грызлова Ю.А., Лобанова М.А., Волков С.Д. Пищевое поведение у детей подросткового возраста с ожирением. *Смоленский медицинский альманах*. 2023; 3: 203-206. [Gryzlova YuA, Lobanova MA, Volkov SD. Eating behavior in adolescent children with obesity. *Smolensk Medical Almanac*. 2023; 3: 203-206. (In Russ.). doi: 10.37903/SMA.2023.3.42

29. Николаева Н.О. История и современное состояние исследований нарушений пищевого поведения (культурные и психологические аспекты). *Клиническая и специальная психология*. 2012; 1: 51-63. [Nikolaeva NO. History and current state of research on eating disorders (cultural and psychological aspects). *Clinical Psychology and Special Education*. 2012; 1: 51-63. (In Russ.).

30. Карвасарский Б.Д. *Клиническая психология*. М.; 2004. [Karvasarsky BD. *Clinical psychology*. Moscow; 2004. (In Russ.).

Сведения об авторах

Вотинева Анастасия Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории нейropsychологии и психосоматической патологии детского возраста, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья, семьи и репродукции человека», e-mail: votinevaas@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0361-2868>

Прохорова Жанна Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории нейropsychологии и психосоматической патологии детского возраста, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья, семьи и репродукции человека», e-mail: proxorowa.janna2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8236-1747>

Поляков Владимир Матвеевич – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейropsychологии и психосоматической патологии детского возраста, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья, семьи и репродукции человека», e-mail: vmpolyakov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6243-9391>

Черевикова Ирина Александровна – младший научный сотрудник лаборатории нейropsychологии и психосоматической патологии детского возраста, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья, семьи и репродукции человека», e-mail: gothic.craze@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5328-8525>

Information about the authors

Anastasiya S. Votineva – Junior Research Officer at the Laboratory of Neuropsychology and Psychosomatic Pathology of Childhood, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: votinevaas@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0361-2868>

Zhanna V. Prokhorova – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Neuropsychology and Psychosomatic Pathology of Childhood, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: proxorowa.janna2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8236-1747>

Vladimir M. Polyakov – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Neuropsychology and Psychosomatic Pathology of Childhood, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: vmpolyakov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6243-9391>

Irina A. Cherevikova – Junior Research Officer at the Laboratory of Neuropsychology and Psychosomatic Pathology of Childhood, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: gothic.craze@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5328-8525>

ТРАВМАТОЛОГИЯ TRAUMATOLOGY

ДИНАМИКА ПЕРИФОКАЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ НА ПРИМЕНЕНИЕ АНТИМИКРОБНОГО ГЕЛЯ ПРИ ОДНОЭТАПНОМ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА В УСЛОВИЯХ СТАФИЛОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Божкова С.А.¹,
Корнева Ю.С.^{1,2,3},
Ливенцов В.Н.¹,
Легонькова О.С.⁴,
Анисимова Л.О.¹,
Нетылько Г.И.¹,
Гаджимагомедов М.Ш.¹,
Ахмедов Б.Г.⁴

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России (195427, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8, Россия)

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (214018, г. Смоленск, ул. Крупской, 28, Россия)

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Корнева Юлия Сергеевна,
e-mail: ksu1546@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Локальная антибактериальная терапия при лечении остеомиелита существенно повышает эффективность санитизирующих операций.

Цель работы. Оценить в эксперименте *in vivo* динамику перифокальных тканевых реакций на применение оригинального антимикробного геля на основе поливинилпирролидона (ПВП) при одноэтапном лечении имплантат-ассоциированной инфекции в области тазобедренного сустава у кроликов.

Методы. Имплантат-ассоциированную инфекцию моделировали путём установки инфицированных *Staphylococcus aureus* спиц в костномозговой канал бедренной кости кроликов ($n = 12$). На 14-е сутки проводили удаление спицы, радикальную хирургическую обработку гнойного очага и эндопротезирование тазобедренного сустава. Животные были разделены на две группы: опытная – с использованием оригинального антимикробного геля на этапе эндопротезирования ($n = 6$), группа сравнения – без применения геля ($n = 6$). Для морфологического исследования животных выводили из эксперимента на 10-е, 45-е и 90-е сутки после эндопротезирования, оценивали изменения в мягких тканях и костномозговом канале, проводили подсчёт клеточных популяций со статистической обработкой данных.

Результаты. Применение оригинального антимикробного геля привело к статистически значимому снижению количества нейтрофилов в окружающих эндопротез мягких тканях в группе сравнения на всех сроках исследования. При этом в опытной группе на ранних сроках количество лимфоцитов, плазмоцитов и макрофагов было статистически значимо выше; на 45-е сутки отмечено статистически значимо большее количество лимфоцитов, а на 90-е сутки – многоядерных и эпителиоидных клеток.

Заключение. В эксперименте гистологически подтверждена эффективность применения оригинального антимикробного геля для купирования инфекционного воспаления в мягких тканях и костномозговом канале при санитизирующей операции остеомиелитического очага с последующим эндопротезированием тазобедренного сустава. Наличие выраженной гигантоклеточной реакции, направленной на удаление геля на основе ПВП, требует дальнейших исследований в плане её исходов.

Ключевые слова: перипротезная инфекция, эндопротезирование, антимикробные гели, гигантские многоядерные клетки, биосовместимость

Для цитирования: Божкова С.А., Корнева Ю.С., Ливенцов В.Н., Легонькова О.С., Анисимова Л.О., Нетылько Г.И., Гаджимагомедов М.Ш., Ахмедов Б.Г. Динамика перифокальных реакций на применение антимикробного геля при одноэтапном эндопротезировании тазобедренного сустава в условиях стафилококковой инфекции в эксперименте. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 183-194. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.20

Статья поступила: 25.04.2024

Статья принята: 03.07.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

DYNAMICS OF PERIFOCAL REACTIONS TO THE APPLICATION OF ANTIMICROBIAL GEL IN ONE-STAGE HIP REPLACEMENT UNDER CONDITIONS OF STAPHYLOCOCCAL INFECTION IN THE EXPERIMENT

Bozhkova S.A.¹,
Korneva Yu.S.^{1,2,3},
Liventsov V.N.¹,
Legonkova O.S.⁴,
Anisimova L.O.¹,
Netylko G.I.¹,
Gadzhimagomedov M.Sh.¹,
Akhmedov B.G.⁴

¹ Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics (Akademika Baykova str. 7, Saint Petersburg 195427, Russian Federation)

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Kirochnaya str. 41, Saint Petersburg 191015, Russian Federation)

³ Smolensk State Medical University (Krupskoy str. 28, Smolensk 214018, Russian Federation)

⁴ National Medical Research Center of Surgery named after A.V. Vishnevsky (Bolshaya Serpukhovskaya str. 27, Moscow 117997, Russian Federation)

Corresponding author:
Yulia S. Korneva,
e-mail: ksu1546@yandex.ru

ABSTRACT

Background. Local antibacterial therapy in the treatment of osteomyelitis significantly increases the effectiveness of surgical debridement.

The aim of the work. To assess in an in vivo experiment the dynamics of perifocal tissue reactions to the application of an original polyvinylpyrrolidone-based antimicrobial gel in a one-stage treatment of implant-associated infection in the hip joint in rabbits.

Methods. Implant-associated infection was modeled by inserting *Staphylococcus aureus*-infected wires into the medullary canal of the femur of rabbits (n = 12). On the day 14, we removed the wire and performed radical surgical treatment of the suppurative focus and hip replacement. The animals were divided into two groups: experimental group – with application of the original antimicrobial gel at the stage of hip replacement (n = 6); comparison group – without gel application (n = 6). For morphological studies, animals were sacrificed on the days 10, 45 and 90 after hip replacement, changes in soft tissues and the bone marrow canal were assessed, and cell populations were counted with statistical data processing.

Results. The application of the original antimicrobial gel causes statistically significant decrease in the number of neutrophils in the soft tissues surrounding the implant in the comparison group at all stages. Moreover, in the experimental group, at early stages the number of lymphocytes, plasmacytes and macrophages was statistically significantly higher; on the day 45, a statistically significantly larger number of lymphocytes was registered, and on the day 90 – a statistically significantly larger number of multinucleated and epithelioid cells.

Conclusion. The experiment histologically confirmed the effectiveness of application of the original antimicrobial gel to stop infectious inflammation in soft tissues and the bone marrow canal during surgical debridement of an osteomyelitic lesion followed by hip replacement. A pronounced giant cell reaction aimed at removing the polyvinylpyrrolidone-based gel requires further research in terms of its outcomes.

Key words: periprosthetic infection, endoprosthesis replacement, antimicrobial gels, multinucleated giant cells, biocompatibility

For citation: Bozhkova S.A., Korneva Yu.S., Liventsov V.N., Legonkova O.S., Anisimova L.O., Netylko G.I., Gadzhimagomedov M.Sh., Akhmedov B.G. Dynamics of perifocal reactions to the application of antimicrobial gel in one-stage hip replacement under conditions of staphylococcal infection in the experiment. *Acta biomechanica scientifica*. 2024; 9(4): 183-194. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.20

Received: 25.04.2024
Accepted: 03.07.2024
Published: 25.09.2024

ВВЕДЕНИЕ

Образование микробной биоплёнки является звеном патогенеза инфекции, ассоциированной с ортопедическими имплантатами, включая перипротезную инфекцию (ППИ). Бактерии формируют многослойные биоплёнки на металлических компонентах, цементе, кости и волокнистых тканях, а отделившиеся фрагменты могут определяться в суставной жидкости [1]. Тот факт, что бактерии в составе биоплёнки в 1000 раз более устойчивы к большинству противомикробных средств по сравнению с бактериями в планктонной форме [2], обуславливает крайне низкую эффективность системного введения антибактериальных препаратов при лечении имплантат-ассоциированной инфекции (ИАИ) после операций на костях и суставах. Указанные особенности определяют важную роль локальной антибактериальной терапии при лечении инфекции костей и суставов [3]. В настоящее время лишь несколько технологий с доказанной клинической эффективностью доступны для использования в травматологии и ортопедии. Несмотря на многолетнее широкое использование в качестве депо антибиотиков спейсеров из костного цемента на основе полиметилметакрилата (ПММА), данная методика имеет целый ряд недостатков, основными из которых являются: необходимость повторного оперативного вмешательства; неравномерное распределение; кратковременная элюция не более 10 % добавленного препарата [4, 5]. Также в качестве депо антибактериальных препаратов применяют различные остеозамещающие биокомпозитные материалы, которые не требуют повторных операций для их последующей замены [6]. Однако в ряде исследований показано, что замещение костных полостей этими материалами вызывает в послеоперационном периоде длительное обильное отделяемое из раны, которое в ряде случаев тормозит процесс заживления послеоперационной раны, что ведёт к рецидиву инфекционного процесса [7]. В настоящее время активно разрабатываются различные методы создания депо антимикробных препаратов в очаге инфекции на основе гидрогелей. Целью таких разработок является создать в окружающих имплантат тканях эффективные концентрации антибиотиков, которые будут препятствовать повторной адгезии бактерий и развитию рецидива инфекции и не будут требовать повторных хирургических вмешательств [4, 8].

Использующиеся с целью доставки лекарственных средств/клеток и тканевой инженерии гидрогели могут быть растворами с низкой вязкостью (быть свободно текучими), а также быстро переходить в состояние геля в тканях, где желательна окончательная их деградация [9]. Эффективность применения гелей на основе гиалуроновой кислоты, соединённой с антибиотиком – Defensive Antibacterial Coating (DAC®) – для профилактики ППИ и предупреждения её рецидивов была подтверждена в клинических исследованиях микробиологическими исследованиями, результатами рентгенографии и функциональными тестами, а также сокращением сроков пребывания в стационаре и продолжительности приёма антибиотиков [10]. Антимикробные гели различаются составом ма-

трицы и активными компонентами, однако на доклиническом этапе важно изучение не только их эффективности в отношении подавления микроорганизмов, но и оценки биосовместимости разрабатываемых композиций.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить в эксперименте *in vivo* динамику периферических тканевых реакций на применение оригинального антимикробного геля на основе поливинилпирролидона (ПВП) при одноэтапном лечении имплантат-ассоциированной инфекции в области тазобедренного сустава у кроликов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на 12 лабораторных животных (кролики породы Шиншилла Советская) весом 2500–2800 г, полученных из сертифицированного питомника АН «Рапполово» в условиях вивария. Работа с животными проводилась в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей, и требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». Все процедуры с животными были рассмотрены и утверждены локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России на предмет соответствия этическим принципам (протокол № 2 от 23.06.2023). Условия содержания животных соответствовали стандартам, указанным в руководстве The Guide for Care and Use of Laboratory Animals. Животные были здоровы, имели ветеринарный сертификат качества и состояния здоровья, находились в идентичных условиях кормления и содержания.

Антимикробный гель на основе среднемолекулярного ПВП, содержащий гентамицин и фосфомицин, получали путём термической обработки водного раствора ПВП и лекарственных средств, далее подвергали обработке ионизирующим излучением (15 кГр) (Патент № 2746709).

На предварительном этапе эксперимента моделировали интрамедуллярный остеомиелит бедренной кости животных путём имплантации инфицированных спиц в костномозговой канал бедренной кости. Стерильные спицы (d = 1,0 мм, длина 10,0 мм) до операции инкубировали в бактериальной суспензии эталонного штамма *Staphylococcus aureus* ATCC 292123 (1*10⁸ КОЕ/мл) в течение 18–20 ч в термостате при 37 °С. Все операции выполняли в положении животного на боку с фиксацией конечностей под общим наркозом (4,0 мл кетамина внутривенно, 2,0 мл сибазона внутримышечно). После обработки кожных покровов антисептиками выполняли разрез кожи длиной 3–4 см и обеспечивали доступ к проксимальному отделу бедренной кости. В межвертельной зоне бедренной кости формировали трепанационное отверстие, сообщающееся с костно-мозговым

каналом и имплантировали инфицированную спицу. Рану ушивали и повторно обрабатывали антисептиками.

На 14-е сутки проводили санирующую операцию с удалением спицы, радикальной хирургической обработкой очага, промыванием раны и костно-мозгового канала раствором хлоргексидина и однополярным эндопротезированием тазобедренного сустава с бесцементной фиксацией эндопротеза (длина ножки 15,0 мм, офсет 5,0 мм, диаметр головки 15,0 мм). Животным опытной группы ($n = 6$) в ходе операции после промывания раны раствором хлоргексидина вводили в костно-мозговой канал антимикробный гель, покрывали им ножку эндопротеза, после чего фиксировали конструкцию в канале, далее наносили гель на ткани, окружающие шейку эндопротеза, и ушивали рану. Животным группы сравнения ($n = 6$) гель не применяли. Все удалённые спицы были отправлены в лабораторию для микробиологического исследования, которое подтвердило наличие штамма *S. aureus*, фенотипически идентичного эталонному штамму *S. aureus* ATCC 292123. Системную антибактериальную терапию проводили всем лабораторным животным в первые 3 суток после санации и установки эндопротеза путём внутримышечного введения раствора цефтриаксона 0,125 г.

Для морфологического исследования животных выводили из эксперимента на 10-е, 45-е и 90-е сутки после операции путём введения тиопентала натрия 1,0 г и забирали фрагменты параартикулярных тканей и костно-мягкотканые фрагменты проксимального отдела бедренной кости. После стандартной гистологической проводки с декальцинацией микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином (Г-Э), альциановым синим и по Ван-Гизону. При микроскопическом исследовании оценивали выраженность воспалительных изменений и характер воспалительного инфильтрата в мягких тканях и костно-мозговом канале. На окраске Г-Э на увели-

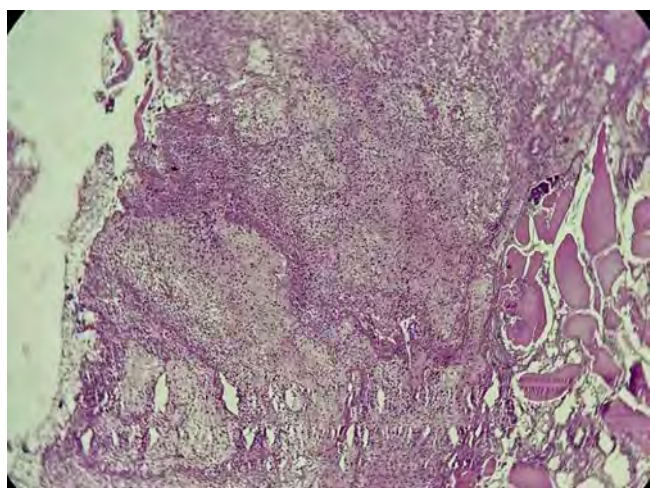
чении $\times 400$ проводился подсчёт клеточных популяций в поле зрения, при этом поля зрения не перекрывались. Для каждого случая подсчёт проведён в 10 полях зрения.

Статистическая обработка

Результаты эксперимента регистрировали в виде электронных таблиц MS Excel 2007 (Microsoft Corp., США). Статистическая обработка данных выполнена в программе Statistica 10.0 (StatSoft Corp., США). После проверки на нормальность и отклонения гипотезы о нормальном распределении для сравнения нескольких несвязанных выборок использовали критерий Краскелла – Уоллиса (H), для сравнения двух выборок на одноименных сроках – критерий Манна – Уитни (U). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

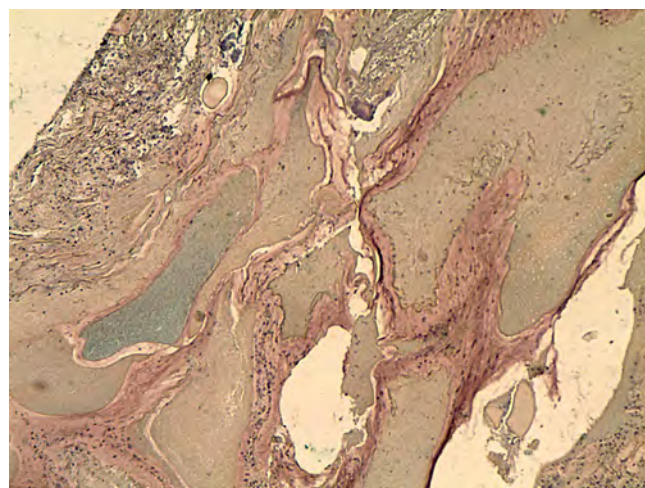
При гистологическом исследовании изменения в мягких тканях у экспериментальных животных опытной и группы сравнения на 10-е сутки были во многом схожи, представлены очагами гнойного воспаления, обширными некрозами, скоплением фибрина (рис. 1а). В опытной группе в соединительной ткани и межмышечных пространствах с выраженным отёком определялись округлые скопления плотных эозинофильно-базофильных масс (гель), окружённые минимально выраженной лимфо-плазмотарной инфильтрацией; при окраске альциановым синим гель фиолетово-голубой, неоднородный (рис. 1б). В костномозговом канале – картина гнойно-некротического воспаления с нерезко выраженным склерозом в межтрабекулярных пространствах эпифиза, в котором также определяются группы гранулоцитов. В группе сравнения – обширные поля некротизированных миоцитов, окружённые гранулоцитарной инфильтрацией, некротизированные



а

РИС. 1.

Морфологические изменения в зоне воздействия у экспериментальных животных на 10-е сутки: **а** – некроз и гнойное воспаление в мягких тканях, опытная группа (увеличение $\times 40$, окраска гематоксилином и эозином; **б** – «озёра» геля, опытная группа (увеличение $\times 40$, окраска альциановым синим)



б

FIG. 1.

Morphological changes in the zone of manipulation in the experimental animals, day 10: **a** – necrosis and suppurative inflammation in soft tissues, experimental group (magnification $\times 40$, hematoxylin and eosin staining); **b** – gel "lakes", experimental group (magnification $\times 40$, alcian blue staining)

костные трабекулы с выраженными гнойно-некротическими изменениями в костно-мозговом канале.

Морфологические изменения в зоне воздействия на 45-й день в опытной группе демонстрировали существенные особенности. В мягких тканях вокруг бедренной кости – большое количество гигантских многоядерных клеток, ядра их ориентированы хаотично в цитоплазме, их количество достигает до 30, чаще – около 10, между ними большое количество лимфоцитов (рис. 2в). Здесь же встречались округлые скопления слабо эозинофильных чётко очерченных масс, оптическая плотность которых гораздо ниже аналогичных скоплений геля на 10-е сутки. Такие участки имели вид сплошных полей либо округлых гнездовых структур. Свободно лежащий гель в мягких тканях на альбиномом синем практически бесцветный, со слабо розовым оттенком, в цитоплазме гигантских многоядерных клеток видны пузырьки, заполненные полупрозрачными слоистыми массами, либо одна большая полость, содержащая аналогичные массы (рис. 2г). Кость снаружи от надкостницы была окружена валом аналогичного инфильтрата; в костномозговом канале – большое количество макрофагов, палочкоядерных и сегментоядерных гранулоцитов, единичные мегакариоциты и лимфоцитоподобные клетки (рис. 2д); в эпифизе костные трабекулы окружены пролиферирующими остеобластами, между ними формировалась соединительная ткань. В группе сравнения в мягких тканях определяли кристаллы чёрного цвета (фрагменты металлоконструкции), некроз и гранулоциты (рис. 2а) по краям среза, в более глубоких отделах – мягкие ткани с диффузной воспалительной ин-

фильтрацией, представленной лимфоцитами, макрофагами и единичными многоядерными клетками, ядра их расположены либо в центре в виде замкнутого кольца, либо группкой, количество – около 10. Кость с дистрофическими полосовидными отложениями кальция, в костномозговом канале – нежные разрастания соединительной ткани, в которой большое количество гемопозитических клеток, очагово, с преобладанием сегментоядерных и палочкоядерных гранулоцитов, большим количеством клеток макрофагального ряда и лимфоцитоподобных клеток (рис. 2е), то есть активность воспаления в костномозговом канале намного выше, чем в мягких тканях, где оно сменяется хроническим; определяется склероз межатрабекулярных пространств в области эпифиза, более выраженный, чем в опытной группе; у одного кролика костный мозг с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией с наличием большого количества гранулоцитов и колоний бактерий (рис. 2б); колонии бактерий также определяются в мягких тканях, провоцируя выраженные гнойно-некротические изменения.

На 90-е сутки морфологическая картина в опытной группе была гетерогенна. В одном случае биодеградация геля была не закончена, несмотря на статистически значимое уменьшение количества многоядерных гигантских клеток (табл. 1), содержащих некротические полости с ним. Также в мягких тканях появляются макрофаги, цитоплазма их интенсивно базофильна (аналогична оптическим характеристикам свободно лежащего геля на 10-е сутки), в них различимы единичные более светлые вакуоли (рис. 3б). Очагово выявлены скопления округлых полупрозрачных масс, которые представляли собой полуде-

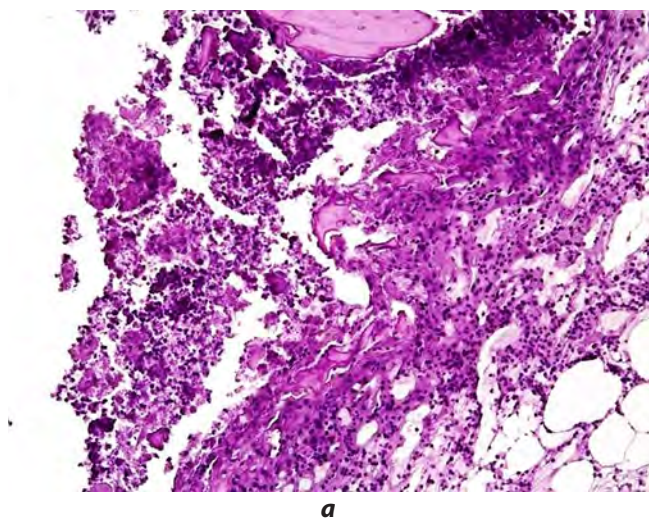


РИС. 2.
Микроскопические изменения в тканях зоны воздействия в экспериментальных группах на 45-е сутки: **а** – очаги детрита в мягких тканях, окружённые выраженной лейкоцитарной инфильтрацией, преимущественно из нейтрофильных гранулоцитов, группа сравнения (увеличение $\times 200$, окраска гематоксилином и эозином); **б** – содержимое костномозгового канала, группа сравнения: выраженная лейкоцитарная инфильтрация и колонии бактерий (увеличение $\times 100$, окраска гематоксилином и эозином)

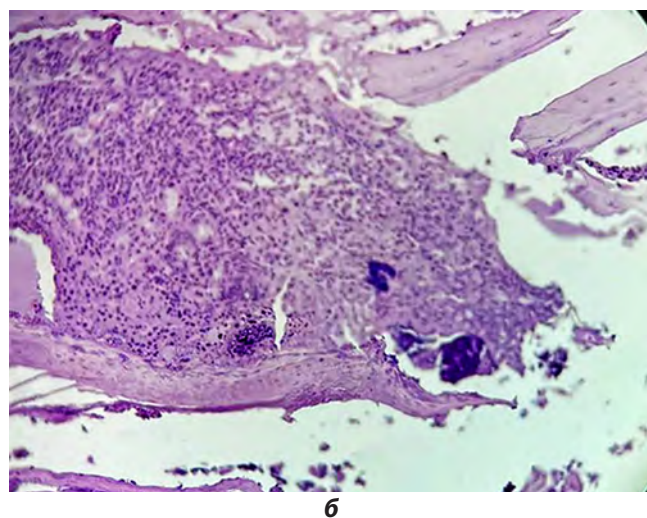
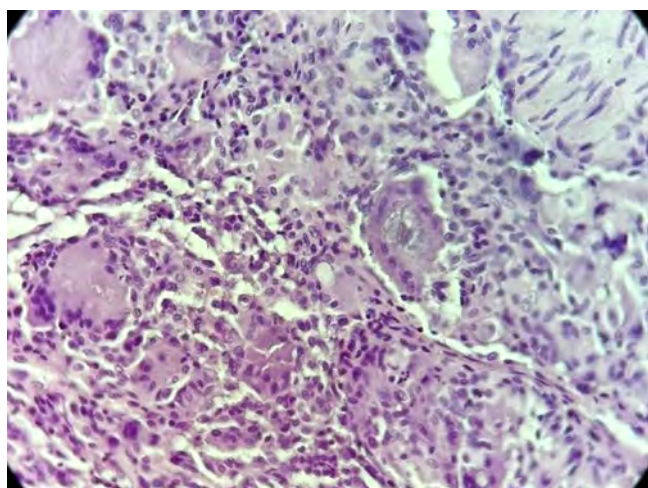
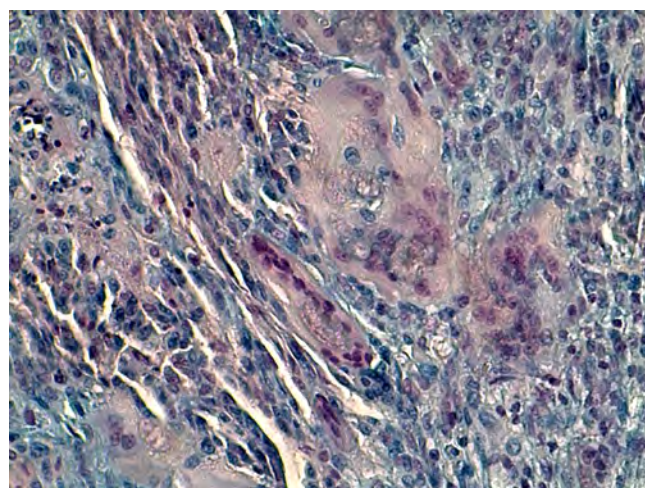


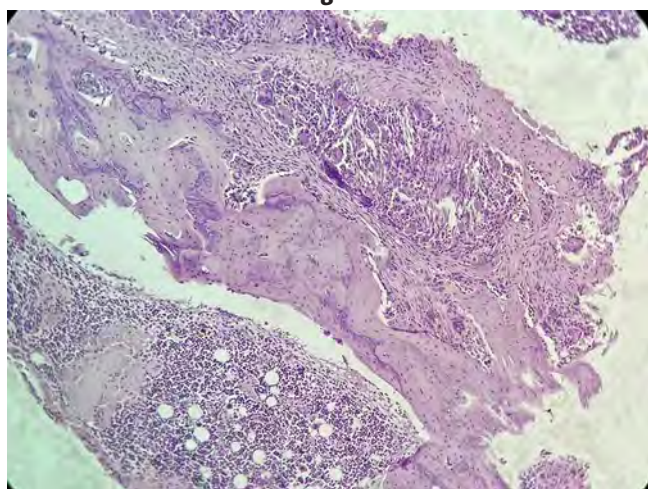
FIG. 2.
Microscopic changes in the tissues of the zone of manipulation in experimental groups, day 45: **a** – detritus foci in soft tissues, surrounded by pronounced leukocyte infiltration, predominantly consisted of neutrophil granulocytes, comparison group (magnification $\times 200$, hematoxylin and eosin staining); **b** – the contents of the bone marrow canal, control group: pronounced leukocyte infiltrations and bacterial colonies (magnification $\times 100$, hematoxylin and eosin staining)



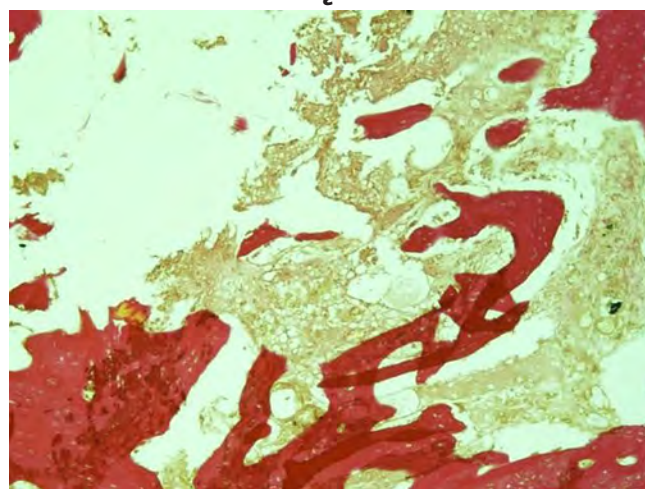
б



з



д



е

РИС. 2. (продолжение)

Микроскопические изменения в тканях зоны воздействия в экспериментальных группах на 45-е сутки: **б** – скопления многоядерных гигантских клеток разных размеров и причудливой формы в мягких тканях в области операции, в центре – с полостью в цитоплазме с полудеградированным гелем, в строме – мононуклеарная инфильтрация лимфоцитами и плазмócитами, опытная группа (увеличение $\times 200$, окраска гематоксилином и эозином); **з** – гигантские многоядерные клетки в мягких тканях, опытная группа (увеличение $\times 400$, окраска альциановым синим); **д** – содержимое костно-мозгового канала и окружающие кость мягкие ткани с гигантскими многоядерными клетками, опытная группа (увеличение $\times 400$, окраска гематоксилином и эозином); **е** – формирующийся склероз между костными балками в отсутствие признаков острого воспаления с минимально выраженной воспалительной инфильтрацией, опытная группа (увеличение $\times 100$, окраска по Ван-Гизону)

FIG. 2. (continued)

Microscopic changes in the tissues of the zone of manipulation in experimental groups, day 45: **б** – clusters of multinucleated giant cells of different sizes and bizarre form in the zone of surgery, in the center – cavity in the cytoplasm with a semi-degraded gel, in the stroma – mononuclear infiltration with lymphocytes and plasmocytes, experimental group (magnification $\times 200$, hematoxylin and eosin staining); **з** – giant multinucleated cells in the soft tissues, experimental group (magnification $\times 400$, alcian blue staining); **д** – contents of the bone marrow canal and soft tissues surrounding bone with giant multinucleated cells, experimental group (magnification $\times 400$, hematoxylin and eosin staining); **е** – onset of sclerosis between bone trabeculae with no signs of acute inflammation and with minimally pronounced inflammatory infiltration, experimental group (magnification $\times 100$, Van Gieson staining)

градированный гель, вокруг которого – гигантские многоядерные клетки с явлениями дегенерации: они уменьшены в размерах, контуры их более размыты. Определялись плазмócиты, количество лимфоцитов увеличивалось, появлялись фибробласты и пучки соединительной ткани, выявленные при окраске по Ван-Гизону (рис. 3г). Таким образом, создавалось впечатление, что после неполноценного фагоцитоза геля гигантскими многоядер-

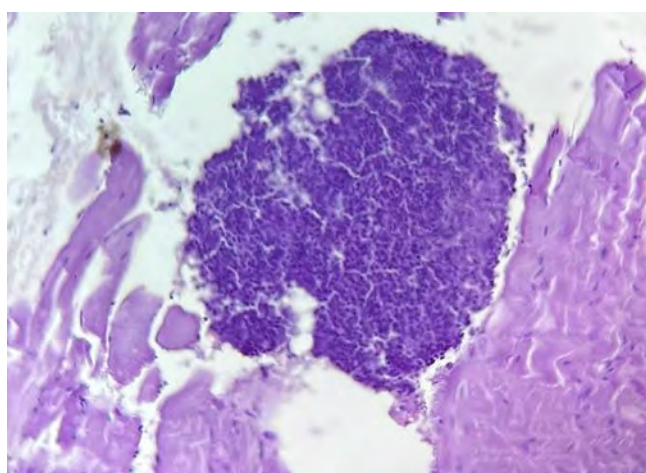
ными клетками и их гибели гель выделялся обратно в ткани, и для его фагоцитоза рекрутированы моноциты, ставшие в тканях макрофагами. У другого кролика морфологическая картина в мягких тканях не отличалась от таковой на 45-й день, была представлена большим количеством гигантских многоядерных клеток, разрушающих гель (рис. 3в, г). Ещё у одного животного опытной группы гигантоклеточная реакция отсутствовала, очагово встреча-

лись скопления лимфоцитов. Воспалительный процесс в костномозговом канале купирован (рис. 3д).

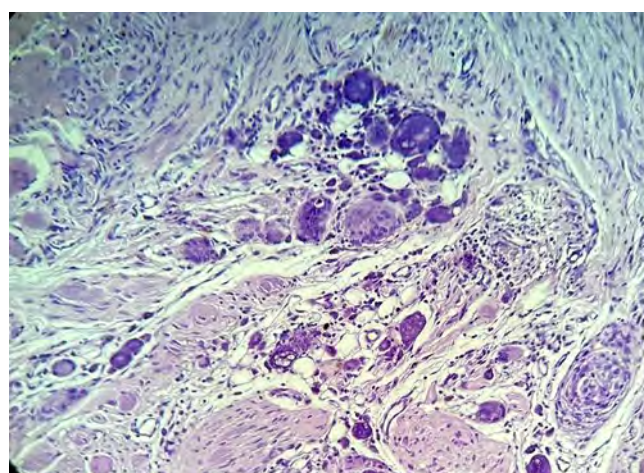
В группе сравнения на 90-е сутки в межмышечных прослойках встречались очаговые разрастания соединительной ткани с небольшим количеством лимфоцитов, единичные округлые чётко очерченные скопления гранулоцитов в тканевом детрите в одном из случаев (рис. 3а), в другом – отёк в мышцах, скопления макрофагов, имеющих вид пенистых клеток, более выраженная гранулоцитарная инфильтрация вокруг некротизированных фрагментов костной ткани с распространением в подкожно-жировую клетчатку. Визуализировались также мелкие фрагменты тканевого детрита. В костномозго-

вом канале выявлены адипоциты, инфильтрированные большим количеством макрофагов и лимфоцитов с примесью гранулоцитов (рис. 3е) со стороны межтрабекулярных пространств эпифиза, что наблюдалось в опытной группе на 45-е сутки и свидетельствовало о пролонгации воспалительного процесса. В целом в группе сравнения на 90-е сутки определялись признаки гнойного воспаления с тенденцией к хронизации.

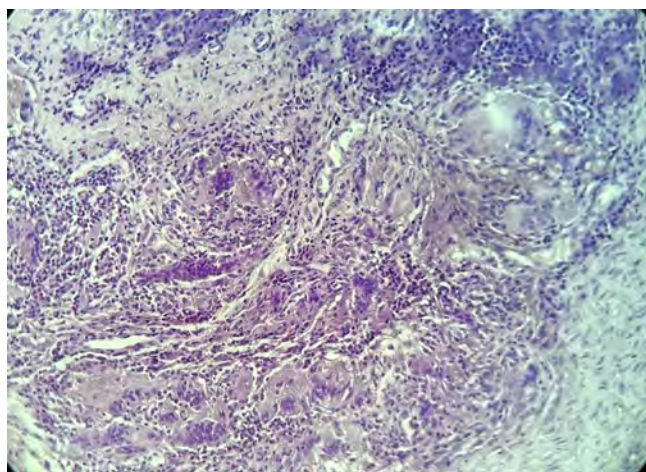
Анализ динамики состава инфильтрата в мягких тканях опытной группы выявил статистически значимые различия по всем анализируемым клеточным популяциям, за исключением нейтрофильных гранулоцитов, поскольку их обнаруживали крайне редко на всех сроках. Так, количе-



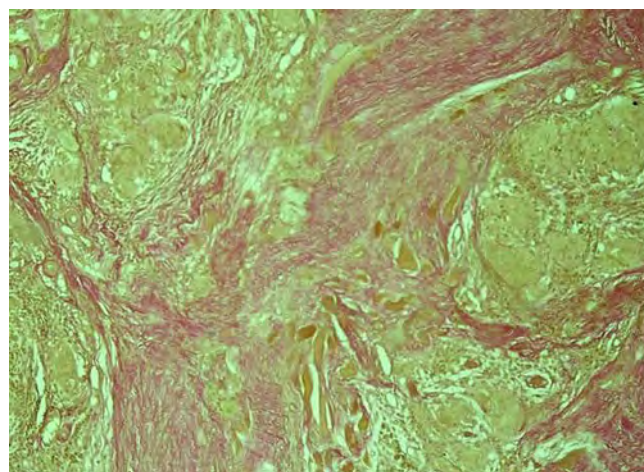
а



б



в



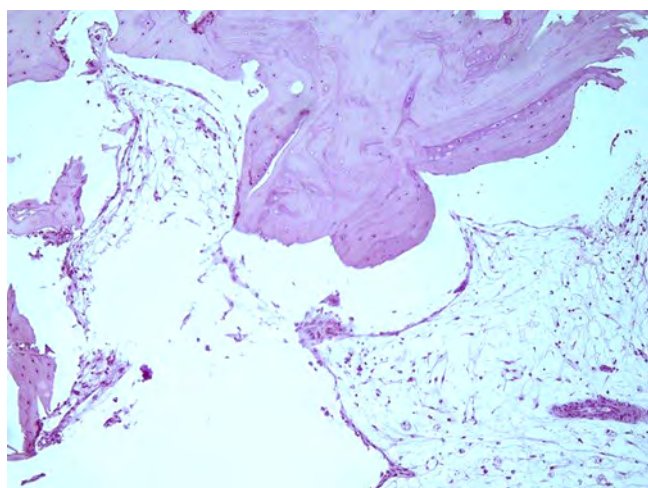
г

РИС. 3.

Морфологические изменения в тканях в зоне воздействия в экспериментальных группах: **а** – абсцесс в мягких тканях вокруг эндопротеза, группа сравнения (увеличение $\times 100$, окраска гематоксилином и эозином); **б** – единичная группа гигантских многоядерных клеток в мягких тканях и макрофаги с плотным гелем в цитоплазме, опытная группа (увеличение $\times 100$, окраска гематоксилином и эозином); **в, г** – выраженная гигантоклеточная реакция у одного из экспериментальных животных с разрастанием соединительной ткани вокруг, опытная группа, (увеличение $\times 200$, окраска гематоксилином и эозином (**в**), по Ван-Гизону (**г**))

FIG. 3.

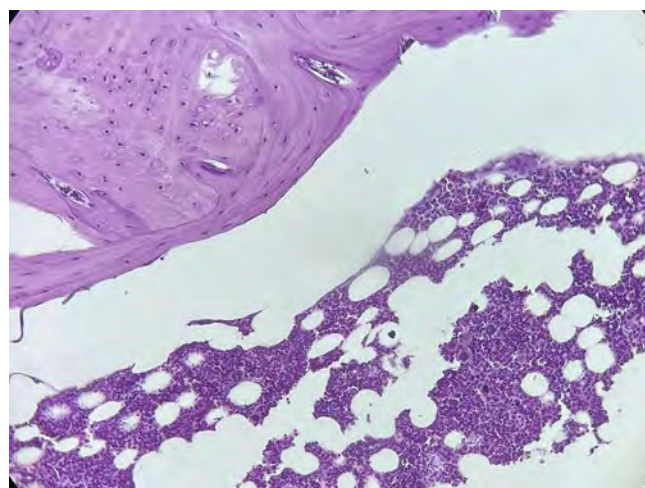
Morphological changes in the tissues of the zone of manipulation in experimental groups. **а** – abscess in the soft tissues surrounding the implant, comparison group (magnification $\times 100$, hematoxylin and eosin staining); **б** – single group of giant multinucleated cells in soft tissues and macrophages with dense gel in the cytoplasm, experimental group (magnification $\times 100$, hematoxylin and eosin staining); **в, г** – pronounced giant cell reaction in one of the experimental animals with an overgrowth of connective tissue around, experimental group (magnification $\times 100$, hematoxylin and eosin (**в**), Van Gieson (**г**))



д

РИС. 3. (продолжение)

Морфологические изменения в тканях в зоне воздействия в экспериментальных группах: **д** – содержимое костномозгового канала: полное стихание воспалительных изменений, опытная группа (увеличение $\times 100$, окраска гематоксилином и эозином); **е** – содержимое костномозгового канала: выраженная лейкоцитарная инфильтрация содержимого, группа сравнения, (увеличение $\times 200$, окраска гематоксилином и эозином)



е

FIG. 3. (continued)

Morphological changes in the tissues of the zone of manipulation in experimental groups. **д** – contents of the bone marrow canal: complete decline of inflammatory changes, experimental group (magnification $\times 100$, hematoxylin and eosin staining); **е** – severe leucocyte infiltration of the contents of the bone marrow canal: bone marrow hyperplasia, comparison group (magnification $\times 200$, hematoxylin and eosin staining)

ТАБЛИЦА 1

КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ ИНФИЛЬТРАТА В МЯГКИХ ТКАНЯХ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГРУППАХ НА РАЗНЫХ СРОКАХ, МЕ (Q1; Q3)

TABLE 1

CELLULAR COMPOSITION OF THE INFILTRATE IN THE SOFT TISSUES IN THE EXPERIMENTAL GROUPS AT DIFFERENT TERMS, ME (Q1; Q3)

Клеточные популяции	Сроки наблюдения			Критерий Краскела – Уоллиса; <i>p</i>	
	10 суток	45 суток	90 суток		
Опытная группа	Многоядерные клетки	0 (0; 0)	14 (10; 18)	0 (0; 4)	<i>H</i> = 42,46; <i>p</i> = 0,0000
	Лимфоциты	19 (14; 25)	38 (24; 42)	24 (25; 84)	<i>H</i> = 12,9; <i>p</i> = 0,0015
	Плазмоциты	4 (2; 8)	0 (0; 0)	4 (2; 5)	<i>H</i> = 30,8; <i>p</i> = 0,0000
	Нейтрофильные гранулоциты	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0 (0; 1)	<i>H</i> = 0,1; <i>p</i> = 0,9468
	Макрофаги	2 (0; 5)	0 (0; 4)	4 (3; 6)	<i>H</i> = 7,9; <i>p</i> = 0,0190
	Эпителиоидные клетки	0 (0; 0)	76 (61; 83)	0 (0; 40)	<i>H</i> = 39,6; <i>p</i> = 0,0000
	Группа сравнения				
	Многоядерные клетки	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	<i>H</i> = 0,38; <i>p</i> = 0,5
Группа сравнения	Лимфоциты	2 (1; 3)	25 (14; 33)	27 (21; 43)	<i>H</i> = 39,5; <i>p</i> = 0,0000
	Плазмоциты	0 (0; 0)	6 (0; 24)	5 (0; 7)	<i>H</i> = 21,1; <i>p</i> = 0,00008
	Нейтрофильные гранулоциты	23 (11; 35)	2 (0; 23)	5 (0; 23)	<i>H</i> = 9,8; <i>p</i> = 0,0074
	Макрофаги	0 (0; 0)	7 (0; 13)	4 (2; 8)	<i>H</i> = 16,2; <i>p</i> = 0,0003
	Эпителиоидные клетки	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	<i>H</i> = 7,3; <i>p</i> = 0,0258

ТАБЛИЦА 2
СРАВНЕНИЕ КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА ИНФИЛЬТРАТА
В МЯГКИХ ТКАНЯХ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГРУППАХ
(КРИТЕРИЙ МАННА – УИТНИ, U^*)

TABLE 2
COMPARISON OF THE CELLULAR COMPOSITION
OF INFILTRATE IN SOFT TISSUES IN THE EXPERIMENTAL
GROUPS (MANN – WHITNEY TEST, U^*)

Клеточная популяция	10 суток		45 суток		90 суток	
	U	p	U	p	U	p
Многоядерные клетки	140,0	0,53	0,0	0,000	150,5	0,004
Лимфоциты	8,0	0,000001	123,0	0,038	199,0	0,065
Плазмоциты	1,0	0,000000	67,5	0,0003	251,0	0,433
Нейтрофилы	3,5	0,000001	105,5	0,0110	162,0	0,009
Макрофаги	96,0	0,04	110,0	0,015	285,0	0,927
Эпителиоидные клетки	130,0	0,34	0,0	0,000	171,0	0,015

Примечание. * – медианы и квартили приведены в таблице 1.

ство гигантских многоядерных клеток было максимальным на 45-й день, однако значительное их количество определялось и на 90-й день. Количество плазмоцитов, лимфоцитов и эпителиоидных клеток также статистически значимо увеличивалось к 45-м суткам, после чего статистически значимо снижалось к концу исследования (табл. 1).

Гигантские многоядерные клетки, как и эпителиоидные клетки, практически отсутствовали в инфильтрате группы сравнения (единичные гигантские многоядерные клетки встречаются в мягких тканях на 45-й день как реакция на имплантацию инородного тела – протеза). В качестве типовой реакции тканей на бактериальную инфекцию наблюдалось статистически значимо большее количество нейтрофильных гранулоцитов на ранних сроках при значительном уменьшении их количества с течением времени, сменяемое лимфоцитами, плазмоцитами и макрофагами, что демонстрировало статистически значимые различия для анализируемых количественных показателей (табл. 1).

При межгрупповом сравнении состава клеточного инфильтрата в мягких тканях установлено, что применение разработанного антимикробного геля привело к статистически значимому снижению количества нейтрофилов в окружающих эндопротез мягких тканях в сравнении с контрольной группой на всех сроках исследования (табл. 2). При этом на ранних сроках количество лимфоцитов, плазмоцитов и макрофагов было статистически значимо выше в основной группе. На 45-е сутки в опытной группе было статистически значимо больше лимфоцитов, а в контрольной отмечалось незначительное превышение количества плазмоцитов и макрофагов. На поздних сроках в опытной группе было статистически значимо большее количество многоядерных и эпителиоидных клеток.

ОБСУЖДЕНИЕ

Адгезия бактерий к поверхности ортопедических имплантатов может приводить к образованию биоплён-

ки, которая служит защитой микробных клеток от воздействия антибиотиков и факторов иммунной системы организма. В результате существования бактерий внутри внеклеточного матрикса является источником хронической инфекции, которая может сохраняться в течение месяцев, лет или даже на протяжении всей жизни [11]. Инфекции, связанные с биоплёнкой, очень трудно поддаются лечению, требуя крайне высоких доз антибиотиков, что увеличивает риск развития нежелательных явлений у пациентов. При этом недостаточно эффективные локальные концентрации антибиотиков способствуют формированию резистентности бактерий. Неудачи лечения ведут к рецидивам инфекционного процесса, что требует дополнительных хирургических вмешательств. Одной из стратегий, используемых для достижения высоких концентраций антибиотиков в очаге ИАИ без увеличения дозы для системного введения, является применение антимикробных препаратов на границе раздела «кость – имплант». Однако из-за неконтролируемого и быстрого высвобождения антибиотика в месте назначения многие системы доставки показали ограниченную ценность. Более того, сам носитель может служить очагом для дальнейшей микробной колонизации [12]. Локальное применение антисептиков в комплексном лечении пациентов показало свою эффективность для профилактики развития ППИ. Внутрисуставное промывание комбинацией из порошка ванкомицина и повидон-йода вызвало значительное снижение частоты инфекционных осложнений при первичном и ревизионном тотальном эндопротезировании сустава, в отличие от локального применения только ванкомицина [13]. В исследовании C.S. Adams и соавт. (2009) применение ванкомицина на золь-гелевых плёнках с постепенным высвобождением продемонстрировало выраженное противомикробное действие в модели остеомиелита на крысах, а рентгенографическое исследование показало, что в отсутствие ванкомицина в бедренной кости наблюдались изменения, характерные для инфекционного процесса: лизис кости, образование абсцес-

сов, выраженная периостальная реакция, образование кист и ремоделирование, а на более поздних стадиях – полное разрушение тканей. Однако гистологическое исследование, подтверждающее характер изменений, не проводилось [12]. Добавление к гидрогелю на основе альгината и гиалуроновой кислоты, помимо ванкомицина, костного морфогенетического белка 2 (BMP-2, bone morphogenetic protein 2) дополнительно способствовало усилению регенерации костной ткани при моделированном остеомиелите у крыс; эффективность препарата подтверждалась прочностными исследованиями, выполнением рентгенологического исследования и микробиологического исследования в отсутствие гистологического исследования [14]. Н. Qu и соавт. (2014) изучали антимикробную активность покрытия из золь-геля на основе кремния толщиной в 1 микрон, высвобождающего триклозан, при установке внешних фиксаторов – перкутанных штифтов, которые вводили медиально в большеберцовые кости кроликов, а также с использованием интрамедуллярных гвоздей с покрытием золь-гелем, высвобождающим ванкомицин, на овцах. Все имплантаты были инфицированы *S. aureus*. Положительные результаты применения золь-геля были подтверждены отсутствием гнойных выделений, рентгенологических признаков остеомиелита и подавлением бактериального роста в экспериментальной группе без выполнения гистологического исследования [15].

Термин «биосовместимый или тканесовместимый» может использоваться для описания материалов, вызывающих при имплантации типичную острую воспалительную реакцию, которая быстро стихает, после чего имплантат остаётся окружён тонкой однородной волокнистой капсулой, в которой, как правило, отсутствуют многоядерные гигантские клетки и другие клетки воспаления [16]. ПВП, неионный полимер, благодаря своим характеристикам, находит применение в различных областях, в том числе и в фармацевтике. Такие свойства, как инертность, нетоксичность и биосовместимость, делают его универсальной матрицей как для традиционных лекарственных форм, так и для новых систем контролируемой или адресной доставки, позволяя использовать его в качестве связующего, покрывающего, суспендирующего агента, порообразователя, солюбилизатора, стабилизатора и т. д. [17]. В эксперименте на крысах без создания очага инфекции гель с антибиотиком на основе ПВП при межмышечном введении продемонстрировал отсутствие повреждающего эффекта на мягкие ткани; на 7-е, 14-е, 21-е сутки определялся инфильтрат, состоящий из лимфоцитов и эозинофилов, которые отражают проявление реакций гиперчувствительности при длительном сохранении антимикробной активности, что характеризует его как надёжное депо [8]. На более поздних стадиях вокруг геля происходит формирование соединительной ткани, толщина которой зависит от вязкости и биodeградируемости геля [18], и активный остеогенез, в отличие от контрольной группы, где даже на 21-е сутки определялась картина гнойного остеомиелита [19]. Применение геля на основе сополимера метилметакрилата и N-винил-2-пирролидона, ко-

торый поглощает воду путём осмоса, для расширения тканей показало, что моноциты не мигрировали и плотно не прикреплялись к гидрогелю, не подвергали материал фагоцитозу и не проявляли никаких признаков реакции на инородное тело, например, образования многоядерных гигантских клеток или пролиферации моноцитов, что наблюдалось в нашем исследовании. Было обнаружено, что в присутствии гидрогелевого материала процессы дифференцировки моноцитов в макрофаги или дендритные клетки не нарушаются, что позволило судить о высокой биосовместимости материала [16]. Следует отметить, что данное исследование выполнено в культуре клеток. Наличие единичных гигантских многоядерных клеток в инфильтрате было описано на 7-й день после подкожного введения крысам геля на основе полиакрила, содержащего наночастицы серебра, и также сменялось стереотипной реакцией с преобладанием мононуклеарных клеток и формированием грануляционной ткани, однако следует уточнить, что гели имплантировались в полиакриловой трубке, на которую могла возникнуть реакция как на инородное тело [20]. В нашем исследовании на кроликах наблюдается реакция с участием клеток макрофагального ряда с формированием гигантских многоядерных клеток, что может быть проявлением особенностей защитных тканевых реакции разных видов животных. Хотя сохранение геля ORISE, одобренного Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA, Food and Drug Administration), с выраженной гигантоклеточной реакцией было отмечено у пациентов после его использования для эндоскопического удаления новообразований желудочно-кишечного тракта: повторное гистологическое исследование выявило обширное отложение плотного эозинофильного материала, не дающего положительного окрашивания с муцикармином и ШИК-реакцией, с ассоциированными многоядерными гигантскими клетками в подслизистой оболочке во всех случаях, с трансмуральным распространением в единичных случаях [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, гистологическое исследование подтверждает эффективность применения геля с фосфомицином для купирования острого инфекционного воспаления в мягких тканях и костномозговом канале при санации очага экспериментального бактериального имплантат-ассоциированного остеомиелита с последующим эндопротезированием. Выявленная гигантоклеточная реакция, направленная на удаление геля на основе поливинилпирролидона, требует дальнейших исследований в плане её исходов. Следует отметить, что многие экспериментальные зарубежные работы, оценивающие эффективность купирования имплант-ассоциированной инфекции гелями с добавлением препаратов с антимикробной активностью, проводятся в отсутствие гистологического исследования, что не позволяет оценить полноту реакции на препарат на кле-

точном и тканевом уровнях, оставляя под вопросом биосовместимость разрабатываемых препаратов.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Almasri D, Dahman Y. Prosthetic joint infections: Biofilm formation, management, and the potential of mesoporous bioactive glass as a new treatment option. *Pharmaceutics*. 2023; 15: 1401. doi: 10.3390/pharmaceutics15051401
2. Khatoun Z, McTiernan CD, Suuronen EJ, Mah T-F, Alarcon EI. Bacterial biofilm formation on implantable devices and approaches to its treatment and prevention. *Heliyon*. 2018; 4: e01067. doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e01067
3. Божкова С.А., Новокшонова А.А., Конев В.А. Современные возможности локальной антибиотикотерапии перипротезной инфекции и остеомиелита (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2015; (3): 92-107. [Bozhkova SA, Novokshonova AA, Konev VA. Current trends in local antibacterial therapy of periprosthetic infection and osteomyelitis. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2015; (3): 92-107. (In Russ.)].
4. Цискарашвили А.В., Меликова Р.Э., Пхакадзе Т.Я., Артюхов А.А., Соколова Н.В. *In vitro* исследование антимикробной активности матриц на основе гидрогеля, импрегнированных антибиотиками, в отношении ведущих микроорганизмов ортопедической инфекции. *Гений ортопедии*. 2022; 28(6): 794-802. [Tsiskarashvili AV, Melikova RE, Volkov AV, Zaytseva OS, Pkhakadze TYa, Artyukhov AA, Sokorova NV. *In vivo* effectiveness of polymer hydrogels impregnated with an antibacterial drug in chronic osteomyelitis. *Genij Ortopedii*. 2022; 28(6): 794-802. (In Russ.)]. doi: 10.18019/1028-4427-2022-28-6-794-802
5. Luo S, Jiang T, Long L, Yang Y, Yang X, Luo L, et al. A dual PMMA/calcium sulfate carrier of vancomycin is more effective than PMMA-vancomycin at inhibiting *Staphylococcus aureus* growth *in vitro*. *FEBS Open Bio*. 2020; 10(4): 552-560. doi: 10.1002/2211-5463.128096
6. Tsesis I, Rosen E, Tamse A, Taschieri S, Del Fabbro M. Effect of guided tissue regeneration on the outcome of surgical endodontic treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Endod*. 2011; 37(8): 1039-1045. doi: 10.1016/j.joen.2011.05.016
7. Uskokovic V. Nanostructured platforms for the sustained and local delivery of antibiotics in the treatment of osteomyelitis. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 2015; 32(1): 1-59.
8. Легонькова О.А., Оганнисян А.С., Стаффорд В.В., Ахмедов Б.Г., Божкова С.А., Терехова Р.П. Экспериментальное исследование возможности применения полимерного геля как локального депо антимикробных препаратов. *Политравма*. 2022; 3: 67-73. [Legonkova OA, Ogannisyan AS, Stafford VV, Akhmedov BG, Bozhkova SA, Terekhova RP. Experimental study of possibility of using polymer gel as a local depot for antimicrobial drugs. *Polytrauma*. 2022; 3: 67-73. (In Russ.)]. doi: 10.24412/1819-1495-2022-3-67-73
9. Nguyen MK, Lee DS. Injectable biodegradable hydrogels. *Macromol Biosci*. 2010; 10(6): 563-579. doi: 10.1002/mabi.200900402
10. Pressato D, Battista A, Govoni M, Vivarelli L, Dallari D, Pellegri A. The intraoperative use of Defensive Antibacterial Coating (DAC®) in the form of a gel to prevent peri-implant infections in orthopaedic surgery: A clinical narrative review. *Materials (Basel)*. 2023; 16(15): 5304. doi: 10.3390/ma16155304
11. Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet*. 2001; 358(9276): 135-138. doi: 10.1016/S0140-6736(01)05321-1
12. Adams CS, Antoci V Jr, Harrison G, Patal P, Freeman TA, Shapiro IM, et al. Controlled release of vancomycin from thin sol-gel films on implant surfaces successfully controls osteomyelitis. *J Orthop Res*. 2009; 27(6): 701-709. doi: 10.1002/jor.20815
13. Martin VT, Zhang Y, Wang Z, Liu QL, Yu B. A systematic review and meta-analysis comparing intrawound vancomycin powder and povidone iodine lavage in the prevention of periprosthetic joint infection of hip and knee arthroplasties. *J Orthop Sci*. 2024; 29(1): 165-176. doi: 10.1016/j.jos.2022.11.013
14. Jung SW, Oh SH, Lee IS, Byun JH, Lee JH. *In situ* gelling hydrogel with anti-bacterial activity and bone healing property for treatment of osteomyelitis. *Tissue Eng Regen Med*. 2019; 16(5): 479-490. doi: 10.1007/s13770-019-00206-x
15. Qu H, Knabe C, Burke M, Radin S, Garino J, Schaer T, et al. Bactericidal micron-thin sol-gel films prevent pin tract and periprosthetic infection. *Mil Med*. 2014; 179(Suppl 8): 29-33. doi: 10.7205/MILMED-D-13-00494
16. Wiese KG, Heinemann DE, Ostermeier D, Peters JH. Bio-material properties and biocompatibility in cell culture of a novel self-inflating hydrogel tissue expander. *J Biomed Mater Res*. 2001; 54(2): 179-188. doi: 10.1002/1097-4636(200102)54:2<179::aid-jbm4>3.0.co;2-c
17. Luo Y, Hong Y, Shen L, Wu F, Lin X. Multifunctional role of polyvinylpyrrolidone in pharmaceutical formulations. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2021; 22(1): 34. doi: 10.1208/s12249-020-01909-4
18. Оганнисян А.С., Стаффорд В.В., Легонькова О.А., Ахмедов Б.Г., Божкова С.А. Гистологическое исследование ответной реакции организма животных на применение антимикробного геля локального воздействия. *Вопросы экспериментальной биологии и медицины*. 2021; 24(10): 23-30. [Ogannisyan AS, Stafford VV, Legonkova OA, Akhmedov BG, Bozhkova SA. Histological studies of organism response to the application of local effect antimicrobial gel on animal model. *Problems of Experimental Biology and Medicine*. 2021; 24(10): 23-30. (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877313-2021-10-03
19. Божкова С.А., Конев В.А., Гордина Е.М., Нетьлько Г.И., Анисимова Л.О., Ахмедов Б.Г. и др. Оригинальные полимерные гели как средство предупреждения имплантат-ассоциированного остеомиелита в эксперименте. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023; (3): 34-42. [Bozhkova SA, Konev VA, Gordina EM, Netyl'ko GI, Anisimova LO, Ahmedov AB, et al. Original polymer gels as a means of preventing implant-associated osteomyelitis in an experiment. *Siberian Medical Review*. 2023; (3): 34-42. (In Russ.)]. doi: 10.20333/25000136-2023-3-34-42
20. Bonete JM, Tamashiro JR, Paiva FFG, Queiroz-Fernandes GM, Guidelli É, Baffa O, et al. Influence of silver nanoparticles on the tissue reaction of polyacrylic acid-based gel. *Acta Cir Bras*. 2022; 37(5): e370504. doi: 10.1590/acb370504
21. Olivas AD, Setia N, Weber CR, Xiao SY, Villa E, Chapman CG, et al. Histologic changes caused by injection of a novel submucosal lifting agent for endoscopic resection in GI lesions. *Gastrointest Endosc*. 2021; 93(2): 470-476. doi: 10.1016/j.gie.2020.06.056

Сведения об авторах

Божкова Светлана Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделением раневой инфекции и отделением клинической фармакологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2083-2424>

Корнева Юлия Сергеевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научного отделения профилактики и лечения раневой инфекции, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России; доцент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; доцент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: ksu1546@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

Ливенцов Виталий Николаевич – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части, врач-травматолог-ортопед отделения гнойной хирургии № 4, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, e-mail: vnliventsov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8748-2134>

Легонькова Ольга Александровна – доктор технических наук, доцент, заведующая отделом перевязочных, шовных и полимерных материалов, руководитель Испытательного центра, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, e-mail: OALegonkovaPB@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2100-6896>

Анисимова Лариса Осиповна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научного отделения профилактики и лечения раневой инфекции, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, e-mail: anisanat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0119-1155>

Нетылько Георгий Иванович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения профилактики и лечения раневой инфекции, профессор кафедры травматологии и ортопедии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, e-mail: doctornetylko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5074-6204>

Гаджимогомов Магомед Шамильевич – аспирант, врач травматолог-ортопед отделения гнойной хирургии № 4, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, e-mail: orthopedist8805@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-6113-0277>

Ахмедов Багавдин Гаджиевич – доктор медицинских наук, заведующий отделением травматологии и ортопедии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, e-mail: ahmedov@ixv.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9041-9539>

Information about the authors

Svetlana A. Bozhkova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Research Department of Wound Infection and the Department of Clinical Pharmacology, Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2083-2424>

Yulia S. Korneva – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Research Department of Prevention and Treatment of Wound Infection, Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics; Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy, Smolensk State Medical University, e-mail: ksu1546@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

Vitaly N. Liventsov – Cand. Sc. (Med.), Chief Medical Officer, Orthopedic Surgeon at the Department of Purulent Surgery No. 4, Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, e-mail: vnliventsov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8748-2134>

Olga A. Legonkova – Dr. Sc. (Tech.), Head of the Department on Dressing, Suture and Polymer Materials in Surgery, Head of Testing Centre, National Medical Research Center of Surgery named after A.V. Vishnevsky, e-mail: OALegonkovaPB@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2100-6896>

Larisa O. Anisimova – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Research Department of Prevention and Treatment of Wound Infection, Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, e-mail: anisanat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0119-1155>

Georgiy I. Netylko – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Research Department of Prevention and Treatment of Wound Infection, Professor at the Department of Traumatology and Orthopaedics, Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5074-6204>

Magomed Sh. Gadzhimagomedov – Postgraduate, Orthopedic Traumatologist at the Department of Purulent Surgery No. 4, Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, e-mail: orthopedist8805@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-6113-0277>

Bagavdin G. Akhmedov – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, National Medical Research Center of Surgery named after A.V. Vishnevsky, e-mail: ahmedov@ixv.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9041-9539>

ХИРУРГИЯ SURGERY

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ПРОДОЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА И ЖЕЛУДОЧНОГО ШУНТИРОВАНИЯ С ОДНИМ АНАСТОМОЗОМ У ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

РЕЗЮМЕ

Колядко П.В.¹,
Колядко В.П.¹,
Деговцов Е.Н.²,
Сатинов А.В.¹

¹ БУ «Нижевартовская окружная
клиническая больница»
(628614, г. Нижневартовск, ул. Ленина, 18,
Россия)

² ФГБОУ ВО «Омский государственный
медицинский университет»
Минздрава России (644099, г. Омск,
ул. Ленина, 12, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Колядко Павел Васильевич,
e-mail: superlancet@yandex.ru

Обоснование. Эффекты продольной резекции желудка (ПРЖ) и мини-гастрошунтирования (МГШ) всё ещё изучаются; имеются основания полагать о полной сопоставимости этих методов в части достижения хороших бариатрических результатов и метаболических эффектов.

Цель исследования. Оценить результаты эффективности лапароскопической продольной резекции желудка и желудочного шунтирования с одним анастомозом у пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2-го типа путём проведения сравнительного анализа.

Методы. Проведено ретроспективное когортное исследование. С августа 2019 по май 2023 г. прооперировано 55 пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом (СД) 2-го типа: в группе МГШ – 23 пациента, в группе ПРЖ – 32 пациента. Медиана наблюдения – 21 и 15 месяцев; средний возраст – $47,6 \pm 9,6$ и $47,6 \pm 10,7$ года; индекс массы тела (ИМТ) – $51,4 \pm 7,8$ и $50,8 \pm 7,7$ кг/м²; медиана длительности СД 2-го типа – 36 и 17 месяцев соответственно. Уровень глюкозы крови натощак составил $7,16 \pm 1,5$ и $8,61 \pm 2,95$ ммоль/л ($U = 249$; $p = 0,022$), гликированного гемоглобина (%HbA1c) – $6,66 \pm 1,04$ и $7,35 \pm 1,86$ % ($U = 296$; $p = 0,222$) соответственно.

Результаты. ИМТ на момент наблюдения в группе МГШ составил $33,8 \pm 6,5$ кг/м², в группе ПРЖ – $35,5 \pm 5,2$ кг/м² ($p = 0,147$). Процент потери избыточного веса составил $68,4 \pm 16,4$ и $59,8 \pm 14,4$ % ($p = 0,040$), процент потери общей массы тела – $34,1 \pm 8,6$ и $29,7 \pm 8,0$ ($p = 0,109$) соответственно. Уровень глюкозы крови натощак – $5,48 \pm 1,84$ и $5,39 \pm 0,59$ ммоль/л ($p = 0,247$), уровень %HbA1c – $5,3 \pm 0,5$ и $5,44 \pm 0,58$ % ($p = 0,230$) соответственно. Все пациенты группы ПРЖ и 22 пациента группы МГШ имели нормогликемию с достигнутыми целевыми значениями %HbA1c после операции в сроки от 3 до 12 месяцев. Статистически значимых различий в количестве осложнений (по Clavien – Dindo II) не выявлено.

Заключение. Операции ПРЖ и МГШ в группах пациентов с морбидным ожирением и СД 2-го типа демонстрируют практически схожие бариатрические результаты в среднесрочной перспективе. Обе методики позволяют с одинаковой эффективностью достичь компенсации СД 2-го типа в сроки от 3 до 12 месяцев после операции.

Ключевые слова: бариатрическая хирургия, продольная резекция желудка, желудочное шунтирование, ожирение, сахарный диабет

Для цитирования: Колядко П.В., Колядко В.П., Деговцов Е.Н., Сатинов А.В. Сравнительный анализ результатов эффективности лапароскопической продольной резекции желудка и желудочного шунтирования с одним анастомозом у пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 195-202. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.21

Статья поступила: 21.01.2024

Статья принята: 27.08.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF LAPAROSCOPIC SLEEVE GASTRECTOMY AND ONE-ANASTOMOSIS GASTRIC BYPASS IN PATIENTS WITH MORBID OBESITY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Kolyadko P.V.¹,
Kolyadko V.P.¹,
Degovtsov E.N.²,
Satinov A.V.¹

¹ Nizhnevartovsk District Clinical Hospital
(Lenina str. 18, Nizhnevartovsk 628614,
Russian Federation)

¹ Omsk State Medical University
(Lenina str. 12, Omsk 644099,
Russian Federation)

Corresponding author:
Pavel V. Kolyadko,
e-mail: superlancet@yandex.ru

ABSTRACT

Background. The effect of sleeve gastrectomy (SG) and mini-gastric bypass (MGB) are still being studied; there is a reason to believe that these methods are completely comparable in terms of achieving good bariatric results and metabolic effects.

The aim of the study. To assess the effectiveness of laparoscopic sleeve gastrectomy and one-anastomosis gastric bypass in patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus by conducting a comparative analysis.

Methods. We carried out retrospective cohort study. From August 2019 to May 2023, we operated 55 patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus (DM): 23 patients – in the MGB group, 32 patients – in the SG group. Median follow-up was 21 and 15 months, average age 47.6 ± 9.6 and 47.6 ± 10.7 years, body mass index (BMI) – 51.4 ± 7.8 and 50.8 ± 7.7 kg/m², median duration of type 2 DM – 36 and 17 months, respectively. Fasting blood glucose was 7.16 ± 1.5 and 8.61 ± 2.95 mmol/l ($U = 249$; $p = 0.022$), and glycosylated hemoglobin (%HbA1c) – 6.66 ± 1.04 and 7.35 ± 1.86 % ($U = 296$; $p = 0.222$), respectively.

Results. BMI at the follow-up was 33.8 ± 6.5 kg/m² in the MGB group and 35.5 ± 5.2 kg/m² in the SG group ($p = 0.147$). Excess weight loss percentage was 68.4 ± 16.4 and 59.8 ± 14.4 ($p = 0.040$); total weight loss percentage – 34.1 ± 8.6 and 29.7 ± 8.0 ($p = 0.109$), respectively. Fasting blood glucose was 5.48 ± 1.84 and 5.39 ± 0.59 ($p = 0.247$), %HbA1c level – 5.3 ± 0.5 and 5.44 ± 0.58 ($p = 0.230$), respectively. All patients in the SG group and 22 patients in the MGB group were normoglycemic with target values of %HbA1c achieved after the surgery within a period from 3 to 12 months. There were no statistically significant differences in the number of complications (according to Clavien – Dindo II).

Conclusion. Sleeve gastrectomy and mini-gastric bypass in patients with morbid obesity and type 2 diabetes demonstrate almost similar bariatric results in the medium term. Both methods make it possible to achieve compensation for type 2 diabetes mellitus with equal efficiency within a period from 3 to 12 months after surgery.

Key words: bariatric surgery, sleeve gastrectomy, gastric bypass, obesity, diabetes mellitus

Received: 21.01.2024
Accepted: 27.08.2024
Published: 25.09.2024

For citation: Kolyadko P.V., Kolyadko V.P., Degovtsov E.N., Satinov A.V. Comparative analysis of the effectiveness of laparoscopic sleeve gastrectomy and one-anastomosis gastric bypass in patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 195-202. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.21

ОБОСНОВАНИЕ

На сегодняшний день бариатрическая и метаболическая хирургия является признанным методом выбора в лечении ожирения и сахарного диабета (СД) 2-го типа. Различные авторы показывают выраженную эффективность хирургических вмешательств в лечении СД 2-го типа в сравнении с конвенциональными медикаментозными методами [1–4]. По данным Национального бариатрического реестра РФ, на конец 2023 г. на первом месте по частоте выполнения в РФ стоит продольная резекция желудка (ПРЖ): на её долю приходится до 51 % всех операций, за ней следует мини-гастрошунтирование (МГШ) – 21 %. В настоящее время результаты ремиссии СД 2-го типа и снижение массы тела между двумя этими вмешательствами неоднозначны и требуют дополнительных исследований [5, 6]. По некоторым данным, имеются основания полагать о полной сопоставимости этих процедур в части достижения хороших бариатрических результатов и метаболических эффектов [7–11]. Эффекты обеих операций всё ещё активно изучаются, а вопрос выбора бариатрической операции стоит особенно остро. ПРЖ может стать вариантом выбора в тех случаях, когда шунтирующая операция технически не возможна (массивный спаечный процесс брюшной полости), но в случае тяжёлого коморбидного фона ПРЖ более безопасна. У пациентов-курильщиков, которые не хотят отказываться от курения, пациентов с низкой приверженностью к применению различных витаминов, минералов и БАДов, повторных консультаций бариатрического хирурга выполнять шунтирующую операцию – значит идти на риск образования язвы в области гастроэнтероанастомоза или развития дефицитных состояний.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить результаты эффективности лапароскопической продольной резекции желудка и желудочного шунтирования с одним анастомозом у пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2-го типа путём проведения сравнительного анализа.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Для достижения заявленной цели было проведено ретроспективное когортное исследование с использованием Национального бариатрического реестра РФ.

Терминология. В иностранной литературе термины «мини-гастрошунтирование» (MGB, mini-gastric bypass) и «желудочное шунтирование с одним анастомозом» (OAGB, one-anastomosis gastric bypass) имеют равнозначное применение. Ввиду особенностей перевода на русский язык удобство аббревиатуры теряется, в связи с этим в статье мы используем аббревиатуру МГШ, понимая под ней мини-гастрошунтирование/желудочное шунтирование с одним анастомозом.

Критерии соответствия. Критерии включения: 1) наличие ожирения 3-й степени (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг/м²); 2) наличие подтверждённого СД 2-го типа; 3) хирургическое вмешательство в объёме ПРЖ или МГШ. Критерии исключения: 1) ИМТ < 40 кг/м²; 2) отсутствие СД 2-го типа; 3) другое бариатрическое вмешательство.

Первичная конечная точка. Достижение ремиссии СД 2-го типа у пациентов, перенёвших МГШ и ПРЖ, после операции на момент наблюдения.

Вторичные конечные точки: 1) оценка бариатрических результатов; 2) уровень послеоперационных осложнений; 3) послеоперационный койко-день.

Методы статистической обработки материала. Данные были собраны в базу Национального бариатрического реестра РФ. Дескриптивный анализ включал расчёт средних значений, стандартных отклонений, пропорций, медианы, 25-го и 75-го квартилей. Анализ и оценка различий в группах при расчёте *p*-значений проводились с использованием непараметрических методов статистики, так как не было нормального распределения по результатам проверки тестом Шапиро – Уилка (U-критерий Манна – Уитни для числовых данных и критерий χ^2 Пирсона с точным критерием Фишера для относительных показателей). Значение *p* $< 0,05$ считали статистически значимым различием. Все расчёты были проведены с использованием лицензионного программного пакета для статистического анализа Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США).

Описание медицинского вмешательства. Исследование одобрено локальным этическим комитетом БУ «Нижевартовская окружная клиническая больница» (протокол № 21 от 14.06.2019). С августа 2019 по май 2023 г. было проведено хирургическое лечение 55 пациентов с морбидным ожирением и СД 2-го типа. Лечение пациентов проводилось в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями [12].

Выбор операции для каждого пациента происходил индивидуально на основании клинических рекомендаций и сопутствующей патологии. Чаша весов склонялась в сторону ПРЖ в тех случаях, когда у пациента имелись множественные операции на нижнем этаже брюшной полости, курение в анамнезе, постоянный приём антикоагулянтов, комбинированных оральных контрацептивов, пожилой возраст, а также настойчивое желание.

ПРЖ выполнена 32 пациентам, МГШ – 23 пациентам. Демографические данные представлены в таблице 1.

Женщин было статистически значительно больше. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, длительности наблюдения, риску по Шкале оценки анестезиологического риска Американского общества анестезиологов (ASA, American Society of Anesthesiologists), весу, ИМТ и сопутствующим заболеваниям. В группе МГШ не было пациентов с ASA = 4, у 16 пациентов ASA = 3. В группе ПРЖ у 2 пациентов ASA = 4, у 18 пациентов ASA = 3.

У 17 (73,9 %) пациентов в группе МГШ предоперационное снижение веса составило $6,3 \pm 5,2$ кг, у 14 (43,7 %) пациентов в группе ПРЖ – $3,84 \pm 5,89$ кг ($U = 256$; $p = 0,047$).

Все пациенты оперированы под эндотрахеальным наркозом с использованием газовых анестетиков. За 30 мин до операции проводилась антибиотикопрофилактика цефалоспорином I поколения, антибиотикотерапия не требовалась. Также все пациенты непосредственно перед индукцией анестезии получали дексаметазон в дозе 8 мг для уменьшения выраженности послеоперационной тошноты и рвоты. Профилактику венозно-тромбозных осложнений проводили в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями, используя эластическую компрессию нижних конечностей 2-го класса, раннюю активизацию пациентов, которую начинали через 6–12 ч после операции, низкомолекулярные гепарины в профилактиче-

ских дозах. Стандартная схема анальгезии после операции включала в себя использование парентерально нестероидных противовоспалительных средств, трамадола, парацетамола. Опиоидные анальгетики однократно использовались у 12 (52,2 %) пациентов группы МГШ и у 18 (56,2 %) пациентов группы ПРЖ ($\chi^2 = 0,0897$; $p = 0,790$).

Все операции были выполнены лапароскопическим способом и носили характер первичных. Технические аспекты выполненных вмешательств отражены в таблице 2.

Длительность операций была статистически значимо выше при выполнении МГШ. Ушивание линии степлерного шва при ПРЖ выполнялось во всех случаях;

ТАБЛИЦА 1
ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПАЦИЕНТОВ

TABLE 1
PATIENT DEMOGRAPHICS

Показатели	МГШ (n = 23)	ПРЖ (n = 32)	Критерии	Значения	p
Женщины	21 (91,3 %)	20 (62,5 %)	χ^2	5,85	0,026
Возраст (лет), $\mu \pm \sigma$	47,6 $\pm$ 9,6	47,6 $\pm$ 10,7	U	349	0,746
Длительность наблюдения (мес.), Me (25; 75)	21 (10,5; 33,0)	15 (10,8; 23,3)	U	315	0,369
ASA, $\mu \pm \sigma$	2,7 $\pm$ 0,47	2,69 $\pm$ 0,59	U	358	0,849
Вес перед операцией (кг), $\mu \pm \sigma$	142,0 $\pm$ 24,6	147,0 $\pm$ 29,1	U	398	0,500
ИМТ перед операцией (кг/м ²), $\mu \pm \sigma$	51,4 $\pm$ 7,8	50,8 $\pm$ 7,7	U	360	0,898
Длительность СД 2-го типа (мес.), Me (25; 75)	36 (8,6; 66,0)	17 (12,0; 39,0)	U	331	0,531
Микро- и макроангиопатии, n (%)	4 (17,4)	6 (18,7)	χ^2	0,0166	0,897
ХСН, n (%)	11 (47,8)	14 (43,7)	χ^2	0,0897	0,790
Атеросклероз, n (%)	7 (30,4)	5 (15,6)	χ^2	1,72	0,208
НАЖБ печени, n (%)	23 (100)	27 (84,4)	χ^2	3,95	0,068
Обменно-дистрофический артрозоартрит, n (%)	14 (60,7)	13 (40,6)	χ^2	2,19	0,176
Гиперлипидемия/дислипидемия, n (%)	13 (56,6)	26 (81,2)	χ^2	3,97	0,071
СОАС, n (%)	8 (56,6)	7 (56,6)	χ^2	1,12	0,914
Гипертоническая болезнь, n (%)	22 (95,6)	26 (81,2)	χ^2	2,50	0,114
Бесплодие, n (%)	2 (8,7)	3 (9,4)	χ^2	0,0074	0,931

Примечание. ХСН – хроническая сердечная недостаточность; НАЖБ – неалкогольная жировая болезнь; СОАС – синдром обструктивного апноэ сна.

ТАБЛИЦА 2
ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКИХ
ВМЕШАТЕЛЬСТВ

TABLE 2
TECHNICAL ASPECTS OF SURGICAL INTERVENTIONS

Показатели	МГШ (n = 23)	ПРЖ (n=32)	Критерии	Значения	p
Длительность операции (мин), Me (25; 75)	125 (105; 145)	90 (80; 106)	U	169	< 0,001
Количество использованных кассет (n), Me (25; 75)	6 (6,0; 6,0)	6 (5,0; 6,0)	U	290	0,132
Калибровочный зонд 36 Fr, n (%)	7 (30,4)	5 (15,6)	χ^2	1,72	0,208
Калибровочный зонд 38 Fr, n (%)	16 (69,6)	27 (84,4)	χ^2	1,72	0,208

при выполнении МГШ ушивалась только линия степлерного шва малого желудка, на линию отключённого желудка накладывались титановые клипсы с целью гемостаза, при этом желудок формировался по зонду, без отступа от него. У 14 (60,9 %) пациентов с МГШ выполнен аппаратный анастомоз с ручным закрытием технологического отверстия, у 9 (39,1 %) – полностью ручной однорядный анастомоз, а длина билиопанкреатической петли составила $181,7 \pm 4,9$ см.

В таблице 3 отражены предоперационные показатели углеводных нарушений у пациентов групп МГШ и ПРЖ.

Всего 1 (4,4 %) пациент в группе МГШ с впервые выявленным диабетом не принимал пероральные сахароснижающие препараты (ПССП). Целевые значения гликированного гемоглобина (%HbA1c) перед операцией не достигнуты у 7 (30,4 %) пациентов группы МГШ и у 16 (50,0 %) пациентов группы ПРЖ ($\chi^2 = 2,11; p = 0,175$). Как видно из таблицы 3, статистически значимые различия получили лишь у пациентов группы ПРЖ, уровень

глюкозы крови натощак у них был выше. Предоперационная терапия, уровень %HbA1c были сопоставимы в обеих группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Бариатрические результаты пациентов обеих групп отражены в таблице 4.

Для расчёта бариатрических результатов за идеальную массу тела принималась масса тела, при которой у пациента ИМТ должен быть 25 кг/м^2 .

В связи с этим процент потери избыточного ИМТ (%EBMIL, % of excess body mass index loss) и процент потери избыточного веса (%EWL, % of excess weight loss) имели одинаковые значения, и по данному показателю было получено статистически значимое различие между группами. Однако процент потери общей массы тела (%TWL, % of total weight loss) статистически значимо не отличался в обеих группах. Несмотря на стати-

ТАБЛИЦА 3
ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНЫХ НАРУШЕНИЙ ПАЦИЕНТОВ ОБЕИХ ГРУПП ДО ОПЕРАЦИИ

Показатели	МГШ (n = 23)	ПРЖ (n = 32)	Критерий	Значение	p
Глюкоза крови натощак (ммоль/л), $\mu \pm \sigma$	$7,16 \pm 1,5$	$8,61 \pm 2,95$	U	249	0,022
%HbA1c, $\mu \pm \sigma$	$6,66 \pm 1,04$	$7,35 \pm 1,86$	U	296	0,222
Нет приёма ПССП и/или инсулина, n (%)	1 (4,4)	0	χ^2	1,42	0,418
Приём 1 ПССП	9 (39,1)	22 (68,7)	χ^2	4,77	0,053
Приём 2 ПССП	7 (30,4)	7 (21,9)	χ^2	0,517	0,539
Приём 3 ПССП	1 (4,4)	0	χ^2	1,42	0,418
Инсулин + 1 ПССП	2 (8,7)	1 (3,1)	χ^2	0,805	0,565
Инсулин + 2 ПССП	2 (8,7)	1 (3,1)	χ^2	0,805	0,565
аГПП-1 + ПССП	1 (4,4)	1 (3,1)	χ^2	0,057	0,811

Примечание. %HbA1c – гликированный гемоглобин; ПССП – пероральный сахароснижающий препарат; аГПП-1 – агонист глюкагоноподобного пептида 1.

ТАБЛИЦА 4
БАРИАТРИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

Показатели	МГШ (n = 23)	ПРЖ (n = 32)	Критерии	Значения	p
Вес на момент наблюдения (кг), $\mu \pm \sigma$	$93,6 \pm 20,8$	$102,6 \pm 17,1$	U	224	0,014
ИМТ на момент наблюдения (кг/м^2), $\mu \pm \sigma$	$33,8 \pm 6,5$	$35,5 \pm 5,2$	U	283	0,147
%EWL, $\mu \pm \sigma$	$68,4 \pm 16,4$	$59,8 \pm 14,4$	U	247	0,040
%TWL, $\mu \pm \sigma$	$34,1 \pm 8,6$	$29,7 \pm 8,0$	U	274	0,109
%EBMIL, $\mu \pm \sigma$	$68,4 \pm 16,4$	$59,8 \pm 14,4$	U	247	0,040
ΔИМТ (кг/м^2), $\mu \pm \sigma$	$17,7 \pm 6,2$	$15,4 \pm 5,5$	U	296	0,222

Примечание. %EWL – процент потери избыточного веса (% of excess weight loss); %TWL – процент потери общей массы тела (% of total weight loss); %EBMIL – процент потери избыточного индекса массы тела (% of excess body mass index loss)

TABLE 3
INDICATORS OF CARBOHYDRATE DISORDERS IN PATIENTS OF BOTH GROUPS BEFORE THE SURGERY

TABLE 4
BARIATRIC RESULTS OF PATIENTS AFTER THE SURGERY

ТАБЛИЦА 5
РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕКЦИИ УГЛЕВОДНЫХ НАРУШЕНИЙ
ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ОБЕИХ ГРУПП

Показатели	МГШ (n = 23)	ПРЖ (n = 32)	Критерии	Значения	p
Глюкоза крови натощак после операции (ммоль/л), $\mu \pm \sigma$	5,48 $\pm$ 1,84	5,39 $\pm$ 0,59	U	300	0,247
Δ глюкозы крови натощак (ммоль/л), $\mu \pm \sigma$	1,67 $\pm$ 0,78	3,22 $\pm$ 2,82	U	298	0,230
%HbA1c, $\mu \pm \sigma$	5,3 $\pm$ 0,5	5,44 $\pm$ 0,58	U	298	0,230
Δ %HbA1c, $\mu \pm \sigma$	1,28 $\pm$ 2,51	1,96 $\pm$ 1,8	U	299	0,242
Полная отмена ПССП, n (%)	15 (65,2)	28 (87,5)	χ^2	3,90	0,048
Дозы и количество ПССП без изменений	2 (8,7)	1 (3,1)	χ^2	0,805	0,370
Отмена аГПП-1 и ПССП	1 (4,3)	1 (3,1)	χ^2	0,057	0,811
Отмена инсулина и ПССП	2 (8,7)	0	χ^2	2,89	0,089
Снижение доз инсулина и ПССП	0	1 (3,1)	χ^2	0,732	0,392
Отмена инсулина и снижение доз ПССП	1 (4,3)	0	χ^2	1,42	0,418
Прежние дозы инсулина и ПССП	1 (4,3)	0	χ^2	1,42	0,418
Снижение дозы инсулина + прежние дозы ПССП	0	1 (3,1)	χ^2	0,732	0,392

TABLE 5
RESULTS OF CORRECTION OF CARBOHYDRATE DISORDERS
AFTER THE SURGERY IN PATIENTS OF BOTH GROUPS

стическую значимость различий по показателям %EWL и %EBMIL, мы считаем, что оба результата можно расценить как хорошие, что видно по динамике ИМТ, выраженной в показателе ДИМТ. При этом статистическая значимость различий по показателю ДИМТ в группах оказалась несущественной ($p = 0,222$). Это указывает на одинаково хороший бариатрический результат.

Проанализированы результаты компенсации углеводных нарушений, ремиссии СД 2-го типа. Перед операцией у пациентов групп МГШ и ПРЖ уровни С-пептида составили 1380 ± 493 и 1569 ± 342 пмоль/л ($U = 284$; $p = 0,154$), инсулина – $26,7 \pm 9,85$ и $26,5 \pm 11,2$ мкЕд/мл ($U = 357$; $p = 0,851$), индекс НОМА (Homeostasis Model Assessment) – $8,55 \pm 3,85$ и $10,71 \pm 5,34$ ($U = 311$; $p = 0,338$) соответственно и статистически значимо не отличались между собой.

В таблице 5 отражены результаты коррекции углеводных нарушений после операции.

Все пациенты группы ПРЖ и 22 пациента группы МГШ были в нормогликемии с достигнутыми целевыми значениями %HbA1c после операции в сроки от 3 до 12 мес. Лишь 1 пациент группы МГШ не достиг целевых значений %HbA1c, что, возможно, объясняется длительным течением СД 2-го типа (13 мес.) и невысоким уровнем С-пептида (560 пмоль/л). Полная отмена ПССП статистически значимо чаще встречалась в группе пациентов после ПРЖ, однако уровень $p = 0,048$ не позволяет сделать уверенные выводы на этот счёт, что требует дополнительных исследований с большими выборками. Также ранговая корреляция Спирмена не выявила корреляции между длительностью диабета и полной отменой ПССП ($r = -0,020$; $p = 0,558$), т. е. длительность диабета как фактор риска у пациентов с полной отменой ПССП не имела

значения. С другой стороны, была выявлена слабая положительная корреляция у пациентов с частичной отменой ПССП, длительность СД 2-го типа у них положительно коррелировала ($r = 0,362$; $p = 0,007$).

Также длительность течения СД 2-го типа не коррелировала с полной отменой ($r = 0,112$; $p = 0,418$) или снижением доз инсулина ($r = 0,252$; $p = 0,063$). Длительность наблюдения за пациентами после операции также не коррелировала с уровнем компенсации СД 2-го типа: полная отмена ПССП ($r = 0,043$; $p = 0,753$); частичная отмена ПССП ($r = 0,124$; $p = 0,367$); дозы ПССП и количество без изменений ($r = 0,080$; $p = 0,562$); полная отмена инсулина ($r = -0,066$; $p = 0,633$); частичная отмена инсулина ($r = -0,126$; $p = 0,360$).

В таблице 6 отражены осложнения после выполненных операций.

Койко-день составил $4,4 \pm 2,4$ дня в группе МГШ и $3,6 \pm 2,3$ дня в группе ПРЖ и был несколько меньше в группе ПРЖ ($U = 266$; $p = 0,040$). Летальных случаев не было. Все развившиеся ранние (до 30 сут. после операции) и поздние (больше 30 сут. после операции) осложнения носили характер малых (Clavien – Dindo II). Статистически значимых различий в количестве осложнений не выявили: в группе МГШ – 4, в группе ПРЖ – 2 ($\chi^2 = 1,71$; $p = 0,223$; отношение шансов – 0,337; 95%-й доверительный интервал: 0,0528–1,90).

Среди ранних осложнений в группе МГШ отмечена парагастральная гематома до 150 мл. Проводилась гемостатическая, инфузионная, антибактериальная терапия, гематома дренировалась через дренаж в брюшной полости в течение 10 сут. Интервенционных вмешательств не требовалось. В группе ПРЖ дыхательная недостаточность 3-й степени у пациента с тяжёлым син-

ТАБЛИЦА 6
ОСЛОЖНЕНИЯ ВЫПОЛНЕННЫХ ОПЕРАЦИЙ
ПО ГРУППАМ

Осложнения	МГШ (n = 23)	ПРЖ (n = 32)	Clavien – Dindo	χ^2	p
Осложнения до 30 сут. после операции, n (%)	1 (4,3)	1 (3,1)	II	0,0571	0,811
Осложнения больше 30 сут. после операции, n (%)	3 (13,0)	1 (3,1)	II	1,95	0,298

дромом обструктивного апноэ сна требовала 3 койко-дня в отделении реанимации и интенсивной терапии, проведения терапии постоянным положительным давлением в дыхательных путях (С-PAP, continuous positive airway pressure).

Среди поздних осложнений в группе МГШ у 1 пациента выявлена язва гастроэнтероанастомоза: длительная терапия в течение 2 мес. привела к заживлению язвы. Двум пациентам в группе МГШ и одному пациенту в группе ПРЖ с железодефицитной анемией средней степени тяжести проведена консервативная терапия и коррекция анемии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённое нами исследование хирургического лечения пациентов с морбидным ожирением и СД 2-го типа демонстрирует высокую безопасность и эффективность операций ПРЖ и МГШ в части снижения массы тела и коррекции углеводных нарушений. В обеих группах пациентов удалось достичь хороших бариатрических результатов и абсолютно сопоставимых результатов компенсации СД 2-го типа. Глюкоза крови натощак и показатели гликированного гемоглобина статистически значимо снизились в обеих группах, что даёт нам право говорить об антидиабетическом эффекте обеих операций. В свою очередь, при выборе метода хирургического лечения пациента с морбидным ожирением и СД 2-го типа следует принимать в расчёт тот факт, что достаточно выраженный эффект пациент может получить как от операции ПРЖ, так и от операции МГШ. Это особенно актуально в тех ситуациях, когда МГШ невозможно выполнить технически, например, когда имеется выраженный спаечный процесс нижнего этажа брюшной полости или другие противопоказания к проведению МГШ (цирроз печени, активный вирусный гепатит, приём гормональных препаратов, антикоагулянтов, курение, низкая комплаентность пациента к приёму витаминно-минеральных добавок после операции и др.).

Ограничения исследования

В нашем исследовании участвовали 55 пациентов и, возможно, проведение подобного исследования на больших выборках предоставит альтернативную точку зрения. Также медиана наблюдения относится к среднесрочной, поэтому можно предположить, что более длительное отслеживание пациентов (более 5 лет) покажет совершенно другие результаты.

TABLE 6
COMPLICATIONS OF THE SURGERIES
IN DIFFERENT GROUPS

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты хирургического лечения пациентов с морбидным ожирением и СД 2-го типа с использованием ПРЖ и МГШ позволяют говорить об их высокой эффективности, о необходимости и дальше вести научные изыскания в этой области с большим количеством пациентов и дистанцией наблюдения.

Таким образом, операции ПРЖ и МГШ в группах пациентов с морбидным ожирением демонстрируют практически схожие бариатрические результаты в среднесрочной перспективе и являются операциями выбора, особенно у пациентов с СД 2-го типа. Оба метода позволяют с одинаковой эффективностью достичь компенсации СД 2-го типа в сроки от 3 до 12 месяцев после операции.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes – 5-year outcomes. *N Engl J Med*. 2017; 376(7): 641-651. doi: 10.1056/NEJMoa1600869-3
- Affinati AH, Esfandiari NH, Oral EA, Kraftson AT. Bariatric surgery in the treatment of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019; 19(12): 156. doi: 10.1007/s11892-019-1269-4
- Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Capristo E, et al. Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021; 397(10271): 293-304. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32649-0
- Singla V, Gupta A, Gupta A, Monga S, Kumar A, Chakuri R, et al. Outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) vs one-anastomosis gastric bypass (OAGB) in patients with super-super obesity (BMI $\geq$ 60 kg/m²). *Obes Surg*. 2024; 34(1): 43-50. doi: 10.1007/s11695-023-06960-1
- Cummings DE, Rubino F. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in obese individuals. *Diabetologia*. 2018; 61(2): 257-264. doi: 10.1007/s00125-017-4513-y
- Aminian A. Bariatric procedure selection in patients with type 2 diabetes: Choice between Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2020; 16(2): 332-339. doi: 10.1016/j.soard.2019.11.013

7. Shivakumar S, Tantia O, Goyal G, Chaudhuri T, Khanna S, Ahuja A, et al. LSG vs MGB-OAGB – 3 year follow-up data: A randomised control trial. *Obes Surg*. 2018; 28: 2820-2828. doi: 10.1007/s11695-018-3255-3
8. Osland E, Yunus RM, Khan S, Memon B, Memon MA. Diabetes improvement and resolution following laparoscopic vertical sleeve gastrectomy (LVSG) versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB) procedures: A systematic review of randomized controlled trials. *Surg Endosc*. 2017; 31(4): 1952-1963. doi: 10.1007/s00464-016-5202-5
9. Gu J, Vergis A. Diabetes improvement and bariatric surgery review of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass vs. laparoscopic vertical sleeve gastrectomy. *Ann Transl Med*. 2020; 8(Suppl 1): S10. doi: 10.21037/atm.2020.01.47
10. Benaiges D, Más-Lorenzo A, Goday A, Ramon JM, Chillarón JJ, Pedro-Botet J, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy: More than a restrictive bariatric surgery procedure? *World J Gastroenterol*. 2015; 21(41): 11804-11814. doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11804
11. Switzer NJ, Prasad S, Debru E, Church N, Mitchell P, Gill RS. Sleeve gastrectomy and type 2 diabetes mellitus: A systematic review of long-term outcomes. *Obes Surg*. 2016; 26(7): 1616-1621. doi: 10.1007/s11695-016-2188-y
12. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Шестакова Е.А., и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). *Ожирение и метаболизм*. 2018; 15(1): 53-70. [Dedov II, Mel'nicenko GA, Shestakova MV, Troshina EA, Mazurina NV, Shestakova EA, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and Metabolism*. 2018; 15(1): 53-70. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet2018153-70

Сведения об авторах

Колядко Павел Васильевич – кандидат медицинских наук, врач-хирург, бариатрический хирург хирургического отделения № 3, БУ «Нижевартовская окружная клиническая больница», e-mail: SuperLancet@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5635-0929>

Колядко Василий Павлович – врач-хирург, онколог, заведующий хирургическим отделением № 3, БУ «Нижевартовская окружная клиническая больница», e-mail: kolyadko65@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6684-5634>

Деговцов Евгений Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной хирургии им. Н.С. Макохи, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: edego@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0385-8232>

Сатинов Алексей Владимирович – врач-хирург, колопроктолог, главный врач, БУ «Нижевартовская окружная клиническая больница», e-mail: asatinov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0562-3656>

Information about the authors

Pavel V. Kolyadko – Cand. Sc. (Med.), Surgeon, Bariatric Surgeon at the Surgical Department No. 3, Nizhnevartovsk District Clinical Hospital, e-mail: SuperLancet@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5635-0929>

Vasilii P. Kolyadko – Surgeon, Oncologist, Head of the Surgical Department No. 3, Nizhnevartovsk District Clinical Hospital, e-mail: kolyadko65@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6684-5634>

Evgeny N. Degovtsov – Dr. Sc. (Med.), Docent, Head of the Department of Advanced-Level Surgery named after N.S. Makokha, Omsk State Medical University, e-mail: kolyadko65@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0385-8232>

Aleksei V. Satinov – Surgeon, Coloproctologist, Chief Physician, Nizhnevartovsk District Clinical Hospital, e-mail: asatinov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0562-3656>

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ

Зиганшин А.М.¹,
Мараканов Р.М.²,
Мулюков А.Р.¹,
Бабоян Д.О.¹,
Надыргулов Р.Б.³,
Гилязитдинов Н.М.²

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский
государственный медицинский
университет» Минздрава России
(450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3, Россия)

² ГБУЗ РБ Городская клиническая
больница № 21 города Уфа
(450071, г. Уфа, Лесной проезд, 3, Россия)

³ ГБУЗ РБ Центральная городская
больница города Сибай
(453839, г. Сибай, ул. Белова, 19, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Зиганшин Айдар Миндиярович,
e-mail: zigaidar@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Увеличение продолжительности жизни в мире ведёт к росту числа пациентов с полиморбидными заболеваниями, которым в будущем потребуются хирургическое вмешательство и анестезия. Стремление специалистов следовать высоким стандартам клинических рекомендаций при проведении медицинских вмешательств довольно часто сопряжено с риском развития осложнений, особенно при оказании экстренной медицинской помощи. Осложнения при проведении оперативных вмешательств и анестезии могут наблюдаться в учреждениях любого уровня и при оказании помощи любыми специалистами.

Цель. Оценка основных факторов риска, способных вызвать осложнения при оказании анестезиологического пособия.

Материалы и методы. Исследование выполнено в соответствии с международными требованиями отчётности для обзоров (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Поиск осуществлялся в поисковых системах PubMed и Cochrane Controlled Clinical Trials Register. Для отбора статей был применён метод поиска по ссылкам литературы. Стратегия поиска не предусматривала ограничений по языку, типу и дате статьи. Критерии включения: полнотекстовые публикации, посвящённые влиянию факторов риска на частоту осложнений при оказании анестезиологического пособия. Критерии исключения: краткие резюме; тезисные публикации без полнотекстового варианта; публикации, не имеющие ключевых слов.

Результаты. В обзоре оценены наиболее частые факторы риска, вызывающие осложнения при проведении анестезиологического пособия, и пути их снижения.

Ключевые слова: факторы риска, осложнения анестезии, осложнения анестезиологических пособий, безопасность анестезии

Статья поступила: 06.10.2023

Статья принята: 09.08.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

Для цитирования: Зиганшин А.М., Мараканов Р.М., Мулюков А.Р., Бабоян Д.О., Надыргулов Р.Б. Эпидемиология осложнений в анестезиологии и возможные пути их профилактики. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 203-214. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.22

EPIDEMIOLOGY OF COMPLICATIONS IN ANESTHESIOLOGY AND POSSIBLE WAYS OF THEIR PREVENTION

Ziganshin A.M.¹,
Marakanov R.M.²,
Mulyukov A.R.¹,
Baboyan D.O.¹,
Nadyrgulov R.B.,³
Gilyazitdinov N.M.²

¹ Bashkir State Medical University
(Lenina str. 3, Ufa 450008,
Russian Federation)

² Ufa City Clinical Hospital No. 21
(Lesnoy lane 3, Ufa 450071,
Russian Federation)

³ Sibay Central City Hospital
(Belova str. 19, Sibay 453839,
Russian Federation)

Corresponding author:
Aidar M. Ziganshin,
e-mail: zigaidar@yandex.ru

ABSTRACT

Increase in life expectancy in the world leads to an increase in the number of patients with multimorbidity who will require surgical intervention and anesthesia in the future. The desire of specialists to meet the high standards of clinical guidelines when performing medical interventions is often associated with the risk of complications, especially when providing emergency medical care. Complications during surgical interventions and anesthesia can be observed in institutions of any level and when providing care by any specialists.

The aim. To assess the main risk factors that can cause complications when providing anesthesia.

Materials and methods. The study was conducted in accordance with international reporting requirements for reviews (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). The search was performed in PubMed and Cochrane Controlled Clinical Trials Register. The method of searching by references was used to select the articles. The search strategy did not include limitations of the language, type and date of the article. Inclusion criteria: full-text publications devoted to the influence of risk factors on the incidence of complications when providing anesthesia care. Exclusion criteria: brief summaries; abstracts without a full-text version; publications without key words.

Results. The review assessed the most common risk factors causing complications during anesthesia and ways to reduce them.

Key words: risk factors, anesthesia complications, anaesthetic support complications, safety of anesthesia

Received: 06.10.2023
Accepted: 09.08.2024
Published: 25.09.2024

For citation: Ziganshin A.M., Marakanov R.M., Mulyukov A.R., Baboyan D.O., Nadyrgulov R.B. Epidemiology of complications in anesthesiology and possible ways of their prevention. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 203-214. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.22

ВВЕДЕНИЕ

Анестезиологическое обеспечение оперативных вмешательств является неотъемлемой частью хирургического вмешательства и системы здравоохранения в целом. Ежегодно в мире проводится более 300 млн хирургических операций [1]. Несмотря на повышение качества и продолжительности жизни, оперативные вмешательства часто способны приводить к различным осложнениям. Боль и стрессовая реакция, вызванные инвазивным оперативным вмешательством, могут быть купированы проведением адекватной анестезии и анальгезии, что позволяет улучшить прогноз пациентов и уменьшить неблагоприятные последствия оперативного лечения [2]. Однако порой нерациональная терапия послеоперационной боли может значительно ухудшить результаты лечения, приводя к снижению экономических результатов хирургического вмешательства и увеличивая расходы на последующее лечение осложнений [3].

Профессиональное становление анестезиологии берёт своё начало с конца XIX в. Развитие продолжается по сегодняшний день, осуществляясь путём сложных и многогранных процессов – от регистрации клинических случаев, выявления побочных эффектов применяемых средств и методов до усовершенствования технологий их профилактики, лечения и исследования осложнений [4]. По поводу начала применения ингаляционных методов анестезии в практике были опасения, вызванные риском развития гипоксии головного мозга. В последнее время проблеме оценки безопасности применяемых препаратов и методов анестезии при проведении различных медицинских вмешательств и лечебно-диагностических процедур уделяется большее внимание [5]. Развитие анестезиологического оборудования, препаратов, мониторов и методов анестезии происходит параллельно с достижениями в общей хирургии, вместе с разработкой методов и инструментов для проведения сложных оперативных вмешательств. Поэтому сегодня проблема безопасности пациентов определяется как профилактика неблагоприятных исходов и/или травм, связанных с процессом оказания медицинской помощи, и является общей ответственностью всех профессиональных групп специалистов, участвующих в периоперационном процессе. Тем не менее, несмотря на усовершенствование методов мониторинга, учёта множества параметров состояния пациента, улучшение форм и функциональности инструментов и приборов контроля для коррекции жизненно важных функций организма в течение операции является технологией, позволяющей снизить развитие осложнений при анестезии [6].

Правильное проведение анестезиологического обеспечения необходимо для благоприятного результата во всех сферах хирургической практики. Многочисленные факторы риска (ФР) при анестезии также играют важную роль в исходе хирургического и ане-

стезиологического вмешательства. Во время анестезии могут наблюдаться многочисленные ФР, усложняющие работу анестезиолога. Одними из основных являются нарушение проходимости дыхательных путей, большая массивность и длительность операции [7]. На сегодня каждый критический инцидент в анестезии определяется как неблагоприятный и предотвратимый несчастный случай, связанный с введением общей или регионарной анестезии, который приводит или мог привести к нежелательному исходу для пациента [8, 9]. Ситуации, связанные с осложнениями бронхолёгочной системы, включают: трудную и неудачную интубацию, ларингоспазм, регургитацию желудочного содержимого с аспирацией в дыхательные пути, а также ятрогенные, связанные с низкой профессиональной подготовкой анестезиолога, включающей сценарии «не могу интубировать», «не могу вентилировать» и т. д. Возникающие при этом респираторные нарушения включают развитие бронхоспазма, десатурации и/или гипоксии, определяемой как пульсовое насыщение кислородом менее 90 % в течение более 3 минут; всё это способно приводить к различным серьёзным осложнениям, клинической и биологической смерти.

Сердечно-сосудистые ситуации, развивающиеся при обеспечении анестезии, могут включать: значительную гипотензию (падение артериального давления более чем на 30 % относительно исходного уровня или систолическое артериальное давление ниже 70 мм рт. ст.) в течение более 10 минут; развитие ишемии сердечной мышцы вплоть до интраоперационной остановки сердца. Проведение регионарной анестезии также связано с развитием осложнений: неудачная спинальная анестезия, высокая спинальная блокада (блокада выше уровня T₄ с развитием сердечно-лёгочной недостаточности) и полная спинальная блокада (высокие спинальные блокады с потерей сознания) [10].

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ АНЕСТЕЗИИ

В МКБ-10 представлен достаточно широкий спектр клинических диагнозов и различных осложнений, включающих осложнения, связанные с анестезией, в рубриках T88, G97.1, Y40–Y84 и Y70–Y82. По данным Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о безопасности пациентов, в мире ежегодно проводится около 230 млн случаев анестезиологического обеспечения, из которых в 7 млн случаев (3 %) наблюдаются серьёзные осложнения.

Проведение анестезии представляет серьёзные риски в послеоперационном периоде, включающем респираторные, инфекционные, неврологические, сердечно-сосудистые, тромбоэмболические и другие осложнения. Данные осложнения у пациентов, госпитализированных в отделения посленаркозной помощи, встречаются с частотой от 4,25 до 37,3 % и проявляются с различной степенью тяжести.

По мнению M.S. Hajnour и соавт. (2016), наиболее частыми осложнениями в послеоперационном периоде были: респираторные, сердечно-сосудистые осложнения, гипотермия, боль, послеоперационная тошнота, рвота и другие нежелательные явления, связанные с деятельностью центральной нервной системы [11].

В аналитическом десятилетнем исследовании осложнений анестезии, проведенном A. Mahfouz и R. Zamani (2007) в больницах Ирана, исследователи отмечают, что большинство осложнений, приведших к смерти, были обусловлены поражениями нервной системы. В 90 % случаев осложнений произошли в результате применения общего наркоза, в 5 % – во время регионарной анестезии [12]. По данным 20-летнего исследования швейцарских учёных S. Staender и соавт. (2008), среди всех жалоб в общей сложности 171 случай касался осложнений, связанных с анестезией, из них 54 % случаев были связаны с регионарной анестезией, 28 % – с общим наркозом, 18 % – с сопутствующими анестезии процедурами. В данном исследовании 12 случаев привели к смерти и 63 случая – к необратимому поражению головного мозга [13]. T.M. Cook и соавт. (2009) изучили жалобы на основные поражения дыхательных путей во время анестезии. Из 841 проанализированной жалобы 96 (11,4 %) случаев были связаны с травмами зубочелюстного аппарата, 67 (7,9 %) – с повреждением верхних дыхательных путей и 24 (2,8 %) – с нарушением дыхания [14]. Согласно данным J. Steadman и соавт. (2017), основными осложнениями явились респираторные нарушения, которые составили 17 % случаев всех неблагоприятных исходов ингаляционного наркоза. При этом гипоксическое повреждение головного мозга явилось основным в статистике летальных исходов и в 27 % случаев было связано с осложнениями при интубации трахеи [15].

Исследования учёных из Саудовской Аравии подтверждают тот факт, что трудная интубация гораздо чаще встречается в субоптимальных условиях за пределами операционной, поэтому анестезиологи должны чаще готовиться к трудной интубации вне операционной. В плановой и экстренной хирургии при осуществлении анестезиологического обеспечения непосредственно в операционной в 67 % случаев возникает сложная интубация, которая может отмечаться при индукции общей анестезии и возникнуть у лиц, которые изначально были оценены как имеющие «нормальные дыхательные пути» [16]. До 15 % осложнений возникают во время операции, в случаях, когда пациент неожиданно самостоятельно экстубируется или возникает необходимость в замене эндотрахеальной трубки. В 12 % случаев анестезиологи сталкиваются с трудной реинтубацией в результате ларингоспазма, бронхоспазма или недостаточности дыхательного центра при плановой экстубации. Однако показатели смертности и повреждения головного мозга, связанные с инцидентом с дыхательными путями во время общей анестезии, в целом демонстрируют положительную динамику, хотя неблагоприятные ситуации, связанные с другими фазами анестезии (поддерживающая анестезия, пробуждение), не изменились [17].

Другую сложную проблему, с хирургической точки зрения, представляет собой бариатрическая хирургия, которая в целом характеризуется низким профилем хирургического риска и может выполняться с низким риском развития осложнений и смертности [18]. Однако с точки зрения анестезиолога, существующие данные о периоперационном риске анестезии при лечении пациентов с коморбидным ожирением весьма ограничены. Бариатрическая хирургия Roux-en-Y также имеет риск развития ряда анестезиологических осложнений, наиболее частыми из которых являются послеоперационные тошнота и рвота, которые чаще встречаются у молодых пациентов и реже – при использовании летучих анестетиков. Серьёзные осложнения в данной хирургической области встречаются редко, но риск их развития коррелирует с низким индексом массы тела и более длительной продолжительностью операции, что, вероятно, связано с большей сложностью выполняемых процедур [19].

Количество осложнений, связанных с проведением нейроаксиальной анестезии, в последние годы снижается. Тем не менее, в результате применения нейроаксиальной анестезии возникают 74 % всех осложнений, опосредованных анестезиологическим обеспечением, связанных с повреждением нервов, включая прямое повреждение спинного мозга или нервных корешков, а также индуцированную местным анестетиком токсичность для данных структур. При изучении летальных случаев в результате применения нейроаксиальной анестезии становится ясно, что значимым фактором в данной ситуации является безуспешность реанимационных мероприятий, особенно при остановке сердца в результате высокой и чрезмерной спинальной седации [20].

Рост числа случаев блокады периферических нервов растёт во всём мире по мере увеличения практики проведения периферической регионарной анестезии/анальгезии. Предполагаемая частота травм и осложнений, по данным крупных рандомизированных исследований, составляет примерно 1 случай на 300 блокад. Ультразвуковая навигация при выполнении подобных манипуляций не повышает успешность регионарной анестезии, а также в равной степени не снижает частоту неврологических осложнений, однако в случае её проведения значительно снижается риск непреднамеренной пункции сосудов, приводящей к токсическому воздействию местного анестетика на организм.

В последние годы растёт популярность применения катетеров для непрерывной блокады периферических нервов, что также может приводить к росту числа осложнений. По данным некоторых исследований [21, 22], персистирующая сенсорная и моторная блокада может возникать гораздо чаще при непрерывной блокаде периферических нервов, чем при однократной, что дополнительно усугубляется риском развития катетер-ассоциированной инфекции кровотока (КАИК). Помимо перечисленных, имеется ряд ФР, потенцирующих вероятность развития КАИК: сахарный диабет, длительность эксплуатации катетеров более 48 ча-

сов, травма, длительное пребывание в отделении интенсивной терапии [16].

В национальном исследовании, проведённом в Великобритании, частота необратимых неврологических повреждений и летальных исходов варьировала от 0,7 до 1,8 случая на 100 тыс. пациентов. Наиболее частыми явились сердечно-сосудистые события, которые составили 15 % осложнений, из них 21 % был связан с повреждением головного мозга, а в 64 % случаев – с летальным исходом. Сюда же относились развитие кровотечения с восполнением объёма циркулирующей крови, инсульт и различные неадекватные реанимационные мероприятия, связанные с проведением анестезии [20].

В многочисленных исследованиях учёных, посвящённых общей и регионарной анестезии, было определено, что за исключением акушерской анестезиологической практики, имеющей значительно более высокий риск применения общей анестезии, на сегодня не существует корреляционной связи риска смертельного исхода при применении данных видов анестезии. Тем не менее, метаанализ осложнений и исходов клинических случаев применения периферической, регионарной или нейроаксиальной анестезии для проведения тотального эндопротезирования суставов показывает, что наблюдается снижение частоты возникновения тромбоза глубоких вен, инфекции, пневмонии, инсульта и периоперационного инфаркта миокарда при использовании данных методов относительно общей анестезии [22].

В педиатрической практике также широко осуществляется применение анестетиков, однако возможные неблагоприятные эффекты данных препаратов на центральную нервную систему остаются спорными [23]. До недавнего времени применение различных методов анестезии для детей считалось безопасным, однако многочисленные экспериментальные и клинические исследования показывают, что некоторые рутинно применяемые анестетики в педиатрической практике не настолько безвредны, как принято считать, и могут вызвать различные неблагоприятные последствия [24]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA, Food and Drug Administration) выпустило предупреждение о потенциальных рисках повторного или длительного воздействия анестезии на младенцев, детей и беременных женщин [25]. Однако предупреждение FDA было поставлено под сомнение многими редакционными статьями и медицинскими сообществами из-за недостаточных и неубедительных клинических данных. В связи с этим FDA опубликовало заявление о том, что в случае необходимости операции или процедуры у детей младше 3 лет и беременных женщин не следует откладывать или избегать, и практикующие врачи должны следовать широко применяемым практикам [26].

Тем не менее, опубликованные данные указывают на то, что у значительной части новорождённых и младенцев, подвергающихся анестезии, могут возникать периоперационные осложнения с повышенным риском немедленных и отсроченных осложне-

ний и приводить к смертности [27]. Как и при анестезии для взрослых, в последние десятилетия заболеваемость и смертность при анестезии для детей удалось значительно снизить, при этом следует отметить, что частота анестезиологических осложнений у детей до настоящего времени встречается значительно чаще, чем у взрослых, и сопровождается более тяжёлыми течением и исходом [28]. Связано это с незрелостью органов и систем детского организма, повышенной чувствительностью к анестетикам, высоким риском гемодинамических, респираторных и метаболических осложнений.

Типичными осложнениями анестезии в педиатрии являются: проблемы с дыханием; врачебные ошибки, связанные с расчётом дозы препаратов; трудности с внутривенной пункцией и лёгочной аспирацией. В послеоперационном периоде в качестве типичных осложнений можно отметить тошноту и рвоту, боль, развитие бредовых расстройств [29]. N. Jimenez и соавт. изучали неблагоприятные исходы применения анестезии у детей в течение тридцати лет и обнаружили, что значительную долю нежелательных исходов занимали повреждение головного мозга и летальные исходы, а предшествовавшие им ФР включали сердечно-сосудистые и респираторные нарушения [30].

Исследование критических ситуаций при анестезии в обсервационном исследовании Anesthesia PRactice In Children Observational Trial (APRICOT), включающее 31 127 клинических случаев применения анестетиков у детей в 33 европейских странах, выявило, что, согласно полученным данным, респираторные расстройства и нарушения со стороны дыхательных путей составили 60 % всех осложнений, связанных с анестезией [31]. Самая высокая частота респираторных событий наблюдалась у новорождённых и младенцев, другими ФР респираторных осложнений явились недоношенность и реактивные заболевания дыхательных путей в анамнезе [32].

Объединение результатов исследований с использованием общих проспективно собранных исходов показало, что однократное воздействие общей анестезии в раннем детстве было связано со статистически значимым увеличением количества сообщений родителей о поведенческих проблемах, но без отклонений в общем интеллектуальном развитии [33]. Несмотря на неоднородность методологии исследования, необходимо отметить однородность уровня среднего балла поведенческих отклонений во включённых исследованиях. Однако при принятии решения о рациональности проведения диагностических и лечебных манипуляций в клинической практике следует оценивать риск развития нейротоксичности и потенциальный ущерб, связанный с отменой или задержкой необходимой процедуры [34]. На сегодня опасения по поводу потенциальных нейротоксических эффектов анестезии возросли, опубликованные клинические данные содержат важные пробелы в отношении оптимального времени плановых процедур и препарата выбора для обеспечения минимизации риска анестезии [35].

Спинальная анестезия на сегодня является наиболее распространённым и безопасным методом анестезии при операции кесарева сечения, но среди факторов, влияющих на решение о её проведении, имеют значение тяжесть спинномозговой анестезии и опыт анестезиолога, проводящего спинномозговую анестезию [36]. С другой стороны, трудности с обеспечением проходимости дыхательных путей во время беременности делают регионарную анестезию методом выбора у этих пациенток [37]. Некоторые исследования показали, что анатомические показатели пациента имеют диагностическое значение для прогнозирования лёгкости нейроаксиальных техник [38]. Исследования прошлых лет демонстрируют преобладание роли анатомических особенностей поясничных позвонков над опытом анестезиолога в успешности и исходе спинномозговой анестезии [39].

Исследования индийских учёных Н. Shankar и соавт. (2012) подтвердили, что недостаточный зазор между позвоночными позвонками является единственной проблемой для проведения данной техники [40]. В других исследованиях ФР, определяющих степень развития осложнений при проведении спинномозговой анестезии, описываются: возраст, пол, индекс массы тела, деформация позвонков, опыт анестезиолога, рентгенологические особенности позвоночника, расстояние кожи от эпидурального и субарахноидального пространства, а также размер и тип игл [41]. В целом многочисленные исследования показали, что пренатальное прогнозирование проведения спинномозговой анестезии увеличивает шансы на успех, предотвращая множественные пункции, и повышает уровень комфорта и качества здоровья пациентов [42–44].

В исследовании, проведённом A.R. Aitkenhead (2006) в США, сравнивались показатели материнской и неонатальной смертности, вызванной анестезией. Большинство неблагоприятных событий в акушерской анестезии связаны со смертью и повреждением головного мозга в результате кровотечений роженицы; кроме того, отмечены жалобы на боль в спине и повреждение периферических нервов [45]. При этом частота осложнений, связанных с анестезией во время родоразрешения, остаётся низкой, однако является основной причиной беспокойства для женщин, перенёвших кесарево сечение. Из 957 471 случая родов 4438 (0,46 %) женщин имели по крайней мере одно осложнение, связанное с анестезией. Большинство (55 % случаев) связанных с анестезией ситуаций, произошедших во время родов, являются спинальными осложнениями, за которыми следовали системные осложнения (43 %), передозировка препаратов или побочные эффекты при их использовании (2 %) [46]. Исследователи K. Cheesman и соавт. (2009) обнаружили, что частота серьёзных осложнений акушерской эпидуральной анальгезии не изменилась за 17 лет периода исследования: так, было показано, что частота неврологических осложнений, связанных с беременностью, за эти годы не изменилась [47]. Роль анестезии в развитии неврологических осложнений на сегодня является предметом активных исследований учёных; полученная ин-

формация может привести к улучшению протоколов оказания акушерской помощи и клинических результатов для пациенток.

ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ АНЕСТЕЗИИ

Опасения большинства анестезиологов по поводу угроз безопасности пациентов согласуются с сообщениями о значительных показателях предотвратимого потенциального вреда у пациентов. Анестезия способствует общему периоперационному риску, и анестезиологи имеют обязательства по повышению безопасности и снижению рисков для пациентов. Международные стандарты безопасной практики анестезии (ISSPA, International Standards for a Safe Practice of Anesthesia) были разработаны от имени Всемирной федерации обществ анестезиологов и Всемирной организации здравоохранения. Однако профили безопасности пациентов значительно различаются между медицинскими учреждениями, странами и местом жительства; следовательно, для достижения глобального успеха в данном направлении потребуется локальное измерение и повсеместное соответствие стандартам безопасности. Для примера, в Камбодже исследованиями К.М. Тао и соавт. (2020) выявлены 26 пунктов, касающихся профессиональных аспектов, мониторинга и проведения анестезии, которые не соответствовали высоким стандартам, рекомендованным ISSPA. Отмечена повсеместная нехватка широко используемых препаратов и оборудования для мониторинга, что, конечно, создаёт серьёзную угрозу для безопасности анестезиологов и больных [48]. Публикации, включающие анализ обвинений в злоупотреблении служебным положением в базе данных Американского общества анестезиологов (2009), показали, что осложнения, связанные с обеспечением проходимости дыхательных путей, встречались в два раза чаще при проведении анестезии вне операционной, и наиболее частой ситуацией явилась недостаточная оксигенация/вентиляция лёгких [49].

Безопасность пациентов любого профиля, возраста и состояния является основным атрибутом качества оказания медицинской помощи, не поддающимся качественной и количественной оценке и который не может быть оценён напрямую. На сегодняшний день нет общепринятого или основанного на фактических данных набора предоперационных показателей, обеспечивающих безопасность для пациентов. Обязательным условием надёжного обеспечения анестезии является наличие подробной информации о пациенте и готовность к возможным осложнениям [50]. Обязательно следует учитывать необходимость детального предварительного обследования пациентов, подвергающихся анестезиологическим процедурам, и требования к интенсивной терапии после анестезиологического обеспечения [51]. Предварительными условиями для проведения анестезии в амбулаторных условиях являются качественный анализ состояния здоровья пациента и знание эффекта проводимых процедур с точки зрения анестезии. Нема-

ловажным является проведение анестезии в соответствующей области её применения, эквивалентной хирургической манипуляции [52].

Поэтому безопасность пациентов может быть повышена путём извлечения опыта из зарегистрированных неблагоприятных клинических ситуаций. Отчётность о критических инцидентах, введённая ещё во время Второй мировой войны для повышения безопасности пилотов, была реализована как метод расследования предотвратимых инцидентов при анестезии в 1978 г. [53]. Системы отчётности об инцидентах в настоящее время широко используются анестезиологическими отделениями в странах с высоким уровнем дохода, чтобы выделять, обсуждать и извлекать полезные данные из неблагоприятных инцидентов во время анестезии [54]. Сообщение о критических ситуациях и нежелательных явлениях имеет жизненно важное значение для анестезиолога, а обсуждение данных случаев может стать основой для политики и формирования программ для обучения, способствуя предотвращению повторений в будущем [55]. Многочисленными исследованиями учёных показано, что анализ нежелательных явлений, критических инцидентов и потенциальных ошибок при анестезии снижает их повторение, вред для пациента и улучшает результат [56].

Практикующим врачам на сегодня часто представляется возможность самостоятельно собирать информацию, следуя национальным или региональным нормативным требованиям и местному законодательству. Тем не менее, по-прежнему остаётся актуальной концепция измерения аспектов качества в здравоохранении, предложенная А. Донабедяном (2021), которая получила широкое признание и различает «структуры» (персонал, оборудование и т. д.), «процессы» (действия, бездействие) и полученные «результаты». При этом частота неблагоприятных и критических ситуаций в современной литературе в значительной степени зависит от ретроспективного анализа записей и добровольного представления форм согласий пациентом, что может привести к неполному набору данных [57]. Исследование соблюдения правил заполнения этих форм показало, что на сегодня только о 30 % случаев критических ситуаций были зарегистрированы верные сообщения [58]. Поэтому имеющиеся различия в показателях многих стран можно объяснить различиями в индивидуальном восприятии, что квалифицируется как неблагоприятное событие или критический инцидент, а также возможностью занижения сведений из-за страха перед последствиями, непонимания возможных перспектив обучения и различий в культуре «не обвинять» [59].

Базируясь на концепции измерения аспектов качества оказания медицинской помощи в здравоохранении, считаем необходимым отметить ряд важных ФР, влияющих на минимизацию рисков развития осложнений анестезии. В практическом отношении, используя индивидуальный подход, можно детально описать наиболее часто возникающие и/или «типичные» проблемы, а также редкие, но потенциально серьёзные события,

знакомство с которыми на уровне широкого профессионального сообщества способствует более чёткому качественному пониманию причин развития осложнений анестезии с целью их устранения или возможного предупреждения в дальнейшем. Сообщения об инцидентах – также бесценный способ информирования о сути, природе и конкретных механизмах («патофизиологии») развития и повышения проблем безопасности для пациента [60].

Анализ отчётов с использованием структурированных протоколов и исследование первопричин событий и причин в обсуждаемой сфере могут выявить слабые места локальной системы и позволить адаптировать решения как на местном, так и на глобальном уровне. За последние три десятилетия показатели смертности, связанные с анестезией, снизились до 0,04–7 случаев на 10 000 пациентов, которым была проведена анестезия. Показатель смертности, связанный с анестезией, при этом не совсем точно отражает безопасность пациента во время анестезии. Снижение уровня смертности зависит от принятых мер безопасности: к примеру, от улучшения мероприятий по мониторингу и систематическому использованию руководств по предотвращению риска [61].

Многочисленные профессиональные общества и другие организации предлагают системы отчётности о критических ситуациях, иногда в сочетании с другими системами сбора и учёта качественных данных. Примерами являются следующие системы отчётности: CIRSAINS в Германии; CIRNET в Швейцарии; SENSAR в Испании; SALG в Великобритании; CAIRS в Канаде, webAIRS в Австралии, Новой Зеландии; AIRS в США. Некоторые из этих организаций регулярно делятся обучающими примерами и информацией об инцидентах осложнённого анестезиологического пособия. Важно отметить при этом, что управление анестезией может повлиять на общее количество послеоперационных осложнений, всё чаще возникающих в послеоперационном периоде, но данные ситуации могут не учитываться в краткосрочном сборе отчётных данных [61].

Субъективные взгляды медицинских работников и самих пациентов также способны дать важную дополнительную информацию о неблагоприятных исходах и потенциальных ФР при проведении анестезиологического пособия. Понятие сложности традиционно описывается с точки зрения множественной сопутствующей патологии пациента и связанных с ней компонентов всестороннего лечения, а также взаимодействия между этими элементами [62]. Эта концепция «медицински сложного пациента» интуитивно понятна многим врачам, но при этом не учитываются ФР, не связанные с пациентом, такие как экологические, социальные, культурные и медицинские [63]. Точно так же хирург может понимать сложность с точки зрения технических особенностей операции, процедурную сложность, но не включать медицинские условия, показания, методы лечения и противопоказания при проведении хирургического вмешательства [64]. Эти понятия также отличаются от риска, который

является мерой вероятности данного (нежелательно-го) исхода для больного [65].

Экстренные операции и общая анестезия при проведении кардиохирургических, торакальных, сосудистых, гастроэнтерологических, гинекологических, акушерских, педиатрических и ортопедических операций в анамнезе считается риском для развития осложнений в результате применения анестезии в будущем [66]. Показатели периоперационной смертности на сегодня значительно выше в развивающихся странах, в то время как показатели смертности, связанной с анестезией, аналогичны как в развитых, так и в развивающихся странах, и эти данные могут быть полезны для предотвращения летальности [67]. Высокий спрос на детскую хирургию в сочетании с более высокой смертностью и нежелательными явлениями, связанными с анестезией, подчёркивает актуальность проблемы безопасности оказания услуг детской анестезии в странах с низким и средним доходом [68].

Периоперационная заболеваемость и смертность, связанная с анестезией, зависит от множества ФР. Хотя оценка коморбидного фона не всегда возможна для анестезиолога, наличие данных о сопутствующих заболеваниях пациента может спасти ему жизнь. Считается, что правильный отбор пациентов на оперативное лечение и полноценное обследование, включающее современные методы визуализации (рентген, рентгеноскопия и ультразвук), могут помочь предотвратить или уменьшить количество осложнений [69, 70].

Перспективным на сегодня способом разрешения проблемы осложнений в результате проведения анестезии является внедрение в клиническую практику принципов персонализированной медицины [71, 72]. Данный подход основан на индивидуальном подборе лекарственного препарата, доз в зависимости от особенностей организма, возраста, пола, наличия сопутствующей патологии, вредных привычек и подборе комбинации нескольких лекарств [73]. На сегодня доказанным фактом является то, что больше 50 % побочных эффектов лекарственных средств объясняются недостаточной эффективностью препарата и связаны с генетическими особенностями пациента. Ведутся работы по составлению генетического паспорта больного, в котором содержатся результаты обследования на наиболее часто встречающиеся полиморфизмы генов, от наличия которых зависит активность изоферментов и, как следствие, скорость метаболизма лекарственных препаратов [74]. Объём фармакогенетических исследований постоянно и неуклонно растёт, в том числе описывается клиническое применение данного подхода в анестезиологии. В современной анестезиологии методы фармакогенетики всё чаще применяются при изучении безопасности и эффективности активно используемых фармакологических препаратов (опиоидные анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, ингаляционные анестетики, анксиолитики) [75]. Возможно, в недалёком будущем создание схем персонализированного операционно-

го обезболивания на основе генетического анализа пациента сможет улучшить исходы лечения в целом [76].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре оценены наиболее частые факторы риска, вызывающие осложнения при проведении анестезиологического пособия, и пути их снижения. Современная анестезия является фундаментальной медицинской практикой, не лишённой влияния факторов риска на организм с развитием осложнений. Повреждения нервной системы часто носят необратимый характер, способствуя развитию неврологических заболеваний, поэтому практикующему врачу трудно оценить вероятность развития осложнений, способных привести к инвалидности или летальному исходу. Поэтому наиболее эффективным методом предупреждения возникновения анестезиологических неотложных осложнений является полноценная оценка состояния пациента, подбор вида и дозы анестезирующих препаратов, анестезиологического оборудования, пре-, интра- и послеоперационная поддержка, физиологический мониторинг, учёт фармакологических и генетических особенностей организма. Все эти меры сделают анестезию безопасной, снизят вероятность развития осложнений и сохранят жизнь пациента.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Якупов М.Н., Адиллов А.Ш., Матанов Т.М., Шарибеков А.К., Амиргазы А. Основные риски общей анестезии у пациентов. *Интернаука*. 2022; 14-1(237): 59-63. [Yakupov MN, Adilov ASH, Matanov TM, Sharibekov AK, Amirgazy A. The main risks of general anesthesia in patients. *Internauka*. 2022; 14-1(237): 59-63. (In Russ.)]. doi: 10.32743/26870142.2022.14.237.337031
2. Fuchs A, Frick S, Huber M, Riva T, Theiler L, Kleine-Brueggeney M, et al. Five-year audit of adherence to an anaesthesia pre-induction checklist. *Anaesthesia*. 2022; 77(7): 751-762. doi: 10.1111/anae.15704
3. Dooley J, Armstrong RA, Jepson M, Squire Y, Hinchliffe RJ, Mouton R. Qualitative study of clinician and patient perspectives on the mode of anaesthesia for emergency surgery. *Br J Surg*. 2020; 107(2): e142-e150. doi: 10.1002/bjs.11243
4. Богатырева М.М., Мустафаев Л.Л., Харсанова А.С. Этапы развития анестезиологии (литературный обзор). *Молодой ученый*. 2021; 43(385): 55-59. [Bogatyрева MM, Mustafaev LL, Kharsanova AS. Development stages of anesthesiology (literature review). *Young Scientist*. 2021; 43(385): 55-59. (In Russ.)].
5. Климов А.В., Мансурова Е.А. Влияние анестезии на организм человека. *NovalInfo*. 2018; 92(1): 92-96. [Klimov AV, Mansurova EA. The influence of anesthesia on the human body. *NovalInfo*. 2018; 92(1): 92-96. (In Russ.)].

6. Hyland SJ, Brockhaus KK, Vincent WR, Spence NZ, Lucki MM, Howkins MJ, et al. Perioperative pain management and opioid stewardship: A practical guide. *Healthcare (Basel)*. 2021; 9(3): 333. doi: 10.3390/healthcare9030333
7. Morriss W, Ottaway A, Milenovic M, Gore-Booth J, Haylock-Loor C, Onajin-Obembe B, et al. A global anesthesia training framework. *Anesth Analg*. 2019; 128(2): 383-387. doi: 10.1213/ANE.0000000000003928
8. Gao M, Liu W, Chen Z, Wei W, Bao Y, Cai Q. Global trends in anesthetic research over the past decade: A bibliometric analysis. *Ann Transl Med*. 2022; 10(10): 607. doi: 10.21037/atm-22-1599
9. Ким Е.С., Горбачев В.И., Унжаков В.В. Злокачественная гипертермия: современные подходы к профилактике и лечению. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(5-2): 154-158. [Kim ES, Gorbachev VI, Unzhakov VV. Malignant hyperthermia: Current approaches to prevention and treatment. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(5-2): 154-158. (In Russ.)]. doi: 10.12737/article_5a3a0ef02e9901.72007754
10. Armstrong RA, Mouton R, Hinchliffe RJ. Routinely collected data and patient-centred research in anaesthesia and perioperative care: A narrative review. *Anaesthesia*. 2021; 76(8): 1122-1128. doi: 10.1111/anae.15303
11. Hajnour MS, Tan PS, Eldawlatly A, Alzahrani TA, Ahmed AE, Khokhar RS. Adverse events survey in the postanesthetic care unit in a teaching hospital. *Saudi J Laparosc*. 2016; 1(1): 13.
12. Mahfouzi A, Zamani R. The evaluation of the causes of anesthesiologist's legal pursuits in Tehran Medical Council from 1993 to 2003. *J Forensic Med*. 2007; 13(2): 98-101.
13. Staender S, Schaer H, Clergue F, Gerber H, Pasch T, Skarvan K, et al. A Swiss anaesthesiology closed claims analysis: Report of events in the years 1987–2008. *Eur J Anaesthesiol*. 2011; 28(2): 85-91. doi: 10.1097/EJA.0b013e3283414fea
14. Cook TM, Counsell D, Wildsmith JAW. Major complication of central neuraxial block: Report on the third national audit project of the Royal College of Anaesthetists. *Br J Anaesthesiol*. 2009; 102: 79-90. doi: 10.1093/bja/aen360
15. Steadman J, Catalani B, Sharp C, Cooper L. Life-threatening perioperative anesthetic complications: Major issues surrounding perioperative morbidity and mortality. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2017; 2(1): e000113. doi: 10.1136/tsaco-2017-000113
16. Samarkandi A. Medico-legal liabilities of anesthesia practice in Saudi Arabia. *Middle East J Anesthesiol*. 2006; 18(4): 693-706. doi: 10.1016/j.bpa.2006.09.006
17. Zhang X, Kassem MA, Zhou Y, Shabsigh M, Wang Q, Xu X. A brief review of non-invasive monitoring of respiratory condition for extubated patients with or at risk for obstructive sleep apnea after surgery. *Front Med*. 2017; 4: 26. doi: 10.3389/fmed.2017.00026
18. Schauer PR, Bhatt DL, Kashyap SR. Bariatric surgery or intensive medical therapy for diabetes after 5 years. *N Engl J Med*. 2017; 376(20): 1997.
19. Schürner AM, Manzini G, Bueter M, Schadde E, Beck-Schimmer B, Schläpfer M. Perioperative surgery- and anaesthesia-related risks of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass – A single centre, retrospective data analysis. *BMC Anesthesiol*. 2018; 18(1): 190. doi: 10.1186/s12871-018-0654-x
20. Lee LA, Caplan RA, Stephens LS, Posner KL, Terman GW, Voepel-Lewis T, et al. Postoperative opioid-induced respiratory depression A closed claims analysis. *Anesthesiology*. 2015; 122: 659-665. doi: 10.1097/ALN.0000000000000564
21. Cook TM, Bland L, Mihai R, Scott S. Litigation related to anaesthesia: An analysis of claims against the NHS in England 1995–2007. *Anaesthesia*. 2009; 64(7): 706-718. doi: 10.1111/j.1365-2044.2009.05913.x
22. Posner KL, Lee LL. Anesthesia malpractice claims associated with eye surgery and eye injury: Highlights from the anesthesia closed claims project data request service. *ASA Newsletter*. 2014; 78: 28-30.
23. McCann ME, de Graaff JC, Dorris L, Disma N, Withington D, Bell G, et al. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): An international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial. *Lancet*. 2019; 393(10172): 664-677. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32485-1
24. Warner DO, Zaccariello MJ, Katusic SK, Schroeder DR, Hanson AC, Schulte PJ, et al. Neuropsychological and behavioral outcomes after exposure of young children to procedures requiring general anesthesia: The Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) study. *Anesthesiology*. 2018; 129(1): 89-105. doi: 10.1097/ALN.0000000000002232
25. Hansen TG. Use of anesthetics in young children Consensus statement of the European Society of Anaesthesiology (ESA), the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA), the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA), and the European Safe Tots Anaesthesia Research Initiative (EuroSTAR). *Paediatr Anaest*. 2017; 27(6): 558-559. doi: 10.1111/pan.13160
26. Becke K, Eich C, Höhne C, Jöhr M, Machotta A, Schreiber M, et al. Choosing wisely in pediatric anesthesia: An interpretation from the German Scientific Working Group of Paediatric Anaesthesia (WAKKA). *Paediatr Anaest*. 2018; 28(7): 588-596. doi: 10.1111/pan.13383
27. Walker SM, Engelhardt T, Ahmad N, Dobby N; UK Collaborators; NECTARINE Group Steering Committee*. Perioperative critical events and morbidity associated with anesthesia in early life: Subgroup analysis of United Kingdom participation in the NEonate and Children audit of Anaesthesia pRactice IN Europe (NECTARINE) prospective multicenter observational study. *Paediatr Anaest*. 2022; 32(7): 801-814. doi: 10.1111/pan.14457
28. Yıldız M, Kozanhan B, Aydoğan E, Tire Y, Sekmenli T. Anaesthesia-related pediatric neurotoxicity: A survey study. *Turkish J Anaesthesiol Reanim*. 2022; 50(2): 121-128. doi: 10.5152/TJAR.2022.21602
29. Bonasso PC, Dassinger MS, Ryan ML, Gowen MS, Burford JM, Smith SD. 24-hour and 30-day perioperative mortality in pediatric surgery. *J Pediatr Surg*. 2019; 54(4): 628-630. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.06.026
30. Jimenez N, Posner KL, Cheney FW, Caplan RA, Lee LA, Domino KB. An update on pediatric anesthesia liability: A closed claims analysis. *Anesth Analg*. 2007; 104(1): 147-153. doi: 10.1213/01.ane.0000246813.04771.03
31. Habre W, Disma N, Virag K, Becke K, Hansen TG, Jöhr M, et al. Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia (APRICOT): A prospective multicentre observational study in 261 hospitals in Europe. *Lancet Respir Med*. 2017; 5: 412. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30116-9
32. Йер М. Осложнения в детской анестезиологии. М.: ГЭО-ТАР-Медиа; 2022. [Yer M. *Complications in pediatric anesthesiology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. (In Russ.)].

33. Ing C, Jackson WM, Zaccariello MJ, Goldberg TE, McCann ME, Grobler A, et al. Prospectively assessed neurodevelopmental outcomes in studies of anaesthetic neurotoxicity in children: A systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2021; 126(2): 433-444. doi: 10.1016/j.bja.2020.10.022
34. Szmuk P, Andropoulos D, McGowan F, Brambrink A, Lee C, Lee KJ, et al. An open label pilot study of a dexmedetomidine-remifentanyl-caudal anesthetic for infant lower abdominal/lower extremity surgery: The T REX pilot study. *Paediatr Anaesth*. 2019; 29(1): 59-67. doi: 10.1111/pan.13544
35. Kuratani N. The cutting edge of neonatal anesthesia: The tide of history is changing. *J Anesth*. 2015; 29(1): 1-3. doi: 10.1007/s00540-014-1817-7
36. Liu X, Zhang X, Wang X, Wang J, Wang H. Comparative evaluation of intrathecal bupivacaine alone and bupivacaine combined with dexmedetomidine in cesarean section using spinal anesthesia: A meta-analysis. *J Int Med Res*. 2019; 47(7): 2785-2799. doi: 10.1177/0300060518797000
37. Duniec L, Nowakowski P, Kosson D, Lazowski T. Anatomical landmarks based assessment of intravertebral space level for lumbar puncture is misleading in more than 30%. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2013; 45(1): 1-6. doi: 10.5603/AIT.2013.0001
38. Peterson MA, Pisupati D, Heyming TW, Abele JA, Lewis RJ. Ultrasound for routine lumbar puncture. *Acad Emerg Med*. 2014; 21: 130-136. doi: 10.1111/acem.12305
39. Ranjini SS, Malarvizhi AC. Ultrasonographic guidance in the prediction of difficult spinal anesthesia in older patients. *J Evol Med Dental Sci*. 2014; 3(30): 8340-8354.
40. Shankar H, Rajput K, Murugiah K. Correlation between spinous process dimensions and ease of spinal anaesthesia. *Indian J Anaesth*. 2012; 56(3): 250-254. doi: 10.4103/0019-5049.98769
41. Stendell L, Lundstrom LH, Wetterslev J, Itenov TS, Rosenstock CV. Risk factors for and prediction of a difficult neuraxial block. A cohort study of 73,579 patients from the Danish anaesthesia database. *Regional Anesth Pain Med*. 2015; 40(5): 545-552. doi: 10.1097/AAP.0000000000000293
42. Ruzman T, Gulam D, Harsanji Drenjancevic I, Venzera-Azenic D, Ruzman N, Burazin J. Factors associated with difficult neuraxial blockade. *Local Regional Anesth*. 2014; 7: 47-52. doi: 10.2147/LRA.S68451
43. Плахотина Е.Н., Решетников С.Г., Соловьев В.В. Безопасность нейроаксиальных блокад при оперативном родоразрешении у пациенток с рассеянным склерозом. *Acta biomedica scientifica*. 2012; 2(2): 42-44. [Plakhotina EN, Reshetnikov SG, Soloviev VV. Safety of neuraxial blockades at surgical delivery in patients with disseminated sclerosis. *Acta biomedica scientifica*. 2012; 2(2): 42-44. (In Russ.)]
44. Зиганшин А.М., Бекташева И.И., Мудров В.А. Утеротонические препараты в профилактике и лечении акушерского кровотечения. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2021; 70(1): 77-88. [Ziganshin AM, Bektasheva II, Mudrov VA. Uterotonic drugs in obstetric bleeding prevention and treatment. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021; 70(1): 77-88. (In Russ.)]. doi: 10.17816/JOWD55045
45. Aitkenhead AR. Informing and consenting for anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006; 20(4): 507-524. doi: 10.1016/j.bpa.2006.09.006
46. Hachenberg T, Neu J, Werner S. Quality of anesthesiological expert opinion in medical claims cases. *Anaesthesist*. 2012; 61(6): 497-502. doi: 10.1007/s00101-012-2031-3
47. Cheesman K, Brady JE, Flood P, Li G. Epidemiology of anesthesia-related complications in labor and delivery, New York State, 2002-2005. *Anesth Analg*. 2009; 109(4): 1174-1181. doi: 10.1213/ane.0b013e3181b2ef75
48. Tao KM, Sokha S, Yuan HB. The challenge of safe anesthesia in developing countries: Defining the problems in a medical center in Cambodia. *BMC Health Serv Res*. 2020; 20(1): 204. doi: 10.1186/s12913-020-5068-z
49. Metzner J, Posner KL, Domino KB. The risk and safety of anesthesia at remote locations: the US closed claims analysis. *Curr Opin Anesthesiol*. 2009; 22(4): 502-508. doi: 10.1097/ACO.0b013e32832db50
50. Uysal H, Daşkaya H. Analysis of anesthesia administration in the endoscopy unit in terms of patient profile and complications: Retrospective study. *Medeniyet Med J*. 2019; 34(3): 278-283. doi: 10.5222/MMJ.2019.52280
51. Goudra B, Nuzat A, Singh PM, Borle A, Carlin A, Gouda G. Association between type of sedation and the adverse events associated with gastrointestinal endoscopy: An analysis of 5 years' data from a tertiary center in the USA. *Clin Endosc*. 2017; 50: 161-169. doi: 10.5946/ce.2016.019
52. Cooper JB, Newbower RS, Long CD, McPeck B. Preventable anesthesia mishaps: A study of human factors. *Anesthesiology*. 1978; 49(6): 399-406. doi: 10.1097/00000542-197812000-00004
53. Reed S, Arnal D, Frank O, Gomez-Arnau JI, Hansen J, Lester O, et al. National critical incident reporting systems relevant to anaesthesia: A European survey. *Br J Anaesth*. 2014; 112(3): 546-555. doi: 10.1093/bja/aet406
54. Chao TE, Burdic M, Ganjawalla K, Derbew M, Keshian C, Meara J, et al. Survey of surgery and anesthesia infrastructure in Ethiopia. *World J Surg*. 2012; 36(11): 2545-2553. doi: 10.1007/s00268-012-1729-3
55. Agbamu PO, Menkiti ID, Ohuoba EI, Desalu I. Critical incidents and near misses during anesthesia: A prospective audit. *J Clin Sci*. 2017; 14(1): 18-24.
56. Abbasi S, Khan FA, Khan S. Pediatric critical incidents reported over 15 years at a tertiary care teaching hospital of a developing country. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2018; 34(1): 78-83. doi: 10.4103/joacp.JOACP_240_16
57. Chen YK, Boden KA, Schreiber KL. The role of regional anaesthesia and multimodal analgesia in the prevention of chronic postoperative pain: A narrative review. *Anaesthesia*. 2021; 76(1): 8-17. doi: 10.1111/anae.15256
58. Burgess J, Asfaw G, Moore J. Adverse events during anaesthesia at an Ethiopian referral hospital: A prospective observational study. *Pan African Med J*. 2021; 38: 375. doi: 10.11604/pamj.2021.38.375.24711
59. Chandio M, Shafiq F, Enam SA. Frequency of early postoperative adverse events (AEs) in adult patients undergoing elective neurosurgical intervention at tertiary care center in Pakistan. *Pakistan J Med Sci*. 2021; 37(4): 939-944. doi: 10.12669/pjms.37.4.3501
60. Laher AE, Enyuma CO, Gerber L, Buchanan S, Adam A, Richards GA. Medication errors at a tertiary hospital intensive care unit. *Cureus*. 2021; 13(12): e20374. doi: 10.7759/cureus.20374
61. Белкин А.А., Белкина А.А. Об осложнениях и последствиях интенсивной терапии. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020; 4: 143-144. [Belkin AA, Belkina AA. On the complications and consequences of intensive care. *Annals*

of Critical Care. 2020; 4: 143-144. (In Russ.)). doi: 10.21320/1818-474X-2020-4-143-144

62. Miyazaki T, Imperatori A, Jimenez M, Drosos P, Gomez-Hernandez MT, Varela G, et al. An aggregate score to stratify the technical complexity of video-assisted thoracoscopic lobectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019; 28(5): 728-734. doi: 10.1093/icvts/ivy319

63. Upshur RE. Understanding clinical complexity the hard way: A primary care journey. *Healthcare Quarter*. 2016; 19(2): 24-28. doi: 10.12927/hcq.2016.24695

64. Schaink AK, Kuluski K, Lyons RF, Fortin M, Jadad AR, Upshur R, et al. A scoping review and thematic classification of patient complexity: Offering a unifying framework. *J Multimorbid Comorbid*. 2012; 2: 1-9. doi: 10.15256/joc.2012.2.15

65. Ben-Menahem S, Sialm A, Hachfeld A, Rauch A, von Krogh G, Furrer H. How do healthcare providers construe patient complexity? A qualitative study of multimorbidity in HIV outpatient clinical practice. *BMJ Open*. 2021; 11(11): e051013. doi: 10.1136/bmjopen-2021-051013

66. Зиганшин А.М., Кейдар С.В., Халитова Р.Ш., Мулюков А.Р., Мухамедьярова Э.Н. Вирус папилломы человека: этиология, патогенез, роль и значение в развитии рака шейки матки. *Гинекология*. 2023; 25(1): 17-21. [Ziganshin AM, Keidar SV, Khalitova RSh, Mulyukov AR, Mukhamedyarova EN. Human papillomavirus: Etiology, pathogenesis, role and importance in the development of cervical cancer: A review. *Gynecology*. 2023; 25(1): 17-21. (In Russ.)). doi: 10.26442/20795696.2023.1.202070

67. Короева М.О. Факторы, повышающие безопасность пациента при проведении амбулаторных анестезиологических пособий. *Бюллетень Северного государственного медицинского университета*. 2021; 1(46): 13. [Koroeva MO. Factors increasing patient safety during outpatient anesthesia. *Bulletin of the Northern State Medical University*. 2021; 1(46): 13. (In Russ.)]

68. McKeen DM, Banfield JC, McIsaac DI, McVicar J, McGavin C, Earle MA, et al. Top ten priorities for anesthesia and perioperative research: A report from the Canadian Anesthesia Research Priority Setting Partnership. *Canadian J Anest*. 2020; 67(6): 641-654. doi: 10.1007/s12630-020-01607-6

69. Dohlman LE, Kwikiriza A, Ehie O. Benefits and barriers to increasing regional anesthesia in resource-limited settings. *Local Region Anest*. 2020; 13: 147-158. doi: 10.2147/LRA.S236550

70. Горбачев В.И., Нетесин Е.С., Итыгилов М.Ю., Горбачев С.В., Уткин Н.Н. Нормативно-правовое регулирование

ошибок и осложнений в анестезиологии-реаниматологии в Российской Федерации: обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2022; 4: 83-100. [Gorbachev VI, Netesin ES, Itygilov MYu, Gorbachev SV, Utkin NN. Legal regulations of errors and complications in anesthesiology and intensive care in Russian Federation: A review. *Annals of Critical Care*. 2022; 4: 83-100. (In Russ.)). doi: 10.21320/1818-474X-2022-4-83-100

71. Ломейко С.И., Бутова Е.Н. Частота развития механических осложнений после катетеризации центральных вен в многопрофильном отделении анестезиологии-реанимации. *Медицина и фармацевтика*. 2020; 1(12): 7-9. [Lomeyko SI, Butova EN. The incidence of mechanical complications after central venous catheterization in a multidisciplinary department of anesthesiology and intensive care. *Medicine and Pharmaceutics*. 2020; 1(12): 7-9. (In Russ.)). doi: 10.32743/2658-4093.2020.1.12.233

72. Preckel B, Staender S, Arnal D, Brattebø G, Feldman JM, Ffrench-O'Carroll R, et al. Ten years of the Helsinki Declaration on patient safety in anaesthesiology: An expert opinion on perioperative safety aspects. *Eur J Anaesthesiol*. 2020; 37(7): 521-610. doi: 10.1097/EJA.0000000000001244

73. Kumar S, Kundra P, Ramsamy K, Surendiran A. Pharmacogenetics of opioids: A narrative review. *Anaesthesia*. 2019; 74(11): 1456-1470. doi: 10.1111/anae.14813

74. Сычёв Д.А. Доказательная фармакогенетика: возможно ли это? *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2015; 2: 12-25. [Sychev DA. Evidence pharmacogenetics: Is it possible? *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2015; 2: 12-25. (In Russ.)]

75. Мурадян А.А., Благовестнов Д.А., Сычёв Д.А. Применение фармакогенетических подходов к послеоперационному обезболиванию. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2019; 2: 26. [Muradyan AA, Blagovestnov DA, Sychev DA. Application of pharmacogenetic approaches to postoperative pain relief. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2019; 2: 26. (In Russ.)]. doi: 10.24411/2588-0527-2019-10054

76. Соколов Д.А., Сироткина А.М., Любошевский П.А. Возможности обезбоживания в некардиальной хирургии: персонализированный подход. *Современные проблемы науки и образования*. 2021; 5: 124. [Sokolov DA, Sirotkina AM, Lyuboshevsky PA. Possibilities of pain relief in non-cardiac surgery: A personalized approach. *Modern Problems of Science and Education*. 2021; 5: 124. (In Russ.)]. doi: 10.17513/spno.31144

Сведения об авторах

Зиганшин Айдар Миндиярович – доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: zigaidar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5474-1080>

Мараканов Раиль Муратович – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации № 2, ГБУЗ РБ Городская клиническая больница № 21 города Уфа, e-mail: marail@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6869-385X>

Мулюков Айрат Рамильевич – клинический ординатор кафедры анестезиологии и реанимации, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: mulyukov.165@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7490-3710>

Бабаян Дюхик Оганесовна – клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: dokhik@icloud.com, <https://orcid.org/0009-0001-4153-5402>

Надыргулов Радик Бурнабаевич – врач анестезиолог-реаниматолог, ГБУЗ РБ Центральная городская больница города Сибай, e-mail: nadradik@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0006-6019-0573>

Гиязитдинов Наиль Мархамович – врач-хирург высшей категории, ГБУЗ РБ Городская клиническая больница № 18 города Уфа, e-mail: balakas@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-7717-8749>

Information about the authors

Aidar M. Ziganshin – Dr. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Bashkir State Medical University, e-mail: zigaidar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5474-1080>

Rail M. Marakanov – Anesthesiologist-Reanimatologist at the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine No. 2, Ufa City Clinical Hospital No. 21, e-mail: marail@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6869-385X>.

Airat R. Mulykov – Clinical Resident at the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Bashkir State Medical University, e-mail: mulykov.165@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7490-3710>

Dokhik O. Baboyan – Clinical Resident at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Bashkir State Medical University, e-mail: dokhik@icloud.com, <https://orcid.org/0009-0001-4153-5402>

Radik B. Nadyrgulov – Anesthesiologist-Reanimatologist, Sibay Central City Hospital, e-mail: nadradik@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0006-6019-0573>

Nail M. Gilyazitdinov – Surgeon of the Highest Category, Ufa City Clinical Hospital No. 18, e-mail: balakas@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-7717-8749>

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

ИММУННЫЕ КЛЕТКИ И МЕТАБОЛИЗМ ТРИПТОФАНА В ТКАНИ СУСТАВНОЙ СУМКИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

РЕЗЮМЕ

Степанов Е.А.

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

Автор, ответственный за переписку:
Степанов Евгений Александрович,
e-mail: eugen3.stepanov@yandex.ru

До настоящего времени остаются невыясненными многие звенья патогенеза ревматоидного артрита, что приводит к неудовлетворительным показателям при его терапии.

Цель исследования. Изучение клеток, участвующих в иммунных реакциях, и метаболитов триптофана в суставной сумке при ревматоидном артрите.

Материалы и методы. Опыты были проведены на 40 крысах линии Wistar. Ревматоидный артрит вызывали внутрибрюшинной инъекцией раствора коллагена 2-го типа (Chondrex Inc., США) в неполном адъюванте Фрейнда. На 7-е, 14-е и 21-е сутки в суставной сумке определяли содержание триптофана, кинуренина, 3-гидрокенуринина, L-5-гидротриптофана методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Клетки с CD3, CD20 и CD68 в тканях сустава исследовали в эти же сроки стрептавидин-биотин-пероксидазным методом. Для определения антител к цитруллин-содержащему пептиду использовали иммуноферментный метод. Статистический анализ проводили с помощью программы Japoví, версия 2.3.

Результаты. Содержание в суставе клеток, несущих маркеры CD3, CD20 и CD68, было высоким при экспериментальном ревматоидном артрите. В тканях сустава также повышается содержание метаболитов триптофана по кинурениновому пути и снижается концентрация метаболитов по серотониновому пути. Установлены прямые положительные корреляционные связи клеток с дифференциальными кластерами CD3, CD20 и CD68 с содержанием метаболитов триптофана по кинурениновому пути и отрицательные – с метаболитами серотонинового пути.

Выводы. Клетки, несущие маркеры CD3, CD20 и CD68 и метаболиты триптофана – кинуренин и L-5-гидротриптофан, играют важную роль в патогенезе ревматоидного артрита.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, CD3, CD20, CD68, метаболиты триптофана

Статья поступила: 30.03.2024

Статья принята: 05.07.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

Для цитирования: Степанов Е.А. Иммунные клетки и метаболизм триптофана в ткани суставной сумки при ревматоидном артрите. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 215-220. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.23

IMMUNE CELLS AND TRYPTOPHAN METABOLISM IN THE JOINT CAPSULE TISSUE IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Stepanov E.A.

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

Corresponding author:
Evgenii A. Stepanov,
e-mail: eugen3.stepanov@yandex.ru

ABSTRACT

To the present day, many links in the pathogenesis of rheumatoid arthritis remain unclear, which leads to unsatisfactory results in its therapy.

The aim. *To study the cells involved in immune reactions and tryptophan metabolites in the joint capsule in rheumatoid arthritis.*

Materials and methods. *The experiments were carried out on 40 Wistar rats. Rheumatoid arthritis was induced by intraperitoneal injection of a solution of type 2 collagen (Chondrex Inc., USA) in incomplete Freund's adjuvant. On the days 7, 14 and 21, the content of tryptophan, kynurenine, 3-hydrokynurenine, L-5-hydrotryptophan in the joint capsule was determined using high-performance liquid chromatography. Cells with CD3, CD20 and CD68 in joint tissues were studied at the same time using the streptavidin-biotin-peroxidase method. We used enzyme-linked immunosorbent method to determine antibodies to citrulline-containing peptide. Statistical analysis was performed using the Jamovi, version 2.3 software.*

Results. *The content of cells carrying CD3, CD20 and CD68 markers in the joint was high in experimental rheumatoid arthritis. In joint tissues, the content of tryptophan metabolites along the kynurenine pathway also increases and the concentration of metabolites along the serotonin pathway decreases. Direct positive correlations of cells carrying CD3, CD20 and CD68 differential clusters with the content of tryptophan metabolites along the kynurenine pathway and negative correlations with metabolites of the serotonin pathway were established.*

Conclusions. *Cells carrying CD3, CD20 and CD68 markers and tryptophan metabolites – kynurenine and L-5-hydrotryptophan – play an important role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis.*

Key words: *rheumatoid arthritis, CD3, CD20, CD68, tryptophan metabolites*

Received: 30.03.2024
Accepted: 05.07.2024
Published: 25.09.2024

For citation: Stepanov E.A. Immune cells and tryptophan metabolism in the joint capsule tissue in rheumatoid arthritis. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 215-220. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.23

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалением, поражающим преимущественно синовиальные суставы. Это воспаление обычно возникает из-за увеличения в суставе количества иммунных клеток, таких как нейтрофилы, макрофаги и Т-клетки. Учитывая, что РА включает в себя нарушения в иммунной системе, Т- и В-лимфоциты играют ключевую роль, усиливая иммунный ответ на собственные ткани. Дисбаланс между Т-хелперами 17 (Th17) и Т-регуляторными клетками, преждевременное старение Т-клеток и чрезмерная выработка аутоантител плазматическими не только усугубляют воспаление, но и ускоряют разрушение костей [1].

Хотя лечение противоревматическими препаратами контролирует воспаление и уменьшает разрушение костей, общие показатели ремиссии РА по-прежнему остаются неудовлетворительными. Таким образом, к настоящему времени патогенез РА изучен недостаточно, и исследования в этом направлении являются перспективными [2, 3].

Иммунное микроокружение при РА способствует метаболическому перепрограммированию иммунных и стромальных клеток, что приводит к дисфункции и дисбалансу иммунного гомеостаза. В клеточном метаболизме происходит переход от статического регуляторного состояния к метаболически высокоактивному состоянию, а также происходит накопление метаболических промежуточных продуктов, которые в свою очередь могут действовать как сигнальные молекулы и ещё больше усугублять воспалительную реакцию. Перепрограммирование иммунного метаболизма влияет на функцию иммунных клеток и имеет решающее значение для патогенеза РА [4].

Одним из важных направлений исследований при РА, возможно, является расшифровка нарушения метаболизма триптофана. Известно, что производные триптофана проявляют иммуномодулирующие свойства, которые могут как усугублять, так и облегчать воспаление при РА. При воспалительном артрите и связанных с ним заболеваниях кинуренин защищает от развития заболевания, а ингибирование или удаление индоламин-2,3-диоксигеназы увеличивает его тяжесть. Данные по участию метаболитов триптофана в развитии РА являются довольно противоречивыми [5]. В основном при РА изучались изменения в иммунитете в крови и синовиальной жидкости. Было бы интересно выяснить, какие изменения происходят на уровне сустава.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клеток, участвующих в иммунных реакциях, и метаболитов триптофана в ткани суставной сумки при ревматоидном артрите.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на 40 крысах линии Wistar, средний возраст особей – 18–20 недель, вес –

200–300 г. В ходе эксперимента животные были разделены на четыре группы, три из которых – экспериментальные, последняя – интактная. В начале исследования каждому животному экспериментальных групп была выполнена внутривенная инъекция раствора коллагена 2-го типа (Chondrex Inc., США) в неполном адьюванте Фрейнда. Это стандартный вариант, используемый, чтобы вызвать экспериментальный ревматоидный артрит [6].

Животные содержались в стандартных условиях вивария, оборудованного в соответствии с санитарными требованиями № 1045-73 от 06.04.1973, получали стандартный корм и воду без ограничения. Эксперимент проводили на минимальном количестве животных в соответствии с требованиями «Международных рекомендаций по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», принятыми Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS, Council for International Organizations of Medical Sciences) в 1985 г. По окончании эксперимента животных умерщвляли передозировкой фторотанового наркоза. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 124 от 10.11.2022).

Выведение животных из эксперимента осуществляли на 7-й, 14-й, 21-й дни, далее осуществляли забор материала (суставы с околосуставными тканями) на иммуногистохимическое исследование. Оценку содержания метаболитов триптофана у животных, выведенных из эксперимента, выполняли путём забора хрящевой ткани в области коленных суставов. Затем осуществляли гомогенизацию при помощи гомогенизатора TissueLyser LT (QIAGEN, Германия). В тканях определяли содержание триптофана (TRP), кинуренина (KYN), 3-гидрокенуринина (3HKYN), L-5-гидротриптофана (5HTRP) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуориметрической и спектрофотометрической детекцией.

Иммуногистохимическое окрашивание проводили стрептавидин-биотин-пероксидазным методом. Срезы всех исследуемых групп окрашивали кроличьими моноклональными антителами (SP7) (Abcam, 16669, Великобритания) в разведении 1:100. Парафиновые срезы толщиной 3–5 мкм погружали в ксилол для удаления парафина. Дегидратацию проводили в спирте убывающей степени, а затем дважды промывали дистиллированной водой в течение пяти минут. Эндогенные пероксидазы блокировали применением 5%-й перекиси водорода в течение 10 минут. Извлечение антигена и разведение антител проводили в соответствии с инструкциями производителя. Срезы инкубировали с первичным антителом (к CD3, к CD20, к CD68) в течение 60 мин при 25 °C, затем промывали и вновь инкубировали в течение 30 мин с биотинилированным вторичным антителом. В качестве хромогена использовали 3,3'-диаминобензидин (Dako, Glostrup, Дания) при pH = 7,0 в течение 3 минут. Срез отрицательного контроля из каждой группы инкубировали с фосфатно-солевым буфером без добавления первичных антител. Экспрессию антигенов опре-

деляли на 100 клеток в 10 полях зрения в зоне гистологических изменений.

Для определения антител к цитруллин-содержащему пептиду (АЦЦП) использовали иммуноферментный метод.

Статистический анализ проводили с помощью программы Jamovi, версия 2.3. Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность при помощи критерия Шапиро – Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, полученные данные представлены в виде медианы с межквартильным интервалом (25-й; 75-й перцентили). Сравнение количественных признаков выполняли с применением критерия Краскала – Уоллиса (H). При наличии статистически значимых различий с учётом поправки Бонферрони проводилось попарное сравнение с помощью критерия Двасса – Стила – Кричлоу – Флигнера. Корреляционная зависимость определялась с использованием ранговой корреляции Спирмена. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Вначале мы определили концентрацию специфического белка для РА – АЦЦП. Считается, что на 7-й день развивается острый процесс, а к 21-м суткам наступает его хронизация [6]. У интактной группы АЦЦП не определялся, а у опытной группы он имел следующие значения: на 7-й день – 0,368 [0,284; 0,456] нг/мл; на 14-й день – 0,513 [0,435; 0,581] нг/мл; на 21-й день – 0,561 [0,485; 0,643] нг/мл. Причём статистическая значимость различий в значениях 7-х и 21-х суток составила $p < 0,05$. Таким образом, чем более длительным было воспаление, тем выше было содержание АЦЦП.

Затем мы изучили изменения содержания дифференциальных кластеров антигенов CD в суставной сумке при РА (табл. 1).

Нами показано, что на 7-е сутки в ткани сустава резко возрастает число мононуклеаров, несущих маркеры дифференцировки: CD3 (характеризует Т-лимфоциты), CD20 (поверхностный антиген В-лимфоцитов) и CD68 (антиген макрофагов). Их высокая численность сохраняется

и когда процесс переходит в хроническую стадию. Причём антиген, характеризующий В-лимфоциты и макрофаги, статистически значимо повышается при переходе острого воспаления в хроническое ($p < 0,05$).

С патогенозом РА связано большое количество разнообразных клеточных реакций, которые включают активацию воспалительных клеток, экспрессию различных цитокинов, локальных факторов роста и ангиогенеза. Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы и макрофаги в основном присутствуют в синовиальной ткани и генерируют воспалительные, а также деградирующие молекулы, которые разрушают внеклеточный матрикс хрящей и костей [7]. Нарушение ауто толерантности и активация антиген-специфичных Т-клеток антигенпрезентирующими клетками, особенно дендритными клетками, является решающим этапом в развитии аутоиммунных заболеваний [8].

В-клетки могут участвовать в патогенезе ревматоидного артрита несколькими способами, такими как продукция аутоантител и стимулирование Т-клеток, выработка провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [9]. Воспалённые суставы характеризуются тяжёлым синовитом и эрозией прилегающих хрящей и костей [10]. Одной из причин повреждения тканей является обилие провоспалительных цитокинов, секретируемых нейтрофилами, и аутоантител, вырабатываемых плазматическими клетками [11, 12].

Остеокласты, происходящие из моноцитарно-макрофагальной линии предшественников гемопоэтических стволовых клеток костного мозга, являются единственными клетками организма, резорбирующими кость. Обычная дифференцировка остеокластов требует передачи сигналов колониестимулирующего фактора макрофагов и рецептора-активатора лиганда ядерного фактора каппа-В (RANKL, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand). РА является наиболее распространённым системным аутоиммунным заболеванием и воспалительным артритом, характеризующимся деструкцией костей. Костно-резорбирующие клетки в высшей степени функционально гетерогенны и происходят из различного остеокластогенеза. Разрушение кости, связанное с РА, включает как обычные остеокласты, индуцируемые RANKL, так и остеокласты, индуцируемые провоспалительными цитокинами (фактором некроза опухоли α (TNF- α , tumor necrosis factor α) и интер-

ТАБЛИЦА 1
СОДЕРЖАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ КЛАСТЕРОВ АНТИГЕНОВ В ТКАНИ СУСТАВНОЙ СУМКИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Кластеры	Интактная группа 1	7-е сутки 2	14-е сутки 3	21-е сутки 4
CD3, %	6,0 [4,75; 8,00]	21,5 [18,8; 26,8]*	26 [21,0; 31,0]	23,5 [17,8; 31,3]**
CD20, %	4,0 [3,00; 6,25]	19,0 [13,0; 22,3]*	18 [16,0; 24,0]	30,5 [23,8; 36,0]**
CD68, %	5,5 [4,00; 7,00]	16,5 [12,8; 20,3]*	23 [18,0; 31,0]	35,5 [26,8; 51,3]**

Примечание. * – различия между 1-й и 2-й группами статистически значимы при $p < 0,05$; ** – различия между 1-й и 4-й группами статистически значимы при $p < 0,05$.

TABLE 1
CONTENT OF DIFFERENTIATED CLUSTERS OF ANTIGENS IN THE JOINT CAPSULE TISSUE IN RHEUMATOID ARTHRITIS

ТАБЛИЦА 2
КОНЦЕНТРАЦИЯ МЕТАБОЛИТОВ ТРИПТОФАНА
В СУСТАВЕ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Метаболиты	Интактная группа	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
	1	2	3	4
TRP, мкмоль/л	1,09 [1,01; 1,19]	1,02 [0,82; 1,04]	1,10 [0,97; 1,14]	1,21 [1,14; 1,35]
KYN, мкмоль/л	0,034 [0,011; 0,044]	0,067 [0,0666; 0,076]*	0,074 [0,0726; 0,079]	0,0865 [0,0762; 0,0882]**
3HKYN, мкмоль/л	15,7 [15,5; 18,3]	15,9 [14,4; 17,0]	15,7 [12,3; 19,1]	18,9 [17,5; 20,3]**
5HTRP, мкмоль/л	11,8 [11,3; 12,5]	3,30 [2,80; 3,89]*	3,76 [3,60; 5,72]	4,42[4,24; 6,88]**

Примечание. * – различия между 1-й и 2-й группами статистически значимы при $p < 0,05$; ** – различия между 1-й и 4-й группами статистически значимы при $p < 0,05$.

лейкином (IL) 6), что в итоге вызывает чрезмерное разрушение костей [13].

В следующей серии экспериментов мы изучили изменения в суставе в обмене аминокислоты триптофана при экспериментальном РА.

Нами установлено, что при экспериментальном РА повышается содержание метаболитов триптофана по кинурениновому пути – KYN и 3HKYN, в то же время снижается концентрация метаболитов по серотониновому пути – 5HTRP (табл. 2).

Начальная стадия заболевания РА связана с изменениями иммунной системы с последующей выработкой аутоантител, нацеленных на модифицированные собственные эпитопы [14]. Фундаментальной аномалией при РА является неадекватный рост иммунных и стромальных клеток, что предъявляет высокие метаболические требования для выработки энергии и биосинтетических предшественников. Накапливающиеся данные свидетельствуют о важной связи между РА и метаболизмом аминокислот, в частности TRP. TRP – незаменимая аминокислота, является предшественником синтеза белка и образования нескольких молекул, участвующих в фундаментальных биологических процессах. Большая часть TRP метаболизируется по кинурениновому пути, а оставшийся превращается в серотонин и мелатонин по серотониновому пути. В настоящее время установлено, что кинурениновый путь является важным регулятором функции иммунной системы. При этом метаболиты TRP могут как усугублять, так и тормозить развитие РА [15].

TRP вступает в серотониновый путь, когда фермент триптофангидроксилаза превращает эту незаменимую аминокислоту в 5HTRP, который затем последовательно превращается в серотонин, мелатонин и другие метаболиты. Снижение их концентрации приводит к усилению воспаления при РА. Возможное угнетение серотонинового пути объясняет серьёзные депрессивные расстройства, встречающиеся у пациентов с РА [16].

Нами выявлены статистически значимые положительные связи числа мононуклеаров с CD3, CD20, CD68 маркерами дифференцировки и уровнем KYN ($r = 0,754, p < 0,05; r = 0,776, p < 0,05; r = 0,691, p < 0,05$ соответственно). Также обнаружены отрицательные связи числа CD3-,

TABLE 2
CONCENTRATION OF TRYPTOPHAN METABOLITES
IN RHEUMATOID ARTHRITIS

CD20-, CD68-позитивных клеток с концентрацией 5HTRP ($r = -0,345, p < 0,05; r = -0,292, p < 0,05; r = -0,415, p < 0,05$ соответственно). Прямые положительные корреляции численности популяции мононуклеаров с содержанием метаболитов триптофана в гомогенатах тканей синовиальной оболочки суставов по кинурениновому пути свидетельствуют о важной роли обмена TRP в патологических процессах при РА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При экспериментальном РА число CD3-, CD20- и CD68-позитивных клеток сохраняется на высоком уровне в ткани сустава на всём протяжении заболевания. Также в суставе повышается содержание метаболитов триптофана – KYN, 3HKYN – и снижается концентрация 5HTRP. Имеются выраженные корреляционные связи между количеством Т- и В-лимфоцитов, макрофагов и метаболитами TRP на всех этапах развития индуцированного РА.

Конфликт интересов

Автор данной статьи заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Deane KD. Rheumatoid arthritis: Prediction of future clinically-apparent disease, and prevention. *Curr Opin Rheumatol.* 2024; 36(3): 225-234. doi: 10.1097/BOR.0000000000001013

2. Yang M, Zhu L. Osteoimmunology: The crosstalk between T cells, B cells, and osteoclasts in rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(5): 2688. doi: 10.3390/ijms25052688

3. Gao Y, Zhang Y, Liu X. Rheumatoid arthritis: Pathogenesis and therapeutic advances. *Med Comm.* 2024; 5(3): e509. doi: 10.1002/mco2.509

4. Mondal S, Saha S, Sur D. Immuno-metabolic reprogramming of T cell: A new frontier for pharmacotherapy of rheumatoid arthritis. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2024; 25: 1-11. doi: 10.1080/08923973.2024.2330636

5. Lu ZF, Hsu CY, Younis NK, Mustafa MA, Matveeva EA, Al-Juboory YHO, et al. Exploring the significance of microbiota

metabolites in rheumatoid arthritis: Uncovering their contribution from disease development to biomarker potential. *APMIS*. 2024; 132(6): 382-415. doi: 10.1111/apm.13401

6. Šteigerová M, Šíma M, Slanař O. Pathogenesis of collagen-induced arthritis: Role of immune cells with associated cytokines and antibodies, comparison with rheumatoid arthritis. *Folia Biol (Praha)*. 2023; 69(2): 41-49. doi: 10.14712/fb2023069020041

7. Yoshitomi H. Peripheral helper T cells, mavericks of peripheral immune responses. *Int Immunol*. 2024; 36(1): 9-16. doi: 10.1093/intimm/dxad041

8. Zhang J, Liu H, Chen Y, Liu H, Zhang S, Yin G. Augmenting regulatory T cells: New therapeutic strategy for rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2024; 15: 1312919. doi: 10.3389/fimmu.2024.1312919

9. Wang S, Yang N, Zhang H. Metabolic dysregulation of lymphocytes in autoimmune diseases. *Trends Endocrinol Metab*. 2024; S1043-2760(24): 00019-5. doi: 10.1016/j.tem.2024.01.005

10. Wang Q, Feng D, Jia S, Lu Q, Zhao MC. B-cell receptor repertoire: Recent advances in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2024; 66(1): 76-98. doi: 10.1007/s12016-024-08984-6

11. Фефелов А.А., Баясхаланова Ц.Б., Терешков П.П., Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н. Морфологические и иммунологические изменения тканей при экспериментальном пародонтите у крыс. *Забайкальский медицинский вестник*. 2023; 1: 74-81. [Fefelov AA, Bayaskhalanova CB, Tereshkov PP, Fefelova EV, Tsybikov NN. Morphological and immunological tissue changes

in experimental periodontitis in rats. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2023; 1: 74-81. (In Russ.)). doi: 10.52485/19986173_2023_1_74

12. Альшевская А.А., Жукова Ю.В., Лопатникова Ю.А., Киреев Ф.Д., Шкаруба Н.С., Чумасова О.А., и др. Влияние различных типов иммуносупрессивной терапии на параметры экспрессии рецепторов к TNF у пациентов с ревматоидным артритом. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 154-166. [Alshevskaya AA, Zhukova JV, Lopatnikova JA, Kireev FD, Shkaruba NS, Chumasova OA, et al. Effect of different types of immunosuppressive therapy on the parameters of TNF receptor expression in patients with rheumatoid arthritis. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 154-166. (In Russ.)). doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.17

13. Yokota K. Osteoclast differentiation in rheumatoid arthritis. *Immunol Med*. 2024; 47(1): 6-11. doi: 10.1080/25785826.2023.2220931

14. Jonsson AH. Synovial tissue insights into heterogeneity of rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2024; 26(3): 81-88. doi: 10.1007/s11926-023-01129-2

15. Mangoni AA, Zinellu A. A systematic review and meta-analysis of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in rheumatic diseases. *Front Immunol*. 2023; 14: 1257159. doi: 10.3389/fimmu.2023.1257159

16. Brock J, Basu N, Schlachetzki JCM, Schett G, McInnes IB, Cavanagh J. Immune mechanisms of depression in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023; 19(12): 790-804. doi: 10.1038/s41584-023-01037-w

Сведения об авторе

Степанов Евгений Александрович – аспирант кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: eugen3-stepanov@ya.ru, <https://orcid.org/0009-0002-4882-5776>

Information about the author

Evgenii A. Stepanov – Postgraduate at the Department of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy, e-mail: eugen3-stepanov@ya.ru, <https://orcid.org/0009-0002-4882-5776>

ПОЛУЧЕНИЕ МАННАНОВ ИЗ КЛЕТОЧНЫХ СТЕНОК ДРОЖЖЕЙ *SACCHAROMYCES CEREVISIAE* И ОЦЕНКА ИХ АДЬЮВАНТНОЙ СПОСОБНОСТИ НА МОДЕЛИ СУБЪЕДИНИЧНОЙ ВАКЦИНЫ

Есина Т.И.,
Волосникова Е.А.,
Щербаков Д.Н.,
Волкова Н.В.,
Зайковская А.В.,
Шими́на Г.Г.,
Даниленко Е.Д.

ФБУН «Государственный научный
центр вирусологии и биотехнологии
«Вектор» Роспотребнадзора (630559,
Новосибирская область, р.п. Кольцово,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Есина Татьяна Игоревна,
e-mail: esina_ti@vector.nsc.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Полисахариды обладают адъювантными свойствами, биodeградируемы и безопасны, а их производство не отличается трудоёмкостью. В связи с этим получение адъювантов на основе полисахаридов является актуальной задачей.

Цель исследования. Разработка способа получения маннанов из дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* и исследование их адъювантных свойств на модели субъединичной вакцины.

Материалы и методы. Препарат маннанов получали из клеточной стенки дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* методами ферментативного и щелочного гидролиза. Адъювантные свойства исследовали на мышах линии BALB/c. Для иммунизации в качестве антигена использовали рекомбинантный белок RBD (рецептор-связывающий домен поверхностного S-белка коронавируса SARS-CoV-2, вариант B.1.617.2 (Delta)). В качестве антигенов для иммуноферментного анализа при определении титров специфических антител использовали рекомбинантный RBD (варианты (Wuhan-Hu-1) и B.1.617.2 (Delta)) и рекомбинантный спайковый белок (варианты (Wuhan-Hu-1), B.1.617.2 (Delta) и B.1.1.529 (Omicron)). Титр вируснейтрализующих антител определяли реакцией вируснейтрализации с использованием штаммов SARS-CoV-2 Wuhan – hCoV-19/Australia/VIC01/2020 (Wuhan-Hu-1), Delta – hCoV-19/Russia/PSK-2804/2021 (Delta (B.1.617.2)) и Omicron 1 – hCoV-19/Russia/Moscow171619-031221/2021 (Omicron (B.1.1.529)).

Результаты. Разработанная схема позволяет получать до 200 мг препарата маннанов из 10 г клеточного дебриса дрожжей. Двукратная, с интервалом 14 суток, иммунизация RBD в дозе 50 мкг с использованием маннанов в дозах 40 и 10 мкг вызывала наработку специфических антител в титрах от 1:2477330 до 1:188360. Титр нейтрализующих антител для штамма Delta – hCoV-19/Russia/PSK-2804/2021 при использовании маннанов в дозе 40 мкг/мышь составил 1:485. Исследование токсических свойств показало, что полученный препарат относится к группе малотоксичных веществ.

Заключение. Разработана схема получения малотоксичного препарата маннанов из дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Наибольшая адъювантная активность достигалась при использовании маннанов в дозе 40 мкг/мышь. Сыворотки, полученные от иммунизированных животных, нейтрализовали как гомологичные, так и гетерологичные штаммы SARS-CoV-2.

Ключевые слова: полисахариды, маннаны, адъюванты, RBD, SARS-CoV-2, антитела, токсичность

Для цитирования: Есина Т.И., Волосникова Е.А., Щербаков Д.Н., Волкова Н.В., Зайковская А.В., Шими́на Г.Г., Даниленко Е.Д. Получение маннанов из клеточных стенок дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* и оценка их адъювантной способности на модели субъединичной вакцины. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 221-229. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.24

Статья поступила: 01.04.2024

Статья принята: 04.07.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

MANNANS: OBTAINING FROM THE CELL WALLS OF *SACCHAROMYCES CEREVISIAE* YEAST AND ASSESSING THEIR ADJUVANT PROPERTIES IN A SUBUNIT VACCINE MODEL

Esina T.I.,
Volosnikova E.A.,
Shcherbakov D.N.,
Volkova N.V.,
Zaykovskaya A.V.,
Shimina G.G.,
Danilenko E.D.

State Scientific Center for Virology
and Biotechnology "Vector"
of Rospotrebnadzor (Koltsovo 630559,
Novosibirsk region, Russian Federation)

Corresponding author:
Tatyana I. Esina,
e-mail: esina_ti@vector.nsc.ru

ABSTRACT

Background. Polysaccharides are known to possess adjuvant properties, they are biodegradable, safe, and are of low-labor production. In this regard, the development of polysaccharide-based adjuvants is an urgent task.

The aim. To develop a method for obtaining mannans from the cell walls of *Saccharomyces cerevisiae* yeast and to study their adjuvant properties using subunit vaccine model.

Materials and methods. The preparation of mannans was obtained from the *Saccharomyces cerevisiae* yeast by enzymatic and alkaline hydrolysis. Its adjuvant properties were assessed in BALB/c mice immunized with the recombinant receptor-binding domain (RBD) of the SARS-CoV-2 (S) protein (Delta (B.1.617.2)). The titers of specific antibodies in the blood sera were determined by ELISA assays using the recombinant RBD (Wuhan-Hu-1 and Delta), and the recombinant (S) protein (Wuhan-Hu-1, Delta and Omicron) as antigens. The titers of virus-neutralizing antibodies were determined using virus-neutralization tests with the SARS-CoV-2 virus strains Wuhan – hCoV-19/Australia/VIC01/2020 (Wuhan-Hu-1), Delta – hCoV-19/Russia/PSK-2804/2021 (Delta (B.1.617.2)), and Omicron 1 – hCoV-19/Russia/Moscow171619-031221/2021 (Omicron (B.1.1.529)).

Results. The developed scheme allowed for obtaining up to 200 mg of mannans from 10 g of yeast cell debris. Double, with a two-week interval, immunization with RBD (50 µg) in combination with mannans (40 µg and 10 µg) induced the production of specific antibodies in titers from 1:2477330 to 1:188360. The titer of virus-neutralizing antibodies to the Delta – hCoV-19/Russia/PSK-2804/2021 was 1:485 (40 µg of mannans per mouse).

Conclusions. We developed a scheme for obtaining a low-toxic preparation of mannans from the *Saccharomyces cerevisiae* yeast. The highest adjuvant activity was achieved when using mannans at the dose of 40 µg per mouse. Blood sera obtained from the immunized animals neutralized both homologous and heterologous SARS-CoV-2 strains.

Key words: polysaccharides, mannans, adjuvants, RBD, SARS-CoV-2, antibodies, toxicity

For citation: Esina T.I., Volosnikova E.A., Shcherbakov D.N., Volkova N.V., Zaykovskaya A.V., Shimina G.G., Danilenko E.D. Mannans: Obtaining from the cell walls of *Saccharomyces cerevisiae* yeast and assessing their adjuvant properties in a subunit vaccine model. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 221-229. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.24

Received: 01.04.2024
Accepted: 04.07.2024
Published: 25.09.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время субъединичным вакцинам на основе рекомбинантных белков уделяется большое внимание в связи с их специфичностью, эффективностью и безопасностью [1]. Известно, что использование субъединичных вакцин предполагает совместное использование адъювантов для усиления иммунного ответа [2, 3].

Спайковый белок SARS-CoV-2 является ключевым элементом системы проникновения вируса в клетку и способен связываться с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2) на поверхности клеток через рецептор-связывающий домен (RBD) [4, 5]. RBD спайкового белка SARS-CoV-2 является мишенью значительного числа нейтрализующих антител [6]. Блокирование взаимодействия RBD с ACE2 является стратегией разработки противовирусных агентов, и, таким образом, RBD может рассматриваться как потенциальный целевой антиген для разработки вакцин [7]. Однако показано, что в связи с невысокой иммуногенностью субъединичная вакцина на основе белка RBD должна содержать адъювант для активации иммунной системы [8, 9].

Соединения алюминия (гидроксид алюминия, аморфный гидроксифосфат алюминия, фосфат алюминия) входят в состав многих зарегистрированных вакцин [2, 10–12]. Помимо этого, широко представлена в составе вакцин группа адъювантов, относящихся к классу масляных эмульсий, таких как адъюванты Фрейнда («масло в воде») и монтаниды (стабилизированная эмульсия «вода в масле»). Полный адъювант Фрейнда (CFA, complete Freund's adjuvant) вызывает клеточный и гуморальный ответ за счёт убитых нагреванием микобактерий, содержащихся в нём, при этом его основным побочным эффектом является выраженное воспаление в месте введения. Неполный адъювант Фрейнда (IFA, incomplete Freund's adjuvant), имеющий тот же состав, что и CFA, за исключением отсутствия микобактерий, способствует стимуляции гуморального ответа, но при этом оказывает побочное действие, связанное с токсичностью масляных компонентов [13, 14]. Адъюванты на основе масляной эмульсии сквалена (MF59 и AS03) способствуют формированию более выраженного иммунитета, чем соли алюминия, но не до конца изучены [3, 14].

Механизм распознавания углеводных структур (маннаны, глюканы и хитины) Toll-подобным рецептором 4 (TLR4, Toll-like receptor 4), приводящий к индукции врождённого и адаптивного иммунитета, лежит в основе перспективного направления по разработке полисахаридных адъювантов [15]. Использование маннана как агониста TLR4 в составе вакцин приводит к повышению иммуногенности белкового антигена бактериальных вакцин [16] и повышению эффекта противоопухолевых вакцин [17]. Маннан из клеток дрожжей является биосовместимым и безопасным полисахаридным адъювантом, перспективным для мукозальных вакцин [18].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью работы являлась разработка способа получения маннанов из клеточных стенок *Saccharomyces cerevisiae* и исследование их адъювантных свойств на модели субъединичной вакцины против COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Получение субстанции маннанов

Субстанцию маннанов получали из биомассы клеток *Saccharomyces cerevisiae* Y-448, которые разрушали механически бусами баллотини (5 ± 1 мин), в буфере, содержащем 0,1 М натрия сернокислого, 5 мМ Трилона Б, 40 мМ калия фосфорнокислого однозамещённого и 0,4 М калия хлористого, pH = 7,0. Разрушенные клетки растворяли в 50 мМ натрия фосфорнокислого однозамещённого, pH = 5,5. Ферментативный гидролиз проводили препаратами «Протосубтилин ГЗХ» и «ЦеллоЛюксА» (ООО ПО «Сиббиофарм», Бердск) (15 ч при 60 °C). Смесь после гидролиза охлаждали и центрифугировали (12000 g, 20 мин, 20 °C). К раствору супернатанта добавляли спирт этиловый для осаждения маннанов в соотношении 3:1 и центрифугировали (12000 g, 20 мин, 20 °C). Осадок подвергали водно-спиртовой отмывке до осветления промывных вод. Щелочной гидролиз проводили 0,2 М гидроксидом натрия (45 мин, 60 °C), смесь охлаждали до 20 °C, pH доводили до 7,0 соляной кислотой. Полученный полупродукт осаждали 100 мл этилового спирта в соотношении 1:1 и растворяли в 0,9%-м растворе хлорида натрия. Технологическая схема получения препарата маннанов представлена на рисунке 1.

Иммунизация животных

Для иммунизации использовали рекомбинантный белок RBD (рецептор-связывающий домен поверхностного S-белка коронавируса SARS-CoV-2, вариант B.1.617.2 (Delta)), полученный в ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора). Исследование адъювантных свойств проводили на самцах мышей линии BALB/c массой 16–18 г, полученных из питомника ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (р.п. Кольцово Новосибирской области), объединённых в группы по 10 голов, иммунизированных белком RBD. Эксперименты были выполнены в соответствии с Федеральным законом «Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации» от 27.12.2018 № 498-ФЗ. Эксперименты были одобрены Биоэтической комиссией ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (ГНЦ ВБ «Вектор»/10-09.2020, утверждён протоколом Биоэтической комиссии № 5 от 01.10.2020).

Первой группе мышей вводили внутримышечно RBD в дозе 50 мкг, второй и третьей – RBD (50 мкг) с препаратом маннанов в дозе 40 мкг или 10 мкг/мышь (в объёме

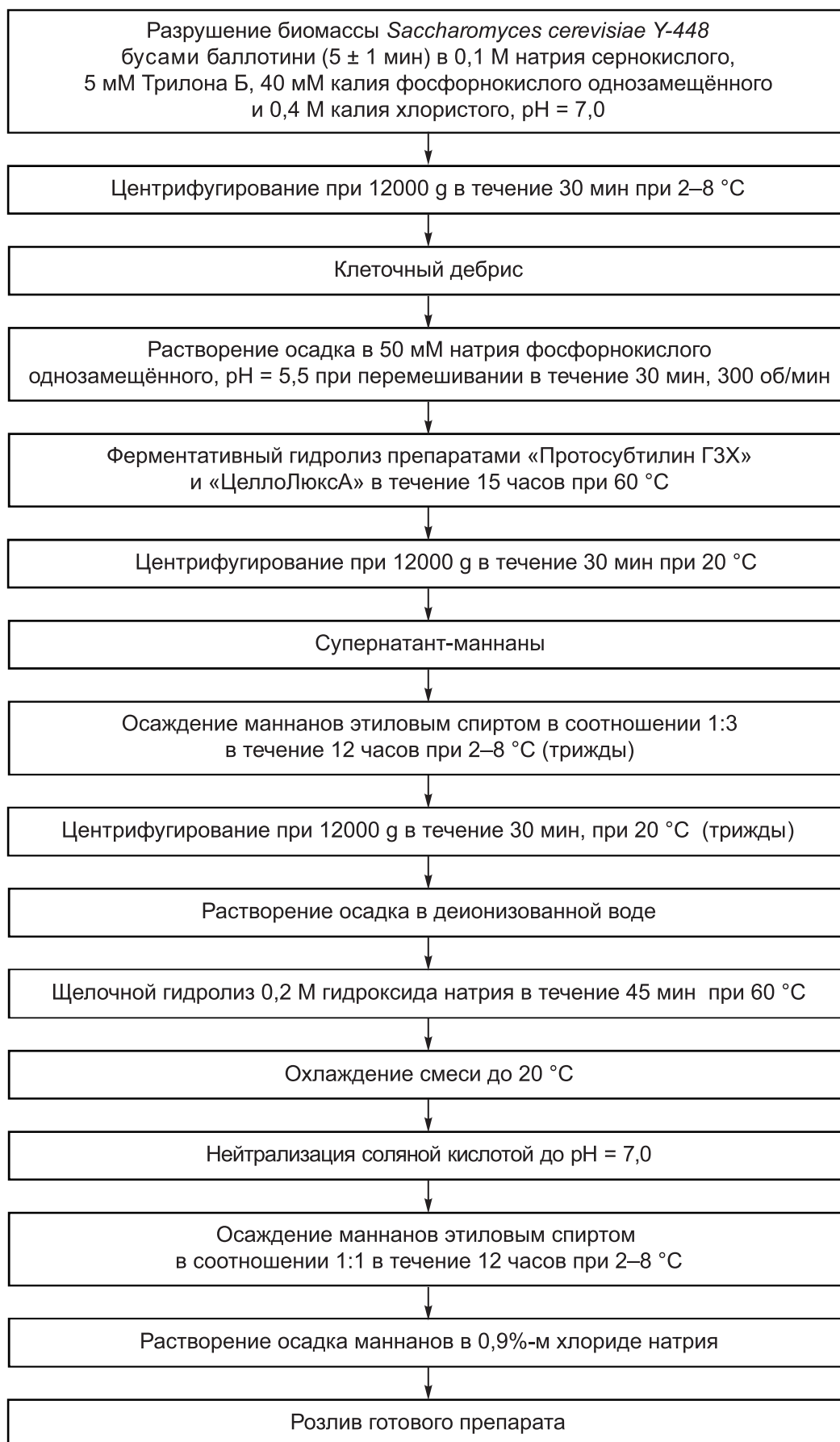


РИС. 1.
Технологическая схема получения маннанов из клеток
Saccharomyces cerevisiae

FIG. 1.
Technological diagram for obtaining mannans from *Saccharomyces cerevisiae* cells

200 мкл) соответственно. Препараты вводили внутримышечно двукратно с интервалом 14 суток. В качестве положительного контроля использовали мышей, которым по той же схеме вводили RBD и 250 мкг гидроксида алюминия $Al(OH)_3$; в качестве отрицательного контроля – мышей, получавших физиологический раствор в эквивалентном объёме. Через 10 суток после второй иммунизации из ретроорбитального синуса брали образец крови для определения титров специфических антител и вируснейтрализующих антител [19].

Анализ титров специфических антител

Титры специфических антител в сыворотках крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). В качестве антигенов использовали рекомбинантный RBD поверхностного белка SARS-CoV-2 (варианты (Wuhan-Hu-1) и B.1.617.2 (Delta)) и рекомбинантный спайковый белок (варианты (Wuhan-Hu-1), B.1.617.2 (Delta) и B.1.1.529 (Omicron)). Сорбцию антигенов (200 нг/лунка) проводили в буфере, содержащем 0,1 М $NaHCO_3$, pH = 9,6. Планшеты инкубировали в течение 16 ч при температуре 4 °С, раствор белка удаляли стряхиванием, в лунки добавляли по 150 мкл блокирующего буфера (1%-й раствор бычьего сывороточного альбумина (BSA, bovine serum albumin), на забуференном физиологическом растворе (PBS, phosphate-buffered saline), pH = 7,4, продолжали инкубацию в течение 1 ч при 37 °С. После удаления блокирующего буфера проводили трёхкратную промывку раствором PBS с 0,5%-м Tween-20. Далее в лунки добавляли сыворотки крови (разведённые в 10 раз, далее титровали с шагом 20) иммунизированных животных в объёме 50 мкл/лунка в блокирующем буфере и инкубировали в течение 1 ч при 37 °С. После трёхкратной отмывки лунок раствором PBS с 0,5%-м Tween-20 в лунки добавляли по 100 мкл конъюгатов антимышиных антител с пероксидазой хрена (Sigma-Aldrich, США) в рабочем разведении 1:2000, инкубировали в течение 1 ч при 37 °С. После трёхкратной отмывки лунок раствором PBS с 0,5%-м Tween-20 добавляли 50 мкл жидкого субстрата на основе 3,3',5,5'-тетраметилбензидина (ТМБ) и ацетатного буфера (100 мМ Na ацетат, pH = 4,5), содержащего H_2O_2 в рабочей концентрации 1 %, инкубировали в течение 15 мин при 20 °С в защищённом от света месте. Реакцию блокировали добавлением 50 мкл 1 М HCl в каждую лунку. Оптическую плотность измеряли на мультимодальном ридере Varioskan LUX (Thermo Fisher Scientific, США) при длине волны 450 нм. Титр определяли по значению максимального разведения, при котором сигнал оптической плотности превышал значение оптической плотности лунок с отрицательным контролем в три раза.

Анализ титров вируснейтрализующих антител

Титр вируснейтрализующих антител определяли при помощи реакции вируснейтрализации. С этой целью были использованы штаммы вируса SARS-CoV-2 Wuhan – hCoV-19/Australia/VIC01/2020 (Wuhan-Hu-1), Delta – hCoV-19/Russia/PSK-2804/2021 (Delta (B.1.617.2)) и Omicron 1 – hCoV-19/Russia/Moscow171619-031221/2021

(Omicron (B.1.1.529)), полученные из Государственной коллекции возбудителей вирусных инфекций и риккетсиозов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. Вирусосодержащий материал хранился при температуре –70 °С. Концентрация вируса в наработанном для анализа препарате составляла 5×10^6 ТЦД50/мл (50%-я тканевая цитопатическая доза на миллилитр).

Определение нейтрализующих титров сывороток проводили путём учёта неповреждённого монослоя культуры клеток Vero-E6 в лунках 96-луночного планшета (Corning, США). Культуру клеток выращивали в ростовой питательной среде DMEM с добавлением 10%-й бычьей фетальной сыворотки и антибиотиков. Заражение клеток вирусами проводили в дозе 100 ТЦД50/лунку. Исследуемые образцы сыворотки крови разводили последовательно в среде DMEM (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Россия) с глутамином и антибиотиками с 2-кратным шагом, начиная с разведения 1:10 до 1:2560. К сывороткам в разных разведениях добавляли вирус в равной пропорции 1:1 и инкубировали в течение 1 ч при 37 °С. Затем смесь вируса и сыворотки наносили в дублях на монослой культуры клеток в объёме 100 мкл/лунку. Планшеты инкубировали в течение 4 сут. при 37 °С во влажной атмосфере 5 % CO_2 . Для окрашивания в каждую лунку планшета вносили 100 мкл 0,2%-го раствора генцианвиолета. Через 4 сут. жидкость из лунок удаляли и промывали лунки водой. Учёт результатов проводили визуально. Любое специфическое поражение культуры клеток в лунке учитывали как цитопатическое действие (ЦПД). Титром считали последнее разведение, при котором регистрировали защиту монослоя культуры клеток в лунках от ЦПД вируса. В качестве положительного контроля использовали 20-кратное разведение образца сыворотки крови реконвалесцента COVID-19 с ранее установленным титром 1:80. В качестве отрицательного контроля использовали питательную среду.

Метод определения параметров летальных доз при однократном внутрибрюшинном введении

Исследование проведено на 24 самцах аутбредных мышей CD-1 возрастом 8 недель с массой тела 18–21 г, полученных из питомника ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (р.п. Кольцово Новосибирской области). Исследование проводили экспресс-методом определения средней эффективной дозы и её ошибки по методу Прозоровского [20]. Были взяты 14 последовательных доз препарата (от 3,98 до 95,0 мг/кг). Доза 95,0 мг/кг была максимальной возможной для введения. Животные были распределены случайным образом на 14 групп по 3 особи на каждую дозу. В течение первых суток и 1 раз в день в течение 7 суток после внутрибрюшинного введения животных взвешивали (весы электронные SCOUT II, OHAUS, США) и проводили клинический осмотр.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Prism 8.0 (GraphPad,

США), при этом $p < 0,05$ считали показателем статистической значимости. Статистическую значимость различий среди разных групп животных определяли с помощью двустороннего непараметрического U-критерия Манна – Уитни с 95%-м доверительным интервалом или критерия Краскела – Уоллиса (для более чем двух групп).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Разработанный нами способ предполагает получение маннанов из клеточных стенок дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* с использованием ферментных комплексов, содержащих ксиланазу, целлюлазу и про-

теазу. Совокупность технологических решений позволяет получать препарат маннанов, минимально загрязнённый примесными белками и другими балластными веществами. Выход по разработанной схеме целевого продукта из 10 г клеточного дебриса *Saccharomyces cerevisiae* составлял до 200 мг маннанов, обладающих высокой степенью чистоты.

При изучении параметров летальных доз максимально возможная доза препарата, которую нам удалось ввести самцам мышей, составила 95 мг/кг. Внутривентральное введение препарата самцам мышей CD-1 во всех использованных дозах не вызывало гибели животных, изменения их внешнего вида, подвижности, поведенческих реакций, потребления пищи и воды, не наблюдалось и снижения массы тела мышей. В соответствии

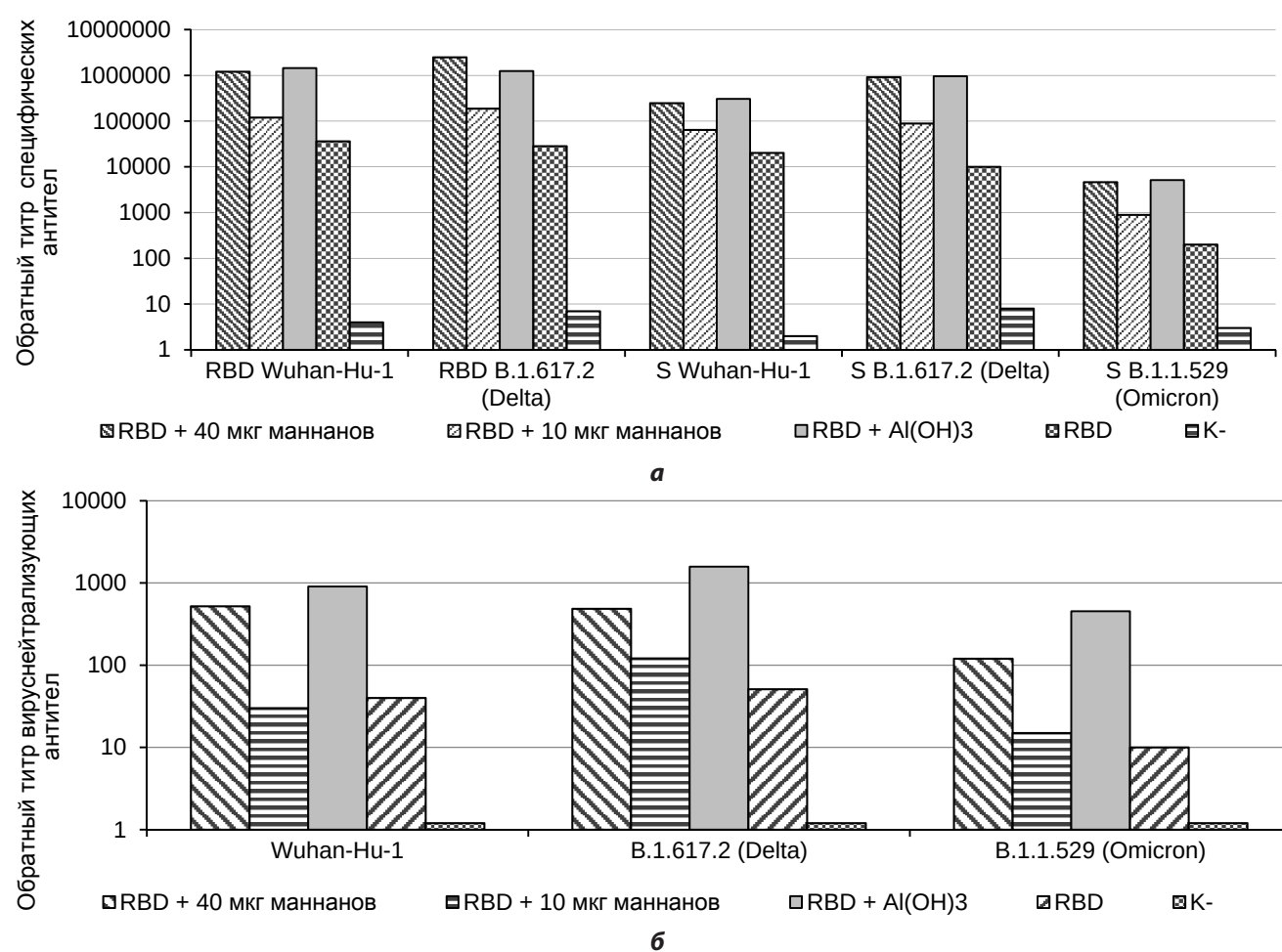


РИС. 2.

Анализ гуморального ответа мышей после двукратной иммунизации RBD в комплексе с маннанами. **а** – обратный титр специфических антител; в качестве антигенов использованы RBD вариантов Wuhan-Hu-1 и Delta (B.1.617.2) и спайковые S-белки вариантов Wuhan-Hu-1, Delta (B.1.617.2) и Omicron (B.1.1.529). **б** – обратный титр вируснейтрализующих антител против штаммов вируса SARS-CoV-2: Wuhan – hCoV-19/Australia/VIC01/2020 (Wuhan-Hu-1), Delta – hCoV-19/Russia/PSK-2804/2021 (Delta (B.1.617.2)) и Omicron 1 – hCoV-19/Russia/Moscow171619-031221/2021 (Omicron (B.1.1.529))

FIG. 2.

Analysis of humoral response in mice after a double immunization with RBD in combination with mannans. **a** – reciprocal titers of the specific antibodies; RBD of Wuhan-Hu-1 and Delta (B.1.617.2), and Spike (S) proteins of Wuhan-Hu-1, Delta (B.1.617.2) and Omicron (B.1.1.529) are used as antigens. **b** – reciprocal titers of the virus-neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 virus strains: Wuhan – hCoV-19/Australia/VIC01/2020 (Wuhan-Hu-1), Delta – hCoV-19/Russia/PSK-2804/2021 (Delta (B.1.617.2)), and Omicron 1 – hCoV-19/Russia/Moscow171619-031221/2021 (Omicron (B.1.1.529))

с классификацией по К.К. Сидорову [21, 22], препарат относится к группе малотоксичных веществ.

В экспериментах на мышах, иммунизированных белком RBD S-белка вируса SARS-CoV-2 (вариант Delta), показано, что препараты маннаноов обладают способностью усиливать выработку специфических и вируснейтрализующих антител. Иммунизация RBD в дозе 50 мкг с использованием препарата маннаноов в двух дозах (40 и 10 мкг) вызвала выработку специфических антител, средний титр которых против гомологичного антигена (RBD, вариант Delta) составил 1:2477330 и 1:188360 соответственно (рис. 2а); для RBD Wuhan-Hu-1 значения титров статистически значимо не отличались ($p > 0,05$). При использовании в качестве антигенов рекомбинантных спайковых белков титры антител сывороток крови иммунизированных животных были статистически значимо ниже ($p < 0,05$). Так, для тримера спайкового белка варианта Delta титр составил 1:980000 и 1:96800 для дозы маннаноов 40 и 10 мкг соответственно. Титры специфических антител в отношении рекомбинантного спайкового белка варианта Omicron были статистически значимо ниже ($p < 0,05$).

Среднее значение обратного титра вируснейтрализующих антител для группы мышей, иммунизированных RBD с препаратом маннаноов в дозе 10 мкг, было статистически значимо меньше ($p < 0,05$) титра антител в группе, иммунизированной RBD с Al(OH)₃: 30 и 905 для варианта Wuhan-Hu-1; 121 и 1575 для варианта Delta (B.1.617.2); 15 и 452 для варианта Omicron (B.1.1.529). В то же время в группе животных, которым маннаны вводили в дозе 40 мкг (рис. 2б), эти значения статистически значимо не отличались ($p > 0,05$): 520, 485 и 120 для Wuhan-Hu-1, Delta (B.1.617.2) и Omicron (B.1.1.529) соответственно.

Наиболее высокие значения обратных титров нейтрализующих антител (рис. 2б) были получены в отношении штаммов hCoV-19/Australia/VIC01/2020 (Wuhan) и hCoV-19/Russia/PSK-2804/2021 (Delta), в то время как в отношении hCoV-19/Russia/Moscow171619-031221/2021 (Omicron) они были статистически значимо ниже ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Необходимость разработки и внедрения в медицинскую практику новых вакцинных адъювантов неуклонно растёт. Это связано в первую очередь с тем, что классические адъюванты на основе солей алюминия обладают низкой эффективностью в индукции клеточного ответа и, кроме того, вызывают воспалительные и токсические реакции [23].

Маннаны представляют собой полисахариды или полимеры маннозы, узнаваемой рецепторами пектинов С-типа, такими как рецептор маннозы (CD206) и DC-SIGN (CD209). Показано, что маннаны, полученные из клеточной стенки дрожжей, усиливают иммунные реакции [24].

В литературе описаны способы получения маннаноов с использованием методов щелочной экстракции

из стенок дрожжевых клеток, депротеинизации по методу Севага, метода изoeлектрической точки [25, 26]. В случае депротеинизации по методу Севага применяются агрессивные органические растворители, такие как хлороформ и бутанол, использование которых нежелательно при производстве иммунобиологических препаратов, вводимых людям. Помимо этого, нежелательным является использование метода экстракции серной кислотой, как описано в ряде работ [27, 28]. Известны способы получения маннаноов из клеточных стенок дрожжей с использованием ферментативных препаратов, таких как Зимолитин [29].

Разработанный нами способ получения маннаноов из клеточных стенок дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* позволяет получать высокоочищенный малотоксичный продукт.

Анализ адъювантной активности полученного препарата маннаноов в экспериментах на животных показал, что препарат усиливает выработку специфических и вируснейтрализующих антител. Средний титр антител против гомологичного антигена (RBD, вариант Delta) достигал 1:2477330, что сравнимо со значением, полученным для группы положительного контроля, в которой использовали адъювант на основе гидроокиси алюминия. Результаты теста вируснейтрализации в целом коррелировали с результатами ИФА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате данной работы была разработана схема получения препарата маннаноов из клеточных стенок дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* с использованием комплексных ферментативных препаратов.

Показано, что использование в качестве адъювантов маннаноов, полученных предложенным способом, приводит к увеличению выработки специфических антител. Наибольшая адъювантная активность полисахаридных адъювантов достигалась при использовании маннаноов в дозе 40 мкг/мышь. Причём сыворотки, полученные от иммунизированных животных, нейтрализовали как гомологичные, так и гетерологичные штаммы SARS-CoV-2. В ходе исследования токсических свойств было показано, что полученный препарат маннаноов относится к малотоксичным веществам. Таким образом, использование маннаноов в качестве адъюванта может быть альтернативой применению традиционного адъюванта на основе гидроксида алюминия.

Финансирование

Работа выполнена в рамках Государственного задания, тема ГЗ-1/22 «Поиск и фармако-токсикологическое исследование новых вакцинных адъювантов».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sharma O, Sultan AA, Ding H, Trigg CR. A review of the progress and challenges of developing a vaccine for COVID-19. *Front Immunol*. 2020; 11: 585354. doi: 10.3389/fimmu.2020.585354
- Алпатова Н.А., Авдеева Ж.И., Лысикова С.Л., Головинская О.В., Гайдерова Л.А. Общая характеристика адъювантов и механизм их действия (часть 1). *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2020; 20(4): 245-256. [Alpatova NA, Avdeeva Zhi, Lysikova SL, Golovinskaya OV, Gayderova LA. General characteristics of adjuvants and their mechanism of action (part 1). *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2020; 20(4): 245-256. (In Russ.)]. doi: 10.30895/2221-996X-2020-20-4-245-256
- Алпатова Н.А., Авдеева Ж.И., Лысикова С.Л., Головинская О.В., Гайдерова Л.А., Бондарев В.П. Общая характеристика адъювантов и механизм их действия (часть 2). *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2021; 21(1): 20-30. [Alpatova NA, Avdeeva Zhi, Lysikova SL, Golovinskaya OV, Gayderova LA, Bondarev VP. General characteristics of adjuvants and their mechanisms of action (part 2). *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2021; 21(1): 20-30. (In Russ.)]. doi: 10.30895/2221-996X-2021-21-1-20-30
- Kadam SB, Sukhrmani GS, Bishnoi P, Pable AA, Barvkar VT. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *J Basic Microbiol*. 2021; 61(3): 180-202. doi: 10.1002/jobm.202000537
- Arya R, Kumari S, Pandey B, Mistry H, Bihani SC, Das A, et al. Structural insights into SARS-CoV-2 proteins. *J Mol Biol*. 2021; 433(2): 166725. doi: 10.1016/j.jmb.2020.11.024
- Yang J, Wang W, Chen Z, Lu S, Yang F, Bi Z, et al. A vaccine targeting the RBD of the S protein of SARS-CoV-2 induces protective immunity. *Nature*. 2020; 586(7830): 572-577. doi: 10.1038/s41586-020-2599-8
- Chiuppesi F, Salazar MD, Contreras H, Nguyen VH, Martinez J, Park Y, et al. Development of a multi-antigenic SARS-CoV-2 vaccine candidate using a synthetic poxvirus platform. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 6121. doi: 10.1038/s41467-020-19819-1
- Kleanthous H, Silverman JM, Makar KW, Yoon IK, Jackson N, Vaughn DW. Scientific rationale for developing potent RBD-based vaccines targeting COVID-19. *NPJ Vaccines*. 2021; 6(1): 128. doi: 10.1038/s41541-021-00393-6
- He Y, Yu W, Shen L, Yan W, Xiao L, Qi J, et al. A SARS-CoV-2 vaccine based on conjugation of SARS-CoV-2 RBD with IC28 peptide and mannan. *Int J Biol Macromol*. 2022; 222(Pt A): 661-670. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.09.180
- Alving CR, Matyas GR, Torres O, Jalah R, Beck Z. Adjuvants for vaccines to drugs of abuse and addiction. *Vaccine*. 2014; 32(42): 5382-5389. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.07.085
- Danielsson R, Eriksson H. Aluminium adjuvants in vaccines – A way to modulate the immune response. *Semin Cell Dev Biol*. 2021; 115: 3-9. doi: 10.1016/j.semcdb.2020.12.008
- Laera D, HogenEsch H, O'Hagan DT. Aluminum adjuvants – 'Back to the future'. *Pharmaceutics*. 2023; 15(7): 1884. doi: 10.3390/pharmaceutics15071884
- Facciola A, Visalli G, Laganà A, Di Pietro A. An overview of vaccine adjuvants: Current evidence and future perspectives. *Vaccines*. 2022; 10(5): 819. doi: 10.3390/vaccines10050819
- Fan J, Jin S, Gilmartin L, Toth I, Hussein WM, Stephenson RJ. Advances in infectious disease vaccine adjuvants. *Vaccines*. 2022; 10(7): 1120. doi: 10.3390/vaccines10071120
- Bashiri S, Koirala P, Toth I, Skwarczynski M. Carbohydrate immune adjuvants in subunit vaccines. *Pharmaceutics*. 2020; 12(10): 965. doi: 10.3390/pharmaceutics12100965
- Yu W, Shen L, Qi J, Hu T. Conjugation with loxoribine and mannan improves the immunogenicity of *Mycobacterium tuberculosis* CFP10-TB10.4 fusion protein. *Eur J Pharm Biopharm*. 2022; 172: 193-202. doi: 10.1016/j.ejpb.2022.02.011
- Xu Y, Ma S, Zhao J, Chen H, Si X, Huang Z, et al. Mannan-decorated pathogen-like polymeric nanoparticles as nanovaccine carriers for eliciting superior anticancer immunity. *Biomaterials*. 2022; 284: 121489. doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121489
- Stambas J, Pietersz G, McKenzie I, Cheers C. Oxidised mannan as a novel adjuvant inducing mucosal IgA production. *Vaccine*. 2002; 20(7-8): 1068-1078. doi: 10.1016/S0264-410X(01)00456-X
- Дьякон А.В., Хрыкина И.С., Хегай А.А., Дьяченко И.А., Мурашев А.Н., Ивашев М.Н. Метод забора крови у животных. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2013; 11(2): 84-85. [Dyakon AV, Khrykina IS, Khagai AA, Dyachenko IA, Murashev AN, Ivashev MN. Method of blood sampling in animals. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2013; 11(2): 84-85. (In Russ.)].
- Прозоровский В.Б., Prozorovskaya Н.П., Демченко В.И. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки. *Фармакология и токсикология*. 1978; 41(4): 497-502. [Prozorovsky VB, Prozorovskaya NP, Demchenko VM. A rapid method for determining the median effective dose and its errors. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1978; 41(4): 497-502. (In Russ.)]
- Оценка токсичности и опасности дезинфицирующих средств: Методические указания МУ 1.2.1105-02. М.; 2002. [Evaluation of the toxicity and hazards of disinfectants: Guidelines MU 1.2.1105-02. Moscow; 2002. (In Russ.)].
- Измеров Н.Ф., Саночкий И.В., Сидоров К.К. *Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии: справочник*. М.: Медицина; 1977. [Izmerov NF, Sanotskii IV, Sidorov KK. *Parameters of toxicometry of industrial poisons with a single exposure: Reference book*. Moscow: Meditsina; 1977. (In Russ.)].
- Исаенко Е.Ю., Бабич Е.М., Елисеєва И.В., Ждамарова Л.А., Белозерский В.И., Колпак С.А. Адъюванты в современной вакцинологии. *Annals of Mechnikov Institute*. 2013; (4): 5-21. [Isaenko YeYu, Babych YeM, Yelyseyeva IV, Zhdamarova LA, Belozersky VI, Kolpak SA. Adjuvants in modern vaccinology. *Annals of Mechnikov Institute*. 2013; (4): 5-21. (In Russ.)].
- Stambas J, Pietersz G, McKenzie I, Cheers C. Oxidised mannan as a novel adjuvant inducing mucosal IgA production. *Vaccine*. 2002; 20(7-8): 1068-1078. doi: 10.1016/s0264-410x(01)00456-x
- Faustino M, Durão J, Pereira CF, Pintado ME, Carvalho AP. Mannans and mannan oligosaccharides (MOS) from *Saccharomyces cerevisiae* – A sustainable source of functional ingredients. *Carbohydr Polym*. 2021; 272: 118467. doi: 10.1016/j.carbpol.2021.118467
- Huang GL. Extraction of two active polysaccharides from the yeast cell wall. *Z Naturforsch C J Biosci*. 2008; 63(11-12): 919-921. doi: 10.1515/znc-2008-11-1224

27. François JM. A simple method for quantitative determination of polysaccharides in fungal cell walls. *Nat Protoc.* 2006; 1(6): 2995-3000. doi: 10.1038/nprot.2006.457
28. Schiavone M, Vax A, Formosa C, Martin-Yken H, Dague E, François JM. A combined chemical and enzymatic method to determine quantitatively the polysaccharide components in the cell wall of yeasts. *FEMS Yeast Res.* 2014; 14(6): 933-947. doi: 10.1111/1567-1364.12182
29. Li J, Karboune S. A comparative study for the isolation and characterization of mannoproteins from *Saccharomyces cerevisiae* yeast cell wall. *Int J Biol Macromol.* 2018; 119: 654-661. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.07.102

Сведения об авторах

Есина Татьяна Игоревна – научный сотрудник лаборатории получения и анализа биосубстанций отдела разработки технологий и пилотного производства биопрепаратов, ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, e-mail: esina_ti@vector.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9006-8313>

Волосникова Екатерина Александровна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией получения и анализа биосубстанций, ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, e-mail: volosnikova_ea@vector.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5028-5647>

Щербakov Дмитрий Николаевич – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией иммунохимии, ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, e-mail: dnscherbakov@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8023-4453>

Волкова Наталья Вячеславовна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории иммунохимии, ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, e-mail: volkova_nv@vector.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5010-9424>

Зайковская Анна Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела «Коллекция микроорганизмов», ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, e-mail: zaykovskaya_av@vector.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0450-5212>

Шимина Галина Григорьевна – научный сотрудник отдела биологических испытаний, ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, e-mail: shimina_gg@vector.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1078-7033>

Даниленко Елена Дмитриевна – кандидат биологических наук, директор Института медицинской биотехнологии, ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, e-mail: danilenko_ed@vector.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5026-1602>

Information about the authors

Tatiana I. Esina – Research Officer at the Laboratory of Obtaining and Analyzing Biosubstances, Department of Technology Development and Pilot Production of Biopreparations, State Scientific Center for Virology and Biotechnology "Vector" of Rospotrebnadzor, e-mail: esina_ti@vector.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9006-8313>

Ekaterina A. Volosnikova – Cand. Sc. (Biol.), Leading Research Officer, Head of the Laboratory of Obtaining and Analyzing Biosubstances, State Scientific Center for Virology and Biotechnology "Vector" of Rospotrebnadzor, e-mail: volosnikova_ea@vector.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5028-5647>

Dmitry N. Shcherbakov – Cand. Sc. (Biol.), Leading Research Officer, Head of the Laboratory of Immunochemistry, State Scientific Center for Virology and Biotechnology "Vector" of Rospotrebnadzor, e-mail: dnscherbakov@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8023-4453>

Natalia V. Volkova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Immunochemistry, State Scientific Center for Virology and Biotechnology "Vector" of Rospotrebnadzor, e-mail: volkova_nv@vector.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5010-9424>

Anna V. Zaykovskaya – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Department "Collection of Microorganisms", State Scientific Center for Virology and Biotechnology "Vector" of Rospotrebnadzor, e-mail: zaykovskaya_av@vector.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0450-5212>

Galina G. Shimina – Research Officer at the Biological Testing Department, State Scientific Center for Virology and Biotechnology "Vector" of Rospotrebnadzor, e-mail: shimina_gg@vector.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1078-7033>

Elena D. Danilenko – Cand. Sc. (Biol.), Director of the Institute of Medical Biotechnology, State Scientific Center for Virology and Biotechnology "Vector" of Rospotrebnadzor, e-mail: danilenko_ed@vector.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5026-1602>

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ EPIDEMIOLOGY

ВЛИЯНИЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ГЕНОТИПА BEIJING *M. TUBERCULOSIS* И ЕГО СУБТИПА B0/W148 НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЁЗОМ НАСЕЛЕНИЯ ЕВРОПЕЙСКОЙ И АЗИАТСКОЙ ЧАСТЕЙ РОССИИ

Хромова П.А.¹,
Савилов Е.Д.^{1,2},
Шугаева С.Н.^{2,3},
Синьков В.В.¹,
Жданова С.Н.¹,
Огарков О.Б.¹

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

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

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

Автор, ответственный за переписку:
Хромова Полина Андреевна,
e-mail: polina.and38@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Исторически сложилось, что заболеваемость туберкулёзом (ТБ) существенно различается в разных географических зонах Российской Федерации (РФ). Возможно, данная ситуация связана с распространением в человеческой популяции доминантного генотипа Beijing *M. tuberculosis* (МБТ) и его агрессивного субтипа B0/W148. Установление взаимосвязи этих генетических вариантов МБТ с заболеваемостью туберкулёзом послужит доказательством их эпидемиологической значимости и поводом для принятия решений в системе эпидемиологического надзора за ТБ.

Цель исследования. Оценка взаимосвязи распространения генотипа Beijing *M. tuberculosis* и его субтипа B0/W148 с заболеваемостью туберкулёзом совокупного населения европейской и азиатской частей Российской Федерации.

Материалы и методы. Проведено эпидемиологическое исследование, включающее анализ данных распространения МБТ генотипа Beijing и его субтипа B0/W148 (метаанализ) на территории России и изучение показателей заболеваемости ТБ в этих же регионах. Для оценки взаимосвязи рассчитывался критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2); уровень значимости при проверке статистических гипотез (p) принят равным 0,05.

Результаты. В европейских регионах РФ установлено наличие статистически значимой взаимосвязи заболеваемости ТБ с распространённостью МБТ генотипа Beijing ($\chi^2 = 17,2$; $p = 0,009$) и отсутствие таковой с субтипом B0/W148 ($\chi^2 = 9,9$; $p = 0,127$). На азиатской части РФ обнаружена статистически высокозначимая сопряжённость уровня заболеваемости ТБ как со встречаемостью МБТ генотипа Beijing ($\chi^2 = 25,4$; $p = 0,0001$), так и со встречаемостью его субтипа B0/W148 ($\chi^2 = 29,6$; $p < 0,0001$).

Заключение. Установлена статистически высокозначимая связь заболеваемости ТБ совокупного населения с частотой встречаемости МБТ генотипа Beijing независимо от величины среднемноголетнего показателя инцидентности ТБ. На территориях высокого распространения ТБ определена устойчивая ассоциация уровня заболеваемости не только с МБТ всего семейства Beijing, но и с агрессивным его субтипом B0/W148.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, заболеваемость туберкулёзом, генотип, метаанализ, эпидемиологический анализ

Для цитирования: Хромова П.А., Савилов Е.Д., Шугаева С.Н., Синьков В.В., Жданова С.Н., Огарков О.Б. Влияние распространения генотипа Beijing *M. tuberculosis* и его субтипа B0/W148 на заболеваемость туберкулёзом населения европейской и азиатской частей России. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 230-236. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.25

Статья поступила: 17.06.2024

Статья принята: 02.08.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

INFLUENCE OF THE SPREAD OF THE BEIJING GENOTYPE OF *M. TUBERCULOSIS* AND ITS SUBTYPE B0/W148 ON THE INCIDENCE OF TUBERCULOSIS IN THE POPULATION OF THE EUROPEAN AND ASIAN RUSSIA

Khromova P.A.¹,
Savilov E.D.^{1,2},
Shugaeva S.N.^{2,3},
Sinkov V.V.¹,
Zhdanova S.N.^{1,3},
Ogarkov O.B.¹

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

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

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

Corresponding author:
Polina A. Khromova,
e-mail: polina.and38@gmail.com

ABSTRACT

Background. For historical reasons, the incidence of tuberculosis (TB) varies significantly across geographic areas of the Russian Federation. This situation may be associated with the spread of the dominant Beijing genotype of *M. tuberculosis* (MBT) and of its aggressive B0/W148 subtype in the human population. Establishing a relationship between these genetic variants of MBT and the incidence of tuberculosis will serve as evidence of their epidemiological significance and a reason for decision-making in the TB epidemiological surveillance system.

The aim of the study. To assess the relationship between the spread of the Beijing *M. tuberculosis* genotype and its B0/W148 subtype with the incidence of tuberculosis in the cumulative population of the European and Asian parts of the Russian Federation.

Materials and methods. An epidemiological study was conducted, including an analysis of the distribution data of the Beijing genotype of MBT and its B0/W148 subtype (meta-analysis) in Russia and a study of TB incidence rates in the same regions. To assess the relationship, we used the Pearson's chi-square test (χ^2); the significance level when testing statistical hypotheses (p) was taken as 0.05.

Results. In the European regions of the Russian Federation, a statistically significant relationship was found between the TB incidence and the prevalence of MBT Beijing genotype ($\chi^2 = 17.2$; $p = 0.009$) and the absence of such a relationship with the B0/W148 subline ($\chi^2 = 9.9$; $p = 0.127$). In the Asian part of the Russian Federation, a highly statistically significant association was found between the incidence of TB and both the incidence of MBT Beijing genotype ($\chi^2 = 25.4$; $p = 0.0001$) and the incidence of its B0/W148 subtype ($\chi^2 = 29.6$; $p < 0.0001$).

Conclusion. A statistically significant relationship was established between the incidence of TB in the general population and the incidence of MBT Beijing genotype, regardless of the value of the average long-term TB incidence rate. In areas with high TB prevalence, a stable association was determined between the incidence rate not only with MBT of the entire Beijing family, but also with its aggressive subtype B0/W148.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis incidence, genotype, meta-analysis, epidemiological analysis

For citation: Khromova P.A., Savilov E.D., Shugaeva S.N., Sinkov V.V., Zhdanova S.N., Ogarkov O.B. Influence of the spread of the Beijing genotype of *M. tuberculosis* and its subtype B0/W148 on the incidence of tuberculosis in the population of the European and Asian Russia. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 230-236. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.25

Received: 17.06.2024
Accepted: 02.08.2024
Published: 25.09.2024

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что клинические проявления туберкулёза (ТБ) во многом связаны с определённым генотипом его возбудителя [1–3]. На территории России наиболее распространённым генетическим вариантом микобактерий туберкулёза (МБТ) является генотип Beijing, частота встречаемости которого варьирует в зависимости от региона страны и может составлять от 20 до 80 % [4–6]. Штаммы этого генотипа МБТ чаще встречаются при сочетании ТБ с ВИЧ-инфекцией, а также устойчиво ассоциируются с мультирезистентными формами ТБ [2]. Генотип Beijing МБТ чаще выявляется при клинически неблагоприятных, угрожающих жизни пациента вариантах течения ТБ (остро прогрессирующих, генерализованных и хронических формах ТБ) [2, 3].

В свою очередь, генотип Beijing неоднороден и состоит из нескольких сублиний, существенно отличающихся между собой патогенными свойствами. Доказано, что он включает несколько древних (L2.2) и современных (L2.3) сублиний (субтипов), которые обладают различным уровнем трансмиссивности и патогенности, что особенно прослеживается в регионах с повышенным уровнем распространения лекарственно устойчивого ТБ [7, 8]. Установлено, что современные штаммы МБТ (L2.3) обладают большей вирулентностью по сравнению с древними сублиниями (L2.2) [9]. И хотя первоначально считалось, что повышенной трансмиссивностью обладает всё указанное семейство, в настоящее время установлено, что преимущество в трансмиссивности характерно только для штаммов, принадлежащих к сублинии L2.3 [10, 11]. Одним из таких современных субтипов является B0/W148, для которого характерны высокие уровни патогенности, вирулентности [12] и трансмиссивности, способность быстро формировать лекарственную устойчивость к большинству противотуберкулёзных препаратов [13, 14].

Взаимодействие паразита и хозяина лежит в основе саморегуляции эпидемического процесса [15]. Вышеизложенные адаптивные преимущества генотипа

Beijing и его агрессивного субтипа B0/W148 способствуют их широкому представительству в человеческой популяции [16]. Вероятно, что распространение этого семейства МБТ в целом либо отдельной сублинии B0/W148 может оказать заметное влияние на заболеваемость ТБ совокупного населения территорий в зависимости от их географического расположения. Необходимо отметить, что до настоящего времени в специальной литературе практически отсутствуют публикации по вопросам взаимосвязи генетических характеристик возбудителя и популяционного уровня распространения ТБ, имеющих как теоретическое, так и прикладное значение.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ взаимосвязи распространения генотипа Beijing *M. tuberculosis* и его субтипа B0/W148 с заболеваемостью туберкулёзом совокупного населения европейской и азиатской части Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование, включающее анализ данных распространения МБТ генотипа Beijing и его субтипа B0/W148 на территории России и изучение показателей заболеваемости ТБ в этих же регионах с последующей оценкой их взаимосвязи.

С учётом отсутствия эпидемиологического мониторинга генетического профиля МБТ для оценки распространения генотипа Beijing и его субтипа B0/W148 на территории России был проведён метаанализ публикаций с информацией о генотипической характеристике штаммов МБТ, выделенных от больных ТБ по отечественным (eLIBRARY, Russian Science Citation Index) и зарубежным (Google Scholar, PubMed, Medline) базам данных с глубиной поиска 20 лет. Отбор публика-

ТАБЛИЦА 1
КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ В МЕТАОБЗОР

PICOS	Критерии включения в метаанализ
Пациенты (Patients)	Пациенты всех возрастных групп с верифицированным диагнозом активного ТБ
Вмешательство (Intervention)	Определение генотипической характеристики штаммов МБТ
Сравнение (Comparison)	Сравнение частоты встречаемости МБТ генотипа Beijing и его субтипа B0/W148 с другими вариантами генотипов и их сублиний
Результаты (Results)	Установление удельного веса случаев выявления МБТ генотипа Beijing и его субтипа B0/W148 в изучаемой выборке
Дизайн исследования (Study design)	Ретроспективное рандомизированное исследование

TABLE 1
CRITERIA FOR INCLUDING PUBLICATIONS IN A META-REVIEW

ций осуществлялся без языковых ограничений с применением стратегии PICOS (patient/population/problem; intervention; comparison; outcomes; study design), [17], оптимизированной для разработки всех этапов мета-анализа (табл. 1).

Критерии исключения публикаций: дублирование, некорректный дизайн исследования либо низкая его доказательность (отсутствие размера изучаемой выборки, места и периода отбора изолятов). По результатам анализа были взяты в работу 22 публикации, период проведения представленных исследований составил 15 лет (2005–2019 гг.). При извлечении полученных данных проведено их объединение по принципу географической принадлежности места отбора изолятов МБТ к европейской и азиатской частям России. К европейской части России были отнесены территории от Мурманской области до Республики Коми, к азиатской части – от Ямало-Ненецкого автономного округа до Приморского края.

Изучение динамики показателя заболеваемости ($^0/_{0000}$) проводилось на соответствующих отобранном в ходе метаанализа территориях четырёх федеральных округов России (Северо-Западный, Уральский, Сибирский, Дальневосточный) за аналогичный период (2005–2019 гг.) с последующим объединением данных согласно выбранным географическим кластерам. В качестве источника использовались открытые статистические данные Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава РФ; демографические данные территориальных органов Федеральной службы государственной статистики.

При проведении ретроспективного анализа заболеваемости проводился расчёт средних арифметических величин со стандартной ошибкой, а также 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета программ R-статистика, MS Excel (Microsoft Corp., США) в составе Windows 10. Для оценки взаимосвязи независимых выборок рассчитан непараметрический критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2), уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез (p) принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В рамках проведённого метаанализа суммарно было исследовано 1185 изолятов генотипа Beijing и 340 изолятов B0/W148. Результаты первичной оценки исследуемых данных заболеваемости, расчёт частоты встречаемости анализируемых изолятов МБТ представлены в таблице 2.

По результатам сравнительной оценки количественного распределения штаммов генотипа Beijing и B0/W148 в европейской и азиатской частях РФ статистически значимые различия между региональными группами не выявлены.

Анализ сопряжённости среднемноголетней заболеваемости ТБ и частоты встречаемости анализируемых штаммов МБТ выявил разнотерриториальность результатов на европейской и азиатской частях страны.

Так, в европейских регионах РФ установлено наличие статистически значимой взаимосвязи заболеваемости ТБ с распространённостью МБТ генотипа Beijing ($\chi^2 = 17,2$; $p = 0,009$) и отсутствие таковой с сублинией B0/W148 ($\chi^2 = 9,9$; $p = 0,127$). На азиатской части РФ получены иные результаты: наличие статистически высокозначимой сопряжённости уровня заболеваемости ТБ как со встречаемостью МБТ генотипа Beijing ($\chi^2 = 25,4$; $p = 0,0001$), так и со встречаемостью его субтипа B0/W148 ($\chi^2 = 29,6$; $p < 0,0001$).

Результаты анализа сопряжённости, а именно установленные различия связи анализируемых показателей при сопоставимой частоте встречаемости изолятов МБТ на европейской и азиатской частях России ($p > 0,05$ при каждом сопоставлении) могут быть объяснены существенно различающимися уровнями среднемноголетней заболеваемости ТБ на этих территориях (рис. 1). На европейской части РФ отмечен показатель заболеваемости ТБ, составляющий 52,5 [40,9–64,4] и сопоставимый с аналогичным показателем в целом по стране – 66,8 [18]. На азиатской части РФ среднемноголетняя инцидентность ТБ в 1,5 раза статистически значимо превышала таковую на территориях европейской части РФ – 112,0 (табл. 2).

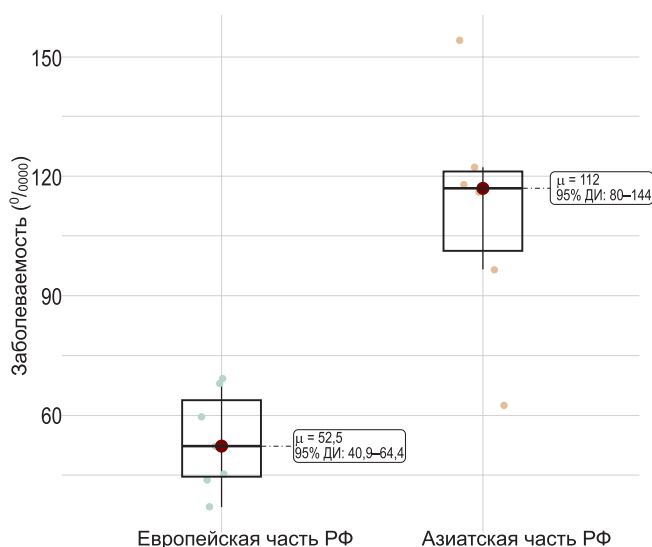


РИС. 1.

Среднемноголетние уровни заболеваемости туберкулезом в европейской и азиатской частях России: квадратными рамками обозначены пределы доверительного интервала с достоверностью 95 %; точками обозначены интенсивные показатели заболеваемости ТБ по отдельным территориям

FIG. 1.

Average long-term incidence rates of tuberculosis in the European and Asian parts of Russia: square boxes indicate the limits of the confidence interval with 95 % significance; the dots indicate intensive TB incidence rates in individual territories

ТАБЛИЦА 2

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ИЗОЛЯТОВ ГЕНОТИПА BEIJING, ЕГО СУБТИПА B0/W148 И УСРЕДНЁННЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТБ НА ТЕРРИТОРИЯХ ЕВРОПЕЙСКОЙ И АЗИАТСКОЙ ЧАСТЕЙ РФ

TABLE 2

INCIDENCE OF ISOLATES OF THE BEIJING GENOTYPE, ITS SUBTYPE B0/W148 AND THE AVERAGE TB INCIDENCE RATE IN THE TERRITORIES OF THE EUROPEAN AND ASIAN PARTS OF THE RUSSIAN FEDERATION

Регион исследования (с Запада на Восток)	Генотип Beijing, абс. / %	Субтип B0/W148 среди генотипа Beijing, абс. / %	Заболеваемость ТБ (⁰ / ₀₀₀₀), M ± m
Европейская часть России (заболеваемость $\mu = 52,5$; 95% ДИ: 40,9–64,4) Σ Beijing = 357 Σ B0/W148 = 97			
Северо-Западный федеральный округ			
Мурманская область	35 из 67 / 52	7 из 35 / 20	43,7 ± 3,7
Республика Карелия	43 из 78 / 56	15 из 43 / 35	52,2 ± 4,6
Ленинградская область	55 из 88 / 62	16 из 55 / 30	59,6 ± 4,6
Псковская область	40 из 90 / 44	11 из 40 / 28	68 ± 5,3
Вологодская область	51 из 82 / 62	6 из 51 / 7	37 ± 3,2
Архангельская область	60 из 89 / 67	18 из 60 / 30	45,2 ± 4,6
Республика Коми	73 из 130 / 56,2	24 из 73 / 33	69,2 ± 4,7
Суммарное количество и удельный вес	357 из 624 / 57,2	97 из 357 / 27,2	
Азиатская часть России (заболеваемость $\mu = 112$; 95% ДИ: 80–144) Σ Beijing = 828 Σ B0/W148 = 243			
Уральский федеральный округ			
Ямало-Ненецкий автономный округ	101 из 141 / 71,6	39 из 101 / 39	62,5 ± 5,0
Свердловская область	124 из 183 / 67,7	44 из 124 / 36	96,5 ± 3,8
Сибирский федеральный округ			
Новосибирская область	148 из 240 / 61,6	43 из 148 / 29	117,9 ± 4,8
Иркутская область	293 из 400 / 73,3	79 из 293 / 27	122,3 ± 5,9
Дальневосточный федеральный округ			
Республика Бурятия	102 из 157 / 65	23 из 102 / 23	116,1 ± 10,8
Приморский край	60 из 102 / 58,8	15 из 60 / 24	154,2 ± 8,3
Суммарное количество и удельный вес	828 из 1223 / 67,7	243 из 828 / 29,3	

Таким образом, в ходе проведённого исследования установлено, что распространение МБТ генотипа Beijing оказывает существенное влияние на распространённость ТБ независимо от уровня его инцидентности, а воздействие возбудителя на уровне генетического субтипа (максимальный вариант агрессивной адаптации популяции МБТ) проявляется на фоне высокой активности эпидемического процесса ТБ (показатель заболеваемости более 100 ⁰/₀₀₀₀).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования найдено подтверждение выдвинутой научной гипотезы о том, что МБТ семейства Beijing оказывают негативное влияние на популяционный уровень распространения ТБ и, соответственно, получено доказательство эпидемической значимости этих генетических вариантов возбудителя ТБ на территории России.

По нашим данным, МБТ генотипа Beijing определяют у каждого четвертого больного активным туберкулезом, субтип B0/W148 – у каждого третьего пациента. Учитывая высокую активность субтипа B0/W148 в формировании резистентности к противотуберкулезным препаратам (особенно на фоне роста случаев регистрации лекарственно устойчивых форм ТБ), можно предположить, что именно B0/W148 как часть генотипа Beijing играет значимую роль в формировании эпидемиологической ситуации на территориях высокой распространенности ТБ, в частности, на азиатской части РФ.

Выявленные причинно-следственные связи между заболеваемостью и циркуляцией в человеческой популяции МБТ генотипа Beijing и его сублинии B0/W148 не противоречат современным представлениям об этиопатогенезе ТБ и подтверждают активное воздействие гетерогенности возбудителя на активность эпидемического процесса этой социально значимой инфекции.

Полученное доказательство эпидемической значимости анализируемых в работе этиологических агентов предполагает необходимость включения в систему эпидемиологического надзора за туберкулезом методов молекулярного и геномного анализа, организации федерального мониторинга генетических вариантов МБТ [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлена статистически высокозначимая связь заболеваемости ТБ совокупного населения с частотой встречаемости МБТ генотипа Beijing независимо от величины среднелетнего показателя инцидентности ТБ. На территориях высокого распространения ТБ (азиатская часть РФ) определена устойчивая ассоциация уровня заболеваемости не только с МБТ всего семейства Beijing, но и с агрессивным его субтипом B0/W148.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Васильева Н.Р., Вязовая А.А., Журавлев В.Ю., Соловьева Н.С., Мокроусов И.В., Нарвская О.В. Генотипы штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с широкой лекарственной устойчивостью и клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза легких. *Инфекция и иммунитет*. 2016; 6(2): 179-183. [Vasilieva NR, Vyazovaya AA, Zhuravlev VY, Solovieva NS, Mokrousov IV, Narvskaya OV. Genotypes of extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains: Clinical and epidemiological features of pulmonary tuberculosis. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2016; 6(2): 179-183. (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-179-183
2. Пасечник О.А., Вязовая А.А., Дымова М.А., Блох А.И., Стасенко В.Л., Татаринцева М.П., и др. Исходы заболевания туберкулезом в зависимости от генотипа *Mycobacterium tuberculosis*.

Инфекция и иммунитет. 2019; 9(3-4): 531-538. [Pasechnik OA, Vyazovaya AA, Dymova MA, Blokh AI, Stasenko VL, Tatarintseva MP, et al. Tuberculosis outcomes related to the *Mycobacterium tuberculosis* genotype. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019; 9(3-4): 531-538. (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-531-538

3. Исаева Т.Х., Васильева И.А., Черноусова Л.Н. Особенности течения впервые выявленного туберкулеза легких в зависимости от генотипа *M. tuberculosis*. *Инфекционные болезни*. 2011; 9(2): 68-72. [Isaeva TH, Vasileva IA, Chernousova LN. Features of the flow of newly diagnosed pulmonary tuberculosis depending on the genotype of *M. tuberculosis*. *Infectious Diseases*. 2011; 9(2): 68-72. (In Russ.)].
4. Савилов Е.Д., Синьков В.В., Огарков О.Б. *Эпидемиология туберкулеза на Евро-Азиатском континенте: оценка глобального движения штаммов генотипа «Пекин»*. Иркутск: Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; 2013. [Savilov ED, Sinkov VV, Ogarkov OB. *Epidemiology of tuberculosis on the Eurasian continent: Assessment of the global movement of strains of the Beijing genotype*. Irkutsk: Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; 2013. (In Russ.)].

5. Mokrousov I, Otten T, Vyazovaya A, Limeschenko E, Filipenko ML, Sola C, et al. PCR-based methodology for detecting multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family circulating in Russia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003; 22(6): 342-348. doi: 10.1007/s10096-003-0944-0
6. Liu Q, Wang D, Martinez L, Lu P, Zhu L, Lu W, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains and unfavourable treatment outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26(2): 180-188. doi: 10.1016/j.cmi.2019.07.016

7. Hanekom M, Van Pittius NG, McEvoy C, Victor TC, Van Helden PD, Warren RM. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: A template for success. *Tuberculosis*. 2011; 91(6): 510-523. doi: 10.1016/j.tube.2011.07.005
8. Aguilar LD, Hanekom M, Mata D, Gey van Pittius NC, van Helden PD, Warren RM, et al. *Mycobacterium tuberculosis* strains with the Beijing genotype demonstrate variability in virulence associated with transmission. *Tuberculosis*. 2010; 90(5): 319-325. doi: 10.1016/j.tube.2010.08.004

9. Ribeiro SC, Gomes LL, Amaral EP, Andrade MR, Almeida FM, Rezende AL, et al. *Mycobacterium tuberculosis* strains of the modern sublineage of the Beijing family are more likely to display increased virulence than strains of the ancient sublineage. *J Clin Microbiol*. 2014; 52(7): 2615-2624. doi: 10.1128/JCM.00498-14
10. Liu Q, Ma A, Wei L, Pang Y, Wu B, Luo T, et al. China's tuberculosis epidemic stems from historical expansion of four strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Ecol Evol*. 2018; 2(12): 1982-1992. doi: 10.1038/s41559-018-0680-6

11. Zhu C, Yang T, Yin J, Jiang H, Takiff HE, Gao Q, et al. The global success of *Mycobacterium tuberculosis* modern Beijing family is driven by a few recently emerged strains. *Microbiol Spectr*. 2023; 11: e03339-22. doi: 10.1128/spectrum.03339-22
12. Mokrousov I. *Mycobacterium tuberculosis* phylogeography in the context of human migration and pathogen's pathobiology: Insights from Beijing and Ural families. *Tuberculosis*. 2015; 95(4): 167-176.

13. Hanekom M, van der Spuy GD, Gey van Pittius NC, McEvoy CR, Ndabambi SL, Victor TC, et al. Evidence that the spread of *Mycobacterium tuberculosis* strains with the Beijing genotype

is human population dependent. *J Clin Microbiol.* 2007; 45(7): 2263-2266. doi: 10.1128/JCM.02354-06

14. De Keijzer J, de Haas PE, de Ru AH, van Veelen PA, van Soolingen D. Disclosure of selective advantages in the "modern" sublineage of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype family by quantitative proteomics. *Mol Cell Proteomics.* 2014; 13(10): 2632-2645. doi: 10.1074/mcp.M114.038380

15. Савилов Е.Д. *Общая эпидемиология: курс лекций.* М.: МИА; 2020. [Savilov ED. *General epidemiology: Series of lectures.* Moscow: MIA; 2020. (In Russ.)].

16. Mokrousov I. Insights into the origin, emergence, and current spread of a successful Russian clone of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Rev.* 2013; 26(2): 342-360. doi: 10.1128/CMR.00087-12

17. Amir-Behghadami M, Janati A. Population, Intervention, Comparison, Outcomes and Study (PICOS) design as a framework to formulate eligibility criteria in systematic reviews. *Emerg Med J.* 2020; 37: 386-386. doi: 10.1136/emermed-2020-209587

18. Савилов Е.Д., Хромова П.А., Шугаева С.Н., Орышчак С.Е., Синьков В.В., Огарков О.Б. Анализ многолетней динамики заболеваемости методом комплексной оценки на разных территориальных уровнях. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2023; 28(6): 353-362. [Savilov ED, Khromova PA, Shugaeva SN, Oryshchak SE, Sinkov VV, Ogarkov OB. Analysis of long-term dynamics of morbidity by the method of complex assessment at different territorial levels. *Epidemiology and Infectious Diseases.* 2023; 28(6): 353-362. (In Russ.)]. doi: 10.17816/EID569175

19. Огарков О.Б., Савилов Е.Д., Жданова С.Н. Эпидемиологический надзор за туберкулезом: от молекулярных методов к геномным исследованиям. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2023; 22(6): 155-161. [Ogarkov OB, Savilov E., Zhdanova SN. Epidemiological surveillance of tuberculosis: From molecular methods to genomic studies. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2023; 22(6): 155-161. (In Russ.)]. doi: 10.31631/2073-3046-2023-22-6-155-161

Сведения об авторах

Хромова Полина Андреевна – младший научный сотрудник Института эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: polina.and38@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6449-5060>

Савилов Евгений Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Института эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; заведующий кафедрой эпидемиологии и микробиологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: savilov47@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9217-6876>

Шугаева Светлана Николаевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры туберкулеза и инфекционных болезней, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; заведующая кафедрой фтизиопульмонологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: shugaeva_s@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3660-9278>

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

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

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>

Information about the authors

Polina A. Khromova – Junior Research Officer at the Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: polina.and38@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6449-5060>

Evgeniy D. Savilov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Research Officer at the Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; Head of the Department of Epidemiology and Microbiology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: savilov47@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9217-6876>

Svetlana N. Shugaeva – Dr. Sc. (Med.), Docent, 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; Head of the Department of Phthisiopulmonology, Irkutsk State Medical University, e-mail: shugaeva_s@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3660-9278>

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

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

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>

ВЫЯВЛЕНИЕ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* BEIJING CENTRAL ASIAN OUTBREAK В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Жданова С.Н.,
Кондратов И.Г.,
Огарков О.Б.

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

Автор, ответственный за переписку:
Жданова Светлана Николаевна,
e-mail: svetnii@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Иркутская область сохраняет высокие уровни заболеваемости туберкулёзом (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Обнаружение ассоциированных с МЛУ штаммов *Mycobacterium tuberculosis* в Иркутской области требует динамической оценки популяции возбудителя ТБ с учётом появления нового резистентного варианта Beijing Central Asian Outbreak (CAO).

Цель исследования. Оценить изменения генотипической структуры штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих в Иркутской области за десятилетний период.

Материалы и методы. Изучено 732 штамма (196 штаммов – 2021–2022 гг., 536 штаммов – 2011–2015 гг.) методами MIRU-VNTR и SNP-типирования.

Результаты. Выявлено повышение уровня МЛУ до 67,4 % с ростом доли пре-широкой лекарственной устойчивости (пре-ШЛУ) (33,2 %) ($p < 0,001$). В современной выборке возросло доминирование генотипа Beijing (83,7 %) за счёт повышения долей субтипов B0/W148 (38,8 %) и CAO (12,8 %) при стабильном общем уровне Central Asian Russian (36,8 %) и других штаммов Beijing (8,2 %). Отличные от генотипа Beijing штаммы принадлежали в основном к Евро-Американской линии (Lineage 4): LAM (8,9 %), Ural (2,7 %), Haarlem (2,0 %), S (0,5 %) и L4-unclassified (5,3 %); 25 изолятов не классифицированы. В выборке 2011–2015 гг. LAM встречался чаще, чем в современной коллекции (10,8 % против 3,6 %; $p < 0,01$). Рост МЛУ и пре-ШЛУ статистически значимо проявился среди штаммов Beijing B0/W148 (93,4 % против 66,1 %; $p < 0,001$).

Заключение. Выявлены неблагоприятные тенденции значительного распространения МЛУ и пре-ШЛУ штаммов генотипа Beijing. Среди штаммов Beijing наиболее успешны не только B0/W148, но и ранее редко встречавшийся в Сибири субтип Beijing CAO; они имеют наибольшие уровни МЛУ и пре-ШЛУ и тенденцию к широкому распространению во всех группах больных ТБ.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, Beijing B0/W148, Beijing Central Asian Outbreak, множественная лекарственная устойчивость, туберкулёз, ВИЧ-инфекция

Статья поступила: 13.06.2024

Статья принята: 02.08.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

Для цитирования: Жданова С.Н., Кондратов И.Г., Огарков О.Б. Выявление *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Central Asian Outbreak в Иркутской области. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 237–247. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.26

BEIJING CENTRAL ASIAN OUTBREAK STRAIN CLUSTER OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* DETECTED IN IRKUTSK REGION, RUSSIA

Zhdanova S.N.,
Kondratov I.G.,
Ogarkov O.B.

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

Corresponding author:
Svetlana N. Zhdanova,
e-mail: svetnii@mail.ru

ABSTRACT

Background. Irkutsk region maintains a high incidence rate of multidrug-resistant (MDR) tuberculosis (TB). Detection of MDR-associated *Mycobacterium tuberculosis* strains in Irkutsk region requires dynamic assessment of the TB pathogen population, taking into account the emergence of a new resistant variant of Beijing Central Asian Outbreak (CAO).

The aim of the study. To assess changes in the genotypic structure of *M. tuberculosis* strains circulating in the Irkutsk region over a ten-year period.

Materials and methods. A total of 732 *M. tuberculosis* strains (196 strains for 2021–2022, 536 strains for 2011–2015) were studied using MIRU-VNTR and SNP typing.

Results. The MDR level increased to 67.4 % with an increase of pre-extensive drug resistance (pre-XDR) (33.2 %) ($p < 0.001$). In the modern sample, the dominance of the Beijing genotype increased (83.7 %) due to an increase in the proportions of the B0/W148 (38.8 %) and CAO (12.8 %) subtypes with a stable overall level of Central Asian Russian (36.8 %) and other Beijing strains (8.2 %). Strains other than the Beijing genotype belonged mainly to the Euro-American lineage (Lineage 4): LAM (8.9 %), Ural (2.7 %), Haarlem (2.0 %), S (0.5 %) and L4-unclassified (5.3 %); 25 isolates were not classified. In the 2011–2015 sample, LAM was more common than in the modern sample (10.8 % vs. 3.6 %; $p < 0.01$). The increase in MDR and pre-XDR was statistically significant among Beijing B0/W148 strains (93.4 % vs. 66.1 %; $p < 0.001$).

Conclusion. Unfavorable trends of significant spread of MDR and pre-XDR of the Beijing genotype strains were revealed. Among the Beijing strains, not only B0/W148 but also the Beijing CAO subtype, which was previously rare in Siberia, are the most successful; they have the highest levels of MDR and pre-XDR and a tendency to widespread distribution in all groups of TB patients.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, Beijing B0/W148, Beijing Central Asian Outbreak, multidrug resistance, tuberculosis, HIV infection

Received: 13.06.2024
Accepted: 02.08.2024
Published: 25.09.2024

For citation: Zhdanova S.N., Kondratov I.G., Ogarkov O.B. Beijing Central Asian Outbreak strain cluster of *Mycobacterium tuberculosis* detected in Irkutsk region, Russia. *Acta bio-medica scientifica*. 2024; 9(4): 237–247. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.26

ОБОСНОВАНИЕ

Иркутская область, расположенная в Восточной Сибири, сохраняет высокие уровни заболеваемости и распространённости туберкулёза (ТБ), несмотря на стабилизацию эпидемической ситуации. В первую очередь это связано с параллельным развитием эпидемии ВИЧ-инфекции в регионе и высокой заболеваемостью ТБ среди ВИЧ-инфицированных (ТБ/ВИЧ) [1]. В 2023 г. заболеваемость ТБ составила 54,9 на 100 тыс. населения, что почти в 2 раза превышает среднероссийский уровень (30,9 на 100 тыс.) [2]. В этот же период в Иркутской области поражённость ВИЧ составила 1978,0 на 100 тыс. населения, в 2,4 раза превышая среднероссийский показатель (810,1 на 100 тыс. населения) [3]. Инфицирование ВИЧ создаёт самый высокий риск развития ТБ даже до того, как снизится количество CD4⁺ T-клеток, а также даёт низкую эффективность его лечения [4], что в целом усугубляет серьёзность проблемы сочетанной инфекции в этом регионе. С другой стороны, на показатели заболеваемости ТБ среди ВИЧ-инфицированных существенное влияние оказывает общая эпидемическая ситуация по ТБ, сопровождаемая широким распространением множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) *Mycobacterium tuberculosis*, требующей как значительных усилий для диагностики, так и корректных схем лечения.

В Иркутской области был проведён ряд исследований по молекулярному генотипированию возбудителя ТБ с выявлением значимых связей лекарственной устойчивости и эпидемически успешных штаммов B0/W148 генотипа Beijing [5, 6]. Однако ранее не сообщалось о штаммах Beijing Central Asian Outbreak (CAO), в большинстве случаев, несущих широкий спектр лекарственной устойчивости [7], хотя их появление отмечено в других сибирских регионах [8]. В данной работе мы описываем динамику структуры генотипов *M. tuberculosis* современной выборки по сравнению ретроспективной коллекцией с учётом выявления в них штаммов Beijing CAO.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить изменения генотипической структуры штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих в Иркутской области за десятилетний период.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинические изоляты и тестирование на лекарственную чувствительность

Всего было исследовано 732 клинических изолята *M. tuberculosis*, выделенных от больных ТБ из Иркутской области, в 2021–2022 гг. ($n = 196$) и 2011–2015 гг. ($n = 536$). Изоляты были получены от 549 (69,6 %) мужчин и 223 женщин. Из них 186 (25,4 %) изолятов были от пациентов с ВИЧ-инфекцией и 546 – от ВИЧ-отрицательных больных ТБ (табл. 1). Критериями включения в коллекцию штаммов были деперсонализированные данные

о больных туберкулёзом: проживание в Иркутской области; лечение в противотуберкулёзных диспансерах; возраст старше 18 лет. Критерии исключения были следующими: возраст менее 18 лет, отсутствия бактериовыделения. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» в рамках выполнения темы государственного задания № 121022500179-0 (протокол № 2 от 18.02.2020).

Бактериальные изоляты были охарактеризованы стандартными бактериологическими и биохимическими методами [9], затем были подвергнуты тестированию на чувствительность к противотуберкулёжным препаратам (ПТП) в ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулёзная больница». Определение лекарственной чувствительности изолятов *M. tuberculosis* проводили методом абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна – Йенсена (в концентрациях для стрептомицина – 10 мкг/мл; для изониазида – 1 мкг/мл; для рифампицина – 40 мкг/мл; для этамбутола – 2 мкг/мл; для офлоксацина – 2 мкг/мл; для канамицина – 30 мкг/мл; для капреомицина – 30 мкг/мл; для протионамида – 30 мкг/мл) и/или модифицированным методом пропорций на жидкой питательной среде Мидделбура 7H9 с применением бактериологического анализатора Bactec MGIT 960 (Becton Dickinson, США) (в концентрациях для стрептомицина – 1 мкг/мл; для изониазида – 0,1 мкг/мл; для рифампицина – 1 мкг/мл; для этамбутола – 5 мкг/мл; для пиразинамида – 100 мкг/мл; для амикацина – 1 мкг/мл; для капреомицина – 2,5 мкг/мл; для протионамида – 2,5 мкг/мл; для левофлоксацина – 1,5 мкг/мл; для моксифлоксацина – 0,5 мкг/мл и 2 мкг/мл), согласно федеральным клиническим рекомендациям [9]. Ограничением исследования было отсутствие информации о лекарственной чувствительности штаммов к линезолиду и бедаквилину в связи со сбором коллекции до внедрения методики в рутинные исследования исследуемого региона.

Генотипирование и кластерная идентификация

Экстракцию ДНК *M. tuberculosis* и дифференциацию изолятов на группы Beijing и non-Beijing проводили согласно описанным ранее методам [6]. Штаммы Beijing исследовали на наличие специфических маркеров однонуклетидного полиморфизма (SNP, single nucleotide polymorphism) основных субтипов (B0/W148 и Central Asian Russian) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) [10]. Штаммы Beijing Central Asian Russian дополнительно протестированы в ПЦР-РВ на маркер CAO согласно ранее разработанной методике [11]. Вся коллекция штаммов *M. tuberculosis* была MIRU-VNTR-типирована по 24 локусам [5]. Классификацию MIRU-VNTR-профилей проводили по MLVA MtbC15-9 типам с использованием онлайн-базы данных MIRU-VNTRplus [12].

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили в MS Excel 14.0 (Microsoft Corp., США) и онлайн-калькуляторе GraphPad Prism 7 (GraphPad Software Inc., США).

Были использованы номинальные данные, которые описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Критерий χ^2 был использован для обнаружения статистически значимых различий между двумя группами. Скорректированные по поправке Йейтса значения χ^2 и p были рассчитаны с 95%-м доверительным интервалом. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика выборки и лекарственная устойчивость *M. tuberculosis*

Более половины изученных штаммов *M. tuberculosis* как современной (2021–2022 гг.), так и ретроспектив-

ной выборки (2011–2015 гг.) выделены от впервые выявленных больных (62,8 и 69,6 % соответственно) преимущественно инфильтративным, фиброзно-кавернозным и диссеминированным ТБ лёгких (табл. 1). В группе ВИЧ-инфицированных больных новые случаи ТБ составляли 63,4 % (118/186), в группе ВИЧ-негативных – 69,2 %; (378/546). Диссеминированный ТБ у ВИЧ-инфицированных встречался статистически значимо чаще (33,9 % – 63/186), чем у ВИЧ-отрицательных больных (11,0 % – 60/546; $p < 0,001$), а фиброзно-кавернозный ТБ (11,8 % против 23,3 % соответственно; $p < 0,001$), наоборот, имел более высокие показатели у ВИЧ-негативных, тем самым отражая характерные для коинфекции клинические проявления ТБ. По клиническим формам и распределению по возрасту и полу сравниваемые выборки не имели отличий. ВИЧ-инфицированных

ТАБЛИЦА 1
ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ
БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ

Характеристики	Общая выборка ($n = 732$), абс. (%)	2011–2015 гг. ($n = 536$), абс. (%)	2021–2022 гг. ($n = 196$), абс. (%)	$\chi^2; p$
Пол				
женский	224 (30,6)	144 (26,9)	49 (25,0)	$\chi^2 = 0,26$ $p = 0,608$
мужской	502 (69,4)	392 (73,1)	147 (75,0)	
ВИЧ-инфицированные	186 (24,5)	89 (16,6)	97 (49,5%)	$\chi^2 = 83,12$ $p < 0,001$
История лечения ТБ				
впервые выявленные случаи	496 (67,8)	373 (69,6)	123 (62,8)	$\chi^2 = 2,01$ $p = 0,162$
ранее леченные случаи	236 (32,2)	173 (30,4)	73 (37,2)	
Клинические формы ТБ				
Инфильтративный	378 (51,6)	273 (50,9)	105 (53,6)	$\chi^2 = 0,15$ $p = 0,708$
Фиброзно-кавернозный	149 (20,4)	117 (21,8)	32 (16,3)	$\chi^2 = 2,68$ $p = 0,100$
Диссеминированный	127 (17,3)	89 (16,6)	38 (19,4)	$\chi^2 = 0,06$ $p = 0,807$
Милиарный	8 (1,1)	4 (0,7)	4 (2,0)	$\chi^2 = 2,23$ $p = 0,134$
Очаговый	6 (0,8)	4 (0,7)	2 (1,0)	$\chi^2 = 0,13$ $p = 0,722$
Туберкулёмы	16 (2,2)	14 (2,6)	2 (1,0)	$\chi^2 = 1,04$ $p = 0,313$
Казеозная пневмония	4 (0,5)	2 (0,4)	2 (1,0)	$\chi^2 = 0,24$ $p = 0,634$
Генерализованный	13 (1,8)	6 (1,1)	7 (3,6)	$\chi^2 = 3,64$ $p = 0,064$
Внелёгочные формы	31 (4,2)	27 (5,0)	4 (2,0)	$\chi^2 = 2,48$ $p = 0,125$

TABLE 1
DEMOGRAPHIC AND CLINICAL DATA OF TB PATIENTS

больных с ТБ было статистически значимо больше в коллекции 2021–2022 гг., что отражает общую тенденцию повышения доли коинфицированных в заболеваемости ТБ на территориях с эпидемическим уровнем распространения ВИЧ-инфекции [1, 4, 13].

Результаты теста на лекарственную чувствительность выявили высокую распространённость клини-

ческих изолятов *M. tuberculosis* с лекарственной устойчивостью (75,5 % – 553/732) к ПТП (табл. 2). В выборке 2021–2022 гг. статистически значимо реже обнаруживались штаммы, сохранившие чувствительность ко всем ПТП (14,3 %), а треть от общего количества (33,2 % против 6,3 % соответственно) составили изоляты с преширокой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ),

ТАБЛИЦА 2
ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ, ГЕНОТИПЫ
И СУБТИПЫ ИЗОЛЯТОВ *M. TUBERCULOSIS*

TABLE 2
DRUG RESISTANCE, GENOTYPES AND SUBTYPES
OF *M. TUBERCULOSIS* ISOLATES

Характеристики	Общая выборка (<i>n</i> = 732), абс. (%)	2011–2015 гг. (<i>n</i> = 536), абс. (%)	2021–2022 гг. (<i>n</i> = 196), абс. (%)	χ^2 ; <i>p</i>
Лекарственная устойчивость изолятов <i>M. tuberculosis</i>				
Чувствительные	179 (24,5)	151 (28,2)	28 (14,3)	$\chi^2 = 14,89$ $p < 0,001$
Монорезистентные	63 (8,6)	50 (9,3)	13 (6,6)	$\chi^2 = 1,33$ $p = 0,253$
Полирезистентные	123 (16,8)	100 (12,7)	23 (11,7)	$\chi^2 = 4,92$ $p = 0,031$
МЛУ без пре-ШЛУ	268 (36,6)	201 (37,5)	67 (34,2)	$\chi^2 = 0,68$ $p = 0,408$
Пре-ШЛУ	99 (13,5)	34 (6,3)	65 (33,2)	$\chi^2 = 11,15$ $p < 0,001$
Генотипы, субтипы изолятов <i>M. tuberculosis</i>				
Beijing, общее	564 (77,0)	400 (74,6)	164 (83,7)	$\chi^2 = 4,92$ $p = 0,024$
Beijing B0/W148	241 (32,9)	165 (30,8)	76 (38,8)	$\chi^2 = 4,15$ $p = 0,042$
Beijing Central Asian Russian без CAO	214 (29,2)	167 (30,2)	47 (24,0)	$\chi^2 = 3,57$ $p = 0,059$
Beijing CAO	44 (6,0)	19 (3,5)	25 (12,8)	$\chi^2 = 21,55$ $p < 0,001$
Beijing, другие	65 (8,9)	49 (9,1)	16 (8,2)	$\chi^2 = 0,17$ $p = 0,687$
Non-Beijing, общее	168 (23,0)	136 (25,4)	32 (16,3)	$\chi^2 = 9,57$ $p < 0,001$
LAM	65 (8,9)	58 (10,8)	7 (3,6)	$\chi^2 = 8,45$ $p < 0,001$
L4-unclassified	39 (5,3)	30 (5,6)	9 (4,6)	$\chi^2 = 0,12$ $p = 0,723$
Ural	20 (2,7)	15 (2,8)	5 (2,6)	$\chi^2 = 0,03$ $p = 0,867$
Haarlem	15 (2,0)	9 (1,7)	6 (3,1)	$\chi^2 = 0,76$ $p = 0,383$
S	4 (0,5)	4 (0,7)	0	$\chi^2 = 0,42$ $p = 0,52$
Unknown	25 (3,4)	20 (3,7)	5 (2,6)	$\chi^2 = 0,31$ $p = 0,578$

определяемой как устойчивость к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам [14]. В целом это отразилось на статистически значимых отличиях в выборках первого и второго периодов по уровням устойчивости к основным антибиотикам первого ряда – рифампицину и изониазиду: 43,8 % (235/536) против 67,3 % (132/196) соответственно ($p < 0,001$). Суммарная доля штаммов с МЛУ и пре-ШЛУ была ожидаемо выше среди ранее леченных (64,4% – 152/236), чем среди впервые выявленных больных ТБ (43,3 % – 215/496; $p < 0,001$). У больных с коинфекцией ТБ/ВИЧ чаще выделяли штаммы с пре-ШЛУ (23,1 % – 43/186) по сравнению с ВИЧ-негативными (10,2 % – 56/500; $p < 0,001$), в группе ранее леченных ТБ/ВИЧ доля случаев с пре-ШЛУ достигла 37,4 % (37/97) в выборке 2021–2022 гг. (против 6,7 % (6/89) в 2011–2015 гг.) ($p < 0,01$).

Генетические семейства и субтипы

К наиболее известному и основному представителю Восточно-Азиатской филогенетической линии (Lineage 2) – генотипу Beijing – установлена принадлежность 564 (77,0 %) из 732 штаммов *M. tuberculosis*. В суммарной по периодам структуре штаммы Beijing ранее леченных случаев составили 80,9 % (191/236); это не отличало их от частоты обнаружения среди новых случаев ТБ – 75,2 % (373/496) ($p = 0,081$). Однако в выборке 2021–2022 гг. генотип Beijing присутствовал более часто (83,7 %), чем в коллекции 2011–2015 гг. (74,6 %) ($p < 0,001$). Наиболее многочисленными генетическими группами Beijing были Central Asian Russian (35,2 %) и B0/W148 (32,9 %), имеющие отличия в частотах обнаружения при подробном рассмотрении (табл. 2). Beijing B0/W148 статистически значимо чаще обнаруживался в выборке 2021–2022 гг. (38,8 % (76/196) против 30,8 % (165/536) соответственно; $p = 0,04$). Прослеживается накопление B0/W148 среди больных с ранее леченым ТБ в двух сравниваемых периодах, но в 2021–

2022 гг. доля этого субтипа достигла 52,1 % (38/73) общей выборки больных с историей предыдущего лечения (против 35,5 % (58/163) в выборке 2011–2015 гг.; $p < 0,001$). В группе Central Asian Russian доля подтипа CAO статистически значимо возросла с 3,5 % (19/536) в 2011–2015 гг. до 12,8 % (25/196) ($p < 0,01$) как среди впервые выявленных, так и среди ранее леченных больных ТБ. В современной выборке изоляты от ВИЧ-инфицированных несли Beijing CAO также часто (11,3 % – 11/97) как и от ВИЧ-негативных (14,1 % – 14/99; $p = 0,568$). Распределение других субтипов Beijing по ВИЧ-статусу и наличию истории лечения ТБ не имело отличий.

Разделение субтипов Beijing по профилям MIRU-VNTR (согласно номенклатуре MLVA MtbC15-9) [12, 15] и наличию кластеризации по ним свидетельствует о сохранении гетерогенности штаммов доминирующего генотипа среди больных популяции *M. tuberculosis* (табл. 3). Доля кластеризуемых по 24 локусам MIRU-VNTR-вариантов Beijing B0/W148 и Beijing Central Asian Russian не имела статистически значимых отличий по периодам ($p = 0,94$) и определялась в большинстве случаев двумя профилями – 100-32 и 94-32 – соответственно субтипам. У штаммов Beijing CAO выявлено семь профилей MIRU-VNTR; доминирующим являлся 94-32 (10/19 и 12/25 в сравниваемых выборках соответственно). Остальные были единичными случаями в коллекции 2011–2015 гг. с профилями 94-15, 99-32, 1065-32, 11427-32, 9124-32 и 9358-32. Отличием выборки 2021–2022 гг. было обнаружение пяти штаммов Beijing CAO с профилем 99-32. Важно отметить, что в состав кластеров MIRU-VNTR 99-32 и 1076-32 входили штаммы, относящиеся к разным субтипам Beijing (B0/W148, Central Asian Russian в том числе CAO и другие), что ограничило информативность MIRU-VNTR-паттернов для их идентификации.

Отличные от генотипа Beijing (non-Beijing) 168 изолятов принадлежали в основном к Евро-Американской линии (Lineage 4). Она представлена пятью ге-

ТАБЛИЦА 3
MIRU-VNTR-КЛАСТЕРЫ ШТАММОВ *M. TUBERCULOSIS*
В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Генотип, субтип	MLVA MtbC 15-9 ^a	2011–2015 гг., абс. (%) ^b	2021–2022 гг., абс. (%) ^b
Beijing B0/W148		134 (81,2)	59 (77,6)
	100-32	106 (64,2)	46 (60,6)
	1075-32	10 (6,1)	–
	99-32	7 (4,2)	3 (4,0)
	6827-32	5 (3,0)	2 (2,6)
	1076-32	2 (1,2)	2 (2,6)
	4737-32	2 (1,2)	2 (2,6)
	10526-32	2 (1,2)	–
	3872-32	–	2 (2,6)
	1072-32	–	2 (2,6)

TABLE 3
MIRU-VNTR CLUSTERS OF *M. TUBERCULOSIS*
IN THE IRKUTSK REGION

ТАБЛИЦА 3 (продолжение)

TABLE 3 (continued)

Beijing Central Asian Russian без CAO		134 (80,2)	38 (80,7)
	94-32	87 (52,1)	27 (57,4)
	99-32	12 (7,2)	5 (10,4)
	1065-32	5 (3,0)	2 (4,3)
	9356-32	7 (4,2)	–
	7308-32	4 (2,3)	–
	94-15	3 (1,8)	2 (4,3)
	407-32	3 (1,8)	–
	9125-32	3 (1,8)	–
	783-32	3 (1,8)	–
	9357-32	3 (1,8)	–
	9376-32	3 (1,8)	–
	97-32	3 (1,8)	–
	99-15	3 (1,8)	2 (4,3)
Beijing CAO		10 (52,6)	17 (68,0)
	94-32	10 (52,6)	12 (48,0)
	99-32	–	5 (20,0)
Beijing, другие		19 (38,8)	6 (12,3)
	1068-32	6 (12,2)	–
	1076-32	5 (10,2)	2 (4,1)
	10-48-32	2 (4,1)	–
	14717-15	2 (4,1)	–
	22558-32	2 (4,1)	–
	3828-32	2 (4,1)	–
	100-493	–	2 (4,1)
	1048-25	–	2 (4,1)
LAM		12 (40,0)	2 (22,2)
	121-52	3 (10,0)	–
	10411-659	3 (10,0)	–
	843-52	2 (6,6)	–
	7958-51	2 (6,6)	–
	19432-52	2 (6,6)	–
L4-unclassified		3 (10,0)	–
	6357-15	3 (10,0)	–
Haarlem		2 (22,2)	–
	335-116	2 (22,2)	–
Unknown		2 (10,0)	–
	ранее не идентифицированные профили	2 (10,0)	–

Примечания. ^a – MIRU-VNTR-профили приведены согласно номенклатуре MLVA MtbC15-9 [12, 15]; ^b – рассчитан % от общего количества изолятов генотипа/субтипа.

нетическими семействами (143 штамма): LAM (8,9 %), Ural (2,7 %), Haarlem (2,0 %), S (0,5 %), L4-unclassified (5,3 %), – определёнными по 44 паттернам MIRU-VNTR. 25 изолятов не были классифицированы по MIRU-VNTR (Unknown), Наиболее сгруппированными из них были LAM (40,0 и 22,2 % штаммов с идентичными профилями в первом и втором периодах соответственно). При этом в 2011–2015 гг. LAM встречался чаще, чем в современной выборке (10,8 % против 3,6 %; $p < 0,01$). Это не было связано ни с частотой идентичных профилей в сравниваемых периодах ($p = 0,636$), ни с частотами среди больных с разным ВИЧ-статусом ($p = 0,94$), ни с историей предыдущего лечения. Для генотипов Ural и S MIRU-VNTR-кластера не выявлены (табл. 2, 3). Кроме того, доли генотипов Ural, Haarlem, S и L4-unclassified не имели отличий в сравниваемых периодах.

Лекарственная устойчивость и генотипы

В современной выборке лекарственно устойчивые к рифампицину и изониазиду штаммы Beijing составили 72,6 % (119/164), что было значительно больше, чем среди non-Beijing – 40,6 % (13/32) ($p < 0,001$) (рис. 1). Ассоциация МЛУ и пре-ШЛУ (суммарная) со штаммами Beijing среди ранее леченных случаев (87,7 % – 57/65) была более выражена, чем среди новых случаев ТБ (54,9 % – 62/99; $p < 0,001$). В выборке 2011–2015 гг. те же связи со штаммами Beijing прослеживались на более низком уровне МЛУ и пре-ШЛУ как в общем соотношении Beijing/non-Beijing (48,0 % (192/400) против 30,9 % (42/136) соответственно; $p < 0,001$), так и в соотношении Beijing ранее леченных/новых случаев ТБ (58,7 % (74/126) против 43,1 % (118/274) соответственно; $p < 0,001$). В группе non-Beijing статистически значимого роста доли МЛУ и пре-

ШЛУ не обнаружено (30,9 % (42/136) против 40,6 % (13/32) соответственно по периодам; $p = 0,296$).

Общее увеличение уровней МЛУ и пре-ШЛУ в современной коллекции штаммов против выборки 2011–2015 гг. наиболее отчетливо проявилось среди двух субтипов Beijing и генотипа LAM, но достигло статистически значимых отличий только среди B0/W148 (93,4 % (71/76) против 66,1 % (109/165) соответственно; $p < 0,001$). Для второго по частоте МЛУ и пре-ШЛУ Beijing CAO значения этого показателя достигли 80,0 % (20/25) по сравнению с предыдущим периодом – 63,3 % (12/19) ($p = 0,360$). Остальные Central Asian Russian изоляты имели МЛУ и пре-ШЛУ в динамике от 31,1 % (52/167) до 44,7 % (21/47) ($p = 0,084$). Штаммы Beijing других субтипов также имели высокие уровни МЛУ и пре-ШЛУ (66,7 % – 10/15), в том числе два изолята ранней древней сублинии (рис. 1). Существенных отличий в частоте МЛУ среди non-Beijing генотипов не было выявлено из-за небольшого количества изолятов.

Таким образом, исследование современной выборки штаммов *M. tuberculosis* из Иркутской области показывает, что в общей структуре генотипов продолжает доминировать генотип Beijing (83,7 %), который представлен в основном двумя наиболее распространенными в России субтипами [5, 6, 16–19]. При этом сохраняется стабильное присутствие субтипа Central Asian Russian (35,2 %) и наблюдается выраженный рост доли B0/W148 (38,8 %) за счёт его накопления среди пациентов, имевших более одного эпизода лечения (52,1 %). Изменение доли Beijing B0/W148 прослеживается как среди ВИЧ-негативных больных ТБ, так и среди ВИЧ-инфицированных. Статистически значимое увеличение

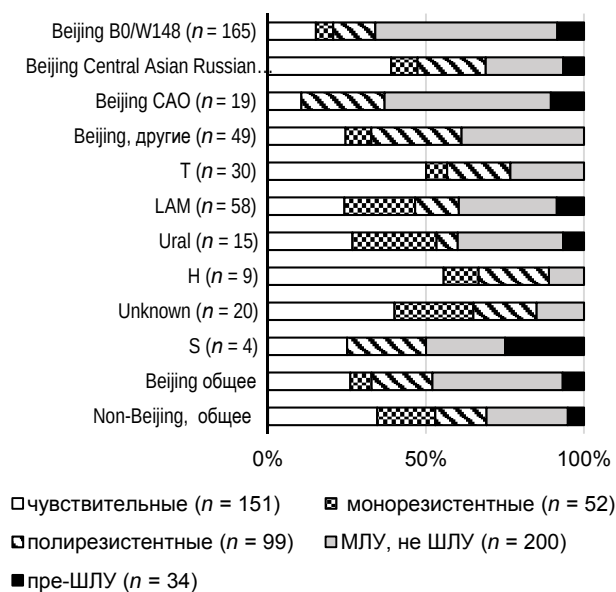


РИС. 1.

Лекарственная устойчивость изолятов *M. tuberculosis* в Иркутской области (%) в 2011–2015 гг. (а) и 2021–2022 гг. (б)

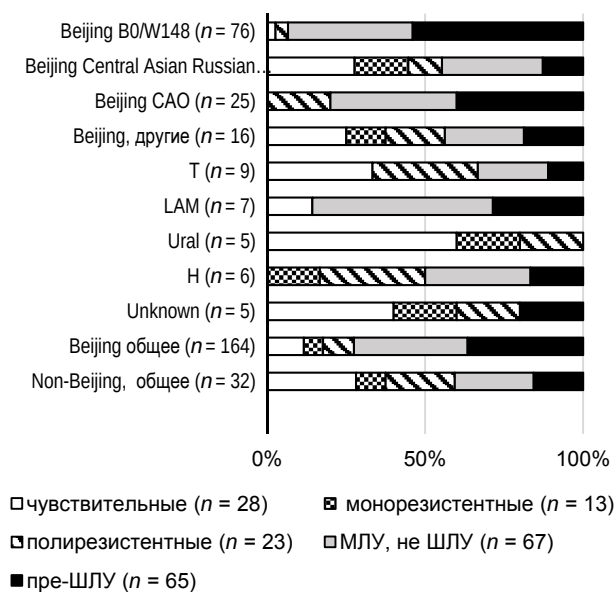


FIG. 1.

Drug resistance of *M. tuberculosis* isolates in the Irkutsk region (%) in 2011–2015 (а) and 2021–2022 (б)

доли Beijing B0/W148 в современный период отражает основные свойства этого эпидемического субтипа: наличие первичной МЛУ, снижающей как частоту излечения новых случаев ТБ, так и приверженность к длительной терапии МЛУ ТБ при повторных курсах.

Второй отличительной особенностью современной выборки стало трёхкратное увеличение доли штаммов Beijing Central Asian Outbreak (с 3,5 до 12,8 % выборки), равномерно распределённых в анализируемых группах больных. По данным настоящего исследования, частота МЛУ + пре-ШЛУ среди этих штаммов (80,0 %) уступала только таковой для Beijing B0/W148 (93,4 %). По сравнению с другими регионами России этот субтип в Иркутской области показал исключительно высокое присутствие. С момента выделения штаммов Beijing CAO в самостоятельный субтип [7] он обнаруживается как обязательный элемент генотипической структуры и в европейской, и в азиатской частях страны, составляя от 1,3 % до 9,8 % общего числа изученных коллекций [7, 8, 16, 17, 20]. Предполагаемым местом и временем возникновения Beijing CAO в Центральной Азии считается Узбекистан около 50–60 лет назад [7]. В текущее время наблюдается его успешная экспансия в Казахстане (значительный рост с 16,5 % в 2010–2015 гг. до 51,7 % в 2022 г. [21–23]). Можно предполагать, что основной путь заноса этого генотипа в Россию связан с трудовыми мигрантами из Центральной Азии [24, 25]. Для Иркутской области, в которой регулярный приток сезонных работников из Центральной Азии наблюдается в течение последних тридцати лет, этот путь появления ТБ, вызванного Beijing CAO, представляется наиболее очевидным.

Факт обнаружения в настоящем исследовании 44 случаев ТБ, вызванного Beijing CAO, среди постоянного населения Иркутской области указывает на возможное существование условий эндемичной циркуляции этих штаммов на анализируемой территории. Информация для оценки связи между случаями была недоступна, однако география проживания больных ТБ, инфицированных штаммами Beijing CAO, в периоды 2011–2015 гг. и 2021–2022 гг. предполагает, что эпидемиологическая цепь передачи между этими случаями ТБ отсутствует. Места проживания больных ТБ охватывали как крупные городские поселения вблизи областного центра, так и сельские и промышленные районы Иркутской области. Отсутствие отличий у больных ТБ с разным ВИЧ-статусом и среди новых/ранее леченных случаев по частотам Beijing CAO также может быть доводом в пользу закрепления нового субтипа Beijing на изучаемой территории. Однако для подтверждения выдвигаемой гипотезы о существовании эндемичных очагов инфекции возбудителя ТБ Beijing CAO в Иркутской области требуется их дальнейшее изучение с использованием полногеномных данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Иркутской области выявлены неблагоприятные тенденции значительного распространения МЛУ и пре-ШЛУ штаммов *M. tuberculosis* генотипа Beijing.

За десятилетний период в структуре Beijing возросла доля штаммов не только наиболее успешного субтипа B0/W148, но и ранее редко встречаемого в Сибири субтипа CAO. При этом данные субтипы Beijing характеризуются высоким уровнем МЛУ и пре-ШЛУ возбудителя туберкулёза и активным распространением во всех группах больных ТБ. Нами выдвигается гипотеза о появлении новых эндемичных очагов инфекции возбудителя ТБ Beijing CAO в Иркутской области. Планируются дальнейшие исследования с использованием полногеномных данных для подтверждения этих предположений.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания № 121022500179-0.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шугаева С.Н., Савилов Е.Д., Кошкина О.Г., Чemezova Н.Н. Коинфекция ВИЧ/туберкулёз на территории высокого риска распространения обеих инфекций. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021; 1(83): 56–58. [Shugayeva SN, Savilov ED, Koshkina OG, Chemezova NN. Coinfection of HIV/tuberculosis in the territory of high risk of spread of both infections. *Pacific Medical Journal*. 2021; (1): 56–58. (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-56-58
2. Статистические данные о заболеваемости и смертности от туберкулёза за 2023 год в Иркутской области. 2024. [Statistical data on tuberculosis incidence and mortality for 2023 in the Irkutsk region. 2024. (In Russ.)]. URL: <https://iopd.ru/smi/pokazateli-2023-goda> [дата доступа: 03.05.2024].
3. Пашкевич В.А. Эпидемиология ВИЧ-инфекции на территории Иркутской области. 2024. [Pashkevich VA. Epidemiology of HIV infection in the Irkutsk region. 2024]. URL: <https://aids38.ru/wp-content/uploads/2024/04/Эпидемиология-ВИЧ-инфекции-на-территории-ИО.pdf> [дата доступа: 03.05.2024].
4. Филинчук О.В., Аллилуев А.С., Амичба Д.Э., Голубчиков П.Н., Попело Ю.С., Добкина М.Н. ВИЧ-инфекция и туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью: частота сочетания, эффективность лечения. *Туберкулез и болезни легких*. 2021; 99(2): 45–51. [Filinyuk OV, Alliluev AS, Amichba DE, Golubchikov PN, Popelo YuS, Dobkina MN. HIV infection and multiple drug resistant tuberculosis: The frequency of co-infection and treatment efficacy. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021; 99(2): 45–51. (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-2-45-51
5. Жданова С.Н., Огарков О.Б., Синьков В.В., Хромова П.А., Орлова Е.А., Кощеев М.Е., и др. Эпидемиологическое обоснование распространения основных клонов генотипа Beijing *Mycobacterium tuberculosis* в Иркутской области. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017; 94(6): 88–94. [Zhdanova SN, Ogarkov OB, Sinkov VV, Khromova PA, Orlova EA, Koscheev ME, et al. Epidemiological study of main clones distribution genotype Beijing of *Mycobacterium tuberculosis* within Irkutsk region. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*.

2017; 94(6): 88-94. (In Russ.)). doi: 10.36233/0372-9311-2017-6-88-94

6. Жданова С.Н., Бадлеева М.В., Хромова П.А., Огарков О.Б., Орлова Е.А. Молекулярная эпидемиология туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью в Монголии и Восточной Сибири: два независимых процесса распространения доминирующих штаммов. *Инфекция и иммунитет*. 2021; 11(2): 337-348. [Zhdanova SN, Badleeva MV, Khromova PA, Ogarkov OB, Orlova EA. Molecular epidemiology of multidrug resistant tuberculosis in Mongolia and Eastern Siberia: Two independent dissemination processes for dominant strains. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021; 11(2): 337-348. (In Russ.)].

7. Merker M, Barbier M, Cox H, Rasigade JP, Feuerriegel S, Kohl TA, et al. Compensatory evolution drives multidrug-resistant tuberculosis in Central Asia. *Elife*. 2018; 7: e38200. doi: 10.7554/eLife.38200

8. Shitikov E, Vyazovaya A, Malakhova M, Guliaev A, Bespyatykh J, Proshina E, et al. Simple assay for detection of the Central Asia outbreak clade of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype. *J Clin Microbiol*. 2019; 57(7): e00215-e002119. doi: 10.1128/JCM.00215-19

9. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулёза. 2014. [Federal clinical recommendations for the organization and implementation of microbiological and molecular genetic diagnostics of tuberculosis. 2014]. URL: https://edu.nmrc.ru/library/clinical_recommendations/# [дата доступа: 03.05.2024].

10. Жданова С.Н., Огарков О.Б., Савилов Е.Д., Кондратов И.Г. Применение молекулярно-генетических инструментов для оценки трансграничной передачи туберкулёза в Иркутской области. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2022; 2(21): 59-65. [Zhdanova SN, Ogarkov OB, Savilov ED, Kondratov IG. Application of new molecular genetic strategies for transborder transmission analysis of tuberculosis in Irkutsk region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022; 21(2): 59-65. (In Russ.)]. doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-2-59-65

11. Хромова П.А., Огарков О.Б., Жданова С.Н., Синьков В.В., Моисеева Е.Я., Цыренова Т.А., и др. Выявление высокотрансмиссивных генотипов возбудителя в клиническом материале для прогноза неблагоприятного течения туберкулёза. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62(10): 622-627. [Khromova PA, Ogarkov OB, Zhdanova SN, Sinkov VV, Moiseeva EY, Tzyrenova TA, et al. The detection of highly-transmissible genotypes of agent in clinical samples for prognosis of unfavorable course of tuberculosis. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2017; 62(10): 622-627. (In Russ.)]. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-10-622-627

12. MIRU-VNTRplus web application. URL: <https://www.miru-vntrplus.org/MIRU/index.faces> [date of access: 03.05.2024].

13. Цыбикова Э.Б. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России в период до и во время пандемии COVID-19. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2022; 14(4): 29-35. [Tsybikova EB. Tuberculosis combined with HIV infection in Russia in the period before – and during the COVID-19 pandemic. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2022; 14(4): 29-35. (In Russ.)]. doi: 10.22328/2077-9828-2022-14-4-29-35

14. Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации. 2022. [Tuberculosis in adults: Clinical guidelines. 2022. (In Russ.)]. URL: <https://edu.nmrc.ru/wp-content/uploads/2023/07/%D0%9A%D0%A016.pdf> [дата доступа: 24.03.2024].

edu.nmrc.ru/wp-content/uploads/2023/07/%D0%9A%D0%A016.pdf [дата доступа: 24.03.2024].

15. Allix-Béguec C, Harmsen D, Weniger T, Supply P, Niemann S. Evaluation and strategy for use of MIRU-VNTRplus, a multifunctional database for online analysis of genotyping data and phylogenetic identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *J Clin Microbiol*. 2008; 46: 8. doi: 10.1128/jcm.00540-08

16. Vyazovaya A, Gerasimova A, Mudarisova R, Terenteva D, Solovieva N, Zhuravlev V, et al. Genetic diversity and primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains in Northwestern Russia. *Microorganisms*. 2023; 11(2): 255. doi: 10.3390/microorganisms11020255

17. Shitikov E, Kolchenko S, Mokrousov I, Bespyatykh J, Ischenko D, Ilina E, et al. Evolutionary pathway analysis and unified classification of East Asian lineage of *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 9227. doi: 10.1038/s41598-017-10018-5

18. Умпелева Т.В., Белоусова К.В., Голубева Л.А., Морозова И.М., Еремеева Н.И., Вахрушева Д.В. Генетический полиморфизм возбудителя туберкулёза на территории города с ограниченной миграцией населения и высоким уровнем заболеваемости ВИЧ инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; 97(3): 40-45. [Umpeleva TV, Belousova KV, Golubeva LA, Morozova IM, Eremeeva NI, Vakhrusheva DV. Genetic polymorphism of tuberculosis mycobacteria in the city with limited population migration and high incidence of HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019; 97(3): 40-45. (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-3-40-45

19. Mokrousov I, Vyazovaya A, Pasechnik O, Gerasimova A, Dymova M, Chernyaeva E, et al. Early ancient sublineages of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: Unexpected clues from phylogenomics of the pathogen and human history. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 25(8): 1039.e1-1039.e6. doi: 10.1016/j.cmi.2018.11.024

20. Вязовая А.А., Лебедева И.А., Ушакова Н.Б., Павлов В.В., Герасимова А.А., Соловьева Н.С., и др. Молекулярно-генетический анализ популяции *Mycobacterium tuberculosis* в Вологодской области – регионе с низкой заболеваемостью туберкулёзом. *Инфекция и иммунитет*. 2021; 11(3): 497-505. [Vyazovaya AA, Lebedeva IA, Ushakova NB, Pavlov VV, Gerasimova AA, Solovieva NS, et al. Molecular and genetic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* population in the Vologda region with low tuberculosis incidence. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021; 11(3): 497-505. (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-MAG-1545

21. Klotee BJ, Kacimi S, Costa-Conceição E, Gomes HM, Barcellos RB, Panaiotov S, et al. Genomic characterization of MDR/XDR-TB in Kazakhstan by a combination of high-throughput methods predominantly shows the ongoing transmission of L2/Beijing 94-32 central Asian/Russian clusters. *BMC Infect Dis*. 2019; 19(1): 553. doi: 10.1186/s12879-019-4201-2

22. Auganova D, Atavliyeva S, Amirgazin A, Akisheva A, Tsepke A, Tarlykov P. Genomic characterization of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* L2/Beijing isolates from Astana, Kazakhstan. *Antibiotics (Basel)*. 2023; 12(10): 1523. doi: 10.3390/antibiotics12101523

23. Akhmetova A, Bismilda V, Chingissova L, Filipenko M, Akilzhanova A, Kozhamkulov U. Prevalence of Beijing Central Asian/Russian Cluster 94-32 among multidrug-resistant *M. tu-*

berculosis in Kazakhstan. *Antibiotics*. 2024; 13: 9. doi: 10.3390/antibiotics13010009

24. Рязанцев С.В. Трудовая миграция в Россию: мифы и контраргументы. *Вестник РУДН. Серия: Экономика*. 2018; 4: 718-729. [Ryazantsev SV. Labour migration to Russia: Myths and counterarguments. *RUDN Journal of Economics*. 2018; 4: 718-729. (In Russ.)]. doi: 10.22363/2313-2329-2018-26-4-718-729

25. Цыбикова Э.Б., Гадирова М.Э., Мидоренко Д.А. Заболеваемость туберкулёзом среди трудовых мигрантов в России. *Туберкулез и болезни легких*. 2021; 99(11): 35-41. [Tsybikova EB, Gadirova ME, Midorenko DA. Tuberculosis incidence among migrant workers in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021; 99(11): 35-41. (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-11-35-41

Сведения об авторах

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

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

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

Information about the authors

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

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

Oleg B. Ogarkov – Dr. Sc. (Med.), Director 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>

ПОПУЛЯЦИОННАЯ СТРУКТУРА СУБТИПА B0/W148 MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS: ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ОСОБЕННОСТИ ГЕНОТИПИЧЕСКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

Синьков В.В.,
Огарков О.Б.

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

Автор, ответственный за переписку:
Синьков Вячеслав Владимирович,
e-mail: vsinkov@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Субтип B0/W148 принадлежит к филогенетической линии L2 *Mycobacterium tuberculosis* и наиболее часто встречается в странах бывшего Советского Союза. Для эффективного эпидемиологического контроля необходимы тест-системы, способные выявлять генетические варианты возбудителя. Изучение генетического разнообразия штаммов B0/W148 и поиск молекулярных маркеров, пригодных для их генотипирования, являются ключевыми этапами в разработке таких диагностических инструментов.

Цель исследования. Изучение филогенетического разнообразия субтипа B0/W148, циркулирующего на территории Российской Федерации и сопредельных стран, для выявления уникальных клад и поиска специфических молекулярных маркеров, пригодных для их точной идентификации.

Материалы и методы. В исследовании были использованы образцы ДНК штаммов B0/W148 ($n = 34$), изолированных в различных регионах РФ, а также геномные данные, полученные из SRA NCBI (Sequence Read Archive of the National Center for Biotechnology Information) ($n = 419$). Для анализа генетического разнообразия и выявления молекулярных маркеров использовались методы филогенетического анализа и анализа главных компонент (PCA, principal component analysis) полногеномных данных (WGS, whole genome sequencing). Была проведена эволюционная реконструкция возраста выявленных клад.

Результаты. Анализ геномов B0/W148 ($n = 453$) обнаружил, что они подразделяются на три филогенетические клады: В – базальную (Basal), М – малую (Minor) и Р – основную (Principal). Было установлено, что специфические мутации в кладах М и Р позволяют выполнять их дифференциальную диагностику. Для клады М уникальной является мутация 4137219T>G, а для клады Р – мутация 2241091C>T. Среди штаммов, относящихся к кладе В, характерных мутаций обнаружено не было. Кроме этого, для клад были выявлены уникальные профили мутаций в генах, отвечающих за лекарственную устойчивость.

Заключение. Исследование показало, что штаммы B0/W148 представляют собой генетически гетерогенную популяцию, разделённую на клады В, М и Р. Клады М и Р имеют уникальные мутации, позволяющие проводить их идентификацию. Также было установлено, что все клады характеризуются наличием специфических профилей мутаций в генах лекарственной устойчивости.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, геном *Beijing*, B0/W148, WGS, лекарственная устойчивость

Статья поступила: 11.07.2024
Статья принята: 22.08.2024
Статья опубликована: 25.09.2024

Для цитирования: Синьков В.В., Огарков О.Б. Популяционная структура субтипа B0/W148 *Mycobacterium tuberculosis*: филогенетический анализ и особенности генотипической лекарственной устойчивости. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 248-259. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.27

POPULATION STRUCTURE OF THE B0/W148 MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS SUBTYPE: PHYLOGENETIC ANALYSIS AND CHARACTERISTICS OF GENOTYPIC DRUG RESISTANCE

Sinkov V.V.,
Ogarkov O.B.

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

Corresponding author:
Viacheslav V. Sinkov,
e-mail: vsinkov@yandex.ru

ABSTRACT

Background. The B0/W148 subtype belongs to the L2 phylogenetic lineage of *Mycobacterium tuberculosis* and is most common in the former Soviet Union. Test systems capable of detecting genetic variants of the pathogen are needed for effective epidemiological surveillance. Studying the genetic diversity of B0/W148 strains and finding molecular markers suitable for their genotyping are key steps in the development of such diagnostic tools.

The aim of the work. To study the phylogenetic diversity of the B0/W148 subtype circulating in the territory of the Russian Federation and neighboring countries in order to identify unique clades and search for specific molecular markers suitable for their precise identification.

Materials and methods. The study used DNA samples of B0/W148 strains ($n = 34$) isolated in different regions of the Russian Federation, as well as genomic data obtained from the SRA NCBI (Sequence Read Archive of the National Center for Biotechnology Information) ($n = 419$). Phylogenetic analysis and principal component analysis (PCA) of whole genome sequencing (WGS) data were used to analyze genetic diversity and to identify molecular markers. An evolutionary reconstruction of the age of the identified clades was carried out.

Results. The analysis of the B0/W148 genomes ($n = 453$) revealed that they are divided into three phylogenetic clades: B – basal, M – minor and P – principal. It was found that specific mutations in the M and P clades allow for their differential diagnosis. The 4137219T>G mutation is unique for the M clade, and the 2241091C>T mutation is unique for the P clade. No characteristic mutations were found among the strains of B clade. In addition, unique mutation profiles in the genes responsible for drug resistance were identified for the clades.

Conclusion. The study showed that B0/W148 strains represent a genetically heterogeneous population divided into B, M and P clades. M and P Clades have unique mutations that allow for their identification. It was also found that all clades are characterized by the presence of specific mutation profiles in drug resistance genes.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, Beijing genotype, B0/W148, WGS, drug resistance

Received: 11.07.2024
Accepted: 22.08.2024
Published: 25.09.2024

For citation: Sinkov V.V., Ogarkov O.B. Population structure of the B0/W148 *Mycobacterium tuberculosis* subtype: Phylogenetic analysis and characteristics of genotypic drug resistance. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 248-259. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.27

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулёз (ТБ) по-прежнему остаётся одной из ключевых проблем общественного здравоохранения. В 2022 г. он занял второе место в списке причин смерти от инфекционных болезней в мире после COVID-19. Он также является ведущей причиной смертности среди людей, живущих с ВИЧ, и одной из основных причин смертности, связанной с антимикробной резистентностью. В 2022 г. туберкулёз стал причиной 1,3 млн смертей в мире, включая 167 000 человек с ВИЧ. Показатель заболеваемости туберкулёзом в мире (число новых случаев на 100 000 населения в год) вырос на 3,9 % с 2020 по 2022 г., что замедлило снижение этого показателя, который стабильно снижался на протяжении почти двух десятилетий примерно на 2 % в год [1].

В Российской Федерации, согласно официальной статистике, в 2022 г. заболеваемость туберкулёзом составила 31,1 случая на 100 тысяч населения [1]. Снижение смертности на 10 % и числа новых случаев на 6 % в последние годы позволило России покинуть список стран с высоким бременем туберкулёза. Однако наша страна по-прежнему остаётся в лидерах по распространению лекарственно-устойчивых (ЛУ) штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), где их доля достигает 70 %. Кроме этого, последние опубликованные статистические данные указывают на рост показателей смертности от туберкулёза на 5,6 % в мире, что связывают с пандемией SARS-CoV-2, на борьбу с которой были брошены существенные ресурсы системы здравоохранения [1].

Анализ показателей заболеваемости туберкулёзом в Сибирском федеральном округе и в Иркутской области за период с 2005 по 2019 г. демонстрирует существенное снижение показателей интенсивности эпидемического процесса [2], однако, несмотря на положительную динамику, ситуация по-прежнему остаётся сложной [3].

Туберкулёз в человеческой популяции формирует локальные эпидемические очаги, в которых возбудитель накапливается и с когортой восприимчивых к инфекции групп населения распространяется дальше. Анализ спектра генетического разнообразия штаммов МБТ, выделяемых от больных на исследуемых территориях, демонстрирует относительно схожий профиль возбудителей. Это в первую очередь связано с внутренней миграцией населения, обусловленной такими факторами, как политика, здравоохранение и культурные особенности территории. Однако набор генетических семейств возбудителя может существенно разниться между географически близкими, но разделёнными границами территориями [4].

Глобализация и развитие пассажирских транспортных сетей увеличивают риски экспансии «агрессивных» вариантов МБТ как внутри отдельных стран, так и в общемировом масштабе. Миграционные потоки являются основным фактором распространения новых вариантов МБТ между странами [5], их увеличение неизбежно ускоряет процесс экспансии генетических семейств из одного региона в другой. Следовательно, анализ генетического разнообразия представителей МБТ на от-

дельно взятых территориях является важным критерием оценки с точки зрения эпидемиологического мониторинга. Изменения генетического ландшафта популяции возбудителя могут служить маркером накопления более агрессивных генотипов, что, безусловно, является плохим прогностическим признаком.

На территории стран бывшего Советского Союза доминирующим генетическим семейством МБТ является генотип Beijing. Предполагается, что он был завезён в Советский Союз в 1920–1930-х гг. с миграцией людей из Маньчжурии и затем распространился в пенитенциарной системе. Эпидемические свойства этого штамма в сочетании с неблагоприятными условиями содержания заключённых способствовали его быстрому распространению сначала в тюрьмах и исправительных учреждениях, а затем и по всей территории Советского Союза [6–8].

Российский «успешный» клон B0/W148, относящийся к филогенетической линии L2 [9], также известный как Восточно-Европейский кластер 2 или CC2, является важным элементом распространения лекарственно-устойчивого туберкулёза в Российской Федерации и странах бывшего СССР [10–13]. Известно, что данное семейство способно формировать более вирулентные фенотипы и приобретать мутации, повышающие его патогенные свойства [14, 15]. Эти штаммы также обладают высокой способностью к выживанию в макрофагах, повышенной трансмиссивностью и склонны чаще вызывать заболевание после первичного инфицирования [16–19]. Его геном характеризуется масштабными структурными перестройками, а синтез ферментов, ответственных за биосинтез длинноцепочечных жирных кислот, усиливает способность к выживанию в макрофагах [20, 21].

По данным исследователей, вероятный общий предок B0/W148 возник в период с 1950 по 1963 г. [12, 19]. Эти данные согласуются с ранее выдвинутой гипотезой [8], согласно которой массовое освобождение сотен тысяч заключённых из пенитенциарной системы в период «оттепели» конца 1950-х гг. могло послужить началом широкого распространения генотипа Beijing, в том числе и его эндемичного для Советского Союза варианта B0/W148, среди гражданского населения. Следует отметить, что субтип B0/W148 до сих пор остаётся недостаточно изученным с точки зрения филогенетического разнообразия. Более того, его часто рассматривают не как самостоятельный вариант, а как часть более широкой эпидемической вспышки генотипа Beijing [19].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение филогенетического разнообразия субтипа B0/W148, циркулирующего на территории Российской Федерации и сопредельных стран, для выявления уникальных клад и поиска специфических молекулярных маркеров, пригодных для их точной идентификации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании были использованы культуры субтипа B0/W148 *Mycobacterium tuberculosis* ($n = 34$), полученные от больных туберкулёзом лёгких с территорий Иркутской области ($n = 5$), Республики Саха (Якутия) ($n = 6$), Республики Бурятия ($n = 3$), Забайкальского края ($n = 5$), Дальнего Востока ($n = 13$), Республики Тыва ($n = 2$). Геномная ДНК была выделена из замороженных бактериальных культур методом фенол-хлороформной экстракции.

Геномные библиотеки были приготовлены при помощи набора DNA Flex (Illumina, США). Полногеномное секвенирование образцов осуществлялось на секвенаторе NextSeq 550 (Illumina, США) с использованием набора реагентов v 2.5 и проточной ячейкой (high output) 300 циклов.

Кроме этого, были использованы 762 полных генома B0/W148 из онлайн-сервиса Short Read Archive (National Center for Biotechnology Information, США), являющиеся частью следующих биопроектов:

PRJEB2138, PRJEB24099, PRJEB6273, PRJEB7281, PRJEB9680, PRJNA229223, PRJNA229570, PRJNA229571, PRJNA229573, PRJNA229575, PRJNA229578, PRJNA229584, PRJNA229585, PRJNA229596, PRJNA229598, PRJNA229599, PRJNA229600, PRJNA229603, PRJNA229605, PRJNA229607, PRJNA229608, PRJNA229609, PRJNA229615, PRJNA229618, PRJNA229619, PRJNA229622, PRJNA229624, PRJNA229626, PRJNA229627, PRJNA229629, PRJNA229630, PRJNA229631, PRJNA229632, PRJNA229634, PRJNA229635, PRJNA229636, PRJNA229641, PRJNA229646, PRJNA229649, PRJNA229651, PRJNA229652, PRJNA229654, PRJNA229655, PRJNA229656, PRJNA229668, PRJNA229669, PRJNA229671, PRJNA229674, PRJNA229677, PRJNA229679, PRJNA229691, PRJNA229692, PRJNA229693, PRJNA229697, PRJNA229698, PRJNA229700, PRJNA229701, PRJNA229704, PRJNA229706, PRJNA229709, PRJNA229710, PRJNA229712, PRJNA229716, PRJNA229717, PRJNA229718, PRJNA229721, PRJNA229727, PRJNA237405, PRJNA240163.

В качестве аутгруппы при определении направления эволюционных изменений в исследуемой группе B0/W148 был использован геном семейства Beijing, относящийся к древнему варианту (Asian Ancestral 1), который был выделен от больного туберкулёзом в городе Омске (биопроект PRJNA489691).

Первичная обработка данных включала удаление коротких прочтений плохого качества ($Q < 20$) с удалением технических последовательностей с помощью программы CutAdapt [22]. Далее короткие прочтения были картированы на референсный геном NC_000962 при помощи Burrows – Wheeler Aligner [23]. Индексирование и сортировка последовательностей осуществлялись при помощи программ SAMtools [24].

Поскольку в работе использовались микобактериальные геномы, полученные из различных источников – для обеспечения сходимости результатов были осуществлены несколько этапов фильтрации и нормализации данных. В первую очередь была построена матрица позиций нуклеотидов со значениями минимального порога глубины прочтения (5 прочтений в обеих ориентациях), Phred-значения > 20 . Далее был расчи-

тан межквартильный интервал для значений глубины покрытия каждой позиции из матрицы с определением границ распределения. Геномы с глубиной прочтения, выходящей за допустимые пределы, были обозначены как выбросы и исключены из исследования.

Для исключения из анализа микст-вариантов с другими представителями семейства Beijing было выполнено определение специфичных для субтипа B0/W148 молекулярных маркеров: 497491G>A RD105, 4280708G>A RD207, 2825581T>G RD181, 1892017T>C mutT4, 146C>T mutT2, 1286766G>C Ogt12, 4086G>T B0/W148 [21], – наличие которых являлось обязательным критерием для включения образца в группу исследования.

Изучение лекарственной устойчивости проводилось в формате *in silico* на основе анализа мутаций в генах, ассоциированных с ЛУ [25]. Для обеспечения сходимости данных при сравнении профилей ЛУ геномы с плохим покрытием в генах и их промоторах были исключены из последующего анализа.

В классификации лекарственной устойчивости к противотуберкулёзным препаратам (ЛУ) использовались обновлённые критерии, предложенные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [1]:

- монорезистентная форма (Mono-DR) – ЛУ к одному противотуберкулёзному препарату;
- полирезистентная форма (Poly-DR) – ЛУ как минимум к двум противотуберкулёзным препаратам, но не к изониазиду и рифампицину;
- множественная ЛУ (МЛУ или MDR, multidrug resistance) – ЛУ к изониазиду и рифампицину, основным противотуберкулёзным препаратам первой линии;
- пре-широкая лекарственная устойчивость (пре-ШЛУ или PreXDR, pre-extensive drug resistance) – ЛУ к рифампицину и фторхинолонам;
- широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ или XDR, extensive drug resistance) – ЛУ к рифампицину, фторхинолону и бедаквилину или линезолиду.

Филогенетический анализ проводился на основе конкатенированной последовательности нуклеотидов из массива геномных данных B0/W148 ($n = 453$), отфильтрованных с помощью программы BedTools [26]. Из последовательности были исключены гены резистентности к противотуберкулёзным препаратам, их промоторы, а также гены с высокой изменчивостью (PP, PE, PPE).

Филогенетическое дерево было построено при помощи метода максимального правдоподобия. Надёжность топологии дерева была оценена на основе бутстрап-анализа с 1000 итераций. В качестве модели замены нуклеотидов была выбрана TVM (transversion substitution model), поскольку она имела наилучшие Akaike-значения, вычисленные при помощи IQ-TREE Model Finder. Скорость эволюции и топология деревьев были проанализированы с помощью модели замены общего времени восстановления (GTR, generalised time reversible) с гамма-распределённой скоростью замены на каждом сайте и четырьмя категориями скорости (G4) с использованием программы BEAST v. 2.7.4 [27].

Измерение вариации скорости и оценки времени расхождения осуществлялось с моделью строгих часов

(strict clock) и мутационной скоростью 0,5 SNP/геном/год. Для анализа филогенетического разнообразия штаммов B0/W148 была применена линейная skyline-модель с запусками в 200 млн шагов. Выборки отбирались каждые 1000 поколений, а образцы цепей Маркова – Монте-Карло (MCMC, Markov chain Monte Carlo) проверялись на сходимость и адекватную смешиваемость при помощи Tracer 1.7.1. Первые 10 % каждой цепи были отброшены как «разогрев». Для получения максимальной достоверности топологии филогенетических клад использовался Tree Annotator 2.6.7, а дерево визуализировалось с помощью пакета R-ggtree.

При помощи программы TempEst [28] осуществлялись анализ временного сигнала и оценка молекулярных часов, в результате которого были определены скорость накопления мутаций и время до вероятного общего предка (TMRCA, time to most recent common ancestor) в исследуемой популяции штаммов.

Анализ топологии распределения филогенетических ветвей на древе для обнаружения специфических молекулярных маркеров проводился с учётом мутаций, сходство которых не обусловлено наследованием от общего предка (гомоплазий). Для исключения таких мутаций использовалась программа Homoplasy Finder [29]. Наличие специфических SNP в геномах B0/W148 подтверждалось методом амплификации таргетных регионов ДНК случайно отобранных штаммов ($n = 8$) с использованием полимеразной цепной реакции. Для амплификации клады М использовалась пара праймеров – прямой праймер 5'-CTCCGCTCAGTGAATGGC и обратный праймер 5'-CCGAGGATGTAGCCGATGAA. Для амплификации клады Р использовалась пара праймеров – прямой праймер 5'-GGCGTGGTTTCAGCAAGTTTC и обратный праймер 5'-CGTCATCTGATTCTCGGTCA.

Смесь для полимеразной цепной реакции (ПЦР), используемая для исследования, включала стандартный буфер ПЦР, смесь дезокситрифосфатов (200 мкМ), Taq-полимеразу (0,5 ед/реакцию) и 3 мМ $MgCl_2$. Общий объём смеси составлял 25 мкл: 20 мкл ПЦР-смеси и 5 мкл ДНК. Реакция ПЦР проводилась при стандартных условиях с использованием ПЦР-термоциклера CFX96 (BioRad, США).

Программа ПЦР для амплификации фрагментов была следующей: один цикл при 95 °C в течение 5 мин; 30 циклов – денатурация при 95 °C в течение 10 с, отжиг при 60 °C в течение 30 с, элонгация при 72 °C в течение 30 с. Очистка продуктов реакции проводилась в 1%-м агарозном геле с использованием электрофореза в 1 × трис-ацетатном буфере. После очистки ампликон вырезали из геля и извлекали из агарозы замораживанием. Очищенный продукт ПЦР (1 нг/мкл), праймер (20 пмоль/мкл) и Big Dye Terminator v. 3.1 (4 мкл) были разведены в 12 мкл воды и секвенированы при помощи протокола: 1 мин при 90 °C (10 с при 96 °C, 5 с при 50 °C и 4 мин при 60 °C) в течение 25 циклов. Продукты реакции секвенирования были очищены путём переосаждения в спиртовом растворе ацетата натрия и растворены в 10 мкл HiDi формамида. Реакции секвенирования были проанализированы на Нанофор-05 (Синтол, Россия).

Статистический анализ выполняли при помощи программного обеспечения R (версия 4.2.1; Фонд статистических вычислений R, Австрия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В работе были использованы 453 генома штаммов B0/W148, собранные в 9 странах и 2 географических регионах (когда точная принадлежность выделенных образцов к той или иной стране не была определена) (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОМОВ ПО СТРАНАМ И РЕГИОНАМ В КЛАДАХ В, М И Р
TABLE 1
DISTRIBUTION OF GENOMES BY COUNTRIES AND REGIONS IN B, M, AND P CLADES

Регион	Абсолютное количество		
	В ($n = 30$)	М ($n = 134$)	Р ($n = 289$)
Африка	1	0	1
Беларусь	0	30	11
Грузия	1	13	11
Западная Европа	6	14	25
Иран	0	0	2
Казахстан	2	6	3
Литва	4	2	7
Россия	11	64	89
Узбекистан	1	2	2
Украина	2	2	3
Эстония	2	1	135

Характер филогенетических отношений между штаммами изучался с помощью байесовского коалесцентного анализа и метода максимального правдоподобия. Было установлено, что все геномы B0/W148 подразделяются на три филогенетически различные группы, которые мы обозначили в соответствии с их положением на древе и размером как базальную (клада В), малую (клада М) и основную (клада Р) (рис. 1а). Следует заметить, что клада В представляет собой группу базальных узлов филогенетического древа и не является кладой, однако для удобства описания и проведения статистических расчётов данная группа геномов была объединена в условную кладу В.

Методы биоинформационного анализа показали, что штаммы B0/W148, относящиеся к кладам М и Р, имеют специфические мутации, позволяющие выполнять их дифференциальную диагностику: клада М ха-

рактируется мутацией 4137219T>G, а клада Р – мутацией 2241091С>Т. В то же время у штаммов, принадлежащих к кладе В, уникальные мутации не были выявлены. Для подтверждения наличия выявленных мутаций часть исследуемых штаммов ($n = 8$), выделенных на территории Российской Федерации, была изучена методом амплификации участков ДНК с фланкирующими регионами праймерами и последующим их секвенированием по методу Сэнгера. Было установлено, что выявленные мутации действительно присутствуют в геномах B0/W148 (рис. 1б) и могут служить инструментом для идентификации клада.

Динамика возникновения клада во времени рассчитывалась на значениях среднего возраста узла филогенетического дерева, который определялся как сред-

нее арифметическое значение между 95%-м интервалом наивысшей и наименьшей апостериорной плотности (HPD, highest posterior density), соотносённое с возрастом самого молодого генома. Вычисленные значения были проверены на нормальность распределения с помощью теста Шапиро – Уилка, который показал, что p -значение ($p < 0,01$) меньше выбранного уровня статистической значимости ($p = 0,05$), и нулевая гипотеза должна быть отвергнута, поскольку данные не распределены нормально. В связи с этим для изучения распределения среднего возраста узлов между кладами был выбран метод Краскела – Уоллиса, который обнаружил статистически значимые различия ($p < 0,01$) в распределении среднего возраста между всеми кладами (рис. 2б). Полученные данные позволяют сделать вы-

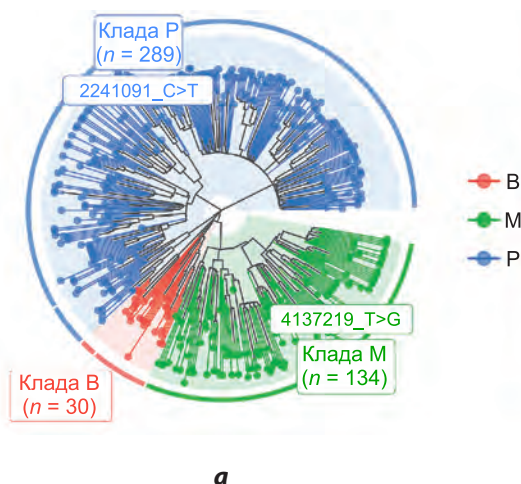


РИС. 1.
а – филогенетическое древо B0/W148 с указанием основных клада и специфических мутаций; **б** – выравнивание фрагментов ДНК с клада-специфическими мутациями

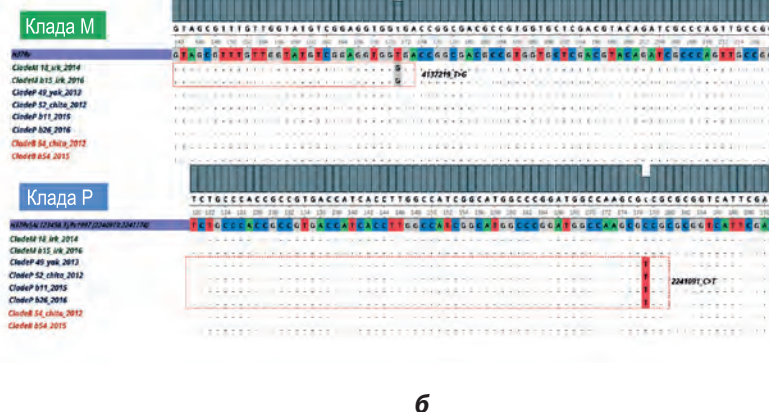


FIG. 1.
а – phylogenetic tree of B0/W148 indicating major clades and specific mutations; **б** – alignment of DNA fragments with clade-specific mutations

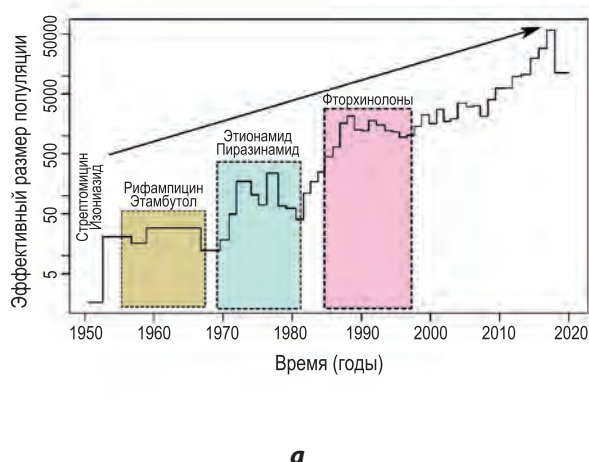


РИС. 2.
а – динамика изменения популяции возбудителя во времени; **б** – распределение среднего возраста возникновения узла, рассчитанное на основе 95%-го интервала наивысшей апостериорной плотности

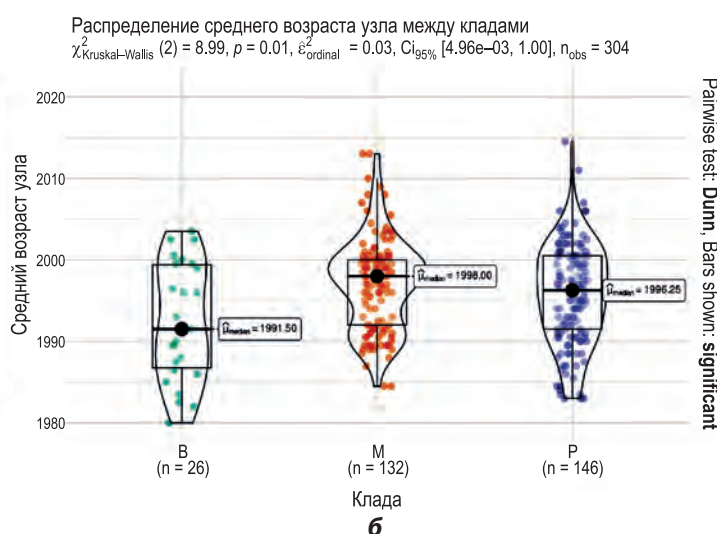


FIG. 2.
а – dynamics of the pathogen population change over time; **б** – distribution of the mean age of node emergence, calculated based on the 95 % highest posterior density interval

вод о том, что формирование клад происходило в разные промежутки времени.

Анализ временного сигнала с использованием метода молекулярных часов продемонстрировал высокую степень соответствия генетических данных выбранной модели эволюции. Временной диапазон охватывал 25 лет, при этом скорость накопления мутаций была стабильной (наклон графика составил 1 мутацию на единицу времени). Расчёт TMRCA всех исследуемых штаммов показал, что он возник в середине 1970-х гг. (с 1964 по 1982 г. в пределах 95% HPD). Полученные данные согласуются с предыдущими расчётами других исследователей, указавших на возраст возникновения вероятного общего предка B0/W148 в 1950–1963 гг. [12, 19].

Метод линейной регрессии подтвердил, что средний возраст узлов на филогенетическом дереве статистически значимо различается при уровне значимости $p \leq 0,05$: для клад М он составил 4,013 года ($p = 0,00196$), для клад Р – 2,846 года ($p = 0,02628$). Поскольку клад В находится в основании филогенетического дерева, и её можно считать наиболее «древней», то наблюдаемое двукратное увеличение значений среднего возраста между кладами М и Р свидетельствует о том, что клад М возникла значительно позже, чем клад Р.

Изучение динамики изменения эффективного размера популяции возбудителя во времени позволило выявить пики, приходящиеся на 1960-е, 1970–1980-е и 1990-е годы (рис. 2а), что соответствует этапам внедрения противотуберкулёзных препаратов в медицинскую практику: началу применения рифампицина и изониазида – в 1960-е гг., введению в клиническую практику этионамида и пиперазида – в 1970-е гг., использованию фторхинолонов – в 1990-е гг. [30].

Фокус исследования был сделан на клинически значимых мутациях с установленной или вероятной связью с лекарственной устойчивостью в соответствии с рекомендациями ВОЗ [25]. Для последующего анализа были отобраны ЛУ мутации, относящиеся к следующим группам:

- группа 1: Assoc w R (R) – резистентность подтверждена (R);

- группа 2: Assoc w R – Interim (r) – резистентность полностью не доказана (r);

- группа 3: Uncertain significance (U) – взаимосвязь с резистентностью неизвестна (U).

Мы исключили из исследования мутации, относящиеся к группе 4 (Not assoc w R – Interim) и группе 5 (Not assoc w R), поскольку их включение могло бы привести к искажению результатов. Удаление этих мутаций также позволило сократить объём данных и упростить интерпретацию, сосредоточив внимание на клинически значимых мутациях.

Было обнаружено 2886 мутаций в генах, ассоциированных с лекарственной устойчивостью, среди 453 генотипов B0/W148, соответствующих указанным критериям. Из них 190 (6,58 %) мутаций принадлежали к кладе В, 853 (29,6 %) – к кладе М, 1843 (63,9 %) – к кладе Р.

Ввиду того, что в текущем исследовании были использованы данные, для которых отсутствовала достоверная информация о профилях фенотипической лекарственной устойчивости – предсказание профилей ЛУ осуществлялось методом *in silico*, основанном на определении специфических мутаций в генах ЛУ. Было установлено, что распределение профилей ЛУ среди клад В, М и Р имеет статистически значимые различия (табл. 2). В кладе В наблюдается значительное увеличение доли изониазид-устойчивого ТБ (Ну-ТБ) до 16,67 % и снижение доли МЛУ до 83,33 % по сравнению с другими кладами. Тем не менее, высокие значения доли МЛУ (от 83 до 96 %) во всех кладах указывают на их высокий эпидемический потенциал в распространения ЛУ ТБ.

PCA обнаружил, что распределение частот мутаций в генах ЛУ (рис. 3а) характеризуется образованием отдельных кластеров (эллипсы) соответствующих кладам В, М и Р. Поскольку границы компонент не пересекаются, то можно говорить о существовании уникальных вариантов профилей мутаций для каждой клад. Наблюдаемое непересекающееся расположение векторов главных компонент для клад В, М и Р (рис. 3б), определяемое распределением мутаций, указывает на взаимосвязь изменений в генах лекарственной устойчивости и процессов формирования клад.

ТАБЛИЦА 2
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ
СРЕДИ КЛАД В, М, Р

Клада	Число штаммов по группе ЛУ, абс. (%); [95% ДИ]				Хи-квадрат
	Ну-ТБ	Ру-ТБ	МЛУ	пре-ШЛУ	
В	5 (16,67 %) [7,34–33,56]	0	25 (83,33 %) [66,44–92,66]	0	$\chi^2 = 24,589$ ($p < 0,01$)
М	2 (1,49 %) [0,41–5,28]	0	129 (96,27 %) [91,56–98,40]	3 (2,24 %) [0,76–6,38]	
Р	9 (3,11 %) [1,65–5,81]	1 (0,35 %) [0,06–1,93]	279 (96,54 %) [93,75–98,11]	0	

Примечание. Ру-ТБ – рифампицин-устойчивый ТБ.

TABLE 2
DISTRIBUTION OF DRUG RESISTANCE AMONG B, M, P
CLADES

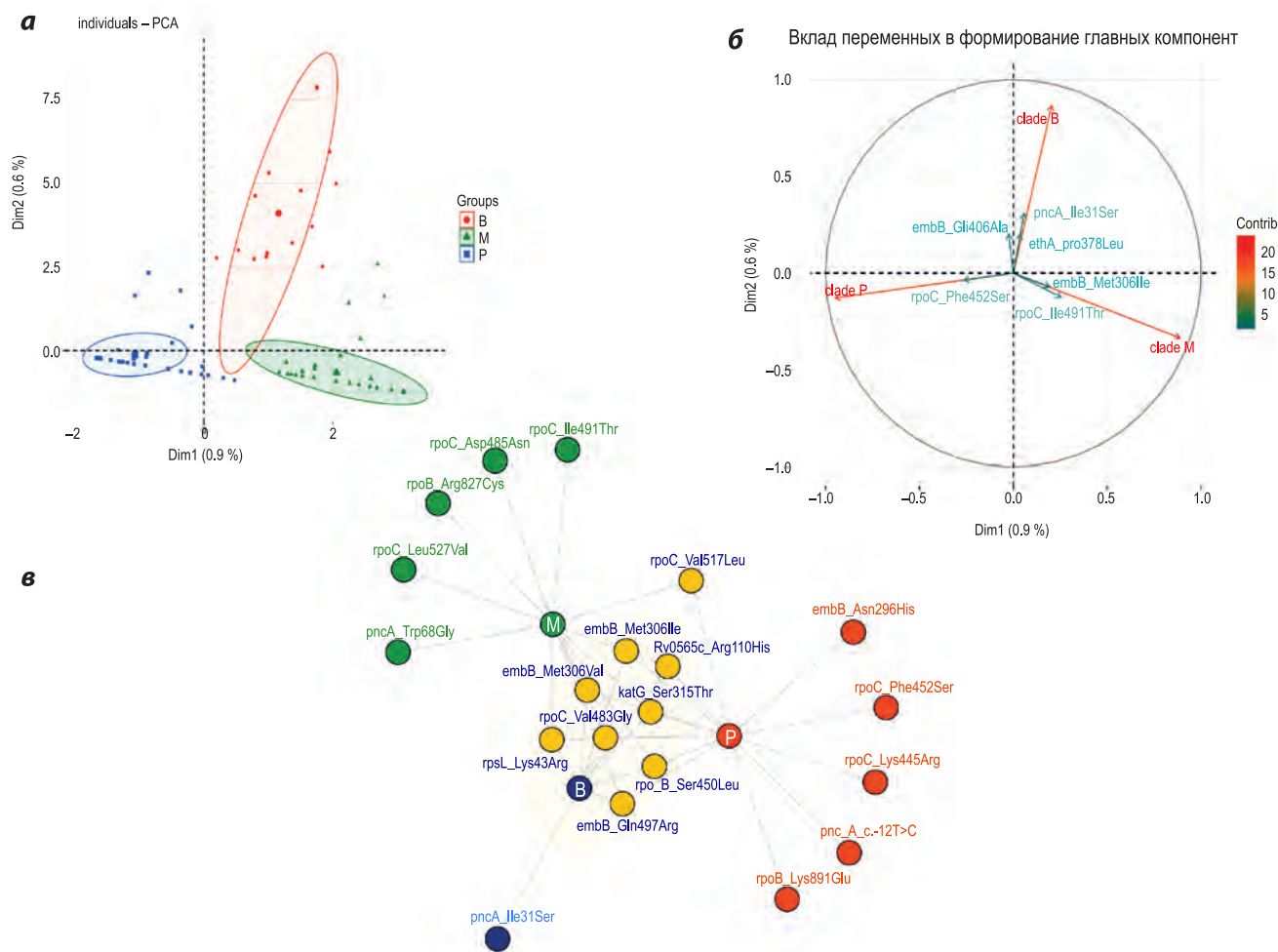


РИС. 3.

a – анализ главных компонент (PCA), распределение мутаций с группировкой по кладам В, М, Р; **б** – вклад переменных в формирование главных компонент с использованием PCA; **в** – граф взаимосвязей мутаций между кладами В, М, Р на основе частоты встречаемости мутаций

Выявление мутаций, ассоциированных с кладами, осуществлялось с использованием теста Данна с поправкой Холма ($p_{adj} < 0,05$), являющегося методом выявления статистически значимых различий между группами, в результате чего были отобраны мутации, статистически значимо различающиеся между кладами.

Для подтверждения полученных результатов был проведён анализ распределения мутаций между кладами В, М и Р с использованием точного теста Фишера с симуляцией p -значения на 2000 репликациях, который показал наличие статистически значимых различий в наблюдаемой частоте мутаций ($p = 0,0004998$). Полученные данные обнаружили неравномерное распределение мутаций среди кладов, указывая на существование специфических мутационных профилей для каждой из них (табл. 3).

Далее был построен невзвешенный граф (рис. 3в) значений частоты мутаций, где вершины соответствуют мутациям, а рёбра указывают на наличие связи между

ними в различных кладах. Метки вершин были приняты равными их названиям, и размер установлен пропорционально важности или частоте обнаружения мутации. Для визуального представления использовался алгоритм раскладки Фрюхтермана, который позволяет укладывать вершины графа таким образом, чтобы минимизировать пересечения рёбер для улучшения восприятия структуры сети. Полученное изображение графа дало возможность обнаружить уровни распределения мутаций между кладами, которые мы условно разделили на общие, промежуточные и индивидуальные. Общий уровень объединяет те мутации, которые являются «ядром» популяции B0/W148 – на графе он обозначен жёлтым цветом. Мутации, относящиеся к «ядру», скорее всего, являются «древними», эволюционно эффективными изменениями и существуют во всех штаммах безотносительно кладовой принадлежности. К таким мутациям относятся: *embB* Met306Ile, *embB* Met306Val, *embB* Gln497Arg, *Rv0565c* Arg110His, *katG* Ser315Thr,

ТАБЛИЦА 3
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ МУТАЦИЙ СРЕДИ КЛАД В, М, Р

TABLE 3
DISTRIBUTION OF MUTATIONS AMONG
B, M AND P CLADES

Мутация	Число штаммов с мутацией в составе клады, абс (%); [95% ДИ]			ПТП	Группа ЛУ*
	В (n = 30)	М (n = 134)	Р (n = 289)		
<i>embB</i> Asn296His	0	0	23 (1,46 %) [0,97–2,18]	этамбутол	U
<i>embB</i> Gln497Arg	2 (1,44 %) [0,40–5,09]	3 (0,41 %) [0,14–1,21]	28 (1,78 %) [1,23–2,56]	этамбутол	R
<i>embB</i> Met306Ile	3 (2,16 %) [0,74–6,15]	46 (6,35 %) [4,8–8,37]	16 (1,02 %) [0,63–1,64]	этамбутол	R
<i>embB</i> Met306Val	8 (5,76 %) [2,94–10,95]	56 (7,73 %) [6–9,91]	172 (10,93 %) [9,48–12,57]	этамбутол	R
<i>katG</i> Ser315Thr	30 (21,58 %) [15,56–29,14]	134 (18,51 %) [15,85–21,50]	288 (18,30 %) [16,47–20,28]	изониазид	R
<i>pncA</i> с.-12T>C	0	0	7 (0,44 %) [0,22–0,92]	пиразинамид	R
<i>pncA</i> Ile31Ser	7 (5,04 %) [2,46–10,03]	0	0	пиразинамид	R
<i>pncA</i> Trp68Gly	0	16 (2,21 %) [1,36–3,56]	0	пиразинамид	R
<i>rpoB</i> Arg827Cys	0	10 (1,38 %) [0,75–2,52]	1 (0,06 %) [0,01–0,36]	рифампицин	U
<i>rpoB</i> Lys891Glu	0	0	8 (0,51 %) [0,26–1]	рифампицин	U
<i>rpoB</i> Ser450Leu	22 (15,83 %) [10,69–22,8]	122 (16,85 %) [14,3–19,75]	262 (16,65 %) [14,89–18,57]	рифампицин	R
<i>rpoC</i> Asp485Asn	0	10 (1,38 %) [0,75–2,52]	0	рифампицин	U
<i>rpoC</i> Ile491Thr	0	44 (6,08 %) [4,56–8,06]	1 (0,06 %) [0,01–0,36]	рифампицин	U
<i>rpoC</i> Leu527Val	0	8 (1,1 %) [0,56–2,17]	0	рифампицин	U
<i>rpoC</i> Lys445Arg	0	1 (0,14 %) [0,02–0,78]	12 (0,76 %) [0,44–1,33]	рифампицин	U
<i>rpoC</i> Phe452Ser	1 (0,72 %) [0,13–3,96]	0	154 (9,78 %) [8,41–11,35]	рифампицин	U
<i>rpoC</i> Val483Gly	6 (4,32 %) [1,99–9,1]	4 (0,55 %) [0,22–1,41]	4 (0,25 %) [0,1–0,65]	рифампицин	U
<i>rpoC</i> Val517Leu	0	4 (0,55 %) [0,22–1,41]	24 (1,52 %) [1,03–2,26]	рифампицин	U
<i>rpsL</i> Lys43Arg	30 (21,58 %) [15,56–29,14]	134 (18,51 %) [15,85–21,5]	289 (18,36 %) [16,53–20,35]	стрептомицин	R
<i>Rv0565c</i> Arg110His	30 (21,58 %) [15,56–29,14]	132 (18,23 %) [15,59–21,21]	285 (18,11 %) [16,28–20,09]	этионамид	U

Примечание. R – резистентность подтверждена; U – взаимосвязь с резистентностью неизвестна в соответствии с каталогом мутаций B03 [25].

rpoB Ser450Leu, *rpoC* Val483Gly, *rpsL* Lys43Arg. Промежуточные мутации характеризуют общность между отдельными кладами. Например, мутация *rpoC* Val517Leu является общей между М и Р, но не встречается в штаммах из клады В. Индивидуальный уровень демонстрирует наличие уникальных для каждой клады профилей мутаций. Так, мутации *embB* Asn296His, *pncA* с.-12T>C, *rpoB* Lys891Glu встречаются исключительно в штаммах клады Р, а *pncA* Trp68Gly, *rpoC* Asp485Asn, *rpoC* Leu527Val характерны для клады М.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании был детально изучен геномный полиморфизм штаммов B0/W148 из различных географических регионов. Основные результаты показали, что штаммы B0/W148 подразделяются на три филогенетические клады (В, М и Р), каждая из которых имеет специфические мутационные профили, что указывает на различия в их эволюционном развитии и эпидемическом потенциале. Байесовский коалесцентный анализ и метод максимального правдоподобия позволили установить, что клады М и Р содержат характерные мутации, которые могут быть использованы для их дифференциальной диагностики: 4137219T>G – для клады М, 2241091C>T – для клады Р. Анализ возраста узлов филогенетического дерева показал, что клада М возникла позже клады Р. Динамика изменения эффективного размера популяции выявила пики, приходящиеся на 1960-е, 1970–1980-е и 1990-е годы, что совпадает с этапами внедрения в лечение противотуберкулёзных препаратов. Применение метода главных компонент в совокупности с методом сетевого анализа позволило выявить уровни распределения мутаций между кладами. Общие мутации являются «ядром» популяции B0/W148 и представляют собой наиболее «древние» и эволюционно-эффективные изменения, которые наблюдаются во всех штаммах независимо от кладовой принадлежности. К таким мутациям относятся: *embB* Met306Ile, *embB* Met306Val, *embB* Gln497Arg, *Rv0565c* Arg110His, *katG* Ser315Thr, *rpoB* Ser450Leu, *rpoC* Val483Gly и *rpsL* Lys43Arg. Промежуточные мутации характеризуют общность между отдельными кладами. Например, мутация *rpoC* Val517Leu является общей для М и Р, но не встречается в штаммах из клады В. Индивидуальный уровень демонстрирует наличие уникальных для каждой клады профилей мутаций. Так, мутации *embB* Asn296His, *pncA* с.-12T>C, *rpoB* Lys891Glu встречаются исключительно в штаммах клады Р, а *pncA* Trp68Gly, *rpoC* Asp485Asn, *rpoC* Leu527Val характерны для клады М.

Для объяснения факта обнаружения филогенетических клад, обладающих своими специфическими молекулярными маркерами, была сформулирована эпидемическая модель, предполагающая, что клады являются двумя последовательными независимыми эпидемическими волнами. Следует отметить, что полученные данные соответствуют результатам работы международной исследовательской группы, которая предполо-

жила, что распространение штамма B0/W148 происходило в две эпидемических волны – в конце 1980-х и в конце 1990-х годов [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало, что штаммы B0/W148 представляют собой генетически гетерогенную популяцию, разделённую на клады В, М и Р. Клады М и Р имеют уникальные мутации, позволяющие проводить их идентификацию. Кроме этого, были выявлены значительные различия в распределении мутаций, связанных с лекарственной устойчивостью, между указанными кладами B0/W148.

Результаты настоящего исследования подчёркивают важность комплексного подхода к изучению генетического разнообразия и эволюции патогенных микроорганизмов и являются важным шагом в понимании эволюционных механизмов и распространения штаммов B0/W148. Выявленные мутационные профили могут служить основой для разработки новых диагностических методов и стратегий борьбы с туберкулёзом, учитывающих генетическое разнообразие и специфические характеристики различных клад. Кроме этого, результаты подчёркивают необходимость дальнейшего изучения геномных изменений в патогенных микроорганизмах для эффективного контроля инфекционных заболеваний.

Финансирование

Работа выполнена в рамках выполнения темы государственного задания № 121022500179-0 «Молекулярные, организменные и популяционные закономерности формирования эпидемического процесса антропонозных и трансмиссивных инфекций на территории Северной Азии и сопредельных территориях» с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Global tuberculosis report*. Geneva: World Health Organization; 2023.
2. Савилов Е.Д., Хромова П.А., Шугаева С.Н., Орышчак С.Е., Синьков В.В., Огарков О.Б. Анализ многолетней динамики заболеваемости методом комплексной оценки на разных территориальных уровнях. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2023; 28(6): 353–362. [Savilov ED, Khromova PA, Shugaeva SN, Oryshchak SE, Sinkov VV, Ogarkov OB. Analysis of long-term dynamics of morbidity by the method of complex assessment at different

territorial levels. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2023; 28(6): 353-362. (In Russ.). doi: 10.17816/EID569175

3. Хромова П.А., Синьков В.В., Савилов Е.Д., Огарков О.Б. Использование комплексного анализа эпидемиологической ситуации по туберкулезу как дополнительного инструмента определения «территорий риска» на примере Сибирского федерального округа. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2021; 20(3): 37-44. [Khromova PA, Sinkov VV, Savilov ED, Ogarkov OB. Complex analysis of the epidemiological situation of tuberculosis used as an additional tool for determining the «Risk Areas» on the Siberian Federal District. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021; 20(3): 37-44. (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-3-37-44

4. Zhdanova S, Mokrousov I, Orlova E, Sinkov V, Ogarkov O. Transborder molecular analysis of drug-resistant tuberculosis in Mongolia and Eastern Siberia, Russia. *Transbound Emerg Dis*. 2022; 69(5): e1800-e1814. doi: 10.1111/tbed.14515

5. Meaza A, Tola HH, Eshetu K, Mindaye T, Medhin G, Gumi B. Tuberculosis among refugees and migrant populations: Systematic review. *PLoS One*. 2022; 17(6): e0268696. doi: 10.1371/journal.pone.0268696

6. Савилов Е.Д., Синьков В.В., Огарков О.Б. Пекинский генотип *M. tuberculosis*. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2010; (4): 50-53. [Savilov ED, Sinkov VV, Ogarkov OB. Beijing genotype of *M. tuberculosis*. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2010; (4): 50-53. (In Russ.). doi: 10.17816/EID40504

7. Савилов Е.Д., Синьков В.В., Огарков О.Б. *Эпидемиология туберкулеза на Евро-Азиатском континенте: оценка глобального движения штаммов генотипа "Пекин"*. Иркутск: Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; 2013. [Savilov ED, Sinkov VV, Ogarkov OB. *Epidemiology of tuberculosis on the Eurasian continent: Assessment of the global movement of strains of the Beijing genotype*. Irkutsk: Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; 2013. (In Russ.).

8. Синьков В.В., Савилов Е.Д., Огарков О.Б. Эпидемиология туберкулеза в России: эпидемиологические и исторические доказательства в пользу сценария распространения «пекинского» генотипа *M. tuberculosis* в XX веке. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010; (6): 23-28. [Sinkov VV, Savilov ED, Ogarkov OB. Epidemiology of tuberculosis in Russia: Epidemiological and historical evidences in favor of the scenario distribution of Beijing genotype of *M. tuberculosis* in the XX century. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2010; (6): 23-28. (In Russ.).

9. Shitikov E, Bespyatykh D. A revised SNP-based barcoding scheme for typing *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *mSphere*. 2023; 8(4): e00169-23. doi: 10.1128/msphere.00169-23

10. Narvskaja O, Mokrousov I, Otten T, Vishnevski B. Genetic marking of polyresistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in the north-west of Russia. *Problems of Tuberculosis*. 1999; (3): 39-41.

11. Merker M, Blin C, Mona S, Duforet-Frebourg N, Lecher S, Willery E, et al. Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage. *Nat Genet*. 2015; 47(3): 242-249. doi: 10.1038/ng.3195

12. Mokrousov I. Insights into the origin, emergence, and current spread of successful Russian clone of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Rev*. 2013; 26(2): 342-360. doi: 10.1128/CMR.00087-12

13. Casali N, Nikolayevskyy V, Balabanova Y, Harris SR, Ignatyeva O, Kontsevaya I, et al. Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population. *Nat Genet*. 2014; 46(3): 279-286. doi: 10.1038/ng.2878

14. Cohen KA, Abeel T, Manson McGuire A, Desjardins CA, Munsamy V, Shea TP, et al. Evolution of extensively drug-resistant tuberculosis over four decades: Whole genome sequencing and dating analysis of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from KwaZulu-Natal. *PLoS Med*. 2015; 12(9): e1001880. doi: 10.1371/journal.pmed.1001880

15. Ribeiro SCM, Gomes LL, Amaral EP, Andrade MRM, Almeida FM, Rezende AL, et al. *Mycobacterium tuberculosis* strains of the modern sublineage of the Beijing family are more likely to display increased virulence than strains of the ancient sublineage. *J Clin Microbiol*. 2014; 52(7): 2615-2624. doi: 10.1128/JCM.00498-14

16. Glynn JR, Whiteley J, Bifani PJ, Kremer K, van Soolingen D. Worldwide occurrence of Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis*: A systematic review. *Emerg Infect Dis*. 2002; 8(8): 843-849. doi: 10.3201/eid0805.020002

17. Hanekom M, Gey van Pittius NC, McEvoy C, Victor TC, Van Helden PD, Warren RM. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: A template for success. *Tuberc Edinb Scotl*. 2011; 91(6): 510-523. doi: 10.1016/j.tube.2011.07.005

18. Lasunskaja E, Ribeiro SCM, Manicheva O, Gomes LL, Suffys PN, Mokrousov I, et al. Emerging multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains of the Beijing genotype circulating in Russia express a pattern of biological properties associated with enhanced virulence. *Microbes Infect*. 2010; 12(6): 467-475. doi: 10.1016/j.micinf.2010.02.008

19. Merker M, Rasigade JP, Barbier M, Cox H, Feuerriegel S, Kohl TA, et al. Transcontinental spread and evolution of *Mycobacterium tuberculosis* W148 European/Russian clade toward extensively drug resistant tuberculosis. *Nat Commun*. 2022; 13(1): 5105. doi: 10.1038/s41467-022-32455-1

20. Bespyatykh J, Shitikov E, Butenko I, Altukhov I, Alexeev D, Mokrousov I, et al. Proteome analysis of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing B0/W148 cluster. *Sci Rep*. 2016; 6(1): 28985. doi: 10.1038/srep28985

21. Shitikov E, Kolchenko S, Mokrousov I, Bespyatykh J, Ischenko D, Ilina E, et al. Evolutionary pathway analysis and unified classification of East Asian lineage of *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 9227. doi: 10.1038/s41598-017-10018-5

22. Martin M. Cutadapt removes adapter sequences from high-throughput sequencing reads. *EMBnet J*. 2011; 17(1): 10-12.

23. Li H, Durbin R. Fast and accurate long-read alignment with Burrows – Wheeler transform. *Bioinforma Oxf Engl*. 2010; 26(5): 589-595. doi: 10.1093/bioinformatics/btp698

24. Danecek P, Bonfield JK, Liddle J, Marshall J, Ohan V, Pollard MO, et al. Twelve years of SAMtools and BCFtools. *GigaScience*. 2021; 10(2): giab008. doi: 10.1093/gigascience/giab008

25. Walker TM, Miotto P, Köser CU, Fowler PW, Knaggs J, Iqbal Z, et al. The 2021 WHO catalogue of complex mutations associated with drug resistance: A genotypic analysis. *Lancet Microbe*. 2022; 3(4): e265-e273. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00301-3

26. Quinlan AR. BEDTools: The Swiss-army tool for genome feature analysis. *Curr Protoc Bioinforma*. 2014; 47: 11.12.1-11.1234. doi: 10.1002/0471250953.bi1112s47

27. Bouckaert R, Vaughan TG, Barido-Sottani J, Duchêne S, Fourment M, Gavryushkina A, et al. BEAST 2.5: An advanced software platform for Bayesian evolutionary analysis. *PLoS Comput Biol*. 2019; 15(4): e1006650. doi: 10.1371/journal.pcbi.1006650
28. Rambaut A, Lam TT, Max Carvalho L, Pybus OG. Exploring the temporal structure of heterochronous sequences using TempEst (formerly Path-O-Gen). *Virus Evol*. 2016; 2(1): vew007. doi: 10.1093/ve/vew007
29. Crispell J, Balaz D, Gordon SV. HomoplasmyFinder: A simple tool to identify homoplasies on a phylogeny. *Microb Genomics*. 2019; 5(1): e000245. doi: 10.1099/mgen.0.000245
30. Сысоев П.Г., Люкина А.Н., Мадатова М.К. Эволюция противотуберкулезных препаратов. *Modern Science*. 2020; (5-1): 263-267. [Sysoev PG, Lyukina AN, Madatova MK. Evolution of anti-tuberculosis drugs. *Modern Science*. 2020; (5-1): 263-267. (In Russ.)].

Сведения об авторах

Синьков Вячеслав Владимирович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Института эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: vsinkov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

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

Information about the authors

Viacheslav V. Sinkov – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: vsinkov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

Oleg B. Ogarkov – Dr. Sc. (Med.), Director 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>

Формат А4 (60х84/8). Бумага офсетная. Сдано в печать 10.09.2024.
Подписано в печать 23.09.2024, дата выхода в свет 25.09.2024.
Печ. л. 32,5. Усл. печ. л. 30,2. Уч. изд. л. 28,7. Зак. 032-24. 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

