УДК 614.21 (574) DOI: 10.15372/SSMJ20190501

РЫНОК МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ НА МЕЖДУНАРОДНОМ УРОВНЕ (МЕДИЦИНСКИЙ ТУРИЗМ): ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Айман Серикбаевна БАЙМЕНОВА, Сауле Рахимжановна ЖАКЕНОВА, Бахыт Нургалиевна КОШЕРОВА

Медицинский университет Караганды Казахстан, 100008, г. Караганда, ул. Гоголя, 40

Темпы роста сектора мирового медицинского туризма в настоящее время считаются одними из наиболее высоких по сравнению с другими туристскими сегментами. В мире проходит большое количество научных конференций, посвященных теме медицинского туризма, который породил новую концепцию современного здравоохранения. В условиях глобальной экономической конкуренции его феномен заставляет медицину развиваться более быстрыми темпами. В этой связи авторами был проведен поиск и обзор релевантных источников по вопросу медицинского туризма. С целью отбора и обобщения источников выполнен обзор баз данных. В обзоре представлены сущность, проблемы и возможности медицинского туризма в рамках изученной литературы. К сожалению, вопрос его развития сравнительно мало изучен, что подтверждается небольшим количеством оригинальных исследований. При этом медицинский туризм как феномен глобального здравоохранения растет и, следовательно, требует надлежащего мониторинга, государственного регулирования и развития необходимой инфраструктуры.

Ключевые слова: медицинский туризм, медицинские туристы, зарубежные пациенты, лечение зарубежных пациентов, экспорт медицинских услуг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Автор для переписки: Байменова A.C., e-mail: aiman 86@bk.ru

Для цитирования: Байменова А.С., Жакенова С.Р., Кошерова Б.Н. Рынок медицинских услуг на международном уровне (медицинский туризм): обзор литературы. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019; 39 (5): 5–11. doi: 10.15372/SSMJ20190501.

THE MARKET OF MEDICAL SERVICES AT THE INTERNATIONAL LEVEL (MEDICAL TOURISM): REVIEW OF THE LITERATURE

Ayman Serikbaevna BAYMENOVA, Saule Rakhimzhanovna ZHAKENOVA, Bakhyt Nurgalievna KOSHEROVA

Medical University of Karaganda Kazakhstan, 100008, Karaganda, Gogol str., 40

The growth rate of the world medical tourism sector is currently considered among the highest in comparison with other tourist segments. There are a large number of scientific conferences on the topic of medical tourism in the world. It spawned a new concept of modern healthcare. In the context of global economic competition, the phenomenon of medical tourism makes medicine develop more rapidly. In this regard, the authors conducted a search and review of relevant sources on the issue of medical tourism. In order to select and summarize sources, a search was made for the current literature. The review presents the nature, problems and possibilities of medical tourism in the framework of the literature studied. Unfortunately, the issue of the development of medical tourism is relatively little studied, this is confirmed by the small number of original studies. At the same time, medical tourism as a phenomenon of global health is growing, and therefore requires proper monitoring, government regulation and the development of the necessary infrastructure.

Key words: medical tourism, medical tourists, foreign patients, treatment of foreign patients, export of medical services.

Conflict of interests. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Correspondence author: Baymenova A.S., e-mail: aiman 86@bk.ru

Citation: Baymenova A.S., Zhakenova S.R., Kosherova B.N. The market of medical services at the international level (medical tourism). Review of the literature. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (5): 5–11. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190501.

Нынешняя глобальная тенденция к более интегрированному миру бросает вызов нашему пониманию общественного здравоохранения. По мере того как национальные границы становятся все более прозрачными, специалистам в области общественного здравоохранения необходимо изучать новые способы управления национальными системами здравоохранения. В последние годы все больше и больше пациентов решили обращаться за медицинской помощью в страны, в которых они не проживают. Причины такого увеличения международной мобильности пациентов различны: состоятельные люди могут искать максимально возможное качество медицинской помощи, в то время как другие – более дешевое лечение за границей. В любом случае мобильность пациентов все чаще наблюдается в развитых и развивающихся странах, которые являются странами происхождения и назначения.

В отличие от обычных туристов, нуждающихся в медицинской помощи, медицинские туристы — это люди, которые пересекают международные границы исключительно для получения медицинских услуг. Медицинский туризм частично вырос из-за роста расходов на здравоохранение в развитых странах, трансграничной медицинской подготовки и широкого распространения авиаперевозок [22].

Учитывая опыт развивающихся и развитых стран, которые смогли сделать существенный рывок в развитии благодаря привлечению иностранных пациентов и их средств в систему здравоохранения, приграничные медицинские организации и ведущие национальные клиники должны развивать въездной медицинский туризм, что даст дополнительный поток финансовых средств на поддержание активов и ресурсов медицинских организаций.

В данном обзоре описываются сущность медицинского туризма, проблемы его развития в зарубежных странах, возможности как для общественного здравоохранения, так и для национальной экономики в целом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Стратегия поиска. С целью отбора и обобщения релевантных источников по вопросу медицинского туризма проведен поиск актуальной литературы в различных базах данных с режимом открытого доступа.

Критерии включения: отчеты рандомизированных и когортных исследований, обзоры, публикации с четко сформулированными и статистически доказанными выводами на английском языке.

Критерии исключения: статьи, описывающие единичные случаи, резюме докладов, личные сообщения и газетные публикации, тезисы, экспериментальные работы на животных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖЛЕНИЕ

Понимание термина «медицинский туризм». «Медицинский туризм» описывает запланированное использование частных медицинских услуг пациентами за пределами их внутренних систем здравоохранения. Принимая это определение, мы намеренно исключаем другие формы международных медицинских поездок, которые часто связаны с медицинским туризмом. Таким образом, трансграничная помощь, неотложная медицинская помощь, доступ к которой получают туристы, которые заболевают или травмируются во время поездок за границу и нуждаются в медицинской помощи, и обычные медицинские услуги, которыми пользуются иностранцы во время их пребывания за пределами своей страны, не являются формами медицинского туризма. За последнее десятилетие мировая индустрия медицинского туризма претерпела значительный рост, привлекая пациентов со всего мира в медицинские учреждения, расположенные в каждом глобальном регионе [14]. Учреждения в этих регионах строятся, ремонтируются и укомплектованы полным спектром кадровых ресурсов здравоохранения в попытке привлечь этих пациентов, часто конкурируя друг с другом за клиентов [25].

Термин «медицинский туризм» используется для описания практики лиц, совершающих международные поездки с намерением получить доступ к медицинской помощи. Сообщается, что эта практика приобретает все большую популярность, о чем свидетельствует растущий интерес медицинских учреждений и поставщиков медицинских услуг предлагать на рынок и обслуживать иностранных пациентов, стремящихся получить более доступную, более своевременную медицинскую помощь [21]. В отличие от людей, которых национальная система здравоохранения направляет за границу, медицинские туристы сами проводят курс лечения и покупают его за свой счет.

Медицинский туризм влияет как на импорт, так и на экспорт систем здравоохранения. Существуют различные термины для описания торговли услугами здравоохранения [1]. В настоящем обзоре для описания систем, в которые пациенты приезжают из других юрисдикций с целью получения медицинской помощи, используется термин «импорт», или «пункт назначения», а для описания отъезда людей из местной медицинской

системы с целью получения медицинских услуг в других местах – термин «экспорт».

Проблемы медицинского туризма. Признавая, что существуют важные пробелы в знаниях и потребность в четкости определений, важно понимать влияние медицинского туризма на вовлеченные страны [17]. Проблемы систем импорта включают этические вопросы о неравенстве в доступе местных жителей к услугам высокооплачиваемых специалистов и об «утечке мозгов» местных талантов в частные коммерческие организации, ориентированные на помощь нерезидентам. Проблемы, с которыми сталкиваются экспортные системы, часто связаны с последствиями для местных поставщиков медицинских услуг, возможностью для пациентов избегать списков ожидания в домашних условиях и с расходами на последующее лечение по возвращении пациентов [14]. Например, исследование, проведенное в провинции Альберта, Канада, показывает, что финансовые затраты, связанные с лечением осложнений бариатрической хирургии. выполненной в результате медицинского туризма, являются значительными, а частота осложнений значительно выше, чем после аналогичных операций, проводимых в Альберте (соответственно 42,2-56,1 и 12,3 %) [19].

Растущая известность и популяризация медицинского туризма вызывают многочисленные опасения относительно воздействия практики на справедливое предоставление медицинских услуг и развитие системы. Считается, что приток дополнительных иностранных пациентов с частной оплатой сокращает доступ и влияет на качество медицинской помощи для местных пациентов за счет увеличения спроса (и, следовательно, стоимости) на лечение [3].

Хотя медицинский туризм может помочь удовлетворить потребности в доступе к медицинскому обслуживанию для граждан небольших стран, не имеющих высококлассных лечебных учреждений, его также критикуют за плохие стандарты безопасности и инфекционный контроль, а также за предоставление незаконных, неэтичных или сомнительных процедур [27]. Это поднимает вопросы здоровья и безопасности, а также этические проблемы.

Первая проблема заключается в отсутствии надежной оценки качества медицинской помощи, в том числе шкалы цены результата. Постоянное увеличение сложности оказания медицинской помощи и стремительный рост ее стоимости требуют большей прозрачности ценообразования и стандартизации оценки качества. Для иностранных пациентов особенно необходима надежная система оценки, сопоставимая для разных стран.

Как заявил С.D. Shaw, нам необходимо «стандартизировать стандарты» здравоохранения, и требуются усилия в области нормативного регулирования, институционального лицензирования и аккредитации, а также повышения прозрачности ценообразования в сфере здравоохранения [29].

Во-вторых, недостаточно информации о рисках, связанных с медицинским туризмом. Так называемая «Желтая книга Центра по контролю и профилактике заболеваний» (CDC' Yellow book) содержит рекомендации для американцев, обращающихся за помощью за границу [8], но аналогичное руководство недоступно для иностранных пациентов, обращающихся за помощью в США. Анализ 91 веб-сайтов медицинских туристических брокеров в Северной Америке показал, что большинство из них не сообщают о каких-либо процедурных, послеоперационных или юридических проблемах, связанных с их услугами [18]. Анализ медийных рассуждений о медицинском туризме показал, что риски менее выражены, чем выгоды. Правила предоставления брокерских услуг в сфере медицинского туризма, включая электронные больницы, отстают от быстрого развития телемедицины и срочно необходимы.

В-третьих, существует неадекватная политика в отношении этических проблем, связанных с клиническими испытаниями. Иностранные пациенты, путешествующие за тысячи километров в США за лечением, часто испытывают сильные эмоции и большие надежды; многие из них включены в клинические испытания для новых, но рискованных методов лечения [9]. Проблемы устранения языковых и культурных барьеров для этих пациентов и понимания ими потенциальных рисков, связанных с клиническими испытаниями, не учтены в действующих правилах и политиках.

В-четвертых, параллельно с растущим числом медицинских туристов все чаще появляются сообщения о судебных процессах, связанных с медицинским туризмом. Полицейские пособия по «отелям для беременных», предназначенные для китайских женщин, рожающих в США, и судебные процессы, связанные с недобросовестной практикой при лечении иностранных пациентов, часто попадают в заголовки газет [6].

Возможности медицинского туризма. Предприятия, ориентированные на медицинское обслуживание и медицинский туризм, считаются одной из самых прибыльных областей туристической индустрии, включая путешествия, авиалинии, жилье и общественное питание [10]. Благодаря сотрудничеству между такими сферами, мировая индустрия медицинского туризма достигла 10,5 млрд долларов США в 2012 г., при

этом ежегодный рост составил 17,90 % согласно Исследованию прозрачности рынка «Рынок медицинского туризма: глобальный анализ отрасли, размер, доля, рост, тенденции и прогноз на 2013-2019 годы». Медицинские туристы могут удобно и быстро получить более качественную медицинскую помощь и услуги по более доступным ценам, чем в своей родной стране (например, стоимость лечения спондилодеза в США и в Таиланде составляет 62 000 и 7000 долл. США соответственно) [5]. Из-за чрезмерно конкурентной рыночной ситуации администраторы медицинского туризма не только привлекают новых туристов с помощью различных маркетинговых мероприятий, но и мотивируют их неоднократно приобретать медицинский туристический продукт с помощью стратегий и усилий по обслуживанию. «Опрос пациентов медицинского туризма, проведенный Ассоциацией медицинского туризма 2015 года», указывает на то, что медицинские туристы тратят от 3600 до 7600 долл. США на медицинское обслуживание или лечение за одну поездку [24]. Таким образом, выявление важных факторов, влияющих на принятие решений у медицинских туристов, необходимо как для клиник, так и для других отраслей туризма в стране.

В связи с последними достижениями в области медицинских технологий и сменой парадигмы в медицинской промышленности, акцентируя внимание на пациенте как на клиенте [32], большинство медицинских организаций уже предоставило туристам сопоставимое качество медицинской продукции, и их конкурентоспособность определяется качеством предоставляемых услуг. Хотя сложно достоверно оценить число людей, ежегодно выезжающих за границу для приобретения медицинских услуг, в последнее десятилетие наблюдается рост медицинского туризма [4]. Увеличение расходов на здравоохранение и расширение среднего класса во многих странах с низким и средним уровнем дохода привели к росту такого туризма [14].

Глобальная валовая прибыль от медицинского туризма составляет около 60 млрд долл. США в год и будет расти примерно на 20 % ежегодно [13]. Большинство исследований данного явления сосредоточено на жителях Северной Америки, Западной Европы и региона Восточного Средиземноморья, многие из которых имеют высокую покупательскую способность. В 2010 г. около 63 000 жителей Соединенного Королевства Великобритании и Северной Ирландии выезжали за границу для получения медицинской помощи, главным образом для лечения бесплодия и прохождения косметических или бариатрических процедур [11], преимущественно в Азию, Вос-

точную Европу, страны Карибского бассейна или Южную Америку [2, 33].

Многие страны Карибского бассейна в последнее время продемонстрировали заинтересованность в реализации медицинского туризма в качестве стратегии развития [30]. Будучи зависимыми от туризма, эти государства особенно уязвимы к колебаниям мировой экономики из-за их сильного влияния на количество туристов [36]. Многие правительства стран Карибского бассейна в последнее время продвигают этот сектор в качестве привлекательного средства расширения экономики, используя существующую туристическую инфраструктуру. Демонстрируя региональный рост интереса к экспорту медицинских услуг на международном уровне, многие англоязычные государства данного региона были вовлечены в разработку политики, проведение конференций и/или развитие объектов для медицинского туризма [2].

Медицинский туризм в Азии в 2012 г. оценивался в 4 млрд долл. США [16]. Критическими факторами, которые привели к трансграничным поездкам в поисках лучшей медицинской помощи, являются растущая стоимость помощи в развитых странах и присутствие там незастрахованных или недостаточно застрахованных людей. Пациенты из развитых стран в настоящее время обращаются за помощью в страны, где высокотехнологичные процедуры доступны и недороги. Огромные различия в стоимости (азиатские страны взимают 20 % от стоимости аналогичных услуг в США и Великобритании), более дешевые авиабилеты; высокотехнологичная медицинская помощь мирового класса сегодня предлагает деловые возможности для корпоративных больниц в азиатских странах.

Медицинский туризм часто изображается как привлечение пациентов из стран с высоким уровнем дохода, путешествующих для получения более дешевой помощи в странах с низким и средним уровнем дохода [23]. Независимо от направления путешествий, некоторые страны со средним уровнем дохода позиционируют себя как страны назначения для медицинского туризма [20]. Так, с 2003 г. правительство Таиланда пытается превратить страну в глобальный центр медицинского туризма с помощью инициативы «Центра превосходного здравоохранения Азии». Усилия по набору пациентов включали международные роуд-шоу и налоговые льготы для инвестиций в новые медицинские учреждения, предназначенные для медицинских туристов [34].

С ростом либерализации с 80-х годов третичная помощь в секторе здравоохранения Индии была открыта для обеспечения частного сектора,

а государственным учреждениям разрешалось принимать частные инвестиции в надежде увеличить доходы. В проектах Национального закона о здравоохранении и 12-го пятилетнего плана Индии подчеркивается роль частного сектора в медицинской помощи. Эта приватизация и коммерциализация, которые превратили медицинскую помощь из услуги в товар, были сознательным политическим решением, сопровождаемым рядом субсидий, в том числе на землю, оборудование, импорт лекарств и другое, а также привлечением медицинских экспертов из государственных больниц, которые получили государственное медицинское образование [16]. Как и любой другой бизнес в сфере социальных услуг в Индии, медицинская индустрия начала привлекать клиентов за счет использования высокотехнологичных услуг. Службы здравоохранения были преобразованы из национальной сети учреждений, основанных на медицинских приоритетах, в сеть, которая предлагала услуги по выбору (можно планировать заранее) и приспосабливалась к потребностям пациентов всего мира.

Развитие индустрии медицинского туризма в странах с низким и средним уровнем доходов имеет ряд потенциальных преимуществ, которые направлены на решение некоторых существующих проблем системы здравоохранения, связанных с развитием инфраструктуры и сохранением кадровых ресурсов здравоохранения. В первую очередь это возможность стимулирования как местных, так и иностранных инвестиций в инфраструктуру здравоохранения [26]. Использование такой инфраструктуры не может быть ограничено медицинскими туристами, что выгодно местным пациентам. Фактически большинство больниц, предоставляющих услуги иностранным пациентам, в основном зависит от местных жителей для большей части их бизнеса. Инвестиции в более современные медицинские услуги в странах с низким и средним уровнем дохода также могут стимулировать пациентов, которые в противном случае выезжали бы за границу для получения медицинской помощи, таким образом сохраняя капитал внутри страны [15]. Еще одно прямое преимущество новой инфраструктуры, необходимой для привлечения медицинских туристов, заключается в создании долгосрочных высококвалифицированных рабочих мест, необходимых для сильной системы медицинского обслуживания. Также высказано предположение, что финансовые (например, высокие зарплаты) и технические (например, высокотехнологичные условия работы) условия для врачей, практикующих в медицинском туризме, могут замедлить или даже обратить вспять эмиграцию местных кадров здравоохранения. Другой часто упоминаемый момент заключается в том, что медицинский туризм привлекает твердую валюту в страны с низким и средним уровнем дохода, особенно из стран с более высоким уровнем дохода [26].

Глобализация побудила страны оценить свою позицию по торговле услугами здравоохранения [31]. Полная картина этой тенденции пока неизвестна, поскольку сведения являются редкими и случайными из-за отсутствия согласованного на международном уровне определения и общей методологии сбора информации. Это означает, что ограниченные статистические данные о медицинском туризме часто не сопоставимы между странами; однако имеющиеся наблюдения свидетельствуют о том, что значительное число пациентов действительно отправляется в другие страны для получения медицинской помощи [30]. Согласно исследованию, проведенному Региональным отделением ВОЗ для стран Восточного Средиземноморья, каждый год Иордания лечит более 120 000 не иорданских пациентов, принося, по оценкам, годовой доход в размере 1 млрд долл. США [35]. Что касается жителей США, исследование, проведенное Deloitte Consulting, показало, что 750 000 американцев выехали за границу для получения медицинских услуг в 2007 г. и что это число увеличилось до 1,6 млн в 2012 г. По оценкам McKinsey & Company, число жителей США, выезжающих за границу для получения медицинской помощи, оценивается в диапазоне от 5000 до 750 000 в зависимости от определения медицинской поездки [7].

В Омане существует национальный комитет по лечению за границей, который принимает решение о приемлемости пациентов-кандидатов. Число людей, отправленных на лечение за границу, составило всего 20 на 100 000 человек в 2010 г. (т.е. около 610 жителей страны) по сравнению с 59 на 100 000 человек в 1977 г. (информация предоставлена по электронной почте Департаментом лечения за рубежом Министерства здравоохранения Омана). Сокращение численности отражает уменьшение значимости лечения за рубежом после развития служб здравоохранения в Омане. Если эта тенденция сохранится, эксперты убеждены, что она будет иметь серьезные последствия для систем общественного здравоохранения во всем мире. Несмотря на растущее значение медицинских поездок, у нас все еще мало эмпирических данных о его влиянии на общественное здравоохранение, особенно на системы здравоохранения [12]. Медицинское сообщество в развитых странах начало признавать медицинский туризм реальным явлением, которое влияет на профессию, практикующих врачей и пациентов. Рецензируемые медицинские и другие медицинские журналы начали публиковать статьи на эту тему в 2006 г. [28]. Рынок медицинского туризма состоит из растущего числа стран, конкурирующих за пациентов, предлагая широкий спектр медицинских, хирургических и стоматологических услуг.

Настоящее исследование показало, что очень трудно получить данные о пациентах, которые выезжают за границу для лечения. Следовательно, необходимо создание национальных реестров и баз данных. Многие факты, касающиеся медицинского туризма, должны быть разъяснены сообществу (например, о том, что лечение за границей может иметь некоторые осложнения, дорого обходиться и что перед поездкой необходима консультация с местным врачом). Следует также пропагандировать современные технологические методы доступа к источникам информации. Медицинское просвещение о лечении хронических заболеваний должно быть усилено, чтобы человек мог решить, есть ли шанс избавиться от своей болезни за границей.

Быстрый рост медицинского туризма отражает ускоряющуюся глобализацию. «Переворачивая мир с ног на голову», повсеместный доступ к Интернету позволяет пациентам во всем мире обращаться за наилучшей доступной медицинской помощью и способствует эффективному распространению лекарств по всему миру [6]. Но способы обеспечения безопасности больных, качества медицинской помощи, этических и правовых проблем остаются неадекватно решенными для пациентов, медицинских работников и лиц, формирующих трансграничную политику. Основой разработки политики и практики являются фактические данные, но в ходе работы над обзором литературы по медицинскому туризму мы обнаружили их нехватку. Поскольку мы вступаем в новую границу телемедицины для старого бизнеса медицинского туризма, нам необходимо больше исследований по вопросам и влиянию, связанным с развивающимися моделями медицинского потребления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К сожалению, вопрос развития медицинского туризма сравнительно мало изучен, это подтверждается малым количеством оригинальных исследований. При этом медицинский туризм как феномен глобального здравоохранения развивается и, следовательно, требует надлежащего мониторинга, государственного регулирования и формирования необходимой инфраструктуры.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Cohen I.G. Medical tourism: the view from ten thousand feet. *Hast. Cent Rep.* 2010; 40 (2): 11–12.
- 2. Connell J., Fara X. Medical tourism in the Caribbean Islands: a cure for economies in crisis? *Isl. Stud. J.* 2013; 8: 115–130.
- 3. Connell J. A new inequality? Privatisation, urban bias, migration and medical tourism. *Asia Pac. Viewp.* 2011; 52: 260–271. doi: 10.1111/j.1467-8373. 2011.01454.x.
- 4. Connell J. Contemporary medical tourism: conceptualisation, culture and commodification. *Tourism Manage*. 2013; 34: 1–13. doi: 10.1016/j.tourman.2012. 05 009
- 5. Cooper C. Thailand Healthcare; Your Medical Options in the Land of Smiles. *Traveler's Digest*. 2013
- 6. Crisp N. Turning the world upside down: the search for global health in the 21st century. New York: CRC Press, 2010. 228 p.
- 7. Ehrbeck T., Guevara C., Mango P.D. Mapping the market for medical travel. Pittsburgh: The McKinsey Quarterly, 2008.
- 8. Gaines J., Nguyen D. CDC Yellow Book information on Medical Tourism. 2014. Medical Tourism. http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/the-pre-travel-consultation/medical-tourism *webcite*.
- 9. George B.P., Henthorne T.L. The Incorporation of telemedicine with medical tourism: a study of consequences. *Journal of Hospitality Marketing & Management*. 2009; 18 (5): 512–522. doi: org/10.1080/19368620902950097.
- 10. Han H., Hyun S.S. Customer retention in the medical tourism industry: impact of quality, satisfaction, trust and price reasonableness. *Tourism Management*. 2015; 46: 20–29. doi: 10.1016/j.tourman.2014.06.003.
- 11. Hanefeld J., Horsfall D., Lunt N., Smith R. Medical tourism: a cost or benefit to the NHS? *PLoS One.* 2013; 8 (10): e70406. doi: 10.1371/journal. pone.0070406.
- 12. Helble M. The movement of patients across borders: challenges and opportunities for public health. *Bull. World Health Organ.* 2011; 89: 68–72. doi: 10.2471/BLT.10.076612.
- 13. Heung V., Kucukusta D., Song H. Medical tourism development in Hong Kong: an assessment of the barriers. *Tourism Management*. 2011; 32 (5): 995–1005. doi: org/10.1016/j.tourman.2010.08.012.
- 14. Hopkins L., Labonte R., Runnels V., Packer C. Medical tourism today: what is the state of existing knowledge? *J. Public Health Policy*. 2010; 31: 185–198. doi: 10.1057/jphp.2010.10.
- 15. Horowitz M.D., Rosensweig J.A., Jones C.A. Medical tourism: Globalization of the healthcare marketplace. *Med. Gen. Med.* 2007; 9 (4): 33.
- 16. Imrana Q., Sunita R. Medical tourism in India: perceptions of physicians in tertiary care hospitals.

- *Philos. Ethics Humanit. Med.* 2013; 8: 20. doi: 10.1186/1747-5341-8-20.
- 17. Johnston R., Crooks V.A., Snyder J., Kingsbury P. What is known about the effects of medical tourism in destination and departure countries? A scoping review. *Int. J. Equity Health.* 2010; 9: 24. doi: 10.1186/1475-9276-9-24.
- 18. Jun J., Oh K.M. Framing risks and benefits of medical tourism: a content analysis of medical tourism coverage in Korean American community newspapers. *J. Health Commun.* 2015; 20 (6): 720–727. doi: 10.1080/10810730.2015.1018574.
- 19. Kim D., Sheppard C., de Gara C., Karmali S., Birch D. Financial costs and patients' perceptions of medical tourism in bariatric surgery. *Can. J. Surg.* 2016; 59 (1): 59–61. doi: 10.1503/cjs.004215.
- 20. Leng C.H. Medical tourism and the state in Malaysia and Singapore. *Glob. Soc. Policy.* 2010; 10 (3): 336–357. doi: 10.1177/1468018110379978.
- 21. Lunt N., Carrera P. Medical tourism: assessing the evidence on treatment abroad. *Maturitas*. 2010; 66 (1): 27–32. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.01.017.
- 22. Matthias H. The movement of patients across borders: challenges and opportunities for public health. *Bull. World Health Organ.* 2011; 89 (1): 68–72. doi: 10.2471/BLT.10.076612.
- 23. Mazzaschi A. Surgeon and safari: producing valuable bodies in Johannesburg. *Signs (Chic.)*. 2011; 36 (2): 303–312.
- 24. Medical Tourism Association. MTA Survey Report. 2015. 21 p.
- 25. Pocock N.S., Phua K. Medical tourism and policy implications for health systems: a conceptual framework from a comparative study of Thailand, Singapore and Malaysia. *Global Health*. 2011; 7: 12. doi: 10.1186/1744-8603-7-12.
- 26. Rory J., Valorie A.C., Jeremy S., Paul K. What is known about the effects of medical tourism in destination and departure countries? A scoping review. *Int. J. Equity Health.* 2010; 9: 24. doi: 10.1186/1475-9276-9-24.

- 27. Runnels V., Turner L. Bioethics and transnational medical travel: India, «medical tourism», and the globalisation of healthcare. *Indian J. Med. Ethics.* 2011; 8 (1): 42–44. doi: 10.20529/IJME.2011.014.
- 28. Saleh S. Al-Hinai, Ahmed S. Al-Busaidi, Ibrahim H. Al-Busaidi. Medical tourism abroad: a new challenge to Oman's health system Al Dakhilya region experience. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 2011; 11 (4): 477–484.
- 29. Shaw C.D. How can healthcare standards be standardised? *BMJ Qual. Saf.* 2015; 24 (10): 615–619.
- 30. Snyder J., Crooks V.A., Turner L., Johnston R., Fraser H., Kadowaki L., Choi M., Adams K. Caring for non-residents in Barbados: examining the implications of inbound transnational medical care for public and private health care. *In: Medical Tourism and Transnational Health Care*. Eds. D. Botterill, G. Pennings, T. Mainil. Basingstoke: Palgrave MacMillan, 2013. Chapter 4, 27 p.
- 31. Snyder J., Dharamsi S., Crooks V.A. Fly-By medical care: conceptualizing the global and local social responsibilities of medical tourists and physician voluntourists. *Global Health*. 2011; 7: 6. doi: 10.1186/1744-8603-7-6.
- 32. Suess C., Mody M. Hospitality healthscapes: a conjoint analysis approach to understanding patient responses to hotel-like hospital rooms. *Int. J. Hosp. Manag.* 2017; 61: 59-72. doi: 10.1016/j.ijhm. 2016.11.004.
- 33. Tattara G. Medical tourism and domestic population health. Venice: University of Venice, 2010. 16 p.
- 34. Thinakorn N., Johanna H., Richard S. Medical tourism in Thailand: a cross-sectional study. *Bull. World Health Organ.* 2016; 94 (1): 30–36. doi: 10.2471/BLT.14.152165.
- 35. Trade in Health Service and GATS World Health Organization, Regional Office for Eastern Mediterranean. 2011.
- 36. Zappino V. Caribbean tourism and development: an overview. Cosenza, 2005. 35 p.

Сведения об авторах:

Байменова А.С., ORCID: 0000-0001-5145-5281, e-mail: aiman_86@bk.ru **Жакенова С.Р.**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9189-151X, e-mail: ZhakenovaS@kgmu.kz **Кошерова Б.Н.**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-9617-2795, e-mail: Kosherova@gmu.kz

Information about authors:

Baymenova A.S., ORCID: 0000-0001-5145-5281, e-mail: aiman_86@bk.ru **Zhakenova S.R.**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9189-151X, e-mail: ZhakenovaS@kgmu.kz **Kosherova B.N.**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-9617-2795, e-mail: Kosherova@gmu.kz

DOI: 10.15372/SSMJ20190502

СОЛИ ЛИТИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОНКОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Юлия Сергеевна ТАСКАЕВА^{1,2}, Наталия Петровна БГАТОВА¹

¹ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Новосибирский государственный университет 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

В последние годы соли лития рассматривают как потенциальные соединения для таргетной терапии, способные замедлить рост опухоли. Имеется большое количество публикаций, свидетельствующих об эффектах лития на сигнальные пути, используемые опухолевыми клетками для роста и развития, и продемонстрировавших возможность его применения в качестве противоопухолевого агента в экспериментальной онкологии. Перспективность применения солей лития для разработки противоопухолевых препаратов связана с тем, что Li имеет две основные внутриклеточные мишени: киназу гликогенсинтазы 3β (glycogen synthase kinase 3β , GSK- 3β) и инозитолмонофосфатазу (inositol monophosphatase, IMPase), ингибирование которых может индуцировать гибель раковой клетки путем апоптоза или аутофагии. Показано, что литий вызывает остановку пролиферации опухолевых клеток за счет ареста клеточного цикла в фазе G_2/M , а также стимулирует апоптоз и влияет на развитие аутофагии в опухолевых клетках. В данном обзоре обобщены данные о транспорте лития через клеточные мембраны, охарактеризованы его основные внутриклеточные мишени и представлены результаты исследований, в которых литий применялся в экспериментальной терапии рака различной локализации с акцентом на сигнальные пути, влияющие на рост и метастазирование опухолевых клеток.

Ключевые слова: экспериментальная онкология, соли лития, GSK-3β, IMPase, апоптоз, аутофагия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Таскаева Ю.С., e-mail: inabrite@yandex.ru

Для цитирования: Таскаева Ю.С., Бгатова Н.П. Соли лития в экспериментальной онкологии (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019; 39 (5): 12–18. doi: 10.15372/SSMJ20190502.

LITHIUM SALTS IN EXPERIMENTAL ONCOLOGY (REVIEW)

Iuliya Sergeevna TASKAEVA^{1,2}, Nataliya Petrovna BGATOVA¹

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS 630060, Novosibirsk, Timakov str., 2

² Novosibirsk State University 630090, Novosibirsk, Pirogov str., 1

Recently, lithium salts have been considered as potential compounds for targeted therapy that can reduce tumor growth. There are a large number of publications indicating the effects of lithium on the signaling pathways used by tumor cells for growth and development, and have demonstrated that lithium can be used as antitumor agent in experimental oncology. The promise of using lithium salts to develop anticancer drugs is related to the fact that lithium has 2 main intracellular targets: glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) and inositol monophosphatase (IMPase), the inhibition of which by lithium can induce cancer cell death by apoptosis or autophagy. Lithium has been shown to block the proliferation of cancer cells by cell cycle arrest in the G_2/M phase, and also stimulates apoptosis and autophagy in cancer cells. This review summarizes data on the transport of lithium across cell membranes, characterizes its main intracellular targets and presents the results of studies in which lithium was used in experimental cancer therapy of various localization with an emphasis on signaling pathways used by cancer cells for growth and metastasis.

Key words: experimental oncology, lithium salts, GSK-3β, IMPase, apoptosis, autophagy.

Conflict of interests. Authors declare lack of the possible conflict of interest.

Correspondence author: Taskaeva Iu.S., e-mail: inabrite@yandex.ru

Citation: Taskaeva Iu.S., Bgatova N.P. Lithium salts in experimental oncology (review). *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (5): 12–18. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190502.

Традиционно препараты лития используются в психиатрии для лечения биполярных расстройств - патологии, которая характеризуется сменяющимися циклами депрессии и мании [28]. Тем не менее в последние годы выполняются исследования, демонстрирующие альтернативное применение лития в качестве противоопухолевого агента в экспериментальной онкологии, что обусловлено его способностью влиять на сигнальные пути, от которых зависит рост и развитие опухолевых клеток. В клинической практике принято использование нескольких типов солей лития, различающихся по своим фармакокинетическим характеристикам: Li₂CO₃, LiCl, Li₂C₆H₅O₇, Li₂SO₄ и др. [3, 24, 30]. Карбонат, хлорид и сульфат лития обладают схожими показателями распределения, биодоступности и полувыведения [3, 24]. Побочные эффекты от применения солей лития дозозависимы и включают в себя тремор пальцев рук, тошноту, головную боль, нарушения функций щитовидной железы и полиурию [30, 35].

По данным литературы, литий способен вызывать остановку пролиферации опухолевых клеток за счет ареста клеточного цикла в фазе G_2/M [12, 43], а также индуцировать апоптоз [1, 22] и влиять на развитие аутофагии в опухолевых клетках [1, 29]. Показано, что соли лития являются селективными ингибиторами киназы гликогенсинтазы 3β (glycogen synthase kinase 3β , GSK- 3β), участвующей в регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза опухолевых клеток [34]. Также выявлена способность лития стимулировать аутофагию путем ингибирования инозитолмонофосфатазы (inositol monophosphatase, IMPase) [37, 38].

Y. Cohen et al. изучали взаимосвязь между приемом ${\rm Li_2CO_3}$ психиатрическими пациентами и риском развития рака [9]. В исследование включили 609 больных старше 18 лет, получавших карбонат лития по меньшей мере в течение одного года за период с 1959 по 1985 г. Установлено, что риск развития рака среди психиатрических пациентов был ниже, чем в общей популяции, при этом авторы отметили значительную обратную корреляцию между развитием рака и дозой лития. Показана более низкая частота возникновения мезенхимальных опухолей по сравнению с эпителиальными у пациентов, получавших литий. В по-

хожем исследовании L. Martinsson et al. выявили повышенный риск развития респираторного, гастроинтестинального и эндокринного типов рака у пациентов с биполярными расстройствами, не получавших литиевую терапию [26]. R.Y. Huang et al. также установили более высокий риск развития рака у пациентов с биполярными расстройствами, получавших в качестве терапии только антиконвульсанты, по сравнению с пациентами, которым дополнительно назначался литий [19].

Перечисленные ретроспективные исследования позволяют предположить наличие у лития новых и малоизученных свойств, открывающих перспективы его дальнейшего изучения и потенциального использования как средства для терапии рака. Цель данного обзора — систематизировать данные исследований о применении солей лития при экспериментальной терапии рака различной локализации.

Транспорт лития через клеточные мембраны. Литий может входить в клетку несколькими способами, наиболее частый – пассивный транспорт через потенциал-зависимые (voltage-gated class) и потенциал-независимые натриевые каналы (non-voltage-gated epithelial class) [20, 36, 45]. Проницаемость потенциал-зависимых натриевых каналов примерно одинакова для ионов Na⁺ и Li⁺ [45]. При этом ионный радиус негидратированного лития (0,68 Å) близок к размеру негидратированного магния (0,65 Å), что объясняет конкуренцию между этими ионами в Mg^{2+} -зависимых ферментах и опосредует основные биологические эффекты лития [7, 13, 31, 45]. Основными путями выхода лития из клетки являются Na⁺/Li⁺обратный транспорт и натриево-протонная помпа [20]; в митохондрии Li может проникать через Na⁺/Ca⁺-каналы [20].

Клеточные мишени лития. Как сказано выше, за счет конкурентного замещения ионов Mg^{2+} литий ингибирует Mg^{2+} -зависимые ферменты, включая тирозинкиназу, аденилатциклазу, серин-треониновые протеинкиназы, фосфоглюкомутазу, фосфодиэстеразы и многие другие [13, 28, 36]. Кроме того, литий способен оказывать влияние на белки митохондриальной дыхательной цепи, ионные каналы (через которые он проходит сквозь биологические мембраны), а также может регулировать экспрессию некоторых генов, например Bcl-2 [36]. Тем не менее основные

биологические эффекты лития в клетке связывают с его способностью ингибировать фермент GSK-3B.

Аденилатциклаза - трансмембранный фермент, катализирующий превращение АТФ в цАМФ и участвующий во множестве клеточных сигнальных путей; предположительно, литий ингибирует аденилатциклазу за счет конкуренции с Mg²⁺, а также за счет ингибирования активирующей фермент субъединицы Gas [28]. Фосфоглюкомутаза участвует в обмене глюкозы, катализируя превращение глюкозо-1-фосфата в глюкозо-6-фосфат, и для активности нуждается в ионе Mg^{2+} , который может быть вытеснен литием [36]. Литий ингибирует фосфодиэстеразы, в том числе IMPase, инозитол-полифосфат-1фосфатазу (inositol polyphosphate-1-phosphatase, IPPase) и другие ферменты этого семейства [4, 7, 17, 33]; среди них именно с IMPase связывают основные эффекты лития в клеточном метаболизме инозитола [41]. Литий ингибирует IMPase также за счет замещения ионов Mg^{2+} [28], что приводит к нарушению метаболизма инозитола. IMPase модулирует сигнальный путь фосфатидилинозитола.

Среди семейства серин-треониновых протеинкиназ GSK-3 является одной из наиболее изученных и важных мишеней лития. GSK-3 фосфорилирует сериновые или треониновые остатки своего субстрата, что определяет ее биологическую активность в клетке, при этом считается, что GSK-3 является конститутивно активным ферментом [28]. Литий ингибирует GSK-3 не только за счет конкуренции с ионами Mg²⁺, но и за счет повышения фосфорилирования на сериновом остатке 9 этого фермента [36]. GSK-3 существует в виде двух изоформ – GSK-3α и GSK-3β, и Li может подавлять активность обеих [13]. Наибольшую функциональную значимость имеет GSK-3β; в качестве ее субстрата могут выступать около 100 молекул, что объясняет повсеместную вовлеченность GSK-3β во множество клеточных сигнальных путей и участие в патогенезе таких распространенных процессов, как рак, нейродегенерация, психические расстройства, диабет [20, 36]. GSK-3β встречается в цитоплазме, ядре и митохондриях [28], при этом известно, что в митохондриях содержится более высокий уровень нефосфорилированной, активной GSK-3β по отношению к цитоплазме; таким образом, митохондрии могут быть особенно чувствительны к литию [6, 20]. Основные сигнальные пути, в которые вовлечена GSK-3β: PI3K/Akt/mTORC1, Ras/ Raf/MEK/ERK, Wnt/beta-catenin, Hedgehog, Notch и др. [25, 27].

Применение лития в экспериментальной онкологии. Литий как противоопухолевый агент в последние годы изучается в экспериментальных моделях рака различной локализации. В этих исследованиях оценивается способность лития индуцировать клеточную гибель, снижать пролиферацию, влиять на клеточный цикл, эпителиально-мезенхимальный переход и стимулировать аутофагию при разных типах рака.

Опухоли иентральной и периферической нервной системы. J. Zinke et al. на модели медуллобластомы у мышей показали, что литий за счет ингибирования GSK-3β стабилизирует β-катенин, ингибирует сигнальный путь Hedgehog, тем самым способствуя остановке клеточного цикла в фазе G₂/М и задержке развития опухоли [50]. В комбинации с темозоломидом литий снижал пролиферацию и рост клеток глиобластомы, а также увеличивал их апоптоз, что авторы связывают с активацией сигнального пути NFAT1/FasL вследствие ингибирования GSK-3β [18]. Применение лекарственной комбинации из лития, вальпроата, циметидина, оланзапина и темозоломида также способствовало угнетению пролиферации и инвазии клеток глиобластомы за счет ингибирования GSK-3β [15]. J.V. Cockle et al. выявили снижение способности клеток глиомы к миграции при введении лития, опосредованное подавлением активности GSK-3В и стабилизацией β-катенина [8]; совместное применение лития и специфического пептида токсина скорпиона также способствовало уменьшению пролиферации и миграции клеток глиомы [14].

Лейкозы. L. Li et al. в клетках острого промиелоцитарного лейкоза при введении лития выявили остановку клеточного цикла в фазе G_2/M и усиление апоптоза, а также увеличение фосфорилирования GSK-3β и ингибирование Akt1 [22]; антипролиферативный и проапоптотический потенциал лития в отношении данной формы лейкоза может быть опосредован усилением фосфорилирования ERK1/2 (extracellular signalregulated kinases 1/2) и ингибированием GSK-3β, приводящими к модуляции сигнального пути MEK/ERK (mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase kinase /extracellular signalregulated kinases) [49]. J. Peixoto-da-Silva et al. B модели хронического миелоцитарного лейкоза также обнаружили, что комбинация лития с нилотинибом индуцирует апоптоз и аутофагию в опухолевых клетках [32].

Опухоли желудочно-кишечного тракта. Литий подавляет жизнеспособность и миграцию клеток рака пищевода за счет ингибирования GSK-3β и снижения фосфорилирования STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3)

[16]. В исследовании de Araujo et al. литий снижал пролиферацию клеток рака толстой кишки за счет остановки клеточного цикла в фазе G₂/M и в дозе 50 мМ вызывал апоптоз, эффект не зависел от GSK-3β [11]. В то же время D. Trnski et al. показали подавление пролиферации и гибель клеток рака толстой кишки под влиянием лития, а также повышение экспрессии LC3-II и усиление аутофагии [42], опосредованное ингибированием GSK-3β и подавлением сигнального пути Hedgehog, который также может регулировать аутофагию через Gli1 или Gli2; авторами был сделан вывод, что литий запускал аутофагическую клеточную гибель, поскольку наблюдалось снижение пролиферации, кроме того, предположено, что аутофагия обеспечивала клетки энергией для выполнения апоптоза, что также стимулировало клеточную гибель [42]. Y.S. Maeng et al. в модели рака толстой кишки наблюдали снижение под действием лития лимфангиогенеза и лимфатического метастазирования опухоли, а также экспрессии TGFBIp (transforming growth factor-beta-induced protein) в опухолевых клетках; полученные результаты были связаны с ингибированием GSK-3β и сигнального пути TGFβ-Smad [23].

Литий угнетал пролиферацию, усиливал апоптоз и генерацию активных форм кислорода клетками колоректального рака, что могло быть опосредовано его способностью ингибировать GSK-3β, модулировать сигнальный путь NF-кВ (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) за счет опосредованного NF-кВ снижения экспрессии Bcl-2 и сурвивина, однако молекулярный механизм участия GSK-3β в регуляции передачи сигналов NF-кВ исследован не был [21]. Т.R. O'Donovan et al. в моделях колоректального рака *in vivo* показали, что литий в комбинации с оксалиплатином уменьшал объем опухолевой массы, а в комбинации с 5-фторурацилом повышал общую среднюю выживаемость животных [29]. Авторы также выявили, что литий модулирует развитие аутофагии в клетках рака пищевода и способствует клеточной гибели в комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом [29]. V. Costabile et al. обнаружили индукцию литием мезенхимально-эпителиального перехода в клетках колоректального рака (снижение экспрессии маркеров эпителиально-мезенхимального перехода Twist1 (Twist-related protein 1), Snail, циклооксигеназы 2, CD44 с одновременным повышением экспрессии Е-кадгерина), связанную с ингибированием GSK-3β и модуляцией сигнальных путей Wnt/beta-catenin и NF-кВ [10].

Опухоли гепатопанкреатодуоденальной зоны. В исследовании E. Erdal et al. литий ингибировал рост клеток гепатоцеллюлярной карциномы, из-

менял клеточную морфологию (повышение соотношения ядро/цитоплазма; появление многоядерности), способствовал накоплению клеток в фазе G_1/S клеточного цикла [12], при этом гетерогенность клеточной ДНК и кластеризация клеток затрудняли точность их распределения на фазы клеточного цикла; кроме того, литий снижал содержание циклина E (белок, ответственный за переход от фазы G_1 клеточного цикла к фазе S) в некоторых линиях гепатоцеллюлярной карциномы. Авторы связали это с ингибированием белка Akt (protein kinase B) и, таким образом, модуляцией сигнального пути PI3K/Akt. Интересно, что литий подавлял рост (>70 %) девяти из 12 тестируемых линий гепатоцеллюлярной карциномы [12].

Литий повышал уровень каспазы-3, каспазы-8 и р53, стимулируя TRAIL-индуцированный апоптоз (TRAIL – TNF-related apoptosis-inducing ligand) в клетках гепатоцеллюлярной карциномы, которым предписывается устойчивость к этому механизму клеточной гибели, при этом не выявлено подобного влияния на первичные гепатоциты [5]. Н.П. Бгатова и соавт. на модели гепатоцеллюлярной карциномы-29 показали индукцию апоптоза и аутофагии при применении солей лития [1, 2, 40]. X. Wang et al. продемонстрировали, что литий подавляет пролиферацию, жизнеспособность и индуцирует апоптоз в клетках рака поджелудочной железы за счет ингибирования аденилатциклазы и сигнального пути сАМР/ РКА [47], а также способствует снижению содержания Gli1 и ингибированию сигнального пути Hedgehog [46].

Опухоли мягких тканей. В комбинации с триоксидом мышьяка литий усиливал активацию каспазы 3/7 и уменьшал экспрессию белка Gli1, что приводило к индукции апоптоза в клетках рабдомиосаркомы [39]. У. Wang et al. на клетках шванномы выявили снижение пролиферации и индукцию некроптоза при введении лития: он снижал экспрессию основного индуктора некроза TNF-α, увеличивал образование активных форм кислорода и модулировал сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR за счет повышения фосфорилирования GSK-3β и АКТ, что в совокупности играло важную роль в индуцированном литием некроптозе [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многочисленных исследований подтверждают способность лития воздействовать на различные сигнальные пути, используемые опухолевыми клетками для роста и развития: PI3K/AKT/mTOR, MAPK/ERK, Wnt/β-catenin и другие. Литий влияет на клеточный цикл: вызы-

вает его остановку в фазе G₂/М и может способствовать накоплению опухолевых клеток в фазе G₁/S. Литературные данные о механизмах, за счет которых опосредуется это влияние, противоречивы, предполагается, что ингибирование GSK-3В и модуляция сигнальных путей Hedgehog и PI3K/ Akt играют основную роль в развитии описанных изменений в клеточном цикле. Литий вызывает апоптоз в опухолевых клетках за счет ингибирования GSK-3В и аденилатциклазы, модулируя сигнальные пути NFAT1/FasL, MEK/ERK, cAMP/ РКА и NF-кВ. Кроме того, Li способен индуцировать аутофагию за счет ингибирования IMPase и модуляции сигнального пути фосфатидилинозитола независимо от сигнализации РІЗК/АКТ/ mTOR [37, 38, 44].

Таким образом, основные биологические эффекты солей лития связаны с его способностью ингибировать GSK-3β, а также другие ферменты и белки, влияющие на канцерогенез. Учитывая многолетний опыт использования лития в психиатрии, охарактеризованные его биологические свойства, терапевтические дозы и побочные эффекты, описанные выше результаты исследований открывают новые перспективы для применения солей лития в современной онкологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бгатова Н.П., Гаврилова Ю.С., Лыков А.П., Соловьева А.О., Макарова В.В., Бородин Ю.И., Коненков В.И. Апоптоз и аутофагия в клетках гепатокарциномы, индуцированные различными формами солей лития. *Цитология*. 2017; 59 (3): 178–184.

Bgatova N.P., Gavrilova Yu.S., Lykov A.P., Solovyeva A.O., Makarova V.V., Borodin Yu.I., Konenkov V.I. Apoptosis and autophagy in hepatocarcinoma cells induced by different forms of lithium salts. *Cell Tissue Biol.* 2017. 11 (4): 261–267. doi: 10.1134/S1990519X17040022.

2. Таскаева Ю.С., Бгатова Н.П. Ультраструктурные изменения в клетках гепатоцеллюлярной карциномы-29 при введении карбоната лития в эксперименте. Бюл. эксперим. биологии. 2019; 167 (1): 94–98.

Taskaeva Yu.S., Bgatova N.P. Ultrastructural changes in hepatocellular carcinoma-29 cells after treatment with lithium carbonate. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2019. 167. (1): 87–90. doi: 10.1007/s10517-019-04467-3.

- 3. Altamura A.C., Gomeni R., Sacchetti E., Smeraldi E. Plasma and intracellular kinetics of lithium after oral administration of various lithium salts. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1977; 12 (1): 59–63.
- 4. Berridge M.J., Downes C.P., Hanley M.R. Lithium amplifies agonist-dependent phosphatidylinositol responses in brain and salivary glands. *Biochem. J.* 1982; 206 (3): 587–595. doi: 10.1042/bj2060587.

- 5. Beurel E., Blivet-Van Eggelpoël M.J., Kornprobst M., Moritz S., Delelo R., Paye F., Housset C., Desbois-Mouthon C. Glycogen synthase kinase-3 inhibitors augment TRAIL-induced apoptotic death in human hepatoma cells. *Biochem. Pharmacol.* 2009; 77 (1): 54–65. doi: 10.1016/j.bcp.2008.09.026.
- 6. Bijur G.N., Jope R.S. Glycogen synthase kinase-3 beta is highly activated in nuclei and mitochondria. *Neuroreport*. 2003; 14 (18): 2415–2419. doi 10.1097/00001756-200312190-00025.
- 7. Can A., Schulze T.G., Gould T.D. Molecular actions and clinical pharmacogenetics of lithium therapy. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2014; 123. 3–16. doi: 10.1016/j.pbb.2014.02.004.
- 8. Cockle J.V., Picton S., Levesley J., Ilett E., Carcaboso A.M., Short S., Steel LP., Melcher A., Lawler S.E., Brüning-Richardson A. Cell migration in paediatric glioma; characterisation and potential therapeutic targeting. *Br. J. Cancer.* 2015; 112 (4): 693–703. doi: 10.1038/bjc.2015.16.
- 9. Cohen Y., Chetrit A., Cohen Y., Sirota P., Modan B. Cancer morbidity in psychiatric patients: influence of lithium carbonate treatment. *Med. Oncol.* 1998. 1, 32–36.
- 10. Costabile V., Duraturo F., Delrio P., Rega D., Pace U., Liccardo R., Rossi G.B., Genesio R., Nitsch L., Izzo P., de Rosa M. Lithium chloride induces mesenchymal-to-epithelial reverting transition in primary colon cancer cell cultures. *Int. J. Oncol.* 2015; 46 (5): 1913–1923. doi: 10.3892/ijo.2015.2911.
- 11. De Araujo W.M., Robbs B.K., Bastos L.G., de Souza W.F., Vidal F.C., Viola J.P., Morgado-Diaz J.A. PTEN overexpression cooperates with lithium to reduce the malignancy and to increase cell death by apoptosis via PI3K/AKT suppression in colorectal cancer cells. *J. Cell Biochem.* 2016; 117 (2): 458–469. doi: 10.1002/jcb.25294.
- 12. Erdal E., Ozturk N., Cagatay T., Eksioglu-Demiralp E., Ozturk M. Lithium-mediated downregulation of PKB/Akt and cyclin E with growth inhibition in hepatocellular carcinoma cells. *Int. J. Cancer.* 2005; 115 (6): 903–910. doi 10.1002/ijc.20972.
- 13. Freland L., Beaulieu J.M. Inhibition of GSK3 by lithium, from single molecules to signaling networks. *Front. Mol. Neurosci.* 2012; 5: 14. doi: 10.3389/fnmol.2012.00014.
- 14. Fu Y., Jiao Y., Zheng S., Liang A., Hu F. Combination of lithium chloride and pEGFP-N1-BmK CT effectively decreases proliferation and migration of C6 glioma cells. *Cytotechnology*. 2016; 68 (2): 197–202. doi: 10.1007/s10616-014-9768-2.
- 15. Furuta T., Sabit H., Dong Y., Miyashita K., Kinoshita M., Uchiyama N., Hayashi Y., Hayashi Y., Minamoto T., Nakada M. Biological basis and clinical study of glycogen synthase kinase- 3β-targeted therapy by drug repositioning for glioblastoma. *Oncotarget*. 2017; 8 (14): 22811–22824. doi: 10.18632/oncotarget.15206.

- 16. Gao S., Li S., Duan X., Gu Z., Ma Z., Yuan X., Feng X., Wang H. Inhibition of glycogen synthase kinase 3 beta (GSK3β) suppresses the progression of esophageal squamous cell carcinoma by modifying STAT3 activity. *Mol. Carcinog.* 2017; 56 (10): 2301–2316. doi: 10.1002/mc.22685.
- 17. Hallcher L.M., Sherman W.R. The effects of lithium ion and other agents on the activity of myoinositol-1-phosphatase from bovine brain. *J. Biol. Chem.* 1980; 255 (22): 10896–10901.
- 18. Han S., Meng L., Jiang Y., Cheng W., Tie X., Xia J., Wu A. Lithium enhances the antitumour effect of temozolomide against TP53 wild-type glioblastoma cells via NFAT1/FasL signalling. *Br. J. Cancer.* 2017; 116 (10): 1302–1311. doi: 10.1038/bjc.2017.89.
- 19. Huang R.Y., Hsieh K.P., Huang W.W., Yang Y.H. Use of lithium and cancer risk in patients with bipolar disorder: population-based cohort study. *Br. J. Psychiatry*. 2016; 209 (5): 393–399. doi: 10.1192/bjp.bp.116.181362.
- 20. Jakobsson E., Argüello-Miranda O., Chiu S.W., Fazal Z., Kruczek J., Nunez-Corrales S., Pandit S., Pritchet L. Towards a unified understanding of lithium action in basic biology and its significance for applied biology. *J. Membr. Biol.* 2017; 250 (6): 587–604. doi: 10.1007/s00232-017-9998-2.
- 21. Li H., Huang K., Liu X., Liu J., Lu X., Tao K., Wang G., Wang J. Lithium chloride suppresses colorectal cancer cell survival and proliferation through ROS/GSK-3β/NF-κB signaling pathway. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2014; 2014: 241864. doi: 10.1155/2014/241864.
- 22. Li L., Song H., Zhong L., Yang R., Yang X.Q., Jiang K.L., Liu B.Z. Lithium chloride promotes apoptosis in human leukemia NB4 cells by inhibiting glycogen synthase kinase-3 beta. *Int. J. Med. Sci.* 2015; 12 (10): 805–810. doi: 10.7150/ijms.12429.
- 23. Maeng Y.S., Lee R., Lee B., Choi S.I., Kim E.K. Lithium inhibits tumor lymphangiogenesis and metastasis through the inhibition of TGFBIp expression in cancer cells. *Sci. Rep.* 2016; 6: 20739. doi: 10.1038/srep20739.
- 24. Malhi G.S., Tanious M., Das P., Berk M. The science and practice of lithium therapy. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 2012; 46 (3): 192–211. doi: 10.1177/0004867412437346.
- 25. Mancinelli R., Carpino G., Petrungaro S., Mammola C.L., Tomaipitinca L., Filippini A., Facchiano A., Ziparo E., Giampietri C. Multifaceted roles of GSK-3 in cancer and autophagy-related diseases. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2017; 2017: 4629495. doi: 10.1155/2017/4629495.
- 26. Martinsson L., Westman J., Hällgren J., Ösby U., Backlund L. Lithium treatment and cancer incidence in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2016; 18 (1): 33–40. doi: 10.1111/bdi.12361.
- 27. McCubrey J.A., Steelman L.S., Bertrand F.E., Davis N.M., Sokolosky M., Abrams S.L., Montalto G.,

- D'Assoro A.B., Libra M., Nicoletti F., Maestro R., Basecke J., Rakus D., Gizak A., Demidenko Z.N., Cocco L., Martelli A.M., Cervello M. GSK-3 as potential target for therapeutic intervention in cancer. *Oncotarget*. 2014; 5 (10): 2881–2911. doi: 10.18632/oncotarget.2037.
- 28. Mota de Freitas D., Leverson B.D., Goossens J.L. Lithium in medicine: mechanisms of action. *Met. Ions Life Sci.* 2016; 16: 557–584. doi: 10.1007/978-3-319-21756-7 15.
- 29. O'Donovan T.R., Rajendran S., O'Reilly S., O'Sullivan G.C., McKenna S.L. Lithium modulates autophagy in esophageal and colorectal cancer cells and enhances the efficacy of therapeutic agents in vitro and in vivo. *PLoS One.* 2015; 10 (8): e0134676. doi: 10.1371/journal.pone.0134676.
- 30. Oruch R., Elderbi M.A., Khattab H.A., Pryme I.F., Lund A. Lithium: a review of pharmacology, clinical uses, and toxicity. *Eur. J. Pharmacol.* 2014; 740: 464–473. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.06.042.
- 31. Pasquali L., Busceti C.L., Fulceri F., Paparelli A., Fornai F. Intracellular pathways underlying the effects of lithium. *Behav. Pharmacol.* 2010; 21 (5-6): 473–492. doi: 10.1097/FBP.0b013e32833da5da.
- 32. Peixoto-da-Silva J., Calgarotto A.K., Rocha K.R., Palmeira-Dos-Santos C., Smaili S.S., Pereira G.J.S., Pericole F.V., da Silva S. Duarte A., Saad S.T.O., Bincoletto C. Lithium, a classic drug in psychiatry, improves nilotinib-mediated antileukemic effects. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 99: 237–244. doi: 10.1016/j.biopha.2018.01.027.
- 33. Phiel C.J., Klein P.S. Molecular targets of lithium action. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001; 41: 789–813. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.41.1.789.
- 34. Quiroz J.A., Gould T.D., Manji H.K. Molecular effects of lithium. *Mol. Interv.* 2004; 4 (5): 259–272. doi: 10.1124/mi.4.5.6.
- 35. Richman L.S., Dzierba A.L., Connolly K.A., Bryan P.M., Chandra S. Artificial lithium toxicity: a case report and review of the literature. *J. Pharm. Pract.* 2015; 28 (5): 479–481. doi: 10.1177/0897190015587698.
- 36. Roux M., Dosseto A. From direct to indirect lithium targets: a comprehensive review of omics data. *Metallomics*. 2017; 9 (10): 1326–1351. doi: 10.1039/c7mt00203c.
- 37. Sade Y., Toker L., Kara N.Z., Einat H., Rapoport S., Moechars D., Berry G.T., Bersudsky Y., Agam G. IP3 accumulation and/or inositol depletion: two downstream lithium's effects that may mediate its behavioral and cellular changes. *Transl. Psychiatry*. 2016; 6 (12): e968. doi: 10.1038/tp.2016.217.
- 38. Sarkar S., Floto R.A., Berger Z., Imarisio S., Cordenier A., Pasco M., Cook L.J., Rubinsztein D.C. Lithium induces autophagy by inhibiting inositol monophosphatase. *J. Cell Biol.* 2005; 170 (7): 1101–1111. doi: 10.1083/jcb.200504035.

- 39. Schleicher S.B., Zaborski J.J., Riester R., Zenkner N., Handgretinger R., Kluba T., Traub F., Boehme K.A. Combined application of arsenic trioxide and lithium chloride augments viability reduction and apoptosis induction in human rhabdomyosarcoma cell lines. *PLoS One.* 2017; 12 (6): e0178857. doi: 10.1371/journal.pone.0178857.
- 40. Taskaeva Iu., Bgatova N. Ultrastructural and immunofluorescent analysis of lithium effects on autophagy in hepatocellular carcinoma cells. *Asian Pac. J. Cancer Biol.* 2018; 3 (3): 83–87. doi: 10.22034/APJCB.2018.3.3.83.
- 41. Toker L., Agam G. Lithium, inositol and mitochondria. ACS Chem. *Neurosci*. 2014; 5 (6): 411–412. doi: 10.1021/cn5001149.
- 42. Trnski D., Sabol M., Gojević A., Martinić M., Ozretić P., Musani V., Ramić S., Levanat S. GSK3β and Gli3 play a role in activation of Hedgehog-Gli pathway in human colon cancer Targeting GSK3β downregulates the signaling pathway and reduces cell proliferation. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1852 (12): 2574–2584. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.09.005.
- 43. Tsui M.M., Tai W.C., Wong W.Y., Hsiao W.L. Selective G2/M arrest in a p53 (Val135)-transformed cell line induced by lithium is mediated through an intricate network of MAPK and β -catenin signaling pathways. *Life Sci.* 2012; 91 (9-10): 312–321. doi: 10.1016/j.lfs.2012.07.027.
- 44. Vicencio J.M., Ortiz C., Criollo A., Jones A.W., Kepp O., Galluzzi L., Joza N., Vitale I., Morselli E., Tailler M., Castedo M., Maiuri M.C., Molgó J., Szabadkai G., Lavandero S., Kroemer G. The inositol 1,4,5-trisphosphate receptor regulates autophagy

- through its interaction with Beclin 1. *Cell Death Differ*. 2009; 16 (7): 1006–1017. doi: 10.1038/cdd. 2009.34.
- 45. Vosahlikova M., Svoboda P. Lithium therapeutic tool endowed with multiple beneficiary effects caused by multiple mechanisms. *Acta Neurobiol. Exp.* (Wars.): 2016; 76 (1): 1–19.
- 46. Wang X., Fang Z., Wang A., Luo C., Cheng X., Lu M. Lithium suppresses Hedgehog signaling via promoting ITCH E3 ligase activity and Gli1-SUFU interaction in PDA cells. *Front. Pharmacol.* 2017; 8: 820. doi: 10.3389/fphar.2017.00820.
- 47. Wang X., Luo C., Cheng X., Lu M. Lithium and an EPAC-specific inhibitor ESI-09 synergistically suppress pancreatic cancer cell proliferation and survival. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*: 2017; 49 (7): 573–580. doi: 10.1093/abbs/gmx045.
- 48. Wang Y., Zhang Q., Wang B., Li P., Liu P. LiCl treatment induces programmed cell death of schwannoma cells through AKT- and MTOR-mediated necroptosis. *Neurochem. Res.* 2017; 42 (8): 2363–2371. doi: 10.1007/s11064-017-2256-2.
- 49. Zassadowski F., Pokorna K., Ferre N., Guidez F., Llopis L., Chourbagi O., Chopin M., Poupon J., Fenaux P., Ann Padua R., Pla M., Chomienne C., Cassinat B. Lithium chloride antileukemic activity in is GSK-3 and MEK/ERK dependent. *Leukemia*. 2015; 29 (12): 2277–2284. doi: 10.1038/leu.2015.159.
- 50. Zinke J., Schneider F.T., Harter P.N., Thom S., Ziegler N., Toftgård R., Plate K.H., Liebner S. β-Catenin-Gli1 interaction regulates proliferation and tumor growth in medulloblastoma. *Mol. Cancer*. 2015; 14: 17. doi: 10.1186/s12943-015-0294-4.

Сведения об авторах:

Таскаева Ю.С., ORCID: 0000-0002-2812-2574, e-mail: inabrite@yandex.ru **Бгатова Н.П.**, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-4507-093X, e-mail: n_bgatova@ngs.ru

Information about authors:

Taskaeva Iu.S., ORCID: 0000-0002-2812-2574, e-mail: inabrite@yandex.ru **Bgatova N.P.**, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4507-093X, e-mail: n_bgatova@ngs.ru

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЙ ЛИТИЯ

Маргарита Владимировна РОБИНСОН, Анастасия Анатольевна КОТЛЯРОВА, Анна Вениаминовна ШУРЛЫГИНА, Любовь Никифоровна РАЧКОВСКАЯ, Андрей Юрьевич ЛЕТЯГИН

НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

В настоящем обзоре обобщены данные литературы, посвященные роли соединений лития в современной фармакотерапии различных заболеваний центральной нервной системы. Уделяется внимание и другим лечебным свойствам лития при атеросклерозе, сердечно-сосудистых заболеваниях, диабете, нарушениях кроветворения, воспалении, болезнях мочевыделительной системы. Охарактеризованы возможные пути доставки лития в организм, в частности, при соединении соли лития с сорбентом (твердым пористым носителем). Такие соединения обладают дополнительными терапевтическими свойствами. Анализируются данные о значении соединений лития в исследованиях на моделях заболеваний нервной системы у животных, в том числе неонатальной ишемии/ гипоксии головного мозга in vivo, нейродегенеративных заболеваний, психопатологических состояний (агрессивность, депрессия), черепно-мозговой травмы. Приводятся работы, в которых исследуются результаты применения препаратов лития в клинической практике. При этом подчеркивается влияние генетических факторов на эффекты применения лития. Особое внимание уделено возможности предотвращения токсичности соединений лития для организма. Обсуждаются известные на сегодня молекулярные механизмы действия лития – ингибирование киназы гликогенсинтазы-3β (GSK-3β) и инозитолмонофосфатазы-1 (IMPA-1), которые являются ключевыми для аутофагии, окислительного стресса, воспаления, функции митохондрий, индукции нейротрофических факторов, апоптоза. Сделано заключение о том, что изучение молекулярных путей функционирования соединений лития дает возможность понимания как причин его эффективности при заболеваниях нервной системы, так механизмов действия на другие системы организма.

Ключевые слова: препараты лития, заболевания нервной системы, механизмы действия, токсические эффекты лития, GSK-3β, IMPA1, твердый пористый носитель.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Шурлыгина A.B., e-mail: anna v s@mail.ru

Для цитирования: Робинсон М.В., Котлярова А.А., Шурлыгина А.В., Рачковская Л.Н., Летягин А.Ю. Механизмы действия соединений лития. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019; 39 (5): 19–28. doi: 10.15372/SSMJ20190503.

MECHANISMS OF ACTION OF LITHIUM COMPOUNDS

Margarita Vladimirovna ROBINSON, Anastasiya Anatolyevna KOTLYAROVA, Anna Veniaminovna SHURLYGINA, Lyubov Nikiforovna RACHKOVSKAYA, Andrey Yuryevich LETYAGIN

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS 630060, Novosibirsk, Timakov str., 2

This review summarizes the literature data on the role of lithium compounds in modern pharmacotherapy of various diseases of the central nervous system. Attention is also paid to other therapeutic properties of lithium in atherosclerosis, cardiovascular diseases, diabetes, hematopoietic disorders, inflammation, and diseases of the urinary system. Possible ways of delivering lithium into the body have been charted, in particular, when lithium salt is combined with a sorbent (solid porous carrier). Such compounds have additional therapeutic properties. Data on the significance of lithium compounds in studies on models of diseases of the nervous system in animals are analyzed. Among these models, models of neonatal ischemia/hypoxia of the brain *in vivo*, neurodegenerative diseases, psychopathological states (aggressiveness, depression) and craniocerebral injury are discussed. There are researches in which the results of the lithium preparations

use in clinical practice are investigated. It emphasizes the influence of genetic factors on the lithium effects. Particular attention is paid to the possibility of preventing the toxicity of lithium compounds for the body. The currently known molecular mechanisms of lithium action are discussed: inhibition of glycogen synthase kinase 3β (GSK- 3β) and inositol monophosphatase 1 (IMPA1), which have key value for autophagy, oxidative stress, inflammation, mitochondrial function, induction of neurotrophic factors, apoptosis. It was concluded that the study of the molecular pathways of the functioning of lithium compounds empowers understanding both the reasons for its effectiveness in the nervous system diseases and the mechanisms of action on other body systems.

Key words: lithium preparations, diseases of the nervous system, mechanisms of action, toxic effects of lithium, GSK-3β, IMPA1, solid porous carrier.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Corresponding author: Shurlygina A.V., e-mail: anna v s@mail.ru

Citation: Robinson M.V., Kotlyarova A.A., Shurlygina A.V., Rachkovskaya L.N., Letyagin A.Yu. Mechanisms of action of lithium compounds. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (5): 19–28. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190503.

Литий (Li, лат. lithium) – химический элемент І группы периодической системы Менделеева с атомным номером 3, атомной массой 6,941, относится к щелочным металлам, в природе представлен двумя стабильными изотопами - ⁶Li (7,42 %) и ⁷Li (92,58 %). Литий был открыт в 1817 г. шведским химиком А. Арфведсоном в минерале петалите; название происходит от греческого «λίθος» – «камень». Металлический литий впервые получен в 1818 г. английским химиком Г. Дэви. Распространение лития в природе, его физико-химические свойства, получение и применение в технике хорошо изучены в настоящее время. Казалось бы, простой химически ион, он находит свое важное применение в биологии и медицине [12, 21].

Препараты лития — психотропные лекарственные средства из группы нормотимиков. Эти исторически первые препараты данной группы, открытые в 1949 г., сохраняют важнейшее значение в лечении аффективных расстройств, прежде всего маниакальных и гипоманиакальных фаз биполярного расстройства, а также в профилактике его обострений, в терапии тяжелых и резистентных депрессий, обладая свойствами предотвращать самоубийства, оказывают нейропротекторное действие при нейродегенеративных заболеваниях [6].

В организме литий принимает участие во многих важных процессах: участвует в жировом и углеводном обмене [39], предупреждает возникновение аллергии [1], поддерживает работу иммунной системы [11], нейтрализует действие алкоголя, солей тяжелых металлов и радиации [5]. Это обусловливает его лечебные свойства, помимо нейропротекторных: литий может предупреждать развитие атеросклероза и сердечнососудистых заболеваний [46], уменьшает вероятность развития гипертонии и диабета [45], но для

этого ему необходимо взаимодействие с другими минералами и витаминами – любые вещества усваиваются только при их сбалансированном поступлении в организм. Литий также влияет на систему кроветворения, его можно использовать при лечении лейкозов [34]. В экспериментальных исследованиях выявлены нейро-, кардио- и нефропротекторные свойства металла, он участвует в регуляции воспаления, а также в функции стволовых клеток [12]. Литий – щелочной металл, поэтому в медицине он применяется в виде солей, в основном в виде карбоната [7], а также цитрата, сукцината, оротата, хлорида и сульфата.

Есть различные пути доставки лития в организм. Один из них - соединение соли лития с сорбентом (твердым пористым носителем). В настоящее время разработаны следующие типы сорбентов - угольные, кремнийорганические, углеродминеральные, модифицированные [4]. Они отличаются по форме, химической природе матрицы, по виду взаимодействия с сорбатом. В настоящее время обращают на себя внимание не только лечебные свойства сорбентов, но и протекторные, клеточно-сберегающие, эффекты для восстановительной медицины [15]. Известно, что сорбенты могут выступать в роли носителей для биологически активных веществ, а также в роли «доставщиков» различных соединений в организме человека [16]. Разработаны и внедряются в практическую медицину не только различные лечебные программы с применением сорбентов, но и программы эндоэкологической реабилитации с включением сорбентов как протекторов нарушений функций органов и систем организма. Использование фоновой сорбционной терапии позволяет осуществлять и профилактику заболеваний [3].

Сорбенты широко используют в медицинской практике для детоксикации при профилактике и

лечении различных заболеваний. Их саногенное действие можно усилить, если нанести на поверхность биологически активные объекты (ферменты, клетки и др.). При этом сорбент выступает одновременно как в роли носителя для доставки активных веществ, например, в нужные отделы желудочно-кишечного тракта, так и в качестве детоксиканта. Такой подход позволил создать модифицированные сорбенты для пролонгированной доставки таких компонентов, как литий и серебро [13, 16]. Этот прием особенно важен, когда лекарственными препаратами являются быстро всасывающиеся вещества, например, соли лития [7]. Среди длинного перечня заболеваний, при которых показаны сорбционные технологии, обозначены также психоневрологические и психические заболевания. Известно, что литий важен для коррекции психоэмоционального состояния [17].

Применение препаратов лития при моделировании различных патологий *in vivo*. Эффекты лития удобно оценивать в экспериментах на интактных животных или при моделировании патологии. Обнаружено, что литий оказывает антидепрессивное действие у самцов мышей линии C57BL/6J, в отличие от животных линии BALB/cJ. Авторы заключают, что за такой дифференцированный ответ ответственны генетические факторы, и что дальнейшие работы по исследованию их влияния будут полезны в выявлении нейробиологических механизмов терапевтического действия лития [22].

Показано, что хроническое пероральное введение лития по-разному влияет на поведенческие и нейрохимические реакции у мышей линии ICR (CD-1), полученных из разных племенных колоний компании Harlan (из Израиля и США). Исследовали сывороточный уровень лития, поведение в тесте вынужденного плавания, накопление ³[Н]-фосфоинозитола во фронтальной коре после введения ³[Н]-инозитола. Выявлено, что содержание лития в сыворотке крови мышей из Израиля было значительно ниже по сравнению с мышами из США. Литий не оказывал влияния на поведение в тесте вынужденного плавания (время дрейфа) и на накопление фосфоинозитола во фронтальной коре мышей из Израиля, но значимо уменьшал первый и увеличивал второй показатель мышей, полученных из США. Авторы заключают, что колония мышей ICR из Израиля значительно отличается от мышей той же линии, поддерживаемой в США, а различия могут быть связаны с абсорбцией или секрецией лития [40].

Модели на животных являются удобным инструментом для лучшего понимания биологической основы заболеваний и поиска новых лекарственных веществ. Изучено цитопротективное действие хлорида лития и вальпроата натрия на модели неонатальной ишемии/гипоксии головного мозга in vivo и их влияние на гибель основных компонентов нейроваскулярной единицы. Нейроваскулярная единица – это совокупность клеток головного мозга и церебральных сосудов (нейроны, астроциты, перициты, эндотелиоциты), необходимая и достаточная для контроля их функциональной активности и ответа на действие регуляторных сигналов и повреждающих факторов [10]. При моделировании ишемии іп vitro показано, что и хлорид лития, и вальпроат натрия эффективно предотвращали гибель нейронов, астроцитов и клеток эндотелия при кислородно-глюкозной депривации. Лечение этими препаратами новорожденных крысят защищало их от повреждения головного мозга при ишемии/ гипоксии. Полученные результаты указывают на возможность применения препаратов лития и вальпроата натрия для терапии нейродегенеративных заболеваний, связанных с гипоксией и ишемией, у новорожденных [18].

Исследовано влияние соли лития на вызванное повторным опытом агрессии в ежедневных агонистических взаимодействиях психоэмоциональное состояние самцов мышей, сопровождающееся формированием комплекса изменений в поведении и свидетельствующее о развитии психопатологии агрессивного поведения, которая трудно поддается коррекции препаратами, используемыми в клинике для снижения агрессивности у пациентов. Оценивали тревожность, коммуникативность и исследовательскую активность (тесты «приподнятый крестообразный лабиринт», «перегородка», «социальные взаимодействия»), а также агрессивность (тест «агонистические взаимодействия»). Хлорид лития («Sigma-Aldrich», США; 100 мг/кг в день, внутрибрющинно) вводили самцам превентивно в процессе формирования агрессивного типа поведения начиная с 7-го дня агонистических взаимодействий, а также самцам со сформированным типом поведения в течение 21 дня в период прекращения агонистических взаимодействий. Исследовалось также влияние хронического введения хлорида лития на поведение самцов без агонистического опыта (интактные). Длительность введения препарата и физиологического раствора (контроль) – 14 дней во всех случаях.

Установлено, что при превентивном введении литий оказывает выраженный анксиогенный эффект, а при лечебном введении — анксиолитический. Сходный анксиолитический эффект наблюдался и у интактных самцов. На агрессивность хлорид лития не влиял. Выявлены различия действия соединения при разных способах воздей-

ствия, а также индивидуальная чувствительность к препарату у самцов мышей в одной группе. Авторы считают важным указать на разную чувствительность к хлориду лития животных одной и той же группы, в том числе интактных в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт»; соотношение количества животных, чувствительных и нечувствительных к эффекту препарата, во всех экспериментах составляло приблизительно 2 : 3. При рассмотрении вопроса, чем обусловлено разделение инбредных животных на группы при, казалось бы, одинаковых условиях эксперимента и содержания, авторы полагают, что одна из причин - это вариации в пренатальном и постнатальном развитии, не учитываемые при стандартизации эксперимента. Однако более вероятным и объясняющим этот феномен авторы считают предположение о том, что животные, взятые в эксперимент, исходно отличаются по психоэмоциональному состоянию, которое было сформировано у них в процессе взросления и группового содержания в клетке. Накладывают отпечаток на поведение и нейрохимические показатели мозга, которые могут повлиять и на эффекты экспериментального воздействия [19].

На модели болезни Альцгеймера (нейродегенеративного заболевания с многофакторным патогенезом, но без эффективной терапии) у мышей исследовали влияние нового метода лечения литием, который, хотя и оказывает влияние на течение заболевания, но имеет много побочных эффектов. Была предпринята попытка использования микродоз лития, для чего разработано и синтезировано химическое вещество трилитий пирролохинолинхинон (Li₂PQQ) с синергетическими свойствами низких доз лития и пирролохинолинхинона, антиоксиданта и стимулятора биогенеза митохондрий. В дозах 6 и 12 мг/кг Li₃PQQ более эффективно восстанавливал обучение и память, уменьшал β-амилоидные отложения и содержание фосфорилированных тау-белков у трансгенных мышей APP/PS1 (модель болезни Альцгеймера), чем хлорид лития в дозах 5 и 100 мг/кг. Кроме того, Li₂PQQ ингибировал активность киназы гликогенсинтазы 3β (GSK-3β) и увеличивал активность связывающей β-амилоид алкогольдегидрогеназы, с последним эффектом авторы связывают позитивный эффект соединения. Работа показывает эффективность новой терапевтической стратегии применения микродоз лития и PQQ при болезни Альцгеймера [48].

Показано, что литий оказывает нейропротективное и нейротрофическое действие при ишемии мозга, травме, нейродегенеративных и психических заболеваниях [24]. Использование анимальных моделей актуально для выявления

морфофункциональных особенностей нервной системы после воздействия соединений лития. Так, на модели уабаин-индуцированной мании у крыс стабилизаторы настроения литий и вальпроат натрия снижали повысившуюся под действием уабаина интенсивность процессов перекисного окисления липидов в тканях мозга и генерации супероксид-аниона в митохондриях, предотвращали активацию апоптоза (увеличивали содержание антиапоптотического белка Bcl2, уменьшали уровень проапоптотических Вах и фосфорилированного р53), однако эффект зависел от изучаемых белков и исследованного района мозга [44].

Исследованы острое (1 день) и хроническое (7 дней) действие лития на нейротрофический фактор мозга (BDNF) и глиальный нейротрофический фактор (GDNF) в первичных культурах нейронов и астроцитов, приготовленных из коры мозга 18-дневных эмбрионов крысы, а также в смешанных нейроно-астроцитарных культурах. Хроническое, но не острое действие лития увеличивало внутриклеточное содержание белка BDNF и GDNF в нейрональных и астроцитарных культурах соответственно, но не влияло на внутриклеточный уровень BDNF в астроцитах, а также BDNF и GDNF в смешанных культурах. Кроме того, ни острое, ни хроническое воздействие не влияло на экспрессию мРНК и внеклеточное содержание белков во всех трех изученных культурах [30].

Таким образом, рассмотрено применение моделей на животных в изучении механизмов действия лития, позволяющих исследовать физиологию и патологию нервных поражений и подходы к коррекции заболеваний с помощью соединений лития. Стоит отметить, что с помощью применения исследований на животных можно охарактеризовать морфофункциональные, биохимические и молекулярные процессы, происходящие при воздействии лития в отдельных областях, органах и клетках нервной системы.

Препараты лития в клинической практике. Фармакологические препараты на основе солей лития многие десятилетия используются в психиатрии для лечения биполярных расстройств и остаются золотым стандартом лекарственной терапии пациентов с этим и другими заболеваниями нервной системы [6, 12]. Литий назначают во время острых приступов мании и профилактически для текущих эпизодов мании и депрессии. В клинике литий применяется совместно с другими стабилизаторами настроения, антидепрессантами и антипсихотическими лекарствами для установления, усиления, пролонгирования ответа на лечение и ремиссии [23]. Соли лития широко используются в психиатрической прак-

тике в качестве стабилизаторов настроения, в поддерживающей терапии психоэмоциональных расстройств, обеспечивая уменьшение числа суицидальных поступков у больных с маникальнодепрессивным психозом [8].

Литий применяют в начальной стадии депрессивной фазы биполярных расстройств и для стабилизации настроения, а также в целях предотвращения рецидивов у больных с проявлениями агрессивного поведения при шизофрении, суицидальных попытках, конвульсиях и многих других болезнях [25, 27, 37]. В настоящее время основными показаниями к применению препаратов лития являются маниакальные и гипоманиакальные состояния различного генеза, его используют для профилактики и лечения аффективных психозов (маниакально-депрессивного и шизоаффективного), которые часто сопровождаются повторной агрессией [2, 8]. Литий также эффективен при лечении и профилактике острой мании [42], при терапии депрессии [35], подавляет агрессивность [19] и применяется при лечении хронических нейродегенеративных заболеваний, таких как боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона [29].

Как и всякое лекарственное средство, соединения лития обладают побочными эффектами и токсичностью [41]. Соли лития могут быть высокотоксичными для формирующегося организма даже в относительно невысоких дозах. Так, хлорид лития (85, 255 и 255 + 127 мкг/кг) и дексаметазон (0,2 и 2 мг/кг) при введении трехдневным крысятам, у которых выделительная система еще не достигла функциональной зрелости, замедляли рост животных и проявление ими реакции негативного геотаксиса. Полулетальная доза хлорида лития составила 255 мкг/кг, терапевтический индекс ≤3 [9].

В обзоре [38], посвященном оценке фармакокинетики, фармакодинамики, клинического применения и токсичности препаратов лития, авторы, учитывая, что литий является препаратом выбора при лечении биполярных расстройств и других патологий нервной системы, имеет широкий спектр побочных эффектов. Хорошо известно, что высокие дозы некоторых неорганических элементов, в том числе лития, могут не только иметь лечебное воздействие, но также быть токсичными. Известно, что металл взаимодействует со многими другими лекарствами, нежелательно усиливая или уменьшая их действие, приводя к вторичным побочным эффектам. Для выбора подходящей терапии предлагается подобрать оптимальный состав лекарств, минимизируя при этом дозу лития [38]. В то же время даже крайне низкие дозировки некоторых неорганических соединений, в частности лития, могут иметь неожиданные токсические последствия [28], в особенности при длительном применении [2].

Механизм действия препаратов лития. Мишенями действия лития считаются два различных сигнальных пути с лежащими в основе их функционирования двумя различными ферментами -GSK-3 и инозитолмонофосфатазой-1 (IMPA-1) [5]. Исторически первым путем реализации эффектов ионов лития предположено ингибирование ІМРА-1 и, соответственно, фосфатидилинозитольный сигнальный путь. Действие лития на снижение продукции инозитола и индукцию аутофагии описано в работе [23]. Показано, что связывание внеклеточных индукторов аутофагии с рецепторами клеточной поверхности (GPCR или RTK) активирует фосфолипазу С, которая гидролизует фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (РІР₂) с образованием вторичных мессенджеров диацилглицерола и инозитолтрифосфата (IP₃), последний с участием инозитолполифосфат-1фосфатазы и инозитолмонофосфатазы превращается в инозитол, необходимый для ресинтеза PIP₂. Литий ингибирует инозитолполифосфат-1фосфатазу, инозитолмонофосфатазу и транспортер инозитола, переносящий внеклеточный инозитол в цитоплазму, что приводит к уменьшению внутриклеточного уровня инозитола с последующим снижением содержания РІР2, диацилглицерола и ІР3, блокированию трансмембранных сигналов и индукции аутофагии.

С момента открытия терапевтических эффектов действия лития именно этот путь рассматривается как ключевой в его фармакодинамике. В терапевтических дозах литий является мощным ингибитором различных фосфоинозитолфосфатаз, участвующих в метаболизме IP_3 , в том числе внутриклеточных IMPA1 и инозитолполифосфат-1-фосфатазы, что приводит к истощению инозитола и уменьшению ресинтеза IP_3 и влияет на опосредованные ими сигналы [12].

Для дальнейшей разработки гипотезы истощения инозитола в эксперименте L. Toker et al. были использованы мыши, нокаутные по генам связанных с его метаболизмом ферментов – IMPA1 и Na[†]/мио-инозитолтранспортер-1 (SMIT-1); такие животные имеют ряд поведенческих и нейрохимических характеристик, сходных с таковыми при введении препаратов лития, что доказывает участие инозитола в механизме действия лития [20, 43].

Синтез инозитола обеспечивают его предшественники, инозитольные фосфолипиды, которые имеют решающее значение для клеточной сигнализации. Несмотря на важность инозитола, потребность в синтезе его в нейрональных клетках не совсем понятна. Y. Cunqi et al. рассмотрели влияние инозитола на пролиферацию клеток нейробластомы SK-N-SH и обнаружили, что ингибирование синтеза инозитола блокированием экспрессии мРНК гена инозитол-3-фосфатсинтазы (INO1, скорость-лимитирующий фермент синтеза инозитола) привело к инактивации GSK-3а. Эти данные важны для понимания терапевтических механизмов лекарств, стабилизирующих настроение. Авторы предполагают, что синтез инозитола и активность GSK-3а неразрывно связаны [47].

Способность лития ингибировать GSK-3 лежит в основе гипотезы об угнетении активности фермента как одного из факторов в лечении биполярных расстройств. Показано существование двух путей ингибирования GSK-3 – прямого и непрямого, первый реализуется через фосфорилирование сериновых остатков в N-концевом участке GSK-3 благодаря активности протеинкиназы С и протеинкиназы В [23]; GSK-3 может запускать собственную активацию путем повышения активности дефосфорилирующей остатки серина протеинфосфатазы-1, а также путем стабилизации комплекса. Прямое ингибирование фермента литием будет блокировать оба механизма аутоактивации, обеспечивая два дополнительных способа, посредством которых терапевтический эффект лития может быть усилен [32]. В настоящее время подавление активности GSK-3 представляется одним из основополагающих механизмов реализации действия ионов лития на организм, доказательства терапевтической значимости которого вытекают как из исследований на животных, так и из наблюдений о нарушении регуляции GSK-3 у людей с биполярными расстройствами [26].

Литий регулирует деятельность GSK-3 через несколько механизмов [23]. Во-первых, он является конкурентным антагонистом ионов магния, благодаря чему угнетает Mg²⁺-ATФ-зависимую каталитическую активность фермента, во-вторых, косвенно увеличивает ингибирующее фосфорилирование остатков серина GSK-3 через опосредованное фосфоинозитид-3-киназой (РІЗК) фосфорилирование/активацию Akt, в-третьих, литий может вызывать диссоциацию комплекса βArr2/ PP2A/Akt, который дефосфорилирует/инактивирует Akt, тем самым увеличивая фосфорилирование серина GSK-3. Кроме того, литий может негативно регулировать активность GSK-3 с помощью других протеинкиназ, включая цАМФзависимую активацию протеинкиназы A и PI3Kопосредованную активацию протеинкиназы С, и с помощью других механизмов, включая подавление GSK-3. Кроме того, литий прерывает саморегуляцию GSK-3, нарушая угнетение ферментом ингибитора-2 (I-2), который подавляет протеинфосфатазу-1, что также уменьшает активность GSK-3.

Предполагаемые эффекты нейропротекторного действия лития основаны на фактах модулирования им некоторых гомеостатических механизмов нейротропных реакций - аутофагии, окислительного стресса, воспаления, функции митохондрий. Такой широкий спектр внутриклеточных событий может являться вторичным по отношению к ключевым механизмам действия лития (ингибирование GSK-3 и IMPA1) [31]. Считается, что его нейропротекторный эффект при глутаматной эксайтотоксичности обусловлен влиянием на выживаемость и апоптоз клеток, а также рецептор-опосредованный вход кальция [23]. Во-первых, литий может прямо или косвенно снижать активность GSK-3 по описанным выше механизмам, что приводит к активации ряда факторов транскрипции, включая CREB, HSF-1 (фактор 1 белков теплового шока), β-катенин, и к последующей индукции цитопротекторных белков, таких как BDNF, VEGF, HSP70, Bcl-2. GSK-3 негативно регулируется Wnt-индуцированной активацией рецептора Frizzled, что сопровождается дополнительным снижением активности проапоптотического белка р53 и его влияния на Bcl-2.

Во-вторых, индуцированные литием нейротрофические факторы, такие как BDNF, активируют рецепторы клеточной поверхности и далее пути PI3K/Akt и MEK/ERK, тесно связанные с нейропротективными эффектами, стимулируя CREB и ингибируя GSK-3. Индукция BDNF является ранним и важным шагом для нейропротекции против глутаматной эксайтотоксичности и может способствовать индуцированному литием нейрогенезу. В-третьих, литий ингибирует опосредованный NMDA-рецепторами приток кальция, который в свою очередь уменьшает последующую активацию JNK, киназы p38 и транскрипционного фактора AP-1. Этот NMDA-сигнал играет критическую роль в вызванной глутаматом активации каспаз и апоптоза. Активность JNK также ингибируется сверхэкспрессий HSP70. Кроме того, посредством истощения инозитола литий уменьшает ІР3-опосредованное высвобождение кальция из эндоплазматического ретикулума. Ингибирование внутриклеточного кальция снижает активность кальпаина, тем самым угнетая кальпаин-опосредованную активацию проапоптотического пути Cdk5/p25.

Экспериментальные исследования последних 20 лет показывают, что нейропротективные и нейротрофические эффекты лития в небольших

дозировках (менее 1 мг) имеют существенный потенциал в неврологии – для профилактики и лечения ишемических повреждений и дегенеративных заболеваний ЦНС. Ингибирование GSK-3 и индукция BDNF являются основными механизмами нейропротекторного действия лития. Также посредством ингибирования NMDA-рецепторов литий регулирует кальциевый гомеостаз и подавляет кальций-зависимую активацию апоптоза. Нейропротекторный эффект лития реализуется также через другие сигнальные пути, включая Wnt/β-катенин, CREB/BDNF, Nrf2/Keap1, TLR4/ NF-кВ. С помощью этих и других молекулярных механизмов препараты лития защищают нервные клетки в экспериментальных моделях инсульта и нейродегенеративных заболеваний, что способствует достоверному снижению неврологического дефицита [14].

Определено несколько целей для разработки лекарств на основе лития: нейрогенное, цитопротективное, антиоксидантное, противовоспалительное действие, улучшение синаптической передачи. Однако для сравнительного анализа будет важно определить, какие из этих защитных механизмов наиболее необходимы для замедления когнитивного дефицита при деменции, и может ли комбинированная терапия объединить их для использования лития как нейропротекторного средства, избегая токсичности [33].

Существуют и другие пути реализации действия лития. Так, известно, что литий стабилизирует аденилатциклазу, одновременно усиливая ее базальную активность и ингибируя стимулированную: увеличивает базальный уровень цАМФ, в частности за счет ингибирования G_1 -белка, а при стимуляции клеток минимизирует подъем содержания цАМФ, снижая активность G_1 -белка, сглаживая тем самым флуктуации уровня цАМФ [36]. На эффекты лития могут влиять ионы магния и кальция [12].

Ионы лития оказывают многообразное действие на нервную систему, в частности, выступая антагонистом ионов натрия в нервных и мышечных клетках и тем самым ослабляя проведение нервного импульса. Литий также влияет на метаболизм и транспорт моноаминов (норадреналина, серотонина), повышает чувствительность некоторых областей мозга к дофамину. Кроме того, при маниях происходит нерегулярное усиление активности протеинкиназы С, и недавнее исследование показало, что литий, как и другой известный нормотимик вальпроат натрия, ингибирует ее активность, а с другой стороны, новые ингибиторы протеинкиназы С проявляют антиманиакальные свойства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными мишенями лития считаются два различных сигнальных пути с лежащими в основе их функционировании двумя различными ферментами. Исторически первым путем реализации эффектов ионов лития является действие на IMPA1 и, соответственно, фосфатидилинозитольный сигнальный путь. Второй путь – ингибирование GSK-3 — представляется одним из основополагающих механизмов при реализации действия ионов лития на организм; существуют и другие пути. Изучение молекулярных механизмов функционирования соединений лития дает возможность понимания как причин его эффективности при заболеваниях нервной системы, так механизмов действия на другие системы организма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиева Т.А., Аллахвердиева Л.И. Изменение концентрации микроэлемента лития в крови и лимфе в зависимости от уровня гистамина и серотонина при анафилактическом шоке и феномене Артюса. Иммунология. 2015; 36 (1): 19–22.

Alieva T.A., Allakhverdieva L.I. The change in the concentration of trace element lithium in the blood and lymph, depending on the level of histamine and serotonin in anaphylactic shock and the phenomenon of Arthus. *Immunologiya* = *Immunology*. 2015; 36 (1): 19–22. [In Russian].

2. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Препараты лития в психиатрии, наркологии и неврологии (к 70-летию открытия Джона Кейда). Часть І. Историческая. *Acta Biomed. Sci.* 2019; 4 (1): 72–80. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.11.

Bekker R.A., Bykov Yu.V. Lithium preparations in psychiatry, addiction medicine and neurology (to the 70th anniversary of John Cade's discovery). Part I. History. *Acta Biomed. Sci.* 2019; 4 (1): 72–80. [In Russian]. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.11.

3. Бородин Ю.И., Коненков В.И., Пармон В.Н., Любарский М.С., Рачковская Л.Н., Бгатова Н.П., Летягин А.Ю. Биологические свойства сорбентов и перспективы их применения. Успехи соврем. биологии. 2014; 134 (3): 236–248.

Borodin Yu.I., Konenkov V.I., Parmon V.N., Lyubarkii M.S., Rachkovskaya L.N., Bgatova N.P., Letyagin A.Yu. Biological properties of sorbents and the prospects for their use. *Uspekhi sovremennoi biologii = Biol. Bull. Rev.* 2014; 134 (3): 236–248. [In Russian].

4. Бородин Ю.И., Рачковская Л.Н., Дарнева И.С., Новоселова Т.И., Энтеросорбент Ноолит: для физической и психологической реабилитации организма. Новосибирск: Сова, 2006. 220 с.

Borodin Yu.I., Rachkovskaya L.N., Darneva I.S., Novoselova T.I. Noolit enterosorbent: for physical and psychological rehabilitation of the body. Novosibirsk: Sova, 2006. 220 p. [In Russian].

5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Никонов А.А., Гоголева И.В. Литийсодержащее средство для профилактики и лечения цереброваскулярных заболеваний и способ применения данного средства. Пат. РФ № 2367427; Опубл. 20.09.2009.

Gromova O.A., Torshin I.Yu., Nikonov A.A., Gogoleva I.V. Lithium-containing agent for the prevention and treatment of cerebrovascular diseases and method of using this tool. Patent RF № 2367427; Published 20.09.2009. [In Russian].

6. Замощина Т.А. 35 лет изучения солей лития. Бюл. сиб. мед. 2006; 5 (Прил. 2): 26–29.

Zamoshchina T.A. 35 years of studying lithium salts. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* = *Bulletin of Siberian Medicine*. 2006; 5 (Suppl. 2): 26–29. [In Russian].

7. Котлярова А.А., Летягин А.Ю., Толстикова Т.Г., Рачковская Л.Н., Робинсон М.В. Коррекция препаратами лития нейродегенеративных изменений при алкоголизме: клеточно-молекулярные механизмы. Вести. НГУ. Сер. Биол., клин. мед. 2015; 13 (2): 56–66.

Kotlyarova A.A., Letyagin A.Yu., Tolstikova T.G., Rachkovskaya L.N., Robinson M.V. Correction of lithium with neurodegenerative changes in alcoholism: cell – molecular mechanisms. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina = Journal of the Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine.* 2015; 13 (2): 56–66. [In Russian].

8. Машковский М.Д. Лекарственные средства, 16-е изд. М.: Новая волна, 2012. 1216 с.

Mashkovsky M.D. Medicines, 16th ed. Moscow: Novaya volna, 2012. 1216 p. [In Russian].

9. Меньшанов П.Н., Баннова А.В., Дыгало Н.Н. Токсические эффекты хлорида лития в раннем неонатальном периоде развития крыс. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2016; 160 (10): 460–463.

Men'shanov P.N., Bannova A.V., Dygalo N.N. Toxic effects of lithium chloride during early neonatal period of rat development. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016; 160 (4): 459–461. doi: 10.1007/s10517-016-3196-6.

10. Моргун А.В., Кувачева Н.В., Хилажева Е.Д., Пожиленкова Е.А., Салмина А.Б. Изучение мета-болического сопряжения и межклеточных взаимодействий на модели нейроваскулярной единицы *in vitro*. Сиб. мед. обозрение. 2015; 91 (1): 28–31.

Morgun A.V., Kuvacheva N.V., Khilazheva E.D., Pozhilenkova E.A., Salmina A.B. The study of metabolic conjugation and cell-cell interactions in a model of a neurovascular unit *in vitro*. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* = *Siberian Medical Review*. 2015; 91 (1): 28–31. [In Russian].

11. Остренко К.С., Галочкин В.А., Громова О.А., Расташанский В.В., Торшин И.Ю., Аскорбат анион – эффективный противострессовый лиганд нового поколения для лития. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2017; 2: 45–52.

Ostrenko K.S., Galochkin V.A., Gromova O.A., Rastashanskiy V.V., Torshin I.Yu. Ascorbate anion is an effective anti-stress ligand of a new generation for lithium. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2017; 2: 45–52. [In Russian].

12. Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Янкаускас С.С., Зоров С.Д., Бабенко В.А., Скулачев М.В., Зоров Д.Б. Соли лития – простые, но магические (обзор). *Биохимия*. 2014; 79 (8): 932–943.

Plotnikov E.Yu., Silachev D.N., Zorova L.D., Pevzner I.B., Yankauskas S.S., Zorov S.D., Babenko V.A., Skulachev M.V., Zorov D.B. Lithium salts – simple, but magical (review). *Biokhimiya* = *Biochemistry (Moscow)*. 2014; 79 (8): 740–749. [In Russian].

13. Попова Т.В., Рачковская Л.Н., Шкиль Н.Н., Летягин А.Ю., Толстикова Т.Г. Изучение антибактериальной активности нового серебросодержащего пористого комплекса. *Мед. и образ. в Сибири.* 2016. (Спецвыпуск). URL http://ngmu.ru/cozo/mos/article/abauthors.php?id=2055 (accessed 1.30.18).

Popova T.V., Rachkovskaya L.N., Shkil' N.N., Letyagin A.Yu., Tolstikova T.G. Study of the antibacterial activity of a new silver-containing porous complex. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri = Medicine and Education in Siberia*. 2016. URL http://ngmu.ru/cozo/mos/article/abauthors.php?id=2055 (accessed 1.30.18). [In Russian].

14. Пронин А.В., Громова О.А., Сардарян И.С., Торшин И.Ю., Стельмашук Е.В., Остренко К.С., Александрова О.П., Генрихс Е.Е., Хаспеков Л.Г. Адаптогенные и нейропротективные свойства аскорбата лития. Журн. неврологии и психиатрии. 2016; 116(12):86–91. doi:10.17116/jnevro201611612186-91.

Pronin A.V., Gromova O.A., Sardaryan I.S., Torshin I.Yu., Stel'mashuk E.V., Ostrenko K.S., Aleksandrova O.P., Genrikhs E.E., Khaspekov L.G. Adaptogenic and neuroprotective effects of lithium ascorbate. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016; 116 (12): 86–91. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro201611612186-91.

15. Рачковская Л.Н., Бгатова Н.П., Бородин Ю.И., Коненков В.И. Протекторные свойства сорбентов, возможности применения в лимфологии. *В кн.* Лимфология. Новосибирск: Манускрипт, 2012: 1063–1094.

Rachkovskaya L.N., Bgatova N.P., Borodin Yu.I., Konenkov V.I. Protective properties of sorbents, the possibility of using in lymphology. *In:* Lymphology.

- Novosibirsk: Manuskript, 2012: 1063–1094. [In Russian].
- 16. Рачковская Л.Н., Летягин А.Ю., Бурмистров В.А., Королев М.А., Гельфонд Н.Е. Медицинские сорбенты для практического здравоохранения. Сиб. науч. мед. журн. 2015; 35 (2): 47–54.
- Rachkovskaya L.N., Letyagin A.Yu., Burmistrov V.A., Korolev M.A., Gel'fond N.E. Medical sorbents for practical health care. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2015; 35 (2): 47–54. [In Russian].
- 17. Рачковская Л.Н., Штерцер Н.Н., Рачковский Э.Э., Котлярова А.А., Хасин А.В. Термографическое исследование литийсодержащих сорбентов. Завод. лаборатория. Диагност. материалов. 2015; 81 (10): 37–39.
- Rachkovskaya L.N., Shtertser N.N., Rachkovskiy E.E., Kotlyarova A.A., Khasin A.V. Thermographic study of lithium-containing sorbents. *Zavodskaya laboratoriya*. *Diagnostika materialov* = *Industrial laboratory*. *Diagnostics of Materials*. 2015; 81 (10): 37–39. [In Russian].
- 18. Силачёв Д.Н., Плотников Е.Ю., Бабенко В.А., Савченко Е.С., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Гуляев М.В., Пирогов Ю.А., Сухих Г.Т., Зоров Д.Б. Защита клеток нейроваскулярной единицы хлоридом лития и вальпроатом натрия предотвращает повреждение головного мозга при неонатальной ишемии/гипоксии. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2015; 160 (9): 295–301.
- Silachev D.N., Plotnikov E.Yu., Babenko V.A., Savchenko E.S., Zorova L.D., Pevzner I.B., Gulyaev M.V., Pirogov Yu.A., Sukhikh G.T., Zorov D.B. Protection of neurovascular unit cells with lithium chloride and sodium valproate prevents brain damage in neonatal ischemia/hypoxia. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2015; 160 (3): 313–318. doi: 10.1007/s10517-016-3159-y.
- 19. Смагин Д.А., Кудрявцева Н.Н. Анксиогенный и анксиолитический эффекты хлорида лития при превентивном и лечебном способах введения самцам мышей с повторным опытом агрессии. Журн. высш. нерв. деятельности. 2014; 64 (6): 646–659.
- Smagin D.A., Kudryavtseva N.N. Anxiogenic and anxiolytic effects of lithium chloride with preventive and therapeutic methods of administering to male mice with repeated experience of aggression. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel nosti imeni akademika Ivana Petrovicha Pavlova* = *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity.* 2014; 64 (6): 646–659. [In Russian].
- 20. Agam G., Bersudsky Y., Berry G.T., Moechars D., Lavi-Avnon Y., Belmaker R.H. Knockout mice in understanding the mechanism of action of lithium. *Biochem. Soc. Trans.* 2009; (Pt. 5): 1121–1125. doi: 10.1042/BST0371121.
- 21. Brown K.M., Tracy D.K. Lithium: the pharmacodynamic actions of the amazing ion. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2013; 3(3): 163–176. doi: 10.1177/2045125312471963.

- 22. Can A., Piantadosi S.C., Gould T.D. Differential antidepressant-like response to lithium treatment between mouse strains: Effects of sex, maternal care, and mixed genetic background. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2013; 228 (3):411–418. doi: 10.1007/s00213-013-3045-5.
- 23. Chiu C.-T., Chuang D.-M. Molecular actions and therapeutic potential of lithium in preclinical and clinical studies of CNS disorders. *Pharmacol. Ther.* 2010; 128 (2): 281–304. doi: 10.1016/j.pharmthera. 2010.07.006.
- 24. Chuang D.-M. Neuroprotective and neurotrophic actions of the mood stabilizer lithium: can it be used to treat neurodegenerative diseases? *Crit. Rev. Neurobiol.* 2004; 16 (1-2): 83–90.
- 25. Cipriani A., Hawton K., Stockton S., Geddes J.R. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013; 346: f3646. doi: 10.1136/bmj.f3646.
- 26. Cole A.R. Glycogen synthase kinase 3 substrates in mood disorders and schizophrenia. *FEBS J.* 2013; 280 (21): 5213–5227. doi: 10.1111/febs.12407.
- 27. Comai S., Tau M., Gobbi G. The psychopharmacology of aggressive behavior: a translational approach: part 1: neurobiology. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2012; 32 (1): 83–94. doi: 10.1097/JCP.0b013e31823f8770.
- 28. Dolara P. Occurrence, exposure, effects, recommended intake and possible dietary use of selected trace compounds (aluminium, bismuth, cobalt, gold, lithium, nickel, silver). *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2014; 65 (8): 911–924. doi: 10.3109/09637486.2014.937801.
- 29. Dudev T., Lim C. Competition between Li⁺ and Mg²⁺ in metalloproteins. Implications for lithium therapy. *J. Am. Chem. Soc.* 2011; 133 (24): 9506–9515. doi: 10.1021/ja201985s.
- 30. Emamghoreishi M., Keshavarz M., Nekooeian A.A. Acute and chronic effects of lithium on BDNF and GDNF mRNA and protein levels in rat primary neuronal, astroglial and neuroastroglia cultures. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2015; 18 (3): 240–246.
- 31. Forlenza O.V., De-Paula V.J.R., Diniz B.S.O. Neuroprotective effects of lithium: implications for the treatment of Alzheimer's disease and related neurodegenerative disorders. *ACS Chem. Neurosci.* 2014; 5 (6): 443–450. doi: 10.1021/cn5000309.
- 32. Freland L., Beaulieu J.-M. Inhibition of GSK3 by lithium, from single molecules to signaling networks. *Front. Mol. Neurosci.* 2012; 5: 14. doi: 10.3389/fnmol.2012.00014.
- 33. Kerr F., Bjedov I., Sofola-Adesakin O. Molecular mechanisms of lithium action: Switching the light on multiple targets for dementia using animal models. *Front. Mol. Neurosci.* 2018; 11: 297. doi: 10.3389/fnmol.2018.00297.
- 34. Korycka A., Robak T. The effect of lithium on haematopoiesis of patients with acute myeloid leukaemia. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. 1991; 39 (5-6): 501–509.

- 35. Lloyd L.C., Giaroli G., Taylor D., Tracy D.K. Bipolar depression: clinically missed, pharmacologically mismanaged. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2011; 1 (5): 153–162. doi: 10.1177/2045125311420752.
- 36. Malhi G.S., Bargh D.M., Kuiper S., Coulston C.M., Das P. Modeling bipolar disorder suicidality. *Bipolar Disord*. 2013; 15 (5): 559–574. doi: 10.1111/bdi.12093.
- 37. Müller-Oerlinghausen B., Lewitzk U. Lithium reduces pathological aggression and suicidality: a minireview. *Neuropsychobiology*. 2010; 62 (1): 43–49. doi: 10.1159/000314309.
- 38. Oruch R., Elderbi M.A., Khattab H.A., Pryme I.F., Lund A. Lithium: a review of pharmacology, clinical uses, and toxicity. *Eur. J. Pharmacol.* 2014; 740: 464–473. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.06.042.
- 39. Praharaj S.K. Metformin for lithium-induced weight gain: A case report. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2016; 14 (1): 101–103. doi: 10.9758/cpn. 2016.14.1.101.
- 40. Sade Y., Kara N.Z., Toker L., Bersudsky Y., Einat H., Agam G. Beware of your mouse strain; differential effects of lithium on behavioral and neurochemical phenotypes in Harlan ICR mice bred in Israel or the USA. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2014; 124: 36–39. doi: 10.1016/j.pbb.2014.05.007.
- 41. Saeidnia S., Abdollahi M. Concerns on the growing use of lithium: the pros and cons. *Iran. Red Crescent Med.* J. 2013; 15 (8): 629–632. doi: 10.5812/ircmj.13756.
- 42. Shafti S.S. Olanzapine vs. lithium in management of acute mania. *J. Affect. Disord*. 2010; 122 (3): 273–276. doi: 10.1016/j.jad.2009.08.013.

- 43. Toker L., Bersudsky Y., Plaschkes I., Chalifa-Caspi V., Berry G.T., Buccafusca R., Moechars D., Belmaker R.H., Agam G. Inositol-related gene knockouts mimic lithium's effect on mitochondrial function. *Neuropsychopharmacology*. 2014; 39 (2): 319–328. doi: 10.1038/npp.2013.194.
- 44. Valvassori S.S., Resende W.R., Lopes-Borges J., Mariot E., Dal-Pont G.C., Vitto M.F., Luz G., de Souza C.T., Quevedo J. Effects of mood stabilizers on oxidative stress-induced cell death signaling pathways in the brains of rats subjected to the ouabain-induced animal model of mania: Mood stabilizers exert protective effects against ouabain-induced activation of the cell death pathway. *J. Psychiatr. Res.* 2015; 65: 63–70. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.04.009.
- 45. Vestergaard P., Schou M. Does long-term lithium treatment induce diabetes mellitus? *Neuropsychobiology*. 1987; 17(3): 130–132. doi: 10.1159/000118351.
- 46. Voors A.W. Lithium in the drinking water and atherosclerotic heart death: Epidemiologic argument for protective effect. *Am. J. Epidemiol.* 1970; 92 (3): 164–71. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a121194.
- 47. Ye C., Greenberg M.L. Inositol synthesis regulates the activation of GSK-3 α in neuronal cells. *J. Neurochem.* 2015; 133 (2): 273–283. doi: 10.1111/jnc.12978.
- 48. Zhao L., Gong N., Liu M., Pan X., Sang S., Sun X., Yu Z., Fang Q., Zhao N., Fei G., Jin L., Zhong C., Xu T. Beneficial synergistic effects of microdose lithium with pyrroloquinoline quinone in an Alzheimer's disease mouse model. *Neurobiol. Aging.* 2014; 35 (12): 2736–2745. doi: 10.1016/j. neurobiolaging.2014.06.003.

Сведения об авторах:

Робинсон М.В., д.б.н., e-mail: mil777@ngs.ru

Котлярова А.А., к.б.н., ORCID: 0000-0003-1071-9724, e-mail: kotlyarova.anastasiya@yandex.ru

Шурлыгина A.B., д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-3576-9456, e-mail: anna v s@mail.ru

Рачковская Л.Н., к.х.н., e-mail: noolit@niikel.ru

Летягин А.Ю., д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-9293-4083, e-mail: letyagin-andrey@yandex

Information about authors:

Robinson M.V., doctor of biological sciences, e-mail: mil777@ngs.ru

Kotlyarova A.A., candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-1071-9724,

e-mail: kotlyarova.anastasiya@yandex.ru

Shurlygina A.V., doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-3576-9456, e-mail: anna v s@mail.ru

Rachkovskaya L.N., candidate of chemical sciences, e-mail: noolit@niikel.ru

Letyagin A.Yu., doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-9293-4083,

e-mail: letyagin-andrey@yandex

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА ПРИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Игорь Иосифович ШАПОШНИК, Вадим Викторович ГЕНКЕЛЬ, Алла Сергеевна КУЗНЕЦОВА, Евгений Владимирович ЛЕБЕДЕВ, Алексей Олегович САЛАШЕНКО

Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Нарушения ритма сердца рассматриваются как изменения нормальной частоты, регулярности и источника возбуждения сердца, а также расстройства проведения импульса. Аритмии могут быть вызваны многочисленными причинами, а также их сочетанием. В обзорной статье представлены современные данные о частоте встречаемости, стратификации риска и прогностическом значении нарушений ритма сердца у пациентов с различными заболеваниями внутренних органов. Приведены данные об увеличении риска развития фибрилляции предсердий при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, болезнях желудка и воспалительных заболеваниях кишечника. Рассмотрен спектр наиболее часто встречающихся аритмий у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой, а также болезнями щитовидной железы, сахарным диабетом и акромегалией. Отдельно рассматриваются варианты нарушений ритма сердца, связанные с применением химиотерапевтических препаратов в рамках лечения гемобластозов. Дискутируются современные представления о механизмах развития аритмий при различных заболеваниях внутренних органов. В большинстве случаев нарушения ритма сердца связаны как с непосредственным влиянием основного заболевания на сердечно-сосудистую систему, так и с возникающими системными реакциями. Однако до настоящего времени неясным остается вопрос, в какой степени предшествующее основному заболеванию состояние миокарда играет роль в возникновении нарушений ритма сердца. Не выяснено значение различных врожденных и генетических факторов. Эти вопросы крайне важны для повседневной клинической практики и требуют детального изучения.

Ключевые слова: нарушения ритма сердца, заболевания внутренних органов, фибрилляция предсердий, аритмии, нарушения проводимости.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье. **Автор для переписки:** Генкель В.В., e-mail: henkel-07@mail.ru

Для цитирования: Шапошник И.И., Генкель В.В., Кузнецова А.С., Лебедев Е.В., Салашенко А.О. Нарушения ритма сердца при некоторых заболеваниях внутренних органов (обзор литературы). Сибирский научный медицинский журнал. 2019; 39 (5): 29–40. doi: 10.15372/SSMJ20190504.

CARDIAC ARRHYTHMIAS IN CERTAIN INTERNAL DISEASES (REVIEW)

Igor Iosifovich SHAPOSHNIK, Vadim Viktorovich GENKEL, Alla Sergeevna KUZNETSOVA, Evgeniy Vladimirovich LEBEDEV, Aleksey Olegovich SALASHENKO

South-Ural State Medical University of Minzdrav of Russia 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64

Heart rhythm disorders are considered as changes in the normal frequency, regularity, and source of depolarization of the heart, as well as impulse conduction disorders. Cardiac arrhythmias can be caused by numerous reasons, as well as their combination. The review presents current data on the frequency, risk stratification and prognostic value of cardiac arrhythmias in patients with various internal diseases. The data on the increased risk of atrial fibrillation in gastroesophageal reflux disease, gastric diseases and inflammatory bowel diseases are presented. The spectrum of the most common arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma, as well as thyroid diseases, diabetes mellitus and acromegaly is considered. The options for cardiac arrhythmias associated with the use of chemotherapeutic drugs in the treatment of hemoblastosis are considered separately. Modern ideas about the mechanisms of development of arrhythmias in various internal diseases are discussed. In most cases, cardiac arrhythmias are associated with both the direct effect of the underlying disease on the cardiovascular system and the systemic reactions that occur. However, to date, the question remains to what extent the myocardial state that precedes the underlying disease plays a role in the occurrence of cardiac arrhythmias. The significance of various congenital and genetic factors has not been clarified. These questions are essential for everyday clinical practice and require detailed scientific study.

Key words: cardiac arrhythmias, diseases of internal organs, atrial fibrillation, conduction disorders.

Conflict of interests. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Correspondence author: Genkel V.V., e-mail: henkel-07@mail.ru

Citation: Shaposhnik I.I., Genkel V.V., Kuznetsova A.S., Lebedev E.V., Salashenko A.O. Cardiac arrhythmias in certain internal diseases (review). *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (5): 29–40. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190504.

Нарушения ритма сердца (НРС) рассматриваются как патологические состояния, характеризующиеся изменениями частоты и регулярности сердечного ритма, пейсмекерной активности источников автоматизма (синусовый, атриовентрикулярный узел) и последовательности передачи импульса между предсердиями и желудочками. НРС обусловлены гетерогенными факторами, проявляющимися при различных заболеваниях внутренних органов. В большинстве случаев НРС при заболеваниях внутренних органов рассматриваются с позиций коморбидности. Тем не менее стоит учитывать, что помимо экстракардиальных факторов в развитии НРС имеют значение анатомо-физиологические особенности миокарда, приобретающие в определенных условиях самостоятельную роль.

БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Болезни пищевода. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) в течение длительного времени рассматривается как фактор риска развития наджелудочковых НРС. Пищевод и сердце имеют тесные анатомические взаимосвязи. Так, стенка пищевода и задняя стенка левого предсердия разделены между собой прослойкой тканей толщиной до 5 мм [23]. Помимо интимных анатомических связей сердца и пищевода, важнейшую роль в развитии НРС при ГЭРБ имеют нейрогенные механизмы. Известно, что химическая стимуляция пищевода при ГЭРБ приводит к модуляции активности автономной нервной системы с активацией вагусных влияний [45]. Воспаление стенки пищевода при ГЭРБ также рассматривается как возможный триггер развития аритмий. Предполагается, что локальное воспаление стенки пищевода может распространяться на левое предсердие, приводя к развитию миокардита [45]. Кроме того, циркулирующие в системном кровотоке провоспалительные цитокины у пациентов с ГЭРБ также могут играть роль в патогенезе НРС [59]. Помимо этого, известно, что пациенты с ГЭРБ часто страдают ожирением и синдромом обструктивного апноэ во сне, что также может способствовать развитию НРС.

Результаты большого количества клинических исследований свидетельствуют, что ГЭРБ

является независимым фактором риска развития фибрилляции предсердий (ФП). По данным ретроспективного исследования J.S. Kunz et al., включавшего 163 627 пациентов, наличие ГЭРБ ассоциировалось с увеличением относительного риска (ОР) развития ФП в 1,19 раза (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,13-1,25) с поправкой на кардиоваскулярные факторы риска [42]. В крупном проспективном исследовании С.-С. Huang et al. наличие ГЭРБ также являлось независимым предиктором развития ФП в течение трех лет наблюдения (ОР 1,31; 95 % ДИ 1,06–1,61; p = 0,013) [37]. Кроме того, ГЭРБ – независимый предиктор рецидива ФП после выполнения процедуры радиочастотной абляции [46]. По данным небольших исследований, использование ингибиторов протонной помпы у пациентов с ГЭРБ может способствовать улучшению симптомов, связанных с НРС [68].

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) – хроническое рецидивирующее заболевание, которое встречается у 5 % взрослого населения, связанное со смещением через пищеводное отверстие диафрагмы в грудную полость пищевода, кардии, верхнего отдела желудка, а иногда и кишечника [12]. В литературе описаны случаи стойкой брадикардии у пациентов с ГПОД, купирующиеся после хирургического лечения ГПОД [16]. В исследовании R.R. Roy et al., включавшем 111 429 пациентов с ГПОД, которые наблюдались в клинике Мейо, проанализирована роль ГПОД в развитии ФП [57]. За 30 лет наблюдения $\Phi\Pi$ установлена у 7865 (7,1 %) пациентов. Среди больных моложе 55 лет ГПОД чаще, чем в общей популяции, ассоциировалась с увеличением ОР выявления ФП – в 17,5 раза у мужчин и в 19 раз у женщин. Также описан случай рецидивирующей желудочковой тахикардии (ЖТ) у пациента с массивной ГПОД (более 75 % желудка располагались интраторакально), прекратившейся после лапароскопической реконструкции [31]. Авторы предполагают, что ведущим механизмом развития ЖТ являлась механическая компрессия базальных отделов нижней стенки левого желудочка и левого предсердия содержимым грыжевого мешка.

Болезни желудка. Согласно данным различных исследований, инфекцию *Helicobacter pylori* обнаруживают у 65–92 % взрослых в различных

субъектах Российской Федерации [4]. Метаанализ J. Yan et al. показал, что инфекция H. pylori ассоциируется с увеличением ОР развития ФП в 1,79 раза (95 % ДИ 1,09–2,98) [69]. При этом наличие H. pylori ассоциировалось с $\Phi\Pi$ в странах Азии и Африки, но не Европы и Северной Америки. По данным систематического обзора 2019 г., включавшего 2921 пациента, кумулятивный OP развития $\Phi\Pi$ у пациентов с H. pylori составляет 1,19 (95 % ДИ 1,08-1,41) [63]. С учетом значительной гетерогенности исследований и слабых корреляционных взаимосвязей между $\Phi\Pi$ и *H. pylori* авторы делают вывод, что наличие прямых каузальных связей между ними крайне маловероятно. В свою очередь, значимое увеличение OP развития ФП при H. pylori может быть объяснено влиянием вмешивающихся факторов и требует проведения дальнейших исследований.

Предполагается, что системное воспаление, связанное с инфицированием *H. pylori*, может способствовать развитию ФП. Также высказываются предположения, что значение могут иметь обнаруживающиеся у пациентов с *H. pylori* антитела к H⁺/K⁺-ATФазе париетальных клеток, которые могут связываться с Na⁺/K⁺-ATФазой кардиомиоцитов, что приводит к их повреждению [49].

Болезни кишечника. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) (болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК)) являются глобальной медико-социальной проблемой 21 века. По данным датского национального регистра, включавшего 24 449 пациентов с ВЗК, установлено, что у пациентов с БК и ЯК риск развития ФП значимо выше, чем в общей популяции [41]. При этом значимое увеличение риска наблюдалось при обострении ВЗК, но не во время стойкой ремиссии. Так, ОР ФП во время обострения ВЗК составлял 2,63 (95 % ДИ 2,26-3,06), а при персистирующей активности – 2,06 (95 % ДИ 1,67–2,55). D.J. Pattanshetty et al. получили схожие результаты: ФП наблюдалась у пациентов с ВЗК в 11,3 % случаев, что было значимо больше, чем в общей популяции (0.9 %) (p < 0.0001) [55].

По мнению ряда исследователей, системное воспаление, способствующее структурному и электрическому ремоделированию левого предсердия, является основным патофизиологическим механизмом ФП при ВЗК [19]. Известно, что дисперсия зубца Р и интервала QT наблюдается уже у детей, больных ВЗК (средний стаж заболевания — 16 месяцев) [18].

Целиакия – иммуноопосредованное, генетически детерминированное системное заболевание, возникающее в ответ на употребление глютена или соответствующих проламинов и

характеризующееся развитием атрофической энтеропатии, появлением в сыворотке крови специфических антител и широким спектром глютензависимых клинических проявлений [11]. Распространенность целиакии во взрослой популяции составляет приблизительно 0,5–1 %. В последние годы активно изучается вовлечение сердечно-сосудистой системы при данном заболевании. Среди прочего следует отметить, что у пациентов с целиакией в сравнении с контролем отмечается значимое увеличение дисперсии зубца Р, внутри- и межпредсердной задержки проведения, а также объема левого предсердия [17].

По данным крупного шведского исследования, включавшего 28 637 пациентов с целиакией, ОР развития ФП составлял 1,34 (95 % ДИ 1,24—1,44) с поправкой на вмешивающиеся факторы, в то время как абсолютный риск — 321 случай на 100 000 пациенто-лет [25]. Предполагается, что значимую роль в аритмогенезе при целиакии играют хроническое системное воспаление и факторы, связанные с мальабсорбцией — электролитные нарушения и анемия.

БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Хроническая обструктивная болезнь легких (XOБЛ). По данным Т. Rusinowicz, среди пациентов с обострением ХОБЛ НРС встречаются в 97 % случаев, а по данным Г.Л. Игнатовой и соавт. – в 98,4 % [5, 58]; наиболее часто наблюдаются желудочковые экстрасистолии (ЖЭС) (88 % больных ХОБЛ), более чем у половины пациентов – наджелудочковые экстрасистолии (НЖЭС), более чем у трети - наджелудочковая тахикардия и $\Phi\Pi$ (рис. 1). В исследовании R. Desai et al. среди более чем 21 млн пациентов с ХОБЛ ФП встречалась у 4,67 (22,1 %) млн человек [24]. Частота НРС у больных ХОБЛ напрямую связана с тяжестью заболевания. Так, по данным О.А. Жук и соавт., у пациентов с ХОБЛ 3-й степени тяжести в два раза чаще, чем у лиц с ХОБЛ 2-й степени тяжести, встречается ФП (20 и 10 % соответственно) и НЖЭС (50 и 25 % соответственно) [3]. В исследовании Т. Konecny et al. по мере увеличения тяжести ХОБЛ статистически значимо повышалась частота встречаемости ФП и трепетания предсердий (ТП), неустойчивой и устойчивой ЖТ [40]. Кроме того, ХОБЛ является независимым предиктором рецидивирования и прогрессирования (трансформация пароксизмальной ФП в более устойчивые варианты) ФП [20].

ХОБЛ – независимый предиктор развития жизнеугрожающих желудочковых НРС. У пациентов с ХОБЛ риск развития ЖТ с поправкой на вмешивающиеся факторы составляет 1,33

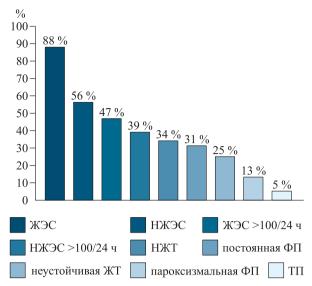


Рис. 1. HPC у пациентов с ХОБЛ (адаптировано из [58])

Fig. 1. Heart rhythm disorders in patients with COPD (adapted from [58])

(95 % ДИ 1,15–1,54). Риск ЖТ также существенно увеличивается по мере нарастания тяжести ХОБЛ. Соответственно, риск внезапной сердечной смерти, по данным систематического анализа 2016 г., также значимо выше у пациентов с ХОБЛ [65]. Однако при этом ведущим механизмом ее возникновения являлись асистолия и электромеханическая диссоциация, а не ЖТ или фибрилляция желудочков (ФЖ).

Механизмы развития НРС у пациентов с ХОБЛ крайне сложны. Важным является влияние сопутствующих нозологий, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС) или сердечная недостаточность, и терапии ХОБЛ (теофиллин, агонисты β-рецепторов и т.д.). Также выделяют следующие факторы, способствующие развитию НРС при ХОБЛ: гипоксия и гиперкатехоламинемия, дисфункция автономной нервной системы, гипокалиемия, гипомагнеземия, нарушение кислотно-щелочного состояния, системное воспаление и др. [9].

Бронхиальная астма (БА). По различным данным, БА представляет собой самостоятельный фактор риска развития НРС. Так, по данным исследования S. Heck et al., включавшего всех пациентов с установленным диагнозом БА, проживающих в Германии, риск НРС в данной категории пациентов был значимо выше в сравнении с общей популяцией – 1,27 (95 % ДИ 1,23–1,31) [34]. Наиболее часто встречающимися аритмиями у пациентов с БА являются синусовая тахикардия и ЖЭС. В исследовании М.Ј. Warnier et al., включавшем 158 пациентов с БА и более 6000 пациентов группы контроля, синусовая тахикардия

наблюдалась соответственно в 3 и 0,6 % случаев (p < 0,001) [67]. ЖЭС также значимо чаще регистрировалась у пациентов с БА (4 %), чем у лиц группы контроля (2 %) (p = 0,03). Таким образом, риск развития синусовой тахикардии у пациентов с БА был в 5,5 раза, а ЖЭС — в 2,5 раза выше, чем в контроле. При этом риск НРС был существенно выше среди пациентов, получающих β_2 -адреномиметики. По данным О.М. Урясьева и соавт., те или иные аритмии выявляются у 96 % больных БА [13]. Как и в работе М.Ј. Warnier et al., наиболее частыми видами аритмии являлись синусовая тахикардия и экстрасистолии, как желудочковые, так и наджелудочковые.

Легочная гипертензия. У пациентов с легочной гипертензией распространенность НРС составляет 15-20 % [62], заболеваемость достигает 2,8 % в год, а кумулятивная заболеваемость за шестилетний период наблюдения – 11,7 %. Наиболее часто встречаются различные варианты суправентрикулярных аритмий. Приблизительно в 40 % случаев наблюдается ФП, в 40 % – ТП, в 10 % – наджелудочковая тахикардия, в 10 % – атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия. Жизнеугрожающие желудочковые НРС, такие как ЖТ или ФЖ, напротив, относительно редки при легочной гипертензии [56]. У пациентов с легочной гипертензией, переживших внезапную сердечную смерть, по данным записи ЭКГ перед началом сердечно-легочной реанимации в 45 % случаев отмечалась синусовая брадикардия, в 28 % – электромеханическая диссоциация, в 15 % – асистолия [36]. ФЖ была зарегистрирована лишь у 8 % пациентов (в 4 % были установлены другие НРС).

Предикторами НРС у пациентов с легочной гипертензией являются дилатация левого и правого желудочков, повышение давления в правом предсердии, увеличение содержания натрийуретических пептидов и билирубина, снижение сердечного выброса. Повышение давления в правом предсердии и связанное с этим структурное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда предсердий — один из основных механизмов развития суправентрикулярных НРС наряду с гипоксией у этих больных [66]. Дисфункция автономной нервной системы с активацией ее симпатического звена также вносит существенный вклад в аритмогенез у пациентов данной категории [66].

Развитие ФП или ТП у пациентов с легочной гипертензией — независимый предиктор ухудшения функционального состояния и прогноза [66], в то время как восстановление и удержание синусового ритма связано с улучшением прогноза. В связи с этим у пациентов с ФП или ТП и легоч-

ной гипертензией контроль ритма является предпочтительной тактикой ведения, что закреплено рекомендациями Европейского общества кардиологов 2016 г. [29].

БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Анемический синдром. Согласно данным ВОЗ, анемии в мире подвержены более 1,6 млрд человек. Среди пожилых пациентов анемия является независимым предиктором смерти от всех причин вне зависимости от ее этиологии [70]. В значительной степени это связано с патологическими изменениями различных систем, в том числе сердечно-сосудистой.

По данным Т.П. Денисовой и соавт., у пациентов гериатрического профиля с анемическим синдромом НРС встречались статистически значимо чаще, чем у больных без анемии, соответственно в 42,6 и 28,6 % случаев [2]. В большей степени НРС были представлены экстрасистолией, которая наблюдалась у 32,4 % пациентов с анемией и у 19,0 % лиц без анемии. В данном исследовании по частоте встречаемости ФП группы больных с анемическим синдромом и сравнения существенно не различались (10,2 % против 9,60 %).

Данные о влиянии анемического синдрома на интервал QTc и риск развития желудочковых HPC ограниченны и противоречивы. В исследовании Y.D. Fei et al. не обнаружено взаимосвязи между наличием анемического синдрома и увеличением

интервала QTc (вне зависимости от этиопатогенеза анемии при невключении пациентов с серповидноклеточной анемией) [26]. Напротив, в работе Y. Ghandi et al. пациенты с β-талассемией и анемией отличались большей продолжительностью и дисперсией интервала QTc, чем лица группы сравнения [30]. Также ранее были выявлены обратные корреляции между уровнем ферритина, сывороточного железа и продолжительностью интервала QTc [43].

І. Goldenberg et al. анализировали влияние анемии на риск срабатывания имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) в связи с желудочковой аритмией [32]. В исследование были включены 2352 пациента с ИКД из Израильского национального регистра, 753 из которых имели содержание гемоглобина менее 120 г/л. Период наблюдения составлял 2,5 года. Авторами установлено, что наличие анемии ассоциировано с увеличением ОР срабатывания ИКД на 56 %, а снижение концентрации гемоглобина на каждые 10 г/л связано с увеличением ОР на 8 %.

Гемобластозы. У пациентов с гемобластозами аритмии могут быть связаны как с самим заболеванием, так и с характером проводимой терапии. Для различных химиотерапевтических агентов присущи различные варианты НРС, что необходимо учитывать специалистам, входящих в «кардиоонкологическую команду» (таблица) [48]. У пациентов, которым проводилась трансплантация аутологичных стволовых клеток по

Таблица. HPC, ассоциированные с приемом химиотерапевтических препаратов **Table.** Cardiac arrhythmias associated with chemotherapy drugs

Препарат	Возможные аритмии	Клинически значимые HPC	Рекомендации
Антрациклины (доксорубицин)	ЖЭС, неустойчивая ЖТ, ФП	ФП, ТП, ЖТ, пируэтная тахикардия, АВ-блокады	Мониторинг ЭКГ в первые 24 ч от начала терапии у пациентов со снижением фракции выброса и структурными изменениями сердца; у пациентов высокого риска возможно профилактическое использование бета-блокаторов
Алкилирующие агенты (цисплатин)	Синусовая тахикардия, брадикардия, НЖЭС, ЖЭС, ФП	ФП, наджелудочковая тахикардия, ЖТ	Мониторинг ЭКГ у пациентов с ИБС, сниженной фракцией выброса ФВ и структурными изменениями сердца
Антиметаболиты (метотрексат)	Синусовая брадикардия, ФП	ФП, ЖТ, ФЖ, пируэтная тахикардия	Мониторинг ЭКГ у пациентов с ИБС
Ингибиторы полимеризации микротрубочек (колхицин)	Синусовая брадикардия, АВ-блокады	ФП, ЖТ, АВ-блокады	Мониторинг ЭКГ при наличии исходных нарушений проводимости; возможен профилактический прием глюкокортикостероидов или антигистаминных препаратов
Ингибиторы тирозинкиназ (иматиниб)	Синусовая брадикардия, удлинение QTc	ФП, ЖТ, АВ-блокады, пируэтная тахикардия	Контроль ЭКГ в ходе терапии (продолжительность QTc)

поводу различных гемобластозов, наджелудоковые НРС наблюдались приблизительно в 10 % случаев, из них в 7 % – ФП (78 % от всех НРС) [61]. Риск развития аритмии увеличивался через 2 дня после трансплантации, достигал максимума через 14–18 дней и возрастал при наличии следующих факторов: возраст > 63 лет, НЖЭС или атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада) до трансплантации, НРС в анамнезе.

БОЛЕЗНИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Гипертиреоз. Для понимания влияния тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему важно знать механизмы их действия на гладкомышечные клетки сосудов и кардиомиоциты. Состояние сердца зависит от уровня сывороточного трийодтиронина (Т3), мембрана кардиомиоцитов содержит определенные транспортные белки для него [7]. В кардиомиоците Т3 входит в ядро, где связывается с ядерным рецептором (TR), затем этот комплекс взаимодействует с элементами, отвечающими за гормональный ответ (TREs), на промоторных зонах регуляторных генов. Негативно регулируемые гены активируются в отсутствие Т3 и подавляются в его присутствии. Гормоны щитовидной железы могут оказывать и внеядерное действие на кардиомиоциты. При этом если для появления эффектов, связанных с воздействием на ядерный рецептор, требуется от 30 мин до 2 ч, то изменения в работе ионных каналов начинаются в течение нескольких минут. Т3 увеличивает активность сердечной Na⁺/K⁺-ATФазы. Как транскрипционный, так и нетранскрипционный эффекты тиреоидных гормонов реализуются в совокупности, модулируя функцию сердечно-сосудистой системы в физиологических и патофизиологических условиях [8]. Стоит отметить исследование A. Nathan et al., в котором показано, что у пациентов с диффузным токсическим зобом поражение сердца связано не только с действием тиреоидных гормонов, но и с присутствием аутоантител к кардиомиоцитам, которые способствуют входному току кальция в клетки миокарда [52].

При тиреотоксикозе имеется функциональная неоднородность различных участков миокарда. Любое дополнительное воздействие, увеличивающее эту неоднородность, может инициировать полную дискоординацию деятельности различных участков сердечной мышцы, что проявляется различными аритмиями [10].

Суправентрикулярные нарушения ритма – один из наиболее распространенных симптомов гипертиреоза. По данным S. Danzi et al., у пациентов с гипертиреозом ФП встречается в 10–25 %

случаев. Кроме того, даже субклинический гипертиреоз ассоциирован с трехкратным увеличение риска развития ФП. При этом данная форма аритмии характерна главным образом для пациентов старше 60 лет, и только в 5 % случаев встречается у больных младше 60 лет [22]. В исследовании L. Frost et al. частота ФП у лиц 20–29 лет с тиреотоксикозом составила 0,3 %, в возрасте 80–89 лет достигла 19 %. Среди типов ФП чаще встречается персистирующая форма [28].

Согласно результатам Framingham Heart Study, с участием более 2000 пациентов в возрасте старше 60 лет, частота развития ФП в течение 10 лет составила 28 % среди лиц с низкой концентрацией тиреотропного гормона (ТТГ) (<0,1 мМЕ/л) и 11 % среди пациентов с нормальным содержанием ТТГ. Таким образом с поправкой на другие факторы риска относительный риск развития ФП среди больных с низким уровнем ТТГ составил 3,1 [38]. В крупном исследовании J. Auer et al., включавшем более 23 000 пациентов, частота ФП составила 2,3 % среди лиц с нормальным содержанием сывороточного ТТГ, 12,7 % в группе лиц с субклиническим гипертиреозом и 13,8 % среди больных с манифестным гипертиреозом. ОР развития ФП у пациентов с низкой концентрацией ТТГ составил 5,2 (95 % ДИ 2,1–8,7, p = 0.01) [15].

НРС, в частности ФП, при своевременном достижении эутиреоза обратимы. Так, по данным исследования Н. Nakazama et al., у 62 % пациентов спустя 8-10 недель после нормализации функций щитовидной железы спонтанно восстановился синусовый ритм [51]. В отличие от суправентрикулярных аритмий желудочковые нарушения ритма достаточно редко встречаются при тиреотоксикозе, и в целом их частота сопоставима с общей популяцией [54]. Недавнее проспективное популяционное исследование с участием 939 пациентов в возрасте старше 55 лет с тиреотоксикозом продолжительностью 6,7 года продемонстрировало наличие взаимосвязи между гипертиреозом и удлинением интервала QT [44], что можно объяснить увеличением активности Na⁺/K⁺-АТФазы с последующим ростом уровня внутриклеточного калия и развитием гиперполяризации мембраны кардиомиоцитов [60].

Гипотиреоз. Для пациентов с гипотиреозом характерны стойкая синусовая брадикардия и относительно высокая частота развития АВ-блокад различной степени [64]. Кроме того, зачастую отмечается удлинение QTc, что является маркером электрической нестабильности миокарда и предрасполагает к развитию желудочковых HPC. Так, в исследовании L. Каппап et al. среди госпитализированных в кардиологическое отделение пациентов, имеющих гипотиреоз, значимо чаще, чем

в его отсутствие, встречались любые желудочковые НРС (соответственно в 6,58 и 1,31 % случаев, p=0,007), в том числе ЖТ (соответственно 2,63 и 0 %, p=0,04) [39]. В литературе описаны случаи внезапной сердечной смерти у молодых пациентов с тяжелым гипотиреозом, механизмом которой была Φ Ж [50].

Сахарный диабет. G. Agarwal et al., изучая характер и частоту HPC у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа [14], установили, что наиболее часто в данной категории пациентов наблюдается синусовая тахикардия (32 %). Подробная характеристика HPC у пациентов с СД 2 типа представлена на рис. 2. Также авторами продемонстрировано, что по мере повышения уровня гликированного гемоглобина (от 7 % до более чем 9,5 %) существенно увеличивается частота синусовой тахикардии, полной АВ-блокады, ФП и желудочковых HPC [14].

Кардиоваскулярная автономная нейропатия играет крайне важную роль в аритмогенезе у пациентов с СД. Известно, что по мере увеличения ее тяжести растет число желудочковых аритмий, в том числе в ночное время [19]. Необходимо отметить, что у пациентов с СД риск НРС возрастает как при неудовлетворительном контроле гликемии и высоком содержании глюкозы в крови (см. выше), так и во время эпизодов гипогликемии. P. Novodvorsky et al. установили, что во время эпизодов ночной гипогликемии (средняя продолжительность эпизода составляла 60 мин) наиболее часто развивается синусовая брадикардия и НЖЭС, в то время как во время дневных эпизодов – только НЖЭС [53]. Вне зависимости от времени суток гипогликемия сопровождалась значимым увеличением продолжительности QTc,



Puc. 2. HPC y пациентов с СД 2 muna [14] **Fig. 2.** Heart rhythm disorders in patients with type 2 diabetes [14]

снижением симметрии зубца Т и увеличением его продолжительности. В связи с этим не является удивительным тот факт, что во время эпизодов гипогликемии существенно увеличивается риск желудочковых аритмий, в том числе ЖЭС и ЖТ [27]. Кроме того, длительность данных эпизодов прямо коррелировала с частотой желудочковых НРС. Крайне сложный патогенез НРС у пациентов с СД схематически представлен на рис. 3 [33].

Акромегалия. Акромегалия – тяжелое нейроэндокринное заболевание, ассоциированное с хронической гиперпродукцией гормона роста и инсулиноподобных ростовых факторов (особенно инсулиноподобного ростового фактора

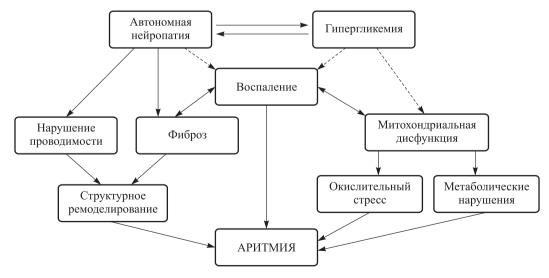


Рис. 3. Механизмы развития аритмии у пациентов с СД [33]

Fig. 3. Mechanisms of arrhythmia development in patients with diabetes [33]

1-го типа). Осложнения сердечно-сосудистых заболеваний являются ведущей причиной двух- и трехкратного повышения смертности среди пациентов с акромегалией по сравнению с общей популяцией [21]. Согласно данным исследования G. Kahaly et al., нарушения сердечного ритма и проводимости встречаются у 40 % таких пациентов. В работе Ю.Ю. Беловой и соавт. нормальная ЭКГ в покое отмечена лишь у 20 % больных акромегалией, в то же время в 80 % случаев выявлено увеличение длительности интервала QRS и зубца Р, а также статистически значимое уменьшение дисперсии интервала QT. Полученные результаты, вероятно, свидетельствуют о структурных и/ или функциональных нарушениях в проводящей системе левого желудочка и предсердий, а также о патологическом характере процессов реполяризации миокарда у больных акромегалией [1]. Среди пациентов с акромегалией достоверно чаще, чем в общей популяции, встречаются желудочковые нарушения ритма сердца [6], возникновение которых коррелирует с массой миокарда левого желудочка и длительностью заболевания. В. Herrmann et al. обнаружили, что поздний потенциал желудочков при активной акромегалии является ранним маркером кардиальных изменений в данной группе больных [35].

Наряду с этим результаты ряда эпидемиологических исследований подтверждают, что достижение контроля над секрецией гормона роста и инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа позволяет снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных акромегалией. Так, в исследовании G. Lombardi et al. ЖЭС (более 50 экстрасистол за сутки) зарегистрирована у 33,3 % пациентов в активной стадии заболевания и только у 16,5 % пациентов — на фоне медикаментозного лечения аналогами соматостатина [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как явствует из приведенного обзора современных литературных источников, НРС встречаются при многих заболеваниях внутренних органов. В большинстве случаев они связаны как с непосредственным влиянием основного заболевания на сердечно-сосудистую систему, так и с возникающими системными реакциями. Однако до настоящего времени неясным остается вопрос, в какой степени предшествующее основному заболеванию состояние миокарда играет роль в возникновении НРС. Не выяснено значение различных врожденных и генетических факторов. Не выделены клинические ситуации, при которых успешное лечение того или иного заболевания внутренних органов способно купировать НРС с

применением или без применения антиаритмических препаратов. Эти вопросы крайне важны для повседневной клинической практики и требуют детализированного научного изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белова Ю.Ю., Молитвословова Н.Н., Марова Е.И. Патология сердечно-сосудистой системы при акромегалии (обзор литературы). *Пробл. эндокринологии*. 2004; (2): 39–47.

Belova Yu. Yu., Molitvoslovova N.N., Marova E.I. Pathology of the cardiovascular system in acromegaly (literature review). *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2004; (2): 39–47. [In Russian].

2. Денисова Т.П., Череватова О.М. Влияние анемического синдрома на частоту аритмии у больных гериатрического профиля. *Рос. кардиол. журн.* 2006: (4): 20–23.

Denisova T.P., Cherevatova O.M. The effect of anemic syndrome on the frequency of arrhythmias in geriatric patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2006; (4): 20–23. [In Russian].

3. Жук О.А., Перлей В.Е., Гичкин А.Ю., Александров А.Л., Титова О.Н., Кузубова Н.А., Егорова Н.В. Особенности ремоделирования правых отделов сердца по данным тканевой допплерэхокардиографии и их взаимосвязь с нарушениями ритма сердца у больных ХОБЛ 2–3 степени тяжести. Учен. зап. Первого СПбГМУ. 2014; 21 (3): 29–34. doi: 10.24884/1607-4181-2014-21-3-29-34.

Zhuk O.A., Perley V.E., Gichkin A.Yu., Aleksandrov A.L., Titova O.N., Kuzubova N.A., Egorova N.V. Features of remodeling of the right heart according to tissue Doppler echocardiography and their relationship with cardiac arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease of 2–3 severity degree. *Uchenyye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni akademika Ivana Petrovicha Pavlova = The Scientific Notes of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University.* 2014; 21 (3): 29–34. [In Russian]. doi: 10.24884/1607-4181-2014-21-3-29-34.

4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Кляритская И.Л., Корочанская Н.В., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Ткачев А.В., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018; 28 (1): 55–70. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70.

Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya E.K., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Alekseyenko S.A.,

Dekhnich N.N., Kozlov R.S., Klyaritskaya I.L., Korochanskaya N.V., Kurilovich S.A., Osipenko M.F., Simanenkov V.I., Tkachev A.V., Khlynov I.B., Tsukanov V.V. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018; 28 (1): 55–70. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70.

5. Игнатова Г.Л., Шекланова Е.В., Соколова Н.И. Анализ нарушений ритма сердца у больных при обострении хронической обструктивной болезнью легких. *Урал. мед. журн.* 2007; 3: 66–68.

Ignatova G.L., Sheklanova E.V., Sokolova N.I. Analysis of heart rhythm disturbances in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal*. 2007; 3: 66–68. [In Russian].

6. Иловайская И.А. Кардиологические осложнения акромегалии. *Фарматека*. 2009; 10: 25–31.

Ilovayskaya I.A. Cardiac complications of acromegaly. *Farmateka*. 2009; 10: 25–31. [In Russian].

7. Кандрор В.И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии. *Пробл. эндокрино-логии*. 2001; (5): 3–10.

Kandror V.I. Molecular genetic aspects of thyroid pathology. *Endocrinology Problems*. 2001; (5): 3–10. [In Russian].

8. Карась А.С., Обрезан А.Г. Влияние гормонов щитовидной железы на сердце: молекулярные, клеточные, тканевые и органные аспекты (обзор литературы). Вестн. СПбГУ. Мед. 2009; (4): 28–35.

Karas' A.S., Obrezan A.G. The effect of thyroid hormones on the heart: molecular, cellular, tissue and organ aspects (literature review). *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina = Bulletin of Saint-Petersburg University. Medicine.* 2009; (4): 28–35. [In Russian].

9. Кароли Н.А., Ребров А.П. Некоторые аспекты патогенеза и профилактики внезапной сердечной смерти у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапия*. 2016; (4): 92–101.

Karoli N.A., Rebrov A.P. Some aspects of the pathogenesis and prevention of sudden cardiac death in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Terapiya = Therapy*. 2016; (4): 92–101. [In Russian].

10. Марусенко И.М., Петрова Е.Г. Тиреотоксикоз и фибрилляция предсердий. *Рац. фармако- терапия в кардиологии*. 2017; 13 (3): 398–402. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-398-402.

Marusenko I.M., Petrova E.G. Thyrotoxicosis and atrial fibrillation. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017; 13 (3): 398–402. [In Russian]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-398-402.

11. Парфенов А.И., Маев И.В., Баранов А.А., Бакулин И.Г., Сабельникова Е.А., Крумс Л.М., Бель-

мер С.В., Боровик Т.Э., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Рославцева Е.А., Корниенко Е.А., Хавкин А.И., Потапов А.С., Ревнова М.О., Мухина Ю.Г., Щербаков П.Л., Федоров Е.Д., Белоусова Е.А., Халиф И.Л., Хомерики С.Г., Ротин Д.Л., Воробьева Н.Г., Пивник А.В., Гудкова Р.Б., Быкова С.В., Чернин В.В., Вохмянина Н.В., Пухликова Т.В., Дегтярев Д.А., Дамулин И.В., Мкртумян А.М., Джулай Г.С., Тетруашвили Н.К., Барановский А.Ю., Назаренко Л.И., Харитонов А.Г., Лоранская И.Д., Яковенко Э.П., Сайфутдинов Р.Г., Ливзан М.А., Абрамов Д.А., Осипенко М.Ф., Орешко Л.С., Ткаченко Е.И., Ситкин С.И., Ефремов Л.И. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Альм. клин. медицины. 2016; 44 (6): 661–688. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-661-688.

Parfenov A.I., Maev I.V., Baranov A.A., Bakulin I.G., Sabel'nikova E.A., Krums L.M., Bel'mer S.V., Borovik T.E., Zaharova I.N., Dmitrieva Yu.A., Roslavtseva E.A., Kornienko E.A., Khavkin A.I., Potapov A.S., Revnova M.O., Mukhina Yu.G., Shcherbakov P.L., Fedorov E.D., Belousova E.A., Khalif I.L., Khomeriki S.G., Rotin D.L., Vorob'eva N.G., Pivnik A.V., Gudkova R.B., Bykova S.V., Chernin V.V., Vokhmyanina N.V., Pukhlikova T.V., Degtyarev D.A., Damulin I.V., Mkrtumyan A.M., Dzhulay G.S., Tetruashvili N.K., Baranovskiy A.Yu., Nazarenko L.I., Kharitonov A.G., Loranskaya I.D., Yakovenko E.P., Saifutdinov R.G., Livzan M.A., Abramov D.A., Osipenko M.F., Oreshko L.S., Tkachenko E.I., Sitkin S.I., Efremov L.I. All-Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults. Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine. 2016; 6 (44): 661–688. [In Russian]. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-661-688.

12. Тумаренко А.В., Скворцов В.В. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) в практике терапевта. *Крым. терапевт. журн.* 2015; (4): 80–84.

Tumarenko A.V., Skvortsov V.V. Esophageal hernia of the diaphragm in the practice of a therapist. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal* = *Crimean Journal of Internal Diseases*. 2015; (4): 80–84. [In Russian].

13. Урясьев О.М., Варварин В.М. Частота встречаемости и структура аритмий сердца у больных бронхиальной астмой по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ. *Рос. мед.-биол. вестин.* 2009; 17 (1): 99–104.

Uryas'ev O.M., Varvarin V.M. Frequency and structure of the heart in patients with asthma according to Holter ECG monitoring. *Rossiyskiy medico-biologicheskiy vestnik imeni akademika Ivana Petrovicha Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2009; 17 (1): 99–104. [In Russian].

14. Agarwal G., Singh S.K. Arrhythmias in type 2 diabetes mellitus. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2017; 21 (5): 715–718. doi: 10.4103/ijem.IJEM_448_16.

- 15. Auer J., Scheibner P., Mische T., Langsteger W., Eber O., Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am. Heart J.* 2001; 142 (5): 838–842. doi: 10.1067/mhj.2001.119370.
- 16. Axelrod F.B., Maayan C., Hazzi C., Bangaru B.S., Shannon D.C. Bradycardia associated with hiatal hernia and gastroesophageal reflux relieved by surgery. *Am. J. Gastroenterol.* 1987; 82 (2): 159–161.
- 17. Bayar N., Çekin A.H., Arslan Ş., Çağırcı G., Erkal Z., Çay S., Köklü E., Küçükseymen S. Assessment of Left Atrial Function in Patients with Celiac Disease. *Echocardiography*. 2015; 32 (12): 1802–1808. doi: 10.1111/echo.12963.
- 18. Bornaun H.A., Yılmaz N., Kutluk G., Dedeoğlu R., Öztarhan K., Keskindemirci G., Tulunoğlu A., Şap F. Prolonged P-Wave and QT dispersion in children with inflammatory bowel disease in remission. *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017: 6960810. doi: 10.1155/2017/6960810.
- 19. Chen C., Wang W., Zhou W., Jin J., Chen W., Zhu D., Bi Y. Nocturnal ventricular arrhythmias are associated with severity of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes. *J. Diabetes*. 2019; Epub ahead of print. doi: 10.1111/1753-0407.12908.
- 20. Chen X., Lin M., Wang W. The progression in atrial fibrillation patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8 (60): 102420–102427. doi: 10.18632/oncotarget.22092.
- 21. Colao A., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr. Rev.* 2004; 25 (1): 102–152. doi: 10.1210/er.2002-0022.
- 22. Danzi S., Klein I. Thyroid disease and the cardiovascular system. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2014; 43 (2): 517–528. doi: 10.1016/j.ecl. 2014.02.005.
- 23. Daoud E.G., Hummel J.D., Houmsse M., Hart D.T., Weiss R., Liu Z. Comparison of computed tomography imaging with intraprocedural contrast esophagram: implications for catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008; (5): 975–980. doi: 10.1016/j.hrthm.2008.03.058.
- 24. Desai R., Patel U., Singh S., Bhuva R., Fong H.K., Nunna P., Zalavadia D., Dave H., Savani S., Doshi R. The burden and impact of arrhythmia in chronic obstructive pulmonary disease: Insights from the National Inpatient Sample. *Int. J. Cardiol.* 2019; 15 (281): 49–55. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.074.
- Emilsson L., Smith J.G., West J., Melander O., Ludvigsson J.F. Increased risk of atrial fibrillation in patients with coeliac disease: a nationwide cohort study. *Eur. Heart J.* 2011; 32 (19): 2430–2437. doi: 10.1093/eurhearti/ehr167.
- 26. Fei Y.D., Li Y.G., Surkis W., Zhang L. Does anemia cause QT prolongation in patients with hematologic disorders? *Chin. Med. J. (Engl).* 2015; 128 (24): 3385–3386. doi: 10.4103/0366-6999.171468.

- 27. Fitzpatrick C., Chatterjee S., Seidu S., Bodicoat D.H., Ng G.A., Davies M.J., Khunti K. Association of hypoglycaemia and risk of cardiac arrhythmia in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20 (9): 2169–2178, doi: 10.1111/dom.13348.
- 28. Frost L., Vestergaard P., Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk factors of atrial fibrillation or flutter: a population based study. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 1675–1678. doi: 10.1001/archinte.164.15.1675.
- 29. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., Simonneau G., Peacock A., Vonk Noordegraaf A., Beghetti M., Ghofrani A., Gomez Sanchez M.A., Hansmann G., Klepetko W., Lancellotti P., Matucci M., McDonagh T., Pierard L.A., Trindade P.T., Zompatori M., Hoeper M. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2016; 37: 67–119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
- 30. Ghandi Y., Sharifi M., Eghbali A., Habibi D. Effect of average annual mean serum ferritin levels on QTc interval and QTc dispersion in beta-thalassemia major. *Int. J. Pediatr.* 2017; 5 (8): 5431–5440. doi: 10.22038/ijp.2017.24296.2051.
- 31. Gnanenthiran S.R., Naoum C., Kilborn M.J., Yiannikas J. Posterior cardiac compression from a large hiatal hernia-A novel cause of ventricular tachycardia. *Heart Rhythm Case Rep.* 2018; 4 (8): 362–366. doi:10.1016/j.hrcr.2018.05.003.
- 32. Goldenberg I., Barsheshet A., Laish-Farkash A., Swissa M., Schliamser J.E., Michowitz Y., Glikson M., Suleiman M. Anemia and the risk of life-threatening ventricular tachyarrhythmias from the Israeli implantable cardioverter defibrillator registry. *Am. J. Cardiol.* 2017; 120 (12): 2187–2192. doi: 10.1016/j. amjcard.2017.08.041.
- 33. Grisanti L.A. Diabetes and Arrhythmias: Pathophysiology, Mechanisms and Therapeutic Outcomes. *Front. Physiol.* 2018; 26 (9): 1669. doi: 10.3389/fphys. 2018.01669.
- 34. Heck S., Al-Shobash S., Rapp D., Le D.D., Omlor A., Bekhit A., Flaig M., Al-Kadah B., Herian W., Bals R., Wagenpfeil S., Dinh Q.T. High probability of comorbidities in bronchial asthma in Germany. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2017; 27 (1): 28. doi: 10.1038/s41533-017-0026-x.
- 35. Herrmann B.L., Bruch C., Saller B., Ferdin S., Dagres N., Ose C., Erbel R., Mann K. Occurrence of ventricular late potentials in patients with active acromegaly. *Clin. Endocrinol.* 2001; 55: 201–207.
- 36. Hoeper M.M., Galié N., Murali S., Olschewski H., Rubenfire M., Robbins I.M., Farber H.W.,

- McLaughlin V., Shapiro S., Pepke-Zaba J., Winkler J., Ewert R., Opitz C., Westerkamp V., Vachiéry J.L., Torbicki A., Behr J., Barst R.J. Outcome after cardio-pulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (3): 341–344. doi: 10.1164/ajrccm.165.3. 200109-0130c.
- 37. Huang C.-C., Chan W.-L., Luo J.-C., Chen Y.-C., Chen T.-J., Chung C.-M. Gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation: A nationwide population-based study. *PLoS One.* 2012; 7 (10): e47575. doi. org/10.1371/journal.pone.0047575.
- 38. Kahaly G.J., Dillmann W.H. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr. Rev.* 2005; 26 (5): 704–728. doi: 10.1210/er.2003-0033.
- 39. Kannan L., Kotus-Bart J., Amanullah A. Prevalence of cardiac arrhythmias in hypothyroid and euthyroid patients. *Horm. Metab. Res.* 2017; 49 (6): 430–433. doi: 10.1055/s-0043-105275.
- 40. Konecny T., Park J.Y., Somers K.R., Konecny D., Orban M., Soucek F., Parker K.O., Scanlon P.D., Asirvatham S.J., Brady P.A., Rihal C.S. Relation of chronic obstructive pulmonary disease to atrial and ventricular arrhythmias. *Am. J. Cardiol.* 2014; 114 (2): 272–277. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.04.030.
- 41. Kristensen S.L., Lindhardsen J., Ahlehoff O., Erichsen R., Lamberts M., Khalid U., Torp-Pedersen C., Nielsen O.H., Gislason G.H., Hansen P.R. Increased risk of atrial fibrillation and stroke during active stages of inflammatory bowel disease: a nationwide study. *Europace*. 2014; 16 (4): 477–484. doi: 10.1093/europace/eut312.
- 42. Kunz J.S., Hemann B., Edwin Atwood J., Jackson J., Wu T., Hamm C. Is there a link between gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation? *Clin. Cardiol.* 2009; 32: 584–587. doi: 10.1002/clc.20660.
- 43. Laudanski K., Ali H., Himmel A., Godula K., Stettmeier M., Calvocoressi L. The relationship between serum ferritin levels and electrocardiogram characteristics in acutely ill patients. *Exp. Clin. Cardiol.* 2009; 14 (3): 38–41.
- 44. Lee Y.S., Choi J.W., Bae E.J., Park W.I., Lee H.J., Oh P.S. The corrected QT (QTc) prolongation in hyperthyroidism and the association of thyroid hormone with the QTc interval. *Korean J. Pediatr.* 2015; 58 (7): 263–266. doi: 10.3345/kjp.2015.58.7.263.
- 45. Linz D., Hohl M., Vollmar J., Ukena C., Mahfoud F., Böhm M. Atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: the cardiogastric interaction. *Europace*. 2017; 19 (1): 16–20. doi: 10.1093/europace/euw092.
- 46. Lioni L., Letsas K.P., Efremidis M., Vlachos K., Karlis D., Asvestas D., Mihas C.C., Sideris A. Gastroesophageal reflux disease is a predictor of atrial fibrillation recurrence following left atrial ablation. *Int. J. Cardiol.* 2015; 15 (183): 211–213. doi: 10.1016/j. ijcard.2015.01.083.

- 47. Lombardi G., Colao A., Marzullo P. Improvement of left ventricular hypertrophy and arrhythmias after lanreotide-induced growth hormone and insulinlike growth factor-I decrease in acromegaly: a prospective multicenter study. *J. Endocrinol Invest.* 2002; 25: 971–976. doi: 10.1007/BF03344070.
- 48. Markman T.M., Nazarian S. Arrhythmia and electrophysiological effects of chemotherapy: A review. *Oncology*. 2016; 91 (2): 61–68. doi: 10.1159/000446374.
- 49. Montenero A.S., Mollichelli N., Zumbo F., Antonelli A., Dolci A., Barberis M., Sirolla C., Staine T., Fiocca L., Bruno N., O'Connor S. *Helicobacter pylori* and atrial fibrillation: a possible pathogenic link. *Heart*. 2005; 91 (7): 960–961. doi: 10.1136/hrt.2004.036681.
- 50. Muthu A., Bhatta L. Sudden cardiac death due to untreated hypothyroidism. *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*. 2013; 4: 1097–1099. doi: 10.19102/jcrm.201.0003422.
- 51. Nakazawa H., Lythall D., Noh J. Is there a place for the late cardioversion of atrial fibrillation? A longterm followup study of patients with postthyrotoxic atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 327–333. doi: 10.1053/euhj.1999.1956.
- 52. Nathan A.W., Longmore D.B., Havard C.W., Dandona P. The effects of plasma from patients with Graves' disease on foetal mouse hearts in organ culture. *Br. J. Exp. Pathol.* 1983; 64 (5): 474–478.
- 53. Novodvorsky P., Bernjak A., Chow E., Iqbal A., Sellors L., Williams S., Fawdry R.A., Parekh B., Jacques R.M., Marques J.L.B., Sheridan P.J., Heller S.R. Diurnal differences in risk of cardiac arrhythmias during spontaneous hypoglycemia in young people with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40 (5): 655–662. doi: 10.2337/dc16-2177.
- 54. Osman F., Gammage M.D., Sheppard M.C., Franklyn J.A. Clinical review 142: cardiac dysrhythmias and thyroid dysfunction: the hidden menace? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87 (3): 963–967. doi: 10.1210/jcem.87.3.8217.
- 55. Pattanshetty D.J., Anna K., Gajulapalli R.D., Sappati-Biyyani R.R. Inflammatory bowel «Cardiac» disease: Point prevalence of atrial fibrillation in inflammatory bowel disease population. *Saudi J. Gastroenterol.* 2015; 21 (5): 325–329. doi: 10.4103/1319-3767.166208.
- 56. Rajdev A., Garan H., Biviano A. Arrhythmias in pulmonary arterial hypertension. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2012; 55 (2): 180–186. doi: 10.1016/j.pcad.2012. 06.002.
- 57. Roy R.R., Sagar S., Bunch T.J. Hiatal hernia is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in young patients. *J. Atr. Fibrillation*. 2013; 6 (2): 894. doi: 10.4022/jafib.894.
- 58. Rusinowicz T., Zielonka T.M., Zycinska K. Cardiac arrhythmias in patients with exacerbation of COPD. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 1022: 53–62. doi: 10.1007/5584_2017_41.

- 59. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol. Rev.* 2011; 91: 265–325. doi: 10.1152/physrev.00031.2009.
- 60. Shao Y., Ojamaa K., Klein I., Ismail-Beigi F. Thyroid hormone stimulates Na, K-ATPase gene expression in the hemodynamically unloaded heterotopically transplanted rat heart. *Thyroid*. 2000; 10: 753–759. doi: 10.1089/thy.2000.10.753.
- 61. Singla A., Hogan W.J., Ansell S.M. Incidence of supraventricular arrhythmias during autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2013; 19 (8): 1233–1237. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.05.019.
- 62. Temple I.P. Arrhythmias in pulmonary arterial hypertension. *Journal of Congenital Cardiology*. 2017; 1: 2. doi: 10.1186/s40949-017-0004-8.
- 63. Tetta C., Moula A.I., Matteucci F., Parise O., Maesen B., Johnson D., La Meir M., Gelsomino S. Association between atrial fibrillation and *Helicobacter pylori*. *Clin. Res. Cardiol*. 2019; 108 (7): 730–740. doi: 10.1007/s00392-019-01418-w.
- 64. Udovcic M., Pena R.H., Patham B., Tabatabai L., Kansara A. Hypothyroidism and the Heart. *Methodist Debakey Cardiovasc. J.* 2017; 13 (2): 55–59. doi: 10.14797/mdcj-13-2-55.
- 65. Van den Berg M.E., Stricker B.H., Brusselle G.G., Lahousse L. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: A systematic review.

- *Trends Cardiovasc. Med.* 2016; 26 (7): 606–613. doi: 10.1016/j.tcm.2016.04.001.
- 66. Wanamaker B., Cascino T., McLaughlin V., Oral H., Latchamsetty R., Siontis K.C. Atrial arrhythmias in pulmonary hypertension: pathogenesis, prognosis and management. *Arrhythm. Electrophysiol. Rev.* 2018; 7 (1): 43–48. doi: 10.15420/aer.2018.3.2.
- 67. Warnier M.J., Rutten F.H., Kors J.A., Lammers J.W., de Boer A., Hoes A.W., de Bruin M.L. Cardiac arrhythmias in adult patients with asthma. *J. Asthma.* 2012; 49 (9): 942–946. doi: 10.3109/02770903.2012.724132.
- 68. Weigl M., Gschwantler M., Gatterer E., Finsterer J., Stöllberger C. Reflux esophagitis in the pathogenesis of paroxysmal atrial fibrillation: results of a pilot study. *South Med. J.* 2003; 96: 1128–1132. doi: 10.1097/01.SMJ.0000084294.77504.4B.
- 69. Yan J., She Q., Zhang Y., Cui C., Zhang G. The Association between Arrhythmia and Helicobacter pylori Infection: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Int J. Environ Res. Public. Health.* 2016; 13 (11): 1139. doi: 10.3390/ijerph13111139.
- 70. Zakai N.A., Katz R., Hirsch C., Shlipak M.G., Chaves P.H., Newman A.B., Cushman M. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Arch. Intern. Med.* 2005; 24; 165 (19): 2214–2220. doi: 10.1001/archinte.165.19.2214.

Сведения об авторах:

Шапошник И.И., д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7731-7730, e-mail: shaposhnik@yandex.ru **Генкель В.В.**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5902-3803, e-mail: henkel-07@mail.ru **Кузнецова А.С.**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0357-5702, e-mail: alla.kusnezowa@googlemail.com **Лебедев Е.В.**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7954-2990, e-mail: evgueni.lebedev@mail.ru **Салашенко А.О.**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3962-3662, e-mail: salachenko@hotmail.com

Information about authors:

Shaposhnik I.I., doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7731-7730, e-mail: shaposhnik@yandex.ru Genkel V.V., candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5902-3803, e-mail: henkel-07@mail.ru Kuznetsova A.S., candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0357-5702,

e-mail: alla.kusnezowa@googlemail.com

Lebedev E.V., candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7954-2990, e-mail: evgueni.lebedev@mail.ru **Salashenko A.O.**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3962-3662, e-mail: salachenko@hotmail.com

DOI: 10.15372/SSMJ20190505

H₂S В НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ: «ДВУЛИКИЙ ЯНУС»

Евгения Эдуардовна КОЛЕСНИКОВА

Институт морских биологических исследований им. А.О. Ковалевского РАН 299011, г. Севастополь, просп. Нахимова, 2

В обзоре представлены данные литературы об участии сульфида водорода (сероводород, H₂S) в качестве сигнальной молекулы в патогенезе нейродегенеративных заболеваний – болезни Паркинсона (БП), болезни Альцгеймера (БА), болезни Хантингтона (БХ) и бокового амиотрофического склероза (БАС). В центральной нервной системе уровень H₂S определяется ферментами его синтеза – цистатионин-β-синтазой (СВS) и цистатионин-γ-лиазой (СSE). H₂S – газообразный трансмиттер, действие которого реализуется посредством химической и конформационной модификации молекул белков одновременно в объемных пулах клеток – «широком поле». Эффекты H₂S отличаются разнонаправленностью, при достижении определенного порога сдвигаясь от нейропротекции к нейродегенерации. Оказалось, что процессы нейродегенерации опосредуются как повышенным (при БАС), так и пониженным (при БП, БА, БХ) уровнем продукции H₂S, определяемым активностью отдельных ферментов его синтеза – CBS (БП, БА, БАС) и СSE (БХ), что приводит к развертыванию характерного для определенного заболевания паттерна неврологических событий. Патогенез нейродегенеративных заболеваний также предполагает изменения метаболизма серосодержащих аминокислот и тиол-дисульфидного гомеостаза как составной части H₂S-зависимых сигнальных путей. Разнонаправленное негативное воздействие, вовлечение разных ферментов синтеза и продуктов преобразования сульфида водорода в механизмы развития патологии предполагает двойственную природу H₂S в качестве сигнальной молекулы.

Ключевые слова: сульфид водорода, нейродегенерация, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Средства федерального бюджета по НИОКТР № АААА-А18-118021490093-4 «Функциональные, метаболические и токсикологические аспекты существования гидробионтов и их популяций в биотопах с различным физико-химическим режимом» и № АААА-А18-118020790229-7 «Структурнофункциональная организация, продуктивность и устойчивость морских пелагических экосистем».

Автор для переписки: Колесникова Е.Э., e-mail: dr-kolesnikova@mail.ru

Для цитирования: Колесникова Е.Э. H_2S в нейродегенерации: «Двуликий Янус». Сибирский научный медииинский журнал. 2019; 39 (5): 41–51. doi: 10.15372/SSMJ20190505.

H₂S IN THE NEURODEGENERATION: A «DOUBLE-FACED JANUS»

Evgeniya Eduardovna KOLESNIKOVA

A.O. Kovalevsky Institute of Marine Biological Research of RAS 299011, Sevastopol, Nakhimov av., 2

This paper reviews current literature data on the participation of hydrogen sulfide (H_2S) in the pathogenesis of neurodegenerative disorders – Parkinson's disease (PD), Alzheimer's disease (AD), Huntington's disease (HD) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). In the CNS the level of H_2S is determined by the enzymes of its synthesis – cystathionine- β -synthase (CBS) and cystathionine- γ -lyase (CSE). H_2S is a gasotransmitter, the action of which is realized through chemical and conformational modification of protein molecules simultaneously in spacious pools of cells – in a «broad field». The effects of H_2S are highly divergent when a certain threshold is reached, it moves from the neuroprotection to the neurodegeneration. The neurodegeneration is mediated by both increased (in ALS) and decreased (PD, AD, HD) levels of H_2S production, which is determined by the activity of different enzymes of its synthesis – CBS (PD, AD, ALS) or CSE (HD) – depending on the specificity of the certain disorder, that leads to the deployment of the especial pattern of neurological events. The disturbances in sulfur-containing amino acids metabolism and thiol-disulfide homeostasis are an integrative part in H_2S -dependent mechanism of the neurodegeneration. The opposite/divergent negative effect of H_2S , the involvement of different enzymes of its synthesis and some products of transformation in the pathological process suggest about the dual nature of H_2S as a signaling molecule at neurodegenerative disorders.

Key words: hydrogen sulfide, neurodegeneration, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis.

Conflict of interests. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Acknowledgments. This study was funded by the Federal Budget in the framework of the Research, Development, and Technological Work No. AAAA-A18-118021490093-4 «Functional, metabolic, and toxicological aspects of the existence of aquatic organisms and their populations in biotopes with different physical and chemical regimes» and No. AAAA-A18-118020790229-7 «Structural and functional organization, productivity and sustainability of marine pelagic ecosystems».

Correspondence author: Kolesnikova E.E., e-mail: dr-kolesnikova@mail.ru

Citation: Kolesnikova E.E. H₂S in the neurodegeneration: A «double-faced Janus». *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (5): 41–51. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190505.

Increasing evidence suggests that it (H₂S) is a «double-faced Janus»...

(P. Longone et al., 2015)

Физиологические свойства сульфида водорода (сероводород, H_2S) в центральной нервной системе (ЦНС) впервые были обозначены еще в 1996 г. [3] после установления его способности избирательно воздействовать на функции, опосредуемые глутаматергическими NMDA-рецепторами, и вызывать долговременную потенциацию — длительное усиление синаптической передачи между двумя нейронами [3]. В дальнейшем круг физиологических и патологических функций H_2S в ЦНС был значительно расширен и установлены новые грани нейробиологии, нейрохимии, нейрофизиологии, нейропатологии в свете сигнальных свойств H_2S .

Нейродегенеративные заболевания занимают одно из ведущих мест в неврологической патологии, являясь основной причиной двигательных расстройств и деменции. Многие неврологические расстройства и заболевания сопровождаются специфическими повреждениями и последующей гибелью нейронов, которые составляют основное ядро симптоматики и являются их оценочными маркерами, включая такие формы патологии, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хорея Хантингтона, боковой амиотрофический склероз и некоторые другие. Выявление специфических генетических и средовых факторов, ответственных за развитие этих заболеваний, послужило подтверждением общего пути гибели нейронов апоптоза - с участием окислительного стресса, нарушенного гомеостаза кальция, дисфункции митохондрий, изменения конформационных свойств белков и активации цистеиновых протеаз (каспаз). Каскаду патологических событий в ЦНС способствуют либо противодействуют физиологически значимые молекулы, к числу которых можно отнести Н₂S в качестве газообразного передатчика, регулирующего метаболические процессы, осуществляющего вариабельное управление адаптивной и репаративной функциями мозга в условиях нормы, старения и патологии.

Биохимия сульфида водорода. Н₂S считается третьим газообразным трансмиттером (наряду с монооксидом азота NO и монооксидом углерода СО) и эндогенным нейромодулятором, осуществляющим многочисленные функции в ЦНС. В свое время факт присутствия Н2S в тканях мозга млекопитающих побудил исследователей к изучению его физиологических эффектов [3]. Было установлено, что в тканях мозга Н₂S синтезируется ферментом цистатионин-β-синтазой (CBS). Поскольку другой фермент синтеза H₂S, цистатионин-у-лиаза (CSE), при исследовании выявлен не был, то CBS длительное время считалась единственным источником Н₂S в нервной ткани. Однако в дальнейшем Н₂S был обнаружен в гомогенатах тканей мозга нокаутированных по гену CBS мышей, что привело к идентификации третьего пути образования Н2S, который регулируется 3-меркаптопируватсеротрансферазой (3-MST) вместе с цистеинаминотрансферазой (CAT) [39].

В тканях мозга развивающегося эмбриона уровень CBS достаточно низок, на этапе от позднего пренатального до раннего постнатального периода развития он постепенно увеличивается, а в мозге взрослого человека постепенно снижается [12]. Поскольку содержание CSE в тканях мозга чрезвычайно низко, считается, что вклад CSE в регуляцию жизнедеятельности нейронов может быть минимальным по сравнению с другими ферментами синтеза - CBS или 3-MST/CAT. H₂S образуется в результате ряда ферментативных преобразований, субстратом для которых служат серосодержащие аминокислоты L-цистеин, L-гомоцистеин и L-цистатионин (рис. 1). Биохимия Н₂S детально описана большим количеством авторов [19, 20, 29, 30, 39].

Произведенный H_2S может длительно «храниться» в организме — в менее лабильном, негазовом состоянии — в виде сульфановой серы: в сульфанах атомы двухвалетной серы связываются

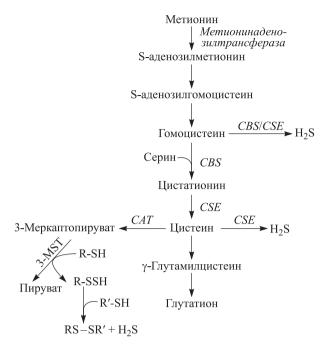


Рис. 1. Эндогенный биосинтез сероводорода (H_2S) у млекопитающих [33]

Fig. 1. Endogenous biosynthesis of hydrogen sulfide (H₂S) in mammals [33]

с другими атомами серы, образуя дисульфидные соединения. Концентрацию «активного» H_2S напрямую связывают со скоростью его продукции и метаболизма, способами «хранения» в результате связывания в форме сульфановой серы и последующего высвобождения [20]. H_2S метаболизируется митохондриями посредством специальных, окисляющих H_2S энзимов [29]. В физиологическом растворе при температуре 37 °C и рН 7,4 приблизительно 1/5 наличного газообразного медиатора существует в недиссоциировавшей форме (H_2S), оставшиеся 4/5 представлены в виде HS^- (70–80 %) и S^{2-} (в незначительном количестве) в равновесном с самим H_2S состоянии [30].

Известно, что в качестве сигнальной молекулы в ЦНС $\rm H_2S$ принимает активное участие во многих физиологических процессах, взаимодействуя с опосредуемыми сАМР/РКА, ERK и PI3K/ Akt сигнальными путями, осуществляет нейропротекцию (в частности, посредством регуляции системы глутатиона, контроля высвобождения глутамата, противовоспалительного действия, антиапоптотического эффекта), вовлекается в процессы нейропередачи (взаимодействие с рецепторами глутамата и ГАМК) [3, 16, 17, 29, 31, 37, 41]. Кроме того, в настоящее время накоплен определенный массив данных, свидетельствующих о вовлечении $\rm H_2S$ в патогенез ряда нейродегенеративных заболеваний.

Болезнь Паркинсона (БП, дрожательный паралич). БП – второе по распространенности

нейродегенеративное заболевание, которое затрагивает более 1 % населения в популяционной группе старше 65 лет и около 4–5 % людей старше 85 лет. В ряде случаев симптомы БП могут проявляться уже на третьем или четвертом десятилетии жизни человека при условии генетической предрасположенности к данному заболеванию. Стандартизированная заболеваемость БП составляет около 20 случаев на 100 000 населения, распространенность — 120—180 случаев на 100 000 населения [2].

Основой патологических процессов при БП считают потерю клеток в substantia nigra pars compacta с одновременным накоплением внутри нейронов агрегатов белка α-синуклеина в тельцах Леви и образованием нейритов. Известно, что патология Леви при БП затрагивает не только дофаминергические клетки, но и другие медиаторные системы мозга, что объясняет широкий клинический спектр симптомов и признаков заболевания [1]. Основные симптомы БП (тремор покоя, брадикинезия, мышечная ригидность и др.) являются результатом прогрессирующей дегенерации содержащих дофамин пигментированных нейронов ряда структур ствола мозга, что сопровождается хронической дисфункцией нигростриарного, мезолимбического и мезокортикального дофаминергических путей ЦНС. Таким образом, БП представляет собой тяжелое прогрессирующее заболевание всего мозга [1].

Myтации генов SNCA, PARK2, LRRK2, PINK1, DJ1, UCHL1, ATP13A2 вызывают лишь небольшую долю (5-10 %) всех известных случаев манифестации так называемой семейной формы БП (аутосомно-доминантная форма БП), что заставляет признать превалирующую роль негенетических факторов, взаимодействующих с уязвимыми локусами генетического аппарата [1]. Несмотря на результаты генетических исследований семейной формы БП, точные механизмы, лежащие в основе селективной потери дофаминергических клеток при спорадической форме заболевания, до сих пор не понятны. Развитие БП наиболее часто ассоциируют с митохондриальной дисфункцией, окислительным стрессом, снижением уровня антиоксидантной защиты.

Роль H_2S в патогенезе БП. Нарушения метаболизма и путей реализации влияния H_2S могут служить потенциальной составной частью механизма развития БП. При воспроизведении паркинсонического синдрома с помощью специфических нейротоксинов — 6-гидроксидофамина и ротенона — у крыс было зарегистрировано значительное падение содержания H_2S в substantia підга и стриатуме [17]. Сходное уменьшение продукции H_2S и снижение экспрессии CBS также отмечалось в астроцитах в срезах мозга при

нокауте гена *DJ-1*, кодирующего одноименный белок [5], который выполняет роль «сенсора» окислительного стресса и опосредует развитие фамильной формы БП вследствие резкого повышения чувствительности клеток к действию активных форм кислорода (АФК). Белок DJ-1 тесно связан с другим белком — паркином, который обладает способностью стабилизировать мутантные формы DJ-1; вместе с тем, в стриатуме пациентов *post mortem* обнаруживается значительное снижение степени сульфгидрирования (присоединения меркаптогруппы –SH) паркина с соответствующим уменьшением его ферментативной активности [43].

Белок паркин, кодируемый геном *PARK2*, является ЕЗ убиквитин-лигазой, непосредственной функцией которой является перенос убиквитина с убиквитин-конъюгирующего фермента (Е2) на специфичные субстраты, регуляция уровня белков и уничтожение их протеасомами [43]. В тканях мозга здоровых людей паркин составляет часть стабильного белкового комплекса, включающего гликозилированную изоформу α-синуклеина (Sp22). У больных с аутосомнорецессивной ювенильной формой БП в нейронах, несущих протяженные делеции экзонов гена PARK2 и миссенс-мутации, блокируется связывание паркина с Sp22 [26], что обусловливает накопление последнего в цитоплазме нейронов. Кроме того, мутантная форма паркина теряет свою нормальную ферментативную функцию, в результате чего в тканях мозга накапливается неструктурированный нерастворимый белок Pael-R (parkin-associated endothelin receptor-like receptor) и происходит гибель нейронов на фоне высокой степени его убиквитирования. Вместе с тем ГАМК-ергические нейроны globus pallidus остаются неповрежденными даже на фоне интенсивной экспрессии Pael-R, что может указывать на избирательную уязвимость нейронов substantia nigra по отношению к аномальному уровню Pael-R [11].

Одновременно в образцах крови пациентов с идиопатической формой БП наблюдается снижение уровня восстановленных и общих тиолов, производных H₂S [45]. Пул тиолов в плазме – незаменимый антиоксидантный буфер, состоящий из альбумина, цистеина, гомоцистеина, глутатиона, глутамилцистеина и цистеинилглицина. Тиолы превращаются в дисульфиды при реакции с молекулами окислителя, таким образом защищая организм от окислительного повреждения. Между содержанием тиолов, общих тиолов, их соотношением, а также длительностью и стадией заболевания установлена достоверная обратная связь. В то же время прослеживается положительная корреляционная зависимость между со-

отношением содержания дисульфидов и восстановленных тиолов, дисульфидов и общих тиолов с одной стороны и длительностью и стадией БП с другой. Очевидно, что патогенез БП кроме дефицита H_2S предполагает наличие также определенных нарушений тиол-дисульфидного гомеостаза как составной части H_2S -сигнальных путей.

Болезнь Альцгеймера (БА, сенильная деменция альцгеймеровского типа). БА, один из наиболее известных типов деменции, возникает в результате активации микроглии и появления нейритных бляшек, содержащих белок β-амилоид; патологические процессы затрагивают кору больших полушарий мозга и гиппокамп, что сопровождается развитием тяжелой когнитивной дисфункции. БА – прогрессирующее нейродегенеративное неизлечимое заболевание, диагностируемое у людей старше 65 лет (спорадическая форма БА); менее распространены ранние формы БА (семейные или генетические), которые могут встречаться в намного более раннем возрасте. БА охватывает приблизительно 30-45 млн человек и составляет, по меньшей мере, 60 % всех случаев клинической деменции. В настоящее время предполагается, что БА обладает многофакторной этиологией, которая включает ряд отдельных этиопатогенетических механизмов.

БА характеризуется сложной этиологией. Основу ее развития определяет многофакторность как генетических (мутации генов PSEN1, PSEN2 или АРР, которые связаны с ранним наступлением БА, гена АРОЕ4, ассоциированные с поздним наступление БА), так и спорадических причин возникновения заболевания [33]. Двумя отличительными морфологическими признаками БА считаются внутриклеточные нейрофибриллярные клубочки, состоящие из гиперфосфорилированного тау-белка, и внеклеточные β-амилоидные бляшки. При БА тау-белок претерпевает гиперфосфорилирование, теряет нормальную способность стабилизировать микротрубочки и агрегируется в клетке с образованием патоморфологических структур в виде парных спиральных филаментов и нейрофибриллярных клубков. Нейротоксичность В-амилоида проявляется нарушением гомеостаза кальция, индукцией окислительного стресса, эксайтотоксичностью, воспалительными процессами, интенсификацией апоптоза. Возраст-зависимое повышение уровня β-амилоида отмечается как у индивидов со слабыми когнитивными нарушениями, так и у пациентов с БА [14, 35], что указывает на определенную роль фактора старения в депонировании белка в тканях мозга, ведущем к утрате нейронов, ухудшению памяти, изменениям плотности распределения, морфологии и особенностей функционирования синапсов.

Участие H_2S в патогенезе EA. Здоровые ткани головного мозга человека содержат достаточно высокие концентрации (до 160 мкМ) Н₂S; при развитии БА содержание Н₂S уменьшается приблизительно на 55 % [13, 19]. Одновременно в плазме крови пациентов концентрация Н₂Ѕ также снижается; установлено, что уровень Н₂S и степень выраженности симптомов заболевания связаны обратной корреляционной связью [21]. Кроме того, в спинно-мозговой жидкости (СМЖ) больных БА уменьшалось и содержание S-аденозилметионина, служащего аллостерическим активатором CBS, равно как и продукта его деметилирования – S-аденозилгомоцистеина, промежуточного соединения в синтезе цистеина и аденозина, образующегося при деметилировании S-аденозилметионина [28]. При сравнении биохимических маркеров Н₂S-метаболизма в тканях мозга пациентов с БА и идиопатической формой БП установлено, что концентрации S-аденозилметионина и S-аденозилгомоцистеина в затылочной зоне коры больших полушарий мозга пациентов с БП имели «нормальные» значения и резко снижались у больных БА.

СВS, основной фермент синтеза H_2S в нервной ткани, катализирует реакцию с гомоцистеином в качестве субстрата с последующим образованием цистатиона, а также производит H_2S из L-цистеина. S-аденозилметионин обладает выраженной способностью усиливать функцию CBS на обоих метаболических путях, по-видимому, претерпевающих при БА существенные ограничения. Следует отметить, что у пациентов с БА сниженное по сравнению со здоровыми людьми соответствующего возраста количество S-аденозилметионина и H_2S [13, 18] не сопровождается изменением экспрессии CBS [13].

При БА ткани мозга содержат повышенное количество гомоцистеина [13] — тиолсодержащей аминокислоты с возбуждающим действием, обладающей выраженной способностью повышать уязвимость нейронов к эксайтотоксическим повреждениям. У пожилых людей гипергомоцисте-инемию связывают со снижением когнитивных способностей [24] и повышением риска развития БА [18]. Более 40 % пациентов с БА также демонстрируют высокую концентрацию гомоцистеина в плазме крови на фоне большей скорости атрофии нервной ткани [18].

Результаты клинических наблюдений о вовлечении H_2S в патогенез БА также находят подтверждение при моделировании заболевания с использованием экспериментальных животных. Так, мыши линии APP/PS1 экспрессируют химерный белок-предшественник β -амилоида мыши и человека (Mo/HuAPP695swe) и мутантный пресенелин человека (PS1-dE9), за счет которых агре-

гация β-амилоида в тканях мозга наблюдается уже в возрасте 4—6 мес., постепенно нарастая к 12 месяцу жизни. Такое накопление β-амилоида в коре больших полушарий и гиппокампе у мышей APP/PS1 сопровождается снижением уровня H₂S [15], который достигает минимума к 12 месяцу жизни. Уменьшение уровня H₂S в коре и гиппокампе происходит на фоне снижения активности и экспрессии CBS, которое связывают с падением количества CBS-содержащих нейронов и, вероятно, со снижением экспрессии гена, кодирующего CBS [15].

Болезнь Хантигтона (БХ, болезнь Гентингтона, синдром Хантингтона, хорея Хантингтона). БХ известна как аутосомальное нейродегенеративное заболевание, которое возникает в результате глубокого селективного повреждения corpus striatum и сопровождается непроизвольными движениями, двигательной дисфункцией наряду с психическими нарушениями. БХ вызывает патологический повтор триплета цитозин-аденин-гуанин (ЦАГ), который кодирует аминокислоту глутамин, в коротком плече четыре хромосомы в 1-м экзоне гена белка хантингтина (Htt) [9, 25]; при количестве повторов ЦАГ более 37 в кодируемом этим геном белке с его N-конца появляется аномально длинный полиглутаминовый тракт, придающий Htt не характерные ему свойства и являющийся предполагаемой причиной заболевания. Htt осуществляет функцию транскрипционного регулятора, и появление мутантной формы mHtt может способствовать сбою в регуляции сигнальных клеточных путей, а также образованию и накоплению полиглутаминсодержащих агрегатов в ядре и цитоплазме клеток, митохондриальной дисфункции, окислительному стрессу, нейротоксическим проявлениям, гибели нейронов стриатума и, как следствие, моторным и психическим нарушениям. Основу характерного для БХ паттерна гибели нейронов может составлять селективное связывание небольшого G-белка Rhes (Ras homologue enriched in the striatum), экспрессирующегося преимущественно в стриатуме, с mHtt, что усиливает нейротоксические свойства последнего [40].

Определенный интерес представляет тот факт, что помимо БХ экспансия ЦАГ обнаруживается еще при семи нейродегенеративных заболеваниях, включая спинальную и бульбарную мышечную атрофию, спиноцеребеллярную атаксию 1, 2, 3, 6 типа, дентаторубральную атрофию, болезнь Мачадо — Джозефа [6, 25]. Вместе с тем несмотря на относительную универсальность данной мутации паттерн гибели нейронов между упомянутыми нозологическими единицами существенно различается.

При БХ нейродегенеративный процесс уменьшает объем извилин коры больших полушарий, белого вещества, гиппокампа, миндалевидного тела, таламуса, хвостатого ядра и скорлупы, приводит к снижению на 30 % массы мозга пациентов [27]. Клинически БХ проявляется триадой симптомов в виде двигательных расстройств, психических и когнитивных нарушений. В западном полушарии распространенность БХ составляет 4—10 на 100 000 населения, средний возраст начала заболевания около 40 лет со смертельным исходом спустя 15—20 лет [36].

Снижение уровня CSE при БХ. В патогенезе БХ лидирующую роль играет CSE, которая является основным «генератором» цистеина из цистатионина [32, 34]. Исследования модели БХ – линии клеток стриатума со 111 повторами глутамина, STHdh^{Q111}/Q111(Q111), показали существенное снижение уровня CSE по сравнению с контролем в виде STHdh^{Q7/Q7}(Q7), линии клеток с 7 повторами глутамина [32, 34]. В мозге мышей трансгенной линии R6/2 с экспансией более 150 повторов отмечено снижение содержания CSE в стриатуме, коре головного мозга, гиппокампе, гипоталамусе и стволе мозга, но не в мозжечке [25]. В тканях мозга пациентов с БХ содержание CSE также существенно ограничено в стриатуме (на 85-90 %), относительно снижено в коре больших полушарий и практически не отклоняется от нормы в мозжечке, что сопоставимо с восприимчивостью упомянутых регионов мозга к характерным для БХ дегенеративным повреждениям [32].

У трансгенных мышей со встроенным человеческим геном, несущим от 115 до 156 повторов триплета ЦАГ, происходит образование выраженных внутриклеточных включений, в состав которых входят Htt и убиквитин. Их появление в стриатуме трансгенных мышей с последующей внутриядерной транслокацией поразительно похоже на аномалии ядер, наблюдаемые в материалах биопсии стриатума и кортекса пациентов с БХ [9]. По-видимому, отмечаемая при БХ утрата цитозольного пула CSE может служить также отражением ее транслокации в специфические нерастворимые агрегаты, характерные для данного заболевания [9]. Вместе с тем остается неясной патофизиологическая роль агрегации CSE при БХ, определяющая, в первую очередь, пониженную продукцию цистеина и интенсивность синтеза Н, S.

По-видимому, при БХ нарушается транскрипция CSE на уровне регуляции этого процесса. mHtt может реализовывать свой токсический эффект посредством нарушения транскрипции за счет связывания mHtt с транскрипционным фактором Sp1 (specificity protein 1), что приводит к ингибированию последнего [34]. Повышенная экс-

прессия одновременно Sp1 и его ко-активатора, четвертой субъединицы (TAF4) транскрипционного фактора TFIID (transcription initiation factor), препятствует уменьшению экспрессии мРНК и содержания CSE в клетках Q111. Таким образом, с высокой долей вероятности можно заключить, что истощение CSE при БХ в первую очередь связано с нарушениями транскрипции CSE.

Нарушение метаболизма цистеина при БХ. Окислительный стресс и старение сопровождаются дефицитом цистеина. Цистеин может достаточно просто окисляться до дисульфида (цистина), и соотношение восстановленной и окисленной форм аминокислоты в цитоплазме определяет ее редокс-статус [33]. БХ также характеризуется нарушением метаболизма цистеина [32]. Низкая экспрессия CSE в нейронах вызывает уменьшение уровня цистеина и интенсивности синтеза Н₂S [32, 34], что сопровождается нарушением окислительно-восстановительного баланса и изменением характера реакции на стрессорные факторы. В дополнение к субоптимальному синтезу при БХ отмечаются нарушения функции цистеина, а также транспортеров цистина (дисульфида цистеина), что в конечном итоге приводит к дефициту аминокислоты и усилению продукции АФК. В условиях стресса функция CSE регулируется транскрипционным фактором ATF4 (activating transcription factor 4), регулятором метаболизма аминокислот; при БХ установлено существенное нарушение экспрессии ATF4 при дефиците цистеина, приводящее к метаболическим нарушениям [37].

Боковой амиотрофический склероз (БАС, болезнь Шарко, болезнь Лу Герига). БАС – нейродегенеративное заболевание, вызывающее мышечную атрофию и паралич. БАС возникает в результате селективной дегенерации «верхних» (в моторной коре головного мозга) и «нижних» (в передних рогах спинного мозга и ядрах черепных нервов) моторных нейронов; повреждения не ограничиваются двигательными нейронами и затрагивают сенсорные и аксональные проекции мотонейронов [39]. Обычно БАС достаточно быстро прогрессирует, смерть пациента наступает в течение 3-5 лет после постановки диагноза. Большинство людей с симптомами БАС умирают от нарастающей дыхательной недостаточности либо пневмонии.

В подавляющем большинстве случаев БАС является спорадическими заболеванием, однако примерно 5–10 % случаев [4] составляют семейные, аутосомно-доминантные формы заболевания. Первым геном, мутация которого была установлена при семейном БАС, был ген, расположенный на 21-й хромосоме, отвечавший за кодирование медь-цинковой изоформы суперок-

сиддисмутазы (СОД1). СОД1 считают одним из ключевых белков, участвующих в избирательном повреждении моторных нейронов при БАС. СОД1 катализирует преобразование супероксидного анион-радикала в Н₂О₂ и способствует защите клеток от повреждений, связанных с токсическим действием АФК. К настоящему времени установлено более 150 вариантов патогенных мутаций СОД1 [4]. Почти все они являются доминирующими миссенс-мутациями и, по-видимому, могут определять порядка 2-3 % случаев спорадической формы БАС. Влияние мутаций на функцию СОД1 определяется их разновидностями и расположением в последовательности ДНК. Вместе с тем механизм дегенерации нейронов по семейному или спорадическому типу БАС не установлен.

Определенную роль в нейродегенерации и ускорении гибели моторных нейронов могут играть астроциты, экспрессирующие мутации в гене СОД1 [8]. Первичным индикатором БАС при СОД1-опосредованных мутациях служат внутриклеточные включения в астроцитах, которые интенсивно окрашиваются антителами к СОД1 и убиквитину, а также СОД1-содержащие агрегаты в моторных нейронах [8]. На конечной стадии манифестации симптомов заболевания, на фоне 2-кратного увеличения уровня СОД1 в экстрактах спинного мозга и 60%-й утраты аксонов крупных мотонейронов, астроциты содержат в 10 раз больше включений, чем нервные клетки, что указывает на астроглию как главную «мишень» СОД1.

Моделирование БАС на животных показало, что разные варианты мутации СОД1 могут быть связаны с манифестацией разных форм патологии [8, 35]. Большинство обнаруживаемых в гене СОД1 мутаций приводит к увеличению стабильности белковой молекулы, вероятному снижению ее доступности для убиквитин-протеасомного комплекса и генерации гораздо более токсичных АФК; такие мутации СОД1 рассматриваются скорее как «усилители функции» («gain of function»), чем как приводящие к «утрате функции» («loss of function») [35].

В тканях мозга post mortem при спорадическом БАС наблюдается снижение активности всех четырех комплексов дыхательной цепи митохондрий и присутствие в больших количествах мутантной митохондриальной ДНК в клетках спинного мозга [7, 46]. С возрастом аберрантные макромолекулярные агрегаты мутантной SOD1, не проявляя ферментативной активности, накапливаются в матриксе митохондрий [44], что может приводить к последующим существенным метаболическим нарушениям и способствовать селективной дегенерация нейронов. Повидимому, именно относительно большой размер

моторных нейронов (аксоны могут достигать 1 м в длину) по сравнению с другими клетками тела и другими типами нейронов и, соответственно, высокие энергетические потребности делают их существенно более уязвимыми к повреждениям митохондрий.

 H_2S в патогенезе БАС. У пациентов со спорадическим БАС установлено существенное повышение концентрации H₂S в CMЖ [10, 22], которое сопровождается слабой корреляционной взаимосвязью со стадией заболевания. Относительно более высокий уровень Н₂S в ликворе отмечается преимущественно в женской популяции пациентов; между содержанием Н₂S и «местом проявления» симптомов заболевания прослеживается определенная связь; для пациентов с «БАС конечностей» характерна значительно более высокая концентрация Н₂S в СМЖ, чем для пациентов с «бульбарным БАС» [22, 23]. Найдено свидетельство каудо-краниального вектора распределения концентрации Н₂S, причем в каудо-краниальном направлении содержание Н₂S у пациентов с манифестацией поражения функции нижних конечностей (пояснично-крестцовая форма) увеличивалось более выраженно, чем у лиц с манифестацией поражения функции верхних конечностей (шейно-грудной вариант) [23]. Высокая концентрация H₂S в СМЖ, но не в сыворотке крови, указывает на Н₂S как весьма специфический маркер дегенеративных процессов в ЦНС [22].

При моделировании семейного БАС на мышах линии SOD1G93A обнаружено увеличение уровня H₂S в спинном мозге, стволе и коре головного мозга [22]. Аналогичное увеличение содержания Н₂S отмечалось не только в тканях, но и в среде культуры клеток спинного мозга с мутацией SOD1G93A, моделировавшей семейный БАС [10, 23]. Как и в случае с разнополыми пациентами, у самок трансгенных мышей наблюдалась более высокая концентрация Н₂S [22]. Кроме того, в клетках культуры установили значительное увеличение транслокации фермента CBS из цитозольной в митохондриальную фракцию [23] – явление, характерное для условий гипоксии. По-видимому, снижение количества CBS, которое приводит к дизрегуляции метаболизма гомоцистеина или синтеза Н₂S, может быть жизненно важным фактором в патогенезе побочных и поздних нейронных нарушений. Причем при БАС Н₂Ѕ преимущественно высвобождался из активированных астроцитов и микроглии [10]. Одновременно отмечается практически 2-кратное повышение содержания в СМЖ пациентов с БАС гомоцистеина, обладающего способностью опосредовать развитие окислительного стресса и повреждение ДНК [42], которое, однако, не было напрямую связано со стадией заболевания, возрастом либо локусом начала манифестации симптомов.

По-видимому, следует признать, что в случае БАС наиболее ярко проявляется негативная сторона «двуликого Януса» H₂S [23]. Известно, что Н₂Ѕ активно участвует в регуляции нейрональных функций и передачи сигналов, переключаясь с роли нейропротектора на роль нейротоксина при повышении его концентрации выше некоего определенного порога. Фактически в высоких (микро- и миллимолярных) концентрациях Н₂S цитотоксичен, что связано с образованием АФК, истощением запасов глутатиона, накоплением внутриклеточного железа, в то время как в концентрациях от наномолей до нижней границы микромолей сульфид водорода оказывает цитопротекторное, антинекротическое и антиапоптотическое действие [10]. Остаются не выясненными вопросы о том, почему отмечаемые концентрации Н₂S оказываются токсичными именно для двигательных нейронов и является ли нейровоспаление первопричиной развития

БАС. Очевидно, что расширение представлений о биологии H_2S при БАС повышает шансы на манипуляцию системой данного газотрансмиттера для достижения терапевтического эффекта, препятствующего процессам нейродегенерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные данные литературы указывают на вовлечение активности основных ферментов синтеза – преимущественно CBS, в существенно меньшей степени CSE, самого H_2S (как в высоких, так и в низких концентрациях) и метаболизма серосодержащих аминокислот в процессы нейродегенерации. Нарушения «работы» H_2S -зависимых сигнальных путей опосредуют специфический сценарий развития определенного заболевания и манифестируются в виде конкретной клинической картины. По-видимому, основные «поломки» метаболизма H_2S и его сигнальных путей могут опосредоваться таким набором факторов, как дефицит биохимических предше-

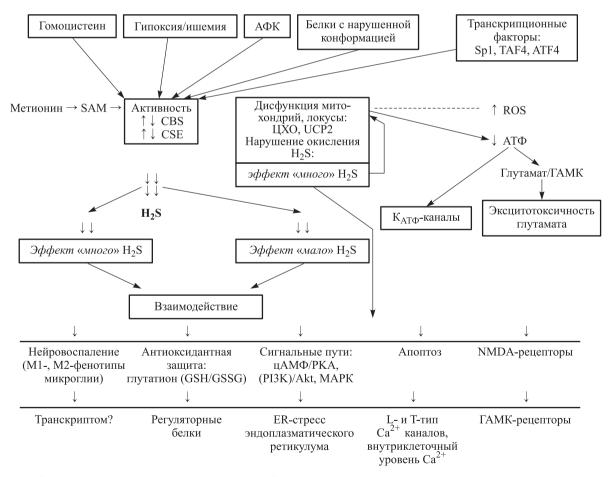


Рис. 2. Предполагаемый механизм участия H_2S в патогенезе нейродегенеративных заболеваний: «двуликий Янус» [3, 16, 17, 29, 31, 37, 39, 42]. ЦХО — цитохром с-оксидаза, UCP2 — митохондриальный разобщающий белок 2

Fig. 2. The hypothetical mechanism of H₂S involvement in the pathogenesis of neurodegenerative diseases: «double-faced Janus» [3, 16, 17, 29, 31, 37, 39, 42]

ственников (метионин, цистеин), нарушениями функции транспортеров цистина и цистеина, окислительной (посредством АФК), транскрипционной (факторы Sp1, TAF4, ATF4) и аллостерической (S-аденозилметионин) модификациями активности ферментов синтеза H₂S [31, 33] (рис. 2). Следствием нарушения метаболизма H₂S и тиол-дисульфидного гомеостаза прежде всего является изменение активности основных регуляторных белков, включая факторы транскрипции, что определяет уровень экспрессии соответствующих генов и, по-видимому, затрагивает интенсивность энергетического метаболизма и антиоксидантной защиты.

Очевидно, в дальнейшем Н₂S может стать многообещающей целью терапевтического вмешательства. Одним из возможных вариантов применения Н₂S, по-видимому, может быть либо активация, либо блокада CBS/CSE, что позволит влиять на соответствующие сигнальные пути. Тем не менее важно иметь в виду [38], что модуляция физиологического уровня Н₂S может также провоцировать неблагоприятные последствия вместо ожидаемых положительных сдвигов в терапии неврологических заболеваний. Упомянутая особенность Н2S проистекает из его дозозависимых и зачастую исходно двойственных эффектов как в патогенезе, так и в нейропротекции, которые поддерживают репутацию «двуликого Януса» для этого нейропередатчика. Одним из слабых мест возможного клинического применения Н₂S и его доноров являются специфичность и селективность действия его соединений [38], невозможность отдельно контролировать функции CBS, CSE и 3-MST/CAT [33], управляя ими как системой [22]. Вместе с тем, ориентируясь на конформационные перестройки белков при сульфгидрировании, можно предположить, что именно они обеспечат наибольшую специфичность терапевтического вмешательства на основе такого рода передачи сигналов Н₂S при нейродегенеративных заболеваниях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иллариошкин С.Н. Современные представления об этиологии болезни Паркинсона. *Неврол.* журн. 2015; 20 (4): 4–13.

Illarioshkin S.N. Modern representation about the etiology of Parkinson's disease. *Nevrologicheskiy zhurnal = Neurological Journal*. 2015; 20 (4): 4–13. [In Russian].

2. Раздорская В.В., Воскресенская О.Н., Юдина Г.К. Болезнь Паркинсона в России: распространенность и заболеваемость. *Сарат. науч.-мед.* журн. 2016; 12 (3): 379–384.

- Razdorskaya V.V., Voskresenskaya O.N., Yudina G.K. Parkinson's disease in Russia: prevalence and incidence. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* = *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2016; 12 (3): 379–384. [In Russian].
- 3. Abe K., Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. *J. Neurosci.* 1996; 16: 1066–1071. doi: 10.1523/JNEUROSCI. 16-03-01066.1996.
- 4. Ajroud-Driss S., Siddique T. Sporadic and hereditary amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1852 (4): 679–684. doi.org/10.1016/j. bbadis.2014.08.010.
- 5. Bae S.K., Heo C.H., Choi D.J., Sen D., Joe E.H., Cho B.R., Kim H.M. A Ratiometric two-photon fluorescent probe reveals reduction in mitochondrial H₂S production in Parkinson's disease gene knockout astrocytes. *J. Am. Chem. Soc.* 2013; 135 (26): 9915–9923. doi: 10.1021/ja404004v.
- 6. Bates G.P., Mangiarini L., Mahal A., Davies S.W. Transgenic models of Huntingtons disease. *Hum. Mol. Genet.* 1997; 6 (10): 1633–1637. doi: 10.1093/hmg/6.10.1633.
- 7. Borthwick G.M., Johnson M.A., Ince P.G., Shaw P.J., Turnbull D.M. Mitochondrial enzyme activity in amyotrophic lateral sclerosis: implication for the role of mitochondria in the neuronal cell death. *Ann. Neurol.* 1999; 46 (5): 787–790. doi: 10.1002/1531-8249(199911)46:5<787::AID-ANA17>3.0.CO;2-8.
- 8. Bruijn L.I., Becher M.W., Lee M.K., Anderson K.L., Jenkins N.A., Copeland N.G., Sisodia S.S., Rothstein J.D., Borchelt D.R., Price D.L., Cleveland D.W. ALS-linked SOD1 mutant G85R mediates damage to astrocytes and promotes rapidly progressive disease with SOD1-containing inclusions. *Neuron.* 1997; 18 (2): 327–338. doi: 10.1016/S0896-6273(00)80272-X.
- 9. Davies S.W., Turmaine M., Cozens B.A., Di-Figlia M., Sharp A.H., Ross C.A., Scherzinger E., Wanker E.E., Mangiarini L., Bates G.P. Formation of neuronal intranuclear inclusions underlies the neurological dysfunction in mice transgenic for the HD mutation. *Cell.* 1997; 90 (3): 537–548. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80513-9.
- 10. Davoli A., Greco V., Spalloni A., Guatteo E., Neri C., Rizzo G.R., Cordella A., Romigi A., Cortese C., Bernardini S., Sarchielli P., Cardaioli G., Calabresi P., Mercuri N.B., Urbani A., Longone P. Evidence of hydrogen sulfide involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* 2015; 77 (4): 697–709. doi: 10.1002/ana.24372.
- 11. Dusonchet J., Bensadoun J.C., Schneider B.L., Aebischer P. Targeted overexpression of the parkin substrate Pael-R in the nigrostriatal system of adult rats to model Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.* 2009; 35 (1): 32–41. doi: 10.1016/j.nbd.2009.03.013.
- 12. Enokido Y., Suzuki E., Iwasawa K., Namekata K., Okazawa H., Kimura H. Cystathionine beta-

- synthase, a key enzyme for homocysteine metabolism, is preferentially expressed in the radial glia/astrocyte lineage of developing mouse CNS. *FASEB J.* 2005; 19 (13): 1854–1856. doi: 10.1096/fj.05-3724fje.
- 13. Eto K., Asada T., Arima K., Makifuchi T., Kimura H. Brain hydrogen sulfide is severely decreased in Alzheimer's disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 293 (5): 1485–1488. doi: 10.1016/S0006-291X(02)00422-9.
- 14. Gouras G.K., Tsai J., Naslund J., Vincent B., Edgar M., Checler F., Greenfield J.P., Haroutunian V., Buxbaum J.D., Xu H., Greengard P., Relkin N.R. Intraneuronal Aβ42 accumulation in human brain. *Am. J. Pathol.* 2000; 156: 15–20. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64700-1.
- 15. He X.L., Yan N., Zhang H., Qi Y.W., Zhu L.J., Liu M.J., Yan Y. Hydrogen sulfide improves spatial memory impairment and decreases production of Aβ in APP/PS1 transgenic mice. *Neurochem Int.* 2014; 67: 1–8. doi: 10.1016/j.neuint.2014.01.004.
- 16. He J.T., Li H., Yang L., Mao C.Y. Role of hydrogen sulfide in cognitive deficits: Evidences and mechanisms. *Eur. J. Pharmacol.* 2019; 849: 146–153. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.01.072.
- 17. Hu L.F., Lu M., Tiong C.X., Dawe G.S., Hu G., Bian J.S. Neuroprotective effects of hydrogen sulfide on Parkinson's disease rat models. *Aging Cell*. 2010; 9 (2): 135–146. doi: 10.1111/j.1474-9726.2009.00543.x.
- 18. Kamat P.K., Kyles P., Kalani A., Tyagi N. Hydrogen sulfide ameliorates homocysteine-induced Alzheimer's diseaselike pathology, blood–brain barrier disruption, and synaptic disorder. *Mol. Neurobiol.* 2016; 53 (4): 2451–2467. doi: 10.1007/s12035-015-9212-4.
- 19. Kamoun P. Endogenous production of hydrogen sulfide in mammals. *Amino Acids*. 2004; 26 (3): 243–254. doi: 10.1007/s00726-004-0072-x.
- 20. Kimura H. Metabolic turnover of hydrogen sulfide. *Front. Physiol.* 2012; 3: 101. doi: 10.3389/fphys.2012.00101.
- 21. Liu X.-Q., Jiang P., Huang H., Yan Y. Plasma levels of endogenous hydrogen sulfide and homocysteine in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia and the significance thereof. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2008; 88 (32); 2246–2249.
- 22. Longone P., Davoli A., Giada R.R., Ezia G., Alida S., Greco V., Urbani A., Mercuri N.B. The increased production of hydrogen sulfide in amyotrophic lateral sclerosis is a significant risk factor? *CNS*. 2015; 1 (2): 35–37.
- 23. Longone P., Davoli V., Greco V., Spalloni A., Guatteo E., Neri C., Rizzo G.R., Cordella A., Romigi A., Cortese C., Bernardini S., Sarchielli P., Cardaioli G., Calabresi P., Urbani A., Mercuri N.B. Hydrogen sulphide «a double-faced Janus» in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Therapeutic Targets for Neurological Diseases*. 2015; 2: e749. doi: 10.14800/ttnd.749.
- 24. McCaddon A., Regland B. Homocysteine and cognition no longer a hypothesis? *Med. Hypo-*

- *theses.* 2006; 66 (3): 682–683. doi: 10.1016/j.mehy. 2005.03.034.
- 25. Mangiarini L., Sathasivam K., Seller M., Cozens B., Harper A., Hetherington C., Lawton M., Trottier Y., Lehrach H., Davies S.W., Bates G.P. Exon 1 of the HD gene with an expanded CAG repeat is sufficient to cause a progressive neurological phenotype in transgenic mice. *Cell.* 1996; 87 (3): 493–506. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81369-0.
- 26. Mizuno Y., Hattori N., Kitada T., Matsumine H., Mori H., Shimura H., Kubo S., Kobayashi H., Asakawa S., Minoshima S., Shimizu N. Familial Parkinson's disease. Alpha-synuclein and parkin. *Adv. Neurol.* 2001; 86: 13–21.
- 27. De la Monte S.M., Vonsattel J.-P., Richardson E.P. Morphometric demonstration of atrophic changes in the cerebral cortex, white matter and neostriatum in Huntington's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1988; 47 (5): 516–525. doi: 10.1097/00005072-198809000-00003.
- 28. Morrison L.D., Smith D.D., Kish S.J. Brain S-adenosylmethionine levels are severely decreased in Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 1996; 67 (3): 1328–1331. doi: 10.1046/j.1471-4159.1996.67031328.x.
- 29. Olson K.R., Donald J.A., Dombkowski R.A., Perry S.F. Evolutionary and comparative aspects of nitric oxide, carbon monoxide and hydrogen sulfide. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2012; 184 (2): 117–129. doi: 10.1016/j.resp.2012.04.004.
- 30. Olson K.R., Straub K.D. The role of hydrogen sulfide in evolution and the evolution of hydrogen sulfide in metabolism and signaling. *Physiology (Bethesda)*. 2015; 31 (1): 60–72. doi: 10.1152/physiol.00024.2015.
- 31. Panthi S., Manandhar S., Gautam K. Hydrogen sulfide, nitric oxide, and neurodegenerative disorders. Transl. Neurodegener. 2018; 7: 3. doi: 10.1186/s40035-018-0108-x.
- 32. Paul B.D., Snyder S.H. Neurodegeneration in Huntington's disease involves loss of cystathionine γ -lyase. *Cell Cycle*. 2014; 13 (16): 2491–2493. doi: 10.4161/15384101.2014.950538.
- 33. Paul B.D., Snyder S.H. Gasotransmitter hydrogen sulfide signaling in neuronal health and disease. *Biochem. Pharmacol.* 2018; 149: 101–109. doi: 10.1016/j.bcp.2017.11.019.
- 34. Paul B.D., Sbodio J.I., Xu R., Vandiver M.S., Cha J.Y., Snowman A.M., Snyder S.H. Cystathionine gamma-lyase deficiency mediates neurodegeneration in Huntington's disease. *Nature*. 2014; 509 (7498): 96–100. doi: 10.1038/nature13136.
- 35. Ripps M.E., Huntley G.W., Hof P.R., Morrison J.H., Gordon J.W. Transgenic mice expressing an altered murine superoxide dismutase gene provide an animal model of amyotrophic lateral sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; 92 (3): 689–693. doi: 10.1073/pnas.92.3.689.

- 36. Ross C.A., Tabrizi S.J. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol*. 2011; 10 (1): 83–98. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70245-3.
- 37. Sbodio J.I., Snyder S.H., Paul B.D. Transcriptional control of amino acid homeostasis is disrupted in Huntington's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016; 113 (31): 8843–8848. doi: 10.1073/pnas.1608264113.
- 38. Sen N. Functional and molecular insights of hydrogen sulfide signaling and protein sulfhydration. *J. Mol. Biol.* 2017; 429 (4): 543–561. doi: 10.1016/j. jmb.2016.12.015.
- 39. Shefa U., Kim M.S., Jeong N.Y., Jung J. Antioxidant and cell-signaling functions of hydrogen sulfide in the central nervous system. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018; 2018: 1873962. doi: 10.1155/2018/1873962.
- 40. Sunbramanian S., Snyder S.H. Huntington's disease is a disorder of the corpus striatum: Focus on Rhes (Ras homologue enriched in the striatum). *Neuropharmacol.* 2011; 60 (7–8): 1187–1192. doi: 10.1016/j.neuropharm.2010.10.025.
- 41. Tiong C.X., Lu M., Bian J.-S. Protective effect of hydrogen sulphide against 6-OHDA-induced cell injury in SH-SY5Y cells involves PKC/PI3K/Akt pathway. *Br. J. Pharmacol.* 2010; 161 (2): 467–480. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00887.x.

- 42. Valentino F., Bivona G., Butera D., Paladino P., Fazzari M., Piccoli T., Ciaccio M., La Bella V. Elevated cerebrospinal fluid and plasma homocysteine levels in ALS. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17 (1): 84–89. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02752.x.
- 43. Vandiver M.S., Paul B.D., Xu R. et al. Sulf-hydration mediates neuroprotective actions of parkin. *Nat. Commun.* 2013; 4: 1626. doi: 10.1038/ncomms 2623.
- 44. Vijayvergiya C., Beal M.F., Buck J., Manfredi G. Mutant superoxide dismutase 1 forms aggregate in the brain mitochondria matrix of amyotrophic lateral sclerosis mice. *J. Neurosci.* 2005; 25 (10): 2463–2470. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4385-04.2005.
- 45. Vural G., Gumusyayla S., Bektas H., Deniz O., Alisik M., Erel O. Impairment of dynamic thioldisulphide homeostasis in patients with idiopathic Parkinson's disease and its relationship with clinical stage of disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2017; 153: 50–55. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.12.009.
- 46. Wiedemann F.R., Manfredi G., Mawrin C., Beal M.F, Schon E.A. Mitochondrial DNA and respiratory chain function in spinal cords of ALS patients. *J. Neurochem.* 2002; 80 (4): 616–625. doi: 10.1046/j.0022-3042.2001.00731.x.

Сведения об авторе:

Колесникова Е.Э., к.б.н., ORCID: 0000-0002-9236-6020, e-mail: dr-kolesnikova@mail.ru

Information about author:

Kolesnikova E.E., candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-9236-6020, e-mail: dr-kolesnikova@mail.ru

О БИОЛОГИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ РАДИОЧАСТОТНОГО ДИАПАЗОНА

Сергей Вадимович ЯРГИН

Российский университет дружбы народов 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Имеются ограниченные эпидемиологические данные, свидетельствующие о канцерогенном эффекте электромагнитного излучения радиочастотного диапазона (ЭМИ РЧ), однако в эпидемиологических исследованиях не исключены систематические ошибки (bias). Заболеваемость опухолями центральной нервной системы фактически не отреагировала на рост использования мобильных телефонов с 1990-х годов. Умеренный рост заболеваемости в некоторых странах можно объяснить прогрессом методов визуализации. Эпидемиологические данные касаются техногенных ЭМИ РЧ нетепловой интенсивности. В то же время отсутствуют сообщения о повышенном риске злокачественных опухолей после УВЧ-терапии термальной интенсивности, которая широко использовалась в оториноларингологии с 1960-х годов. ЭМИ РЧ солнечного и атмосферного происхождения являются компонентом окружающей среды, они подвержены значительным колебаниям. Соответственно, должна иметь место адаптация живых организмов. Средством решения проблемы могли бы стать широкомасштабные эксперименты на животных с регистрацией продолжительности жизни. Средняя продолжительность жизни животных, подвергнутых хроническому воздействию ЭМИ РЧ, в некоторых исследованиях была выше, чем в контроле, что может отражать благоприятное действие в соответствии с концепцией гормезиса. Прижизненные и посмертные исследования животных сопровождаются затратами, которые можно направить на увеличение количества наблюдений с целью повышения статистической достоверности. Для того, чтобы выводы были применимыми к профессиональной деятельности или использованию мобильных телефонов, мощности доз в экспериментах должны быть сравнимыми с таковыми у человека.

Ключевые слова: электромагнитное излучение радиочастотного диапазона, мобильная связь, гормезис, канцерогенный эффект.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Яргин С.В., e-mail: sjargin@mail.ru

Для цитирования: Яргин С.В. О биологическом действии электромагнитного излучения радиочастотного диапазона. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019; 39 (5): 52–61. doi: 10.15372/SSMJ20190506.

ON THE BIOLOGICAL EFFECTS OF RADIOFREQUENCY ELECTROMAGNETIC FIELDS

Sergei Vadimovich JARGIN

Peoples' Friendship University of Russia 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6

There is limited evidence in favor of a carcinogenic effect of radiofrequency electromagnetic fields, based predominantly on epidemiologic research. However, epidemiologic studies of radiation effects may be associated with bias. The brain tumor incidence has in fact not reacted to the tremendous increase in the mobile phone use. A moderate incidence increase in some countries and age groups can be explained by improvements of the imaging technology. The risks reported by epidemiological studies are from electromagnetic radiation of non-thermal intensity. However, UHF-therapy of thermal intensity has been widely used for the treatment of otorhinolaryngolical and other diseases since the 1960s. Associations of the UHF-therapy with enhanced cancer risk have never been reported. Radiofrequency electromagnetic fields of solar and atmospheric origin are components of the natural environment; they are subject to considerable fluctuations. Accordingly, there must be living organisms' adaptation. The problem can be solved by large-scale animal experiments with registration of the life duration. In some experiments, exposed animals had higher average life duration than controls, which may reflect a biphasic dose-response of hormetic type. Examinations of animals and necropsies incur expenditures that could be used to enhance the number of animals and statistical significance. To make results of experiments transferable to professional exposures or the use of mobile phones, dose rates must be comparable to those in humans.

Key words: radiofrequency electromagnetic fields, mobile phones, hormesis, carcinogenicity.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Correspondence author: Jargin S.V., e-mail: sjargin@mail.ru

Citation: Jargin S.V. On the biological effects of radiofrequency electromagnetic fields. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (5): 52–61. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190506.

Уровень электромагнитного излучения радиочастотного диапазона (ЭМИ РЧ) на земной поверхности, по-видимому, снижался за время существования жизни на Земле. Известно, что радиоволны определенных частот поглощаются и отражаются ионосферой. Ионизированный кислород является одним из основных компонентов ионосферы [9]. По аналогии с ультрафиолетовым излучением и озоновым слоем можно предположить, что накопление кислорода в атмосфере в результате фотосинтеза способствовало снижению фонового уровня ЭМИ РЧ. В отличие от ЭМИ оптического диапазона, интенсивность природного ЭМИ РЧ крайне изменчива: при появлении вспышек или пятен на Солнце она может возрастать в 1000 раз и более [14]. Принимая во внимание вариации солнечной активности и атмосферное электричество, адаптация живых организмов к ЭМИ РЧ должна была происходить в широких пределах. Известный нейрофизиолог Ю.А. Холодов отмечал, что «кроме электромагнитного загрязнения возможно и электромагнитное голодание биологических систем»; в его монографии приведены примеры положительных (гормезисных) эффектов. Например, воздействие ЭМИ РЧ продлевает жизнь некоторых позвоночных и насекомых [16]. Имеются экспериментальные данные в пользу гормезисного действия ЭМИ РЧ на клеточные культуры и эмбриогенез *in vivo* [61, 73, 75]. Термин «гормезис» обозначает двухфазную зависимость «доза – эффект»; как правило, имеются в виду благоприятные эффекты малых доз токсических факторов. Гормезис как общебиологический принцип имеет теоретическое обоснование для факторов природной среды обитания. В ходе эволюции к ним развивается адаптация к существующему сегодня уровню или к некоему среднему уровню прошлых времен. При двухфазной зависимости «доза – эффект» имеется оптимальный уровень воздействия, отклонение от которого в любую сторону неблагоприятно. Подобная зависимость известна для многих физических и химических факторов, микроэлементов и др. [12, 40].

Биофизический аспект. Наиболее достоверно выявляемым биологическим эффектом ЭМИ РЧ является тепловой. Некоторые эффекты, которые принято считать нетепловыми, могут на самом деле вызываться повышением температуры [22, 29, 58]. В шкале электромагнитных волн,

структурное повреждение живых тканей на единицу поглощенной энергии возрастает по мере увеличения частоты, что представляется очевидным не только для ионизирующего и ультрафиолетового излучения, но и для ифракрасного и видимого света, которые поглощаются в поверхностных слоях тканей и могут вызвать ожог. При той же поглошенной энергии ЭМИ РЧ повреждения не вызовет, поскольку нагревает ткани более равномерно. Помимо излучения, тело может быть нагрето посредством теплопроводности от окружающего воздуха или воды. Сообщалось о нарушении репарации ДНК и повышении риска опухолей при частом перегреве профессионального или рекреационного характера [23, 56]. Однако в реальной жизни не наблюдается существенного повышения температуры тела под действием ЭМИ РЧ.

В этой связи нужно упомянуть гипотезу об участии окислительного стресса в повреждении под действием ЭМИ РЧ [27]. Отсутствуют какие-либо доводы в пользу того, что нагрев под действием ЭМИ РЧ связан с более интенсивным окислительным стрессом, чем нагрев посредством инфракрасных лучей или теплопроводности. Повидимому, роль окислительного стресса иногда преувеличивается [31, 41]. Имеющиеся доказательства повреждения генетического аппарата под действием ЭМИ РЧ расцениваются как слабые [77]. Достоверность экспериментальных данных об эффектах малых доз ЭМИ РЧ при отсутствии зависимости «доза – эффект» вызывает сомнение [49]. Некоторые сообщения о действии ЭМИ РЧ на молекулярном уровне представляют интерес [46], однако значение для патогенеза заболеваний человека остается неясным. Требуют изучения возможные комбинированные эффекты ЭМИ РЧ и других вредных факторов, канцерогенов и пр. [34, 77]. Наконец, информационная теория взаимодействия слабого ЭМИ РЧ с живым организмом [11] побуждает спросить, какую биологически значимую информацию несет осциллограмма в отсутствие рецепции ЭМИ РЧ. Звуковое, зрительное или тактильное воздействие с теми же «информационными» характеристиками должно было бы обладать более выраженным эффектом.

Основным количественным показателем облучения ЭМИ РЧ является удельная поглощенная мощность (SAR), единицей измерения которой служит Вт/кг. Ранее широко использовалась плот-

ность потока энергии (ППЭ), которая в полной мере не отражает величину поглощенной энергии [8]. Заметим в этой связи, что по данным электромагнитной лаборатории Томского центра гигиены и эпидемиологии мобильные телефоны (МТ) китайского производства имеют большие значения ППЭ, чем идентичные модели, изготовленные в других странах [5]. Соотношение между SAR и повышением температуры тканей зависит от их биофизических свойств, в особенности, от интенсивности кровообращения [34, 67].

Эпидемиологические исследования. Согласно заключению Международного агентства по изучению рака (IARC), имеются ограниченные доказательства (limited evidence) канцерогенного действия ЭМИ РЧ, хотя в IARC есть мнение меньшинства о недостаточности имеющихся доказательств [19,34]. «Limited evidence» означает, что причинно-следственная связь считается возможной, но другая интерпретация данных (случайность, систематическая ошибка, мешающие факторы) не исключена. Действительно, в некоторых эпидемиологических исследованиях было показано повышение риска глиомы и акустической невромы под действием ЭМИ РЧ [21, 24–26, 55]. В других работах подобная связь не найдена или отмечено снижение риска [37, 39, 54, 69, 74, 79, 82], что может быть связано с систематической ошибкой (bias) и/или гормезисом. Крупное многоцентровое исследование INTERPHONE не выявило связи между использованием МТ, повышением риска глиомы и менингиомы. В подгруппе с максимальной экспозицией такая связь расценивалась как возможная, но результаты не были однозначно интерпретированы; не исключалась систематическая ошибка [33, 39]. При ретроспективном анализе канадского сегмента данных INTERPHONE отмечено повышение риска глиомы в верхнем квартиле пользователей МТ по сравнению с нерегулярными пользователями (p < 0.05). Однако в международной совокупности данных INTERPHONE риск глиомы среди пользователей МТ оказался пониженным; небольшое повышение риска отмечено только в верхнем дециле пользователей МТ [54,74]. Можно предположить, что суммарное время пользования МТ связано (или было связано в недалеком прошлом) с уровнем дохода [15, 69], который, в свою очередь, ассоциирован с качеством медицинского наблюдения и диагностики. Эта систематическая ошибка может объяснить корреляции между дозой и эффектом.

В INTERPHONE и других исследованиях риск глиомы был выше на стороне преимущественного использования МТ [37, 39]. Выраженность ипсилатерального эффекта в подгруппах

с малой экспозицией свидетельствует в пользу ошибок памяти: больные склонны преувеличивать использование МТ на стороне опухоли [33]. Согласно IARC, заболеваемость опухолями ЦНС не отреагировала на глобальный рост пользования МТ [34]. Научный комитет по новым и вновь выявленным рискам для здоровья (SCENIHR) и Международная комиссия по защите от неионизирующего излучения (ICNIRP) свидетельствуют, что эпидемиологические исследования в целом не подтверждают повышения риска опухолей ЦНС в результате использования МТ, в том числе у детей [68, 74]. В недавнем обзоре сделано заключение, что результаты, полученные in vitro, in vivo и в эпидемиологических исследованиях, не доказывают причинно-следственной связи между ЭМИ РЧ и опухолями, в особенности, головного мозга и слюнных желез [66]. Эпидемиологические данные противоречивы; в них не исключены систематические ошибки: дозозависимый отбор и самоотбор, ошибки памяти и др. [80], которые для ионизирующей радиации обсуждались ранее [17]. Фоновый уровень ЭМИ РЧ, создаваемый излучением Солнца и других природных источников, колеблется в пределах 10^{-24} – 10^{-12} Bт/м² в зависимости от солнечной активности. По некоторым данным, около 20 % населения США живет в условиях техногенного ЭМИ РЧ около $5 \times 10^{-13} \, \mathrm{Br/m^2} \, [8]$. Если бы канцерогенный эффект ЭМИ РЧ был сколько-нибудь существенным, то показатели заболеваемости были бы выше в тех регионах, где издавна широко используются бытовые и промышленные источники ЭМИ РЧ. Частота глиомы в США мало изменилась за период 1992-2008 гг., несмотря на значительный рост использования МТ [38, 50]. Умеренное увеличение заболеваемости в некоторых странах и возрастных группах с 1975–1985 гг. не имело четкой временной связи с ростом использования МТ, что видно на графиках в статьях [32, 62]. Представляется вероятным, что рост зарегистрированной заболеваемости обусловлен прогрессом методов визуализации и качества диагностики.

Экспериментальные данные. Действие механизмов канцерогенеза с участием ЭМИ РЧ считается недоказаным [71, 72, 74]. Многие эксперименты дали отрицательные результаты [50, 68, 71]. Отмечено, что качество исследований и действие ЭМИ РЧ на клеточном уровне находятся в обратной зависимости [72, 78]. Недавние эксперименты в рамках Национальной токсикологической программы (NTP) в США выявили повышенный риск глиомы головного мозга и шванномы сердца у самцов крыс под действием хронического облучения в соответствии со стандартами мобильной связи GSM и CDMA [59]. Однако продолжитель-

ность жизни почти во всех опытных группах самцов и в части групп самок была выше, чем в контроле, что можно объяснить явлением гормезиса. Очевидно, что продолжительность жизни лучше отражает суммарное благоприятное или вредное действие, чем частота развития отдельных опухолей, связанных с возрастом и не влияющих на среднюю продолжительность жизни. Статистически достоверное увеличение числа шванном сердца у крыс под действием ЭМИ РЧ отмечено в недавнем эксперименте [28]. Причиной различий между опытной и контрольной группами могло быть небольшое (в большинстве случаев менее 1 °С), но длительное повышение температуры тела подопытных крыс [59]. Это предположение согласуется с отрицательными результатами исследований канцерогенеза у мышей, температура тела которых в меньшей степени возрастает под действием ЭМИ РЧ [60, 81]. Статистически достоверный эффект у самцов крыс при отсутствии такового у самок [59] также объясняли меньшими размерами и меньшим нагревом последних. Более того, отсутствие значительного подъема температуры тела не исключает локального нагрева с появлением горячих точек [81], например, в результате интерференции волн у неподвижных, спящих животных. Во всяком случае, в экспериментах [28, 59, 81] суммарное время облучения крыс (9–19 ч/сут) было намного больше, чем у пользователей МТ.

Некоторые экспериментальные данные о негативном влиянии ЭМИ РЧ на функции различных органов и систем впоследствии не были подтверждены [51, 53, 64]. Не все работы были информативными [18]. Например, сообщалось об эксперименте на куриных эмбрионах [2]. Яйца в инкубаторе подвергали воздействию ЭМИ РЧ от МТ, который помещали на расстоянии 10 см от яиц, переводили в режим вызова на 1,5 мин, затем отключали на 0,5 мин; цикл повторялся непрерывно в течение 21 сут. Отмечено повышение частоты гибели эмбрионов; сделан вывод, что «воздействие ЭМИ РЧ во время беременности с очень низкой ППЭ может оказать неблагоприятное влияние на плод и на жизненные функции новорожденного» [2]. На основании условий эксперимента нельзя исключить отклонение температуры эмбрионов от оптимальной как причину их гибели. Температура в инкубаторе поддерживалась на уровне 37 ± 1 °C, однако внутри яиц она повышалась под действием ЭМИ РЧ, насколько – неизвестно. Яйца в инкубаторе неподвижны, а эмбрионы термоизолированы белком и скорлупой. Изменения температуры в пределах одного градуса существенно влияют на процент гибели куриных эмбрионов [57]. В длительно облучаемых с одной и той же позиции эмбрионах нагрев мог быть неравномерным в связи с интерференцией волн и локальными особенностями тканей, с образованием горячих точек и микрофокусов повреждения. Помимо длительности облучения, выводы в отношении человеческих плодов и новорожденных не обоснованы ввиду терморегуляции последних с выравниванием температуры тканей за счет движения, конвекции околоплодных вод и кровообращения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нетепловое воздействие ЭМИ РЧ на функции ЦНС теоретически возможно, поскольку в передаче нервных импульсов участвуют электрические потенциалы. Однако не всякое воздействие равносильно повреждению. Будучи компонентом природной среды, ЭМИ РЧ могут влиять на живые организмы подобно погоде. Транзиторные эффекты ЭМИ РЧ не расцениваются как вред для здоровья, хотя, например, фосфены нежелательны в условиях профессиональной деятельности [36]. То же самое можно сказать о микроволновом слуховом эффекте и тиннитусе [8, 52]. По современным представлениям, опасность для человека связанных с восприятием ЭМИ РЧ явлений маловероятна [8, 44, 68]. Данные по влиянию ЭМИ РЧ на сон и биоэлектрическую активность мозга противоречивы [7, 8, 68]; эти и другие нетепловые эффекты ЭМИ РЧ трудно соотнести с какими-либо механизмами, имеющими значение для здоровья [35, 45]. Сообщалось о воздействии ЭМИ РЧ на кратковременную память, внимание и познавательные способности [5, 20, 63], хотя существует мнение о недоказанности эффектов подобного рода [36, 68, 76]. В то же время имеются сведения о повышении работоспособности, устранении вегетативных, психоэмоциональных, когнитивных нарушений под действием транскраниальной магнитной и электрической стимуляции [30].

Повышение фона ЭМИ РЧ за счет антропогенных источников иногда называют «электромагнитным смогом» или «загрязнением» [3, 4, 7]. Использование подобных терминов создает впечатление, что повышенный электромагнитный фон априори связан с риском для здоровья. Более адекватным представляется сравнение с погодой [1]. Изменения погодных условий тоже могут вызывать различные реакции, не оказывая при этом повреждающего действия. Нетепловое воздействие ЭМИ РЧ на биологические системы расценивается как незначительное; как обсуждалось выше, его трудно соотнести с механизмами, имеющими значение для здоровья [35,45]. Некоторые

эффекты ЭМИ РЧ (в том числе в комбинации с другими факторами), считавшиеся нетепловыми, могут на самом деле быть обусловлены повышением температуры [22, 29]. Представления о нетепловом действии и кумуляции эффектов послужили основанием для различий предельно допустимых уровней (ПДУ), принятых в СССР и в США, которые в 1970-е годы различались в сотни раз [6, 13]. Между тем кумуляция эффектов ЭМИ РЧ не получила достоверного экспериментального подтверждения [6, 22, 68]. Ее физиологические механизмы остаются непонятными, если не считать прогрессирования катаракты при повторном нагреве хрусталика. Отметим, что развитие катаракты или других повреждений органа зрения при интенсивностях ЭМИ РЧ ниже теплового уровня не подтверждается [8, 14]. Значительные международные различия величин ПДУ сохраняются до настоящего времени [3, 4]. Излишне строгие нормативы могут вредить экономике [6]. Предлагаемый отказ от беспроводной связи в школах [3] помешал бы не только получению информации и навыков работы с аппаратурой, но и адаптации к повышенному фону ЭМИ РЧ, в условиях которого молодым людям предстоит жить и работать. Имеются данные о возможности индивидуальной адаптации к действию ЭМИ РЧ: сглаживание реакций ЦНС и выработка устойчивости [14]. Тема адаптации к ЭМИ РЧ требует дальнейших исследований.

Выше обсуждались риски, связанные с ЭМИ РЧ нетеплового уровня. Однако УВЧ-терапия термальной интенсивности издавна широко использовалась в оториноларингологии у детей и взрослых [10]. Об учащении онкологических заболеваний после УВЧ-терапии не сообщалось, хотя избыточная экспозиция тканей мозга и глаза не исключена [48, 68]. Учитывая анатомическую близость ЛОР-органов и ЦНС, особенно у детей, по поводу УВЧ-терапии выражалась озабоченность [42]. Воздействие на головной мозг и глаз можно исследовать на крупных животных (например, телятах) с имитацией УВЧ-терапии, в том числе с неправильной фокусировкой и избыточной экспозицией, которая не исключена в повседневной практике. Данная тема заслуживает большего внимания со стороны физиков. В частности, необходимо исследовать возможность появления повреждающих горячих точек вследствие интерференции волн в неподвижном теле применительно к УВЧ-терапии в оториноларингологии или к такой «экстремальной» ситуации, как спящий ребенок с прижатым к уху излучающим МТ [2].

Многие публикации, очевидно, сгущают краски: «...риск воздействия ЭМИ РЧ не меньше, чем риск для здоровья детей от табака и алкого-

ля» [2]; «при работе с компьютером без устройства VITA возможно ускоренное загрязнение окружающего пространства патогенными микроорганизмами, представляющими опасность для здоровья» [11]; «...у людей, проживающих вблизи линий электропередач, и у рабочих, занятых в электроемких производствах, риск раковых заболеваний примерно вдвое выше, чем у всего населения» [13]. Действительно, в 1980–1990-е годы сообщалось о повышении риска лейкозов у детей, проживавших вблизи линий электропередач. Как обсуждалось выше, эпидемиологические данные в пользу канцерогенного эффекта ЭМИ РЧ могли быть обусловлены систематической ошибкой и мешающими факторами; убедительных экспериментальных подтверждений получено не было. действие тех или иных физиологических механизмов не доказано [35, 36, 45, 47, 58, 70–72, 74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Убедительные доказательства и теоретические соображения в пользу гипотезы, согласно которой ЭМИ РЧ обладает повреждающим (до уровня термического повреждения) и канцерогенным действием, в литературе отсутствуют. Результаты эпидемиологических исследований важны, но необходимо учитывать возможность систематических ошибок и мешающих факторов. Большое число наблюдений не предохраняет эпидемиологические исследования от систематической ошибки [65]. Средством решения проблемы могли бы стать широкомасштабные исследования на животных с регистрацией продолжительности жизни. Неинвазивные эксперименты такого рода этически приемлемы, отличаются простотой, позволяют объективно оценивать зависимость «доза – эффект» [6, 43]. Прижизненные и посмертные исследования отдельных животных ведут к затратам, которые можно направить на увеличение их числа с целью повышения статистической достоверности. Средняя продолжительность жизни животных, подвергнутых хроническому воздействию ЭМИ РЧ, в исследованиях высокого качественного уровня была больше, чем в контроле [59, 60], что может отражать благоприятное действие ЭМИ РЧ в соответствии с концепцией гормезиса. Суммарное время облучения крыс (9 ч/сут) в этих исследованиях [59, 60] было значительно большим, чем у пользователей МТ, в связи с чем отмечалось измеримое повышение температуры тела многих крыс. Для того, чтобы выводы были применимыми к профессиональной деятельности или использованию МТ, мощности доз в экспериментах должны быть сравнимыми с таковыми у человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белов Б.А., Бурцев Ю.А., Дремухина Л.А. Электромагнитная погода в околоземном пространстве в зависимости от параметров солнечного ветра. *Изв. РАН. Сер. физ.* 1995; 59 (9): 182–190.

Belov B.A., Burtsev Yu.A., Dremukhina L.A. Electromagnetic weather in the near-Earth space depending on the solar wind parameters. *Izvestiya Akademii nauk.* Seriya fizicheskaya = Bulletin of the Russian Academy of Sciences, Division of Physical Science. 1995; 59 (9): 182–190. [In Russian].

2. Григорьев Ю.Г., Самойлов А.С., Бушманов А.Ю., Хорсева Н.И. Мобильная связь и здоровье детей: проблема третьего тысячелетия. *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. 2017; 62 (2): 39–46. doi: 10.12737/article_58f0b9573b6b59.54629416.

Grigoriev Yu.G., Samoylov A.S., Bushmanov A Yu., Khorseva N.I. Cellular connection and the health of children – problem of the third millennium. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Safety.* 2017; 62 (2): 39–46. [In Russian]. doi: 10.12737/article_58f0b9573b 6b59.54629416.

3. Григорьев Ю.Г. От электромагнитного смога до электромагнитного хаоса. К оценке опасности мобильной связи для здоровья населения. *Мед. радиол. и радиац. безопасносты*. 2018; 63 (3): 28–33. doi: 10.12737/article 5b168a752d92b1.01176625.

Grigoriev Yu.G. From electromagnetic smog to electromagnetic chaos. To evaluating the hazards of mobile communication for health of the population. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Safety.* 2018; 63 (3): 28–33. [In Russian]. doi: 10.12737/article_5b16 8a752d92b1.01176625.

4. Григорьев Ю.Г. Мобильная связь и электромагнитный хаос в оценке опасности для здоровья населения. Кто несет ответственность? *Радиац. биология*. *Радиоэкология*. 2018; 58 (6): 633–645. doi: 10.1134/S086980311806005X.

Grigoriev Yu.G. Mobile communication and electromagnetic chaos in the assessment of population health hazards. Who is responsible? *Radiatsionnaya biologiya*. *Radioekologiya* = *Radiation Biology*. *Radioecology*. 2018; 58 (6): 633–645. [In Russian]. doi: 10.1134/S086980311806005X.

5. Гудина М.В., Волкотруб Л.П. Сотовая связь: гигиеническая характеристика, биологическое действие, нормирование. *Гигиена и санитария*. 2010; (4): 38–42.

Gudina M.V., Volkotrub L.P. Cell phone communication: hygienic characteristics, biological action, standardization (a review). *Gigiena i sanitariya* = *Hygiene and Sanitation*. 2010; (4): 38–42. [In Russian].

6. Давыдов Б.И., Тихончук В.С., Антипов В.В. Биологическое действие, нормирование и защита

от электромагнитных излучений. М.: Энергоатомиздат, 1984.

Davydov B.I., Tikhonchuk V.S., Antipov V.V. Biologic action, regulations and protection from electromagnetic radiation. Moscow: Energoatomizdat, 1984. [In Russian].

7. Кудряшов Ю.Б., Перов Ю.Ф., Голеницкая И.А. Механизмы радиобиологических эффектов неионизирующих электромагнитных излучений низких интенсивностей. *Радиац. биология*. *Радиоэкология*. 1999; (1): 79–83.

Kudryashov Yu.B., Perov Yu.F., Golenitskaya I.A. Mechanism of radiobiological effects of low intensity nonionizing electromagnetic radiation. *Radiatsionnaya biologiya*. *Radioekologiya* = *Radiation Biology*. *Radioecology*. 1999; (1): 79–83. [In Russian].

8. Кудряшов Ю.Б., Перов Ю.Ф., Рубин А.Б. Радиационная биофизика. М.: Физматлит, 2008.

Kudryashov Yu.B., Perov Yu.F., Rubin A.B. Radiation biophysics. Moscow: Fizmatlit, 2008. [In Russian].

9. Матвеев Н.П., Сераев Н.А. Воздушная оболочка Земли. М.: МПУ, 1997.

Matveev N.P., Seraev N.A. The envelope of air around the Earth. Moscow: MPU, 1997. [In Russian].

10. Николаевская В.П. Применение микроволновой терапии у больных хроническим тонзиллитом. *Вестн. от ориноларингологии*. 1966; 28 (6): 31–34.

Nikolaevskaya V.P. The use of microwave therapy in patients with chronic tonsillitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 1966; 28 (6): 31–34. [In Russian].

11. Пальцев Ю.П., Измеров Н.Ф., Суворов Г.А. Научные основы оценки эффективности средств защиты от электромагнитных полей. *Мед. труда и пром. экология*. 2002; (9): 32–35.

Pal'tsev Yu.P., Izmerov N.F., Suvorov G.A. Basic science to evaluate efficiency of means protecting from electromagnetic fields. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Occupational Medicine and Industrial Ecology.* 2002; (9): 32–35. [In Russian].

12. Петин В.Г., Пронкевич М.Д. Радиационный гормезис при действии малых доз ионизирующего излучения. Обнинск: МИФИ, 2013.

Petin V.G., Pronkevich M.D. Radiation hormesis under the influence of low doses of ionizing radiation. Obninsk: MIFI, 2013. [In Russian].

13. Самойлов В.О., Владимиров В.Г., Шарова Л.А. Радиобиология неионизирующих и ионизирующих излучений. СПб.: Политехн. ун-т, 2011.

Samoilov V.O., Vladimirov V.G., Sharova L.A. Radiobiology of non-ionizing and ionizing radiation. Saint-Petersburg, 2011. [In Russian].

14. Суббота А.Г. Нетепловое действие радиоволн на организм. *Воен.-мед. журн.* 1970; (9): 39–45.

Subbota AG. Non-thermal effect of microradio waves on the organism (review of the literature). *Voyen-no-meditsinskiy zhurnal* = *Military Medical Journal*. 1970; (9): 39–45. [In Russian].

- 15. Текшева Л.М., Барсукова Н.К., Чумичева О.А., Хатит З.Х. Гигиенические аспекты использования сотовой связи в школьном возрасте. *Гигиена и санитария*. 2014; (2): 60–65.
- Teksheva L.M., Barsukova N.K., Chumicheva O.A., Khatit Z.Kh. Hygienic aspects of cellular communication in school age. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2014; (2): 60–65. [In Russian].
- 16. Холодов Ю.А. Мозг в электромагнитных полях. М.: Наука, 1982.
- Kholodov Yu.A. The brain in electromagnetic fields. M.: Nauka, 1982. [In Russian].
- 17. Яргин С.В. Преувеличенная оценка медицинских последствий повышения радиационного фона. *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 2008; (3): 17–22.
- Jargin S.V. Overestimation of medical consequences of increased radiation background. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Safety.* 2008; (3): 17–22. [In Russian].
- 18. Яргин С.В. К вопросу о биологических эффектах электромагнитного излучения радиочастотного диапазона. Техника. Технологии. *Инженерия*. 2017; (3): 14–19.
- Jargin S.V. On the biological effects of electromagnetic radiation in the radio-frequency range. *Tekhnika*. *Tekhnologii*. *Inzheneriya* = *Equipment*. *Technology*. *Engineering*. 2017; (3): 14–19. [In Russian].
- 19. Baan R., Grosse Y., Lauby-Secretan B., El Ghissassi F., Bouvard V., Benbrahim-Tallaa L., Guha N., Islami F., Galichet L., Straif K. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 624–626. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70147-4.
- 20. Barth A., Winker R., Ponocny-Seliger E., Mayrhofer W., Ponocny I., Sauter C., Vana N. A meta-analysis for neurobehavioural effects due to electromagnetic field exposure emitted by GSM mobile phones. *Occup. Environ. Med.* 2008; 65: 342–346. doi: 10.1136/oem.2006.031450.
- 21. Bhargav H., Srinivasan T.M., Varambally S., Gangadhar B.N., Koka P. Effect of mobile phone-induced electromagnetic field on brain hemodynamics and human stem cell functioning: Possible mechanistic link to cancer risk and early diagnostic value of electronphotonic imaging. *J. Stem Cells.* 2015; 10: 287–294. doi: jsc.2015.10.4.287.
- 22. Black D.R., Heynick L.N. Radiofrequency (RF) effects on blood cells, cardiac, endocrine, and immunological functions. *Bioelectromagnetics*. 2003; Suppl. 6: S187–S195. doi: 10.1002/bem.10166.
- 23. Bunin G.R., Robison L.L., Biegel J.A., Pollack I.F., Rorke-Adams L.B. Parental heat exposure and risk of childhood brain tumour: a Children's Oncology Group study. *Am. J. Epidemiol.* 2006; 164: 222–231. doi: 10.1093/aje/kwj174.

- 24. Carlberg M., Hardell L. Evaluation of mobile phone and cordless phone use and glioma risk using the bradford hill viewpoints from 1965 on association or causation. *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017: 9218486. doi: 10.1155/2017/9218486.
- 25. Carpenter D.O. Electromagnetic fields and cancer: The cost of doing nothing. *Rev. Environ. Health.* 2010; 25: 75–80. doi:10.1088/1755-1315/10/1/012004.
- 26. Davis D.L., Kesari S., Soskolne C.L., Miller A.B., Stein Y. Swedish review strengthens grounds for concluding that radiation from cellular and cordless phones is a probable human carcinogen. *Pathophysiology*. 2013; 20: 123–129. doi: 10.1016/j.pathophys.2013.03.001.
- 27. El-Helaly M., Abu-Hashem E. Oxidative stress, melatonin level, and sleep insufficiency among electronic equipment repairers. *Indian J. Occup. Environ. Med.* 2010; 14 (3): 66–70. doi: 10.4103/0019-5278.75692.
- 28. Falcioni L., Bua L., Tibaldi E., Lauriola M., de Angelis L., Gnudi F., Mandrioli D., Manservigi M., Manservisi F., Manzoli I., Menghetti I., Montella R., Panzacchi S., Sgargi D., Strollo V., Vornoli A., Belpoggi F. Report of final results regarding brain and heart tumours in Sprague-Dawley rats exposed from prenatal life until natural death to mobile phone radiofrequency field representative of a 1.8 GHz GSM base station environmental emission. *Environ. Res.* 2018; 165: 496–503. doi: 10.1016/j.envres.2018.01.037.
- 29. Foster K.R., Glaser R. Thermal mechanisms of interaction of radiofrequency energy with biological systems with relevance to exposure guidelines. *Health Phys.* 2007. 92. (6). 609–620. doi: 10.1097/01. HP.0000262572.64418.38.
- 30. Giordano J., Bikson M., Kappenman E.S., Clark V.P., Coslett H.B., Hamblin M.R., Hamilton R., Jankord R., Kozumbo W.J., McKinley R.A., Nitsche M.A., Reilly J.P., Richardson J., Wurzman R., Calabrese E. Mechanisms and effects of transcranial direct current stimulation. *Dose Response*. 2017. 15 (1): 1559325816685467. doi: 10.1177/1559325816685467.
- 31. Giorgio M. Oxidative stress and the unfulfilled promises of antioxidant agents. *Ecancermedicalscience*. 2015; 9: 556. doi: 10.3332/ecancer.2015.556.
- 32. Gittleman H.R., Ostrom Q.T., Rouse C.D., Dowling J.A., de Blank P.M., Kruchko C.A., Elder J.B., Rosenfeld S.S., Selman W.R., Sloan A.E., Barnholtz-Sloan J.S. Trends in central nervous system tumour incidence relative to other common cancers in adults, adolescents, and children in the United States, 2000 to 2010. *Cancer.* 2015; 121: 102–112. doi: 10.1002/cncr.29015.
- 33. Grell K., Frederiksen K., Schüz J., Cardis E., Armstrong B., Siemiatycki J., Krewski D.R., Mc-Bride M.L., Johansen C., Auvinen A., Hours M., Blettner M., Sadetzki S., Lagorio S., Yamaguchi N., Woodward A., Tynes T., Feychting M., Fleming S.J., Swerdlow A.J., Andersen P.K. The intracranial distri-

- bution of gliomas in relation to exposure from mobile phones: Analyses from the INTERPHONE study. *Am. J. Epidemiol.* 2016; 184: 818–828. doi: 10.1093/aje/kww082.
- 34. IARC. Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Non-ionizing radiation, Part 2: Radiofrequency electromagnetic fields. IARC Monogr. *Eval. Carcinog. Risks Hum.* 2013; 102: 1–460.
- 35. ICNIRP Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz). International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. *Health Phys.* 1998; 74: 494–522.
- 36. ICNIRP. Guidelines for limiting exposure to time-varying electric and magnetic fields (1 Hz to 100 kHz). *Health Phys.* 2010; 99: 818–836. doi: 10.1097/HP.0b013e3181f06c86.
- 37. Inskip P.D., Tarone R.E., Hatch E.E., Wilcosky T.C., Shapiro W.R., Selker R.G., Fine H.A., Black P.M., Loeffler J.S., Linet M.S. Cellular-telephone use and brain tumours. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 79–86. doi: 10.1056/NEJM200101113440201.
- 38. Inskip P.D., Hoover R.N., Devesa S.S. Brain cancer incidence trends in relation to cellular telephone use in the United States. *Neuro-Oncol*. 2010; 12: 1147–1151. doi: 10.1093/neuonc/noq077.
- 39. INTERPHONE. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: Results of the INTERPHONE international case-control study. *Int. J. Epidemiol*. 2010; 39: 675–694. doi: 10.1093/ije/dyq079.
- 40. Jargin SV. Hormesis: umbrella mechanism only for agents present in the environment. *Hum. Exp. Toxicol.* 2015; 34 (4): 439–412. doi: 10.1177/0960327114564796.
- 41. Jargin S.V. On the use of carnosine and antioxidants. *J. Intercult. Ethnopharmacol.* 2016. 5; (3): 317–319. doi: 10.5455/jice.20160409010229.
- 42. Jargin S.V. Mobile phones: carcinogenic and other potential risks. *J. Environ. Occup. Sci.* 2017; 6: 58–60. doi: 10.5455/jeos.20170609094703.
- 43. Jargin S.V. Radiofrequency electromagnetic fields: Carcinogenic and other biological effects. *Multi-discip. Cancer Invest.* 2019; 3 (2): 5–13. doi: 10.30699/acadpub.mci.3.2.5.
- 44. Jargin S.V. Electromagnetic radiofrequency radiation with special reference to otorhinolaryngology and brain tumors. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2019; 85 (1): 129. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.09.003.
- 45. Jauchem J.R. Effects of low-level radio-frequency (3kHz to 300GHz) energy on human cardiovascular, reproductive, immune, and other systems: a review of the recent literature. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2008; 211: 1-29. doi: 10.1016/j.ijheh.2007.05.001.
- 46. Ketabi N., Mobasheri H., Faraji-Dana R. Electromagnetic fields (UHF) increase voltage sensitivity of membrane ion channels; possible indication of cell phone effect on living cells. *Electromagn. Biol. Med.* 2015; 34: 1–13. doi: 10.3109/15368378.2013.844706.

- 47. La Regina M., Moros E.G., Pickard W.F., Straube W.L., Baty J., Roti J.L. The effect of chronic exposure to 835.62 MHz FDMA or 847.74 MHz CDMA radiofrequency radiation on the incidence of spontaneous tumors in rats. *Radiat. Res.* 2003; 160: 143–151. doi: 10.1667/RR3028.
- 48. Leitgeb N., Omerspahic A., Niedermayr F. Exposure of non-target tissues in medical diathermy. *Bioelectromagnetics*. 2010; 31: 12–19. doi: 10.1002/bem.20521
- 49. Lerchl A., Klose M., Grote K., Wilhelm A.F., Spathmann O., Fiedler T., Streckert J., Hansen V., Clemens M. Tumour promotion by exposure to radiofrequency electromagnetic fields below exposure limits for humans. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015; 459: 585–590. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.02.151.
- 50. Little M.P., Rajaraman P., Curtis R.E., Devesa S.S., Inskip P.D., Check D.P., Linet M.S. Mobile phone use and glioma risk: Comparison of epidemiological study results with incidence trends in the United States. *BMJ*. 2012; 344: e1147. doi: 10.1136/bmj. e1147.
- 51. McRee D.I. Review of Soviet/Eastern European research on health aspects of microwave radiation. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 1979; 55: 1133–1151.
- 52. Medeiros L.N., Sanchez T.G. Tinnitus and cell phones: the role of electromagnetic radiofrequency radiation. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2016; 82 (1): 97–104. doi: 10.1016/j.bjorl.2015.04.013.
- 53. Mitchell C.L., McRee D.I., Peterson N.J., Tilson H.A., Shandala M.G., Rudnev M.I., Varetskii V.V., Navakatikyan M.I. Results of a United States and Soviet Union joint project on nervous system effects of microwave radiation. *Environ. Health Perspect.* 1989; 81: 201–209.
- 54. Momoli F., Siemiatycki J., McBride M.L., Parent M.É., Richardson L., Bedard D., Platt R., Vrijheid M., Cardis E., Krewski D. Probabilistic multiplebias modeling applied to the Canadian data from the Interphone study of mobile phone use and risk of glioma, meningioma, acoustic neuroma, and parotid gland tumours. *Am. J. Epidemiol.* 2017; 186: 885–893. doi: 10.1093/aje/kwx157.
- 55. Morgan L.L., Miller A.B., Sasco A., Davis D.L. Mobile phone radiation causes brain tumours and should be classified as a probable human carcinogen (2A) (review). *Int. J. Oncol.* 2015; 46: 1865–1871. doi: 10.3892/ijo.2015.2908.
- 56. Moulin J.J., Wild P., Mantout B., Fournier-Betz M., Mur J.M., Smagghe G. Mortality from lung cancer and cardiovascular diseases among stainless-steel producing workers. *Cancer Causes Control*. 1993; 4: 75–81.
- 57. Nakage E.S., Cardozo J.P., Pereira G.T., Queiroz S.A., Boleli I.C. Effect of temperature on incubation period, embryonic mortality, hatch rate, egg water loss and partridge chick weight (*Rhynchotus rufescens*).

- Rev. Bras. Cienc. Avic. 2003; 5: 131–135. doi: 10.1590/ S1516-635X2003000200007.
- 58. National Cancer Institute. Cell Phones and Cancer Risk. Bethesda, 2017.
- 59. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies in Hsd: Sprague Dawley SD rats exposed to whole-body radio frequency radiation at a frequency (900 MHz) and modulations (GSM and CDMA) used by cell phones. Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser. 2018. 595.
- 60. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies in B6C3F1/N mice exposed to whole-body radio frequency radiation at a frequency (1,900 MHz) and modulations (GSM and CDMA) used by cell phones. Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser. 2018, 596.
- 61. Perez F.P., Zhou X., Morisaki J., Jurivich D. Electromagnetic field therapy delays cellular senescence and death by enhancement of the heat shock response. *Exp. Gerontol.* 2008; 43: 307–316. doi: 10.1016/j.exger.2008.01.004.
- 62. Philips A., Henshaw D.L., Lamburn G., O'Carroll M.J. Brain tumours: rise in glioblastoma multiforme incidence in England 1995–2015 suggests an adverse environmental or lifestyle factor. *J. Environ. Public Health.* 2018. 2018. 7910754. doi: 10.1155/2018/7910754.
- 63. Regel S.J., Achermann P. Cognitive performance measures in bioelectromagnetic research critical evaluation and recommendations. *Environ. Health.* 2011; 10 (1): 10. doi: 10.1186/1476-069X-10-10.
- 64. Repacholi M., Buschmann J., Pioli C., Sypniewska R. International Oversight Committee (IOC) members for the Franco-Russian Project. An international project to confirm Soviet-era results on immunological and teratological effects of RF field exposure in Wistar rats and comments on Grigoriev et al. [2010]. *Bioelectromagnetics*. 2011; 32: 325–330. doi: 10.1002/bem.20638.
- 65. Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D., Gillies M., O'Hagan J.A., Hamra G.B., Haylock R., Laurier D., Leuraud K., Moissonnier M., Schubauer-Berigan M.K., Thierry-Chef I., Kesminiene A. Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). *BMJ*. 2015; 351: h5359. doi: 10.1136/bmj.h5359.
- 66. Röösli M., Lagorio S., Schoemaker M.J., Schüz J., Feychting M. Brain and salivary gland tumors and mobile phone use: evaluating the evidence from various epidemiological study designs. *Annu. Rev. Public Health.* 2019; 40: 221–238. doi: 10.1146/annurevpublhealth-040218-044037.
- 67. Samaras T., Kalampaliki E., Sahalos J.N. Influence of thermophysiological parameters on the calculation of temperature rise in the head of mobile phone users. *IEEE Trans. Electromagn. Compat.* 2007; 49: 936–939. doi: 10.1109/TEMC.2007.908257.

- 68. SCENIHR. Opinion on potential health effects of exposure to electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics*. 2015; 36: 480–484. doi: 10.1002/bem.21930.
- 69. Schüz J., Jacobsen R., Olsen J.H., Boice J.D.Jr., McLaughlin J.K., Johansen C. Cellular telephone use and cancer risk: Update of a nationwide Danish cohort. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006; 98: 1707–1713. doi: 10.1093/jnci/djj464.
- 70. Schüz J., Ahlbom A. Exposure to electromagnetic fields and the risk of childhood leukaemia: a review. *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2008; 132: 202–211. doi: 10.1093/rpd/ncn270.
- 71. Sienkiewicz Z., Calderón C., Broom K.A., Addison D., Gavard A., Lundberg L., Maslanyj M. Are exposures to multiple frequencies the key to future radiofrequency research? *Front. Public Health.* 2017; 5: 328. doi: 10.3389/fpubh.2017.00328.
- 72. Simkó M., Remondini D., Zeni O., Scarfi M.R. Quality matters: Systematic analysis of endpoints related to «Cellular Life» *in vitro* data of radiofrequency electromagnetic field exposure. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2016; 13 (7). E701. doi: 10.3390/ijer-ph13070701.
- 73. Sun C., Wei X., Fei Y., Su L., Zhao X., Chen G., Xu Z. Mobile phone signal exposure triggers a hormesis-like effect in Atm^{+/+} and Atm^{-/-} mouse embryonic fibroblasts. *Sci. Rep.* 2016; 6: 37423. doi: 10.1038/srep37423.
- 74. Swerdlow A.J., Feychting M., Green A.C., Leeka Kheifets L.K., Savitz D.A. International Commission for Non-Ionizing Radiation Protection Standing Committee on Epidemiology. Mobile phones, brain tumours, and the interphone study: Where are we now? nviron. *Health Perspect*. 2011; 119: 1534–1538. doi: 10.1289/ehp.1103693.
- 75. Tsybulin O., Sidorik E., Kyrylenko S., Henshel D., Yakymenko I. GSM 900 MHz microwave radiation affects embryo development of Japanese quails. *Electromagn. Biol. Med.* 2012; 31: 75–86. doi: 10.3109/15368378.2011.624656.
- 76. Valentini E., Ferrara M., Presaghi F., de Gennaro L., Curcio G. Systematic review and meta-analysis of psychomotor effects of mobile phone electromagnetic fields. *Occup. Environ. Med.* 2010; 67: 708–716. doi: 10.1136/oem.2009.047027.
- 77. Verschaeve L., Juutilainen J., Lagroye I., Miyakoshi J., Saunders R., de Seze R., Tenforde T., van Rongen E., Veyret B., Xu Z. *In vitro* and *in vivo* genotoxicity of radiofrequency fields. *Mutat. Res.* 2010; 705: 252–268. doi: 10.1016/j.mrrev.2010.10.001.
- 78. Vijayalaxmi, Prihoda T.J. Comprehensive review of quality of publications and meta-analysis of genetic damage in mammalian cells exposed to non-ionizing radiofrequency fields. *Radiat. Res.* 2019; 191: 20–30. doi: 10.1667/RR15117.1
- 79. Vila J., Turner M.C., Gracia-Lavedan E., Figuerola J., Bowman J.D., Kincl L., Richardson L.,

Benke G., Hours M., Krewski D., McLean D., Parent M.E., Sadetzki S., Schlaefer K., Schlehofer B., Schüz J., Siemiatycki J., van Tongeren M., Cardis E., INTEROCC Study Group. Occupational exposure to high-frequency electromagnetic fields and brain tumor risk in the INTEROCC study: An individualized assessment approach. *Environ. Int.* 2018; 119: 353–365. doi: 10.1016/j.envint.2018.06.038.

80. Vrijheid M., Deltour I., Krewski D., Sanchez M., Cardis E. The effects of recall errors and of selection bias in epidemiologic studies of mobile phone use and cancer risk. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 2006; 16: 371–384. doi: 10.1038/sj.jes.7500509.

81. Wyde M.E., Horn T.L., Capstick M.H., Ladbury J.M., Koepke G., Wilson P.F., Kissling G.E., Stout M.D., Kuster N., Melnick R.L., Gauger J., Bucher J.R., McCormick D.L. Effect of cell phone radiofrequency radiation on body temperature in rodents: Pilot studies of the National Toxicology Program's reverberation chamber exposure system. *Bioelectromagnetics*. 2018; 39: 190–199. doi: 10.1002/bem.22116.

82. Yoon S., Choi J.W., Lee E., An H., Choi H.D., Kim N. Mobile phone use and risk of glioma: a case-control study in Korea for 2002–2007. *Environ. Health Toxicol.* 2015; 30: e2015015. doi: 10.5620/eht. e2015015.

Сведения об авторе:

Яргин С.В., к.м.н., ORCID: 0000-0003-4731-1853, e-mail: sjargin@mail.ru

Information about author:

Jargin S.V., candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4731-1853, e-mail: sjargin@mail.ru

УДК 661.183.1 DOI: 10.15372/SSMJ20190507

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНЫХ МУТАГЕННЫХ СВОЙСТВ НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСА ЛИТИЯ, ОКСИДА АЛЮМИНИЯ И ПОЛИМЕТИЛСИЛОКСАНА

Владимир Иосифович КОНЕНКОВ¹, Максим Александрович КОРОЛЕВ¹, Алексей Александрович ЧУРИН², Ольга Леонидовна ВОРОНОВА², Оксана Владимировна НЕУПОКОЕВА², Любовь Никифоровна РАЧКОВСКАЯ¹, Анна Вениаминовна ШУРЛЫГИНА¹, Маргарита Владимировна РОБИНСОН¹, Анастасия Анатольевна КОТЛЯРОВА¹, Татьяна Викторовна ПОПОВА¹, Эдмунд Эдмундович РАЧКОВСКИЙ¹, Павел Геннадьевич МАДОНОВ¹, Андрей Юрьевич ЛЕТЯГИН¹

¹ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра 634028, г. Томск, просп. Ленина, 3

Цель исследования — оценить возможные мутагенные свойства нового лекарственного средства (ЛС) на основе литийсодержащей субстанции — комплекса лития цитрата, полиметилсилоксана и оксида алюминия. Материал и методы. Использованы методы тестирования мутагенности с помощью учета хромосомных аберраций в клетках костного мозга мышей линии СВА и соматической рекомбинации (мозаицизма) у Drosophila melanogaster. Результаты. Показано, что однократное внутрижелудочное введение ЛС в дозе 5000 мг/кг и пятикратное курсовое введение в дозе 400 мг/кг мышам линии СВА не увеличивает уровень цитогенетических нарушений в клетках костного мозга. Исследование ЛС в тесте соматического мозаицизма выявило, что оно в дозе 2000 мг/кг не увеличивает частоту появления мутаций у дрозофилы. Заключение. Однократное внутрижелудочное введение ЛС на основе литийсодержащей субстанции в дозе 5000 мг/кг и его курсовое введение (400 мг/кг × 5) не увеличивает уровень цитогенетических нарушений в клетках костного мозга мышей линии СВА. В тест-системе соматической рекомбинации (мозаицизма) на D. melanogaster не выявлено увеличения появления мутантных щетинок и пятен на теле и голове при использовании маркеров yellow и singed. Результаты исследования свидетельствуют о том, что изученное ЛС не обладает мутагенными свойствами.

Ключевые слова: мутагенность, лекарственное средство на основе комплекса лития цитрата, полиметилсилоксана и оксида алюминия, *Drosophila melanogaster*, соматические рекомбинации, мыши CBA, доклинические исследования.

Автор для переписки: Шурлыгина A.B., e-mail: anna_v_s@mail.ru

Для цитирования: Коненков В.И., Королев М.А., Чурин А.А., Воронова О.Л., Неупокоева О.В., Рачковская Л.Н., Шурлыгина А.В., Робинсон М.В., Котлярова А.А., Попова Т.В., Рачковский Э.Э., Мадонов П.Г., Летягин А.Ю. Изучение возможных мутагенных свойств нового лекарственного средства на основе комплекса лития, оксида алюминия и полиметилсилоксана. Сибирский научный медицинский журнал. 2019; 39 (5): 62–67. doi: 10.15372/SSMJ20190507.

STUDYING THE POSSIBLE MUTAGENIC PROPERTIES OF NEW MEDICINE ON THE BASIS OF COMPLEX LITHIUM CITRATE, ALUMINUM OXIDE AND POLYMETHILSILOXANE

Vladimir Iosifovich KONENKOV¹, Maksim Aleksandrovich KOROLEV¹, Aleksey Aleksandrovich CHURIN², Olga Leonidovna VORONOVA², Oksana Vladimirovna NEUPOKOEVA², Lubov Nikiforovna RACHKOVSKAYA¹, Anna Veniaminovna SHURLYGINA¹, Margarita Vladimirovna ROBINSON¹, Anastasiya Anatolevna KOTLYAROVA¹, Tatyana Viktorovna POPOVA¹, Edmund Edmundovich RACHKOVSKIY¹, Pavel Gennadievich MADONOV¹, Andrey Yurevich LETYAGIN¹

¹Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS 630060, Novosibirsk, Timakov str., 2

² Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk Scientific Research Center 634028, Tomsk, Lenin av., 3

Aim of the study was to investigate the possible mutagenic properties of a new drug based on a lithium-containing substance – a complex of lithium citrate, polymethylsiloxane and aluminum oxide. **Material and methods**. Methods for testing mutagenicity using chromosomal aberrations in the bone marrow cells of CBA mice and somatic recombination in *Drosophila melanogaster* were used. **Results.** It was shown that a single intragastric administration of drug at a dose of 5000 mg/kg and a fivefold course of administration at a dose of 400 mg/kg to CBA mice did not increase the level of cytogenetic disorders in bone marrow cells. The study of the lithium complex drug in a somatic mosaicism test revealed that the preparation at a dose of 2000 mg/kg does not increase the frequency of mutations in *Drosophila melanogaster*. **Conclusion**. A single intragastric administration of the studied drug at a dose of 5000 mg/kg and its course administration (400 mg/kg × 5) do not increase the level of cytogenetic disorders in the bone marrow cells of CBA mice. In the somatic recombination (mosaicism) test system on *D. melanogaster*, no increase in the appearance of mutant setae and spots on the body and head was observed when using yellow and singed markers. The results of the study indicate that the studied drug does not have mutagenic properties.

Key words: mutagenicity, drug based on complex lithium citrate, polymethylsiloxane and alumina oxide, *Drosophila melanogaster*, somatic recombination, CBA mice, preclinical research.

Correspondence author: Shurlygina A.V., e-mail: anna_v_s@mail.ru

Citation: Konenkov V.I., Korolev M.A., Churin A.A., Voronova O.L., Neupokoeva O.V., Rachkovskaya L.N., Shurlygina A.V., Robinson M.V., Kotlyarova A.A., Popova T.V., Rachkovskiy E.E., Madonov P.G., Letyagin A.Yu. Studying the possible mutagenic properties of new medicine on the basis of complex lithium citrate, aluminum oxide and polymethilsiloxane. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (5): 62–67. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190507.

Литий считается золотым стандартом терапии биполярного расстройства; он используется в качестве терапии первой линии в профилактике и лечении острой мании и депрессии и эффективен в снижении риска суицида у пациентов с биполярным расстройством [7]. Однако длительная литиевая терапия может вызывать многочисленные токсические побочные эффекты [8]. Препараты лития с пролонгированным высвобождением имеют преимущество в том, что они обеспечивают более постоянные концентрации в сыворотке крови, приводящие к меньшему ко-

личеству побочных эффектов и удобству режима дозирования, с улучшением приверженности к терапии [6].

В НИИ клинической и экспериментальной лимфологии разработано новое лекарственное средство (ЛС) на основе литийсодержащей субстанции – комплекса лития цитрата, полиметилсилоксана и оксида алюминия для предупреждения и лечения психоэмоциональных нарушений, в частности, биполярных расстройств. Наличие в структуре ЛС пористых материалов-носителей повышает уровень безопасности использования

комплекса за счет адресной доставки лития в зону терапевтического действия и одновременного удаления токсических агентов из организма [1].

Цель работы – изучение возможных мутагенных свойств ЛС на мышах линии СВА и в соматических клетках *Drosophila melanogaster*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явилось ЛС – комплекс на основе лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана (далее - «комплекс лития»), произведенное в ООО ФК «Санат» по разработанному в НИИ клинической и эксперментальной лимфологии Лабораторному регламенту № 7-015. ЛС в виде суспензии в 1%-м крахмальном геле вводили мышам линии СВА в первой серии эксперимента однократно внутрижелудочно только самцам с фиксацией клеточного материала через 24 ч. Во второй серии эксперимента ЛС вводили самцам и самкам ежедневно на протяжении 5 суток с фиксацией клеточного материала через 24 ч после последнего введения. В качестве негативного контроля использовали 1%-й крахмальный гель, позитивным контролем служил противоопухолевый препарат циклофосфан (ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО», г. Москва) в дозе 20 мг/кг (1/10 ЛД $_{50}$). С целью накопления клеток, находящихся на стадии метафазы, животным вводили 0,025%-й колхицин кристаллический (Sigma-Aldrich, США), по 0,01 мл на 1 г массы животного.

Эксперименты выполнены на половозрелых самцах и самках мышей линии СВА (масса 18–25 г, возраст 2–3 мес.), конвенциональных 1-й категории, полученных из отдела экспериментального биомоделирования НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга (г. Томск). Животных содержали в неполной барьерной системе в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [5]. Эвтаназию проводили методом передозировки средства для ингаляционного наркоза (эфира) в замкнутой емкости (эксикаторе) через 24 ч после однократного и последнего курсового введения препаратов. Костный мозг из бедренной кости вымывали в центрифужную пробирку с 5 мл 0,56%-го раствора хлористого калия. Клетки костного мозга фиксировали, помещали на предметные стекла, окрашивали азуром II и эозином и проводили визуальный анализ метафаз под световым микроскопом при увеличении ок. 10, об. 90 с применением масляной иммерсии [9].

Учет соматической рекомбинации (мозаицизма) проводили с использованием мух D. melanogaster. Насекомых содержали при температуре 24 °C в плоскодонных пробирках диаметром 25 мм, высотой 100 мм, в которые добавляли по 5 мл питательной среды [3]. Использовали тестерные линии дрозофилы, полученные с кафедры цитологии и генетики Национального исследовательского Томского государственного университета. Токсичность ЛС устанавливали по выживаемости самок Р₁ (линия 1 – Д32 дикий тип), которая на максимальной из использованных доз не должна быть меньше 50 % [2]. После предварительного тестирования оказалось возможным взять в данный эксперимент максимально рекомендуемую дозу 2000 мг/кг. Использовали тестерные линии дрозофилы: линия 1 - yellow генотип y/y; линия 2 - w, $sn^3 - генотип w <math>sn^3/Y$. Девственных самок линии vellow в количестве пять особей помещали вместе с пятью самцами линии w, sn³ в пробирки, содержащие 5 мл стандартной питательной среды. Через 48-62 ч родителей пересаживали в пробирки со свежей питательной средой, а в прежние пробирки на поверхность питательной среды насыпали ЛС в дозе 10 мг на 5 мл питательной среды. Просмотр вылетевших особей начинали с 9–10-го дня после начала эксперимента. У гетерозиготных самок первого поколения регистрировали мутантные щетинки (макрохеты на голове, тораксе и скутеллюме) фенотипа yellow или singed. Регистрировали общее количество просмотренных самок, число самок с одиночными (y, sn3) и двойными (у sn³) пятнами. Всего просматривали не менее 1000 самок в опыте и контроле.

При статистической обработке полученных результатов вычисляли среднее арифметическое (M) и ошибку среднего арифметического (SE). Для оценки достоверности различий между группами применяли t-критерий Стьюдента и χ^2 , различия считали статистически значимыми при p < 0.05[4].

РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании действия однократного введения ЛС в группе животных, получавших растворитель (негативный контроль), все показатели хромосомных нарушений были достоверно ниже, чем у мышей, которым вводили циклофосфан (позитивный контроль). У мышей, получавших ЛС в дозах 5000 и 400 мг/кг, доля клеток костного мозга, имеющих хромосомные аберрации, была статистически значимо меньше, чем в группе позитивного контроля, и не отличалась от величины показателя группы негативного кон-

Таблица 1. Влияние ЛС на цитогенетические показатели костного мозга самцов мышей линии CBA при однократном внутрижелудочном введении, $M \pm SE$ (%)

Table 1. The effect of drug on cytogenetic indices of bone marrow of CBA male mice after single intragastric administration, $M \pm SE$ (%)

Показатель (количество)	Негативный контроль	Комплекс лития 5000 мг/кг	Комплекс лития 400 мг/кг	Циклофосфан (позитивный контроль)
Аберрации (на 100 клеток)				
одиночные фрагменты	$1,20 \pm 0,37$	$1,80 \pm 0,86^{\#}$	$1,00 \pm 0,32^{\#}$	$45,60 \pm 3,08*$
хромосомные хроматидные обмены	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00^{\#}$	$0,00 \pm 0,00^{\#}$	$10,00 \pm 2,14*$
Аберрантные хромосомы	$1,20 \pm 0,37$	$1,80 \pm 0,86^{\#}$	$1,00 \pm 0,32^{\#}$	$63,60 \pm 7,00$ *
Множественные повреждения	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00^{\#}$	$0,00 \pm 0,00^{\#}$	9,40 ± 0,75*
Ахроматические пробелы	$0,40 \pm 0,24$	$0,40 \pm 0,24^{\#}$	$0,40 \pm 0,24^{\#}$	4,40 ± 1,36*
Клетки с аберрациями хромосом	$1,60 \pm 0,40$	2,20 ± 0,97#	$1,40 \pm 0,24$ [#]	40,80 ± 0,66*

Примечание. Обозначены статистически значимые (p < 0.05) отличия от величин соответствующих показателей: * – негативного контроля, # – позитивного контроля.

Таблица 2. Влияние ΠC на цитогенетические показатели костного мозга мышей линии CBA при курсовом внутрижелудочном введении, $M \pm SE$ (%)

Table 2. The effect of drug on cytogenetic indices of bone marrow of CBA male mice after course intragastric administration, $M \pm SE$ (%)

Показатель (количество)	Негативный контроль	Комплекс лития 5000 мг/кг	Комплекс лития 400 мг/кг	Циклофосфан (позитивный контроль)
0	1.00 + 0.22	1.20 + 0.20	1.00 + 0.22	1.40 + 0.24
Одиночные фрагменты	$1,00 \pm 0,32$	$1,20 \pm 0,20$	$1,00 \pm 0,32$	$1,40 \pm 0,24$
Аберрантные хромосомы	$1,00 \pm 0,32$	$1,20 \pm 0,20$	$1,00 \pm 0,32$	$1,40 \pm 0,24$
Множественные повреждения	$0,20 \pm 0,20$	$0,20 \pm 0,20$	$0,40 \pm 0,24$	$0,60 \pm 0,24$
Ахроматические пробелы	$1,20 \pm 0,37$	$1,40 \pm 0,24$	$1,40 \pm 0,24$	$2,00 \pm 0,32$
Клетки с аберрациями хромосом	$1,00 \pm 0,32$	$1,20 \pm 0,20$	$1,00 \pm 0,32$	$1,40 \pm 0,24$

Примечание. В каждой группе исследовано по 500 клеток.

Таблица 3. Учет соматической рекомбинации у D. melanogaster при использовании маркеров yellow u singed

Table 3. Accounting for somatic recombination in D. melanogaster using the yellow and singed markers

Показатель	Контроль	Комплекс лития	
Общее число просмотренных самок	1002	1001	
Число мутантных пятен «sn³»	1	2	
Число мутантных пятен «у»	0	0	
Число мутантных пятен «у sn³»	0	0	
Всего мутантных пятен	1	2	

троля (табл. 1). Во второй серии эксперимента, в которой испытуемое средство и растворитель вводили внутрижелудочно в течение пяти дней в дозе 400 мг/кг 10 самцам и 10 самкам, достоверных отличий от групп негативного контроля не выявлено (табл. 2); можно сделать вывод, что курсовое пятикратное введение ЛС в дозе 400 мг/кг у самцов и самок мышей не изменяет доли поврежденных метафаз в костном мозге и не увели-

чивает количество клеток с пробелами хромосом по сравнению с контролем.

В ходе исследования мутагенности ЛС при анализе 1001 просмотренной самки *D. melanogaster* в опытной группе (введение в питательную среду ЛС в дозе 10 мг на 5 мл среды) обнаружено два одиночных пятна с фенотипом sn³, одиночных (у) и двойных (у sn³) пятен не отмечено (табл. 3); по сравнению с контролем достоверных отличий

в появлении самок с мутациями не обнаружено ($\chi^2=0.33$). Таким образом, ЛС не является токсичным в данном тесте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных данных можно сделать вывод, что однократное внутрижелудочное введение изученного ЛС в дозе 5000 мг/кг и его курсовое введение (400 мг/кг × 5) не увеличивает уровень цитогенетических нарушений в клетках костного мозга мышей линии СВА. В тест-системе соматической рекомбинации (мозаицизма) на *D. melanogaster* не выявлено увеличения появления мутантных щетинок и пятен на теле и голове при использовании маркеров yellow и singed. Таким образом, изученное ЛС не обладает мутагенными свойствами и безопасно с точки зрения возможного негативного воздействия на генетический аппарат клеток организма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бородин Ю.И., Рачковская Л.Н., Дарнева И.С., Новоселова Т.И. Энтеросорбент Ноолит. Для физической и психологической реабилитации. Новосибирск: Сова, 2006. 221 с.

Borodin Yu.I., Rachkovskaya L.N., Darneva I.S., Novoselova T.I. Enterosorbent Noolite. For physical and psychological rehabilitation. Novosibirsk: Sova, 2006. 221 p. [In Russian].

2. Дурнев А.Д., Гуськова Т.А., Ревазова Ю.А., Меркулов В.А., Верстакова О.Л., Журков В.С., Сычева Л.П., Жанатаев А.К., Юрченко В.В. Методические рекомендации по оценке мутагенных свойств лекарственных средств. В кн.: Руководство по про-

ведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 94–114.

Durnev A.D., Guskova T.A., Revazova Yu.A., Merkulov V.A., Verstakova O.L., Zhurkov V.S., Sycheva L.P., Zhanataev A.K., Yurchenko V.V. Methods for genetic risk assessment. In: Mironov A.N, editor. Guidelines for pre-clinical trials of drugs. Part one. Moscow: Grif i K, 2012. 94–114. [In Russian].

3. Медведев Н.Н. Практическая генетика. М.: Наука, 1968. 296 с.

Medvedev N.N. Practical genetics. M.: Nauka, 1968. 296 p. [In Russian].

4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа-Сфера, 2002. 312 с.

Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. Moscow: Media-Sfera, 2002. 312 p. [In Russian].

- 5. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986.
- 6. Girardi P., Brugnoli R., Manfredi G., Sani G. Lithium in bipolar disorder: Optimizing therapy using prolonged-release formulations. *Drugs R D*, 2016; 16 (4): 293–302
- 7. Malhi G.S., Tanious M., Das P., Berk M. The science and practice of lithium therapy. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 2012; 46 (3): 192–211
- 8. Pastor N., Kaplan C., Domínguez I., Mateos S., Cortés F. Cytotoxicity and mitotic alterations induced by non-genotoxic lithium salts in CHO cells *in vitro*. *Toxicol. In Vitro*. 2009; 23 (3): 432–438
- 9. Rubtsov N.B., Borisov Yu.M. Sequence composition and evolution of mammalian B chromosomes. *Genes.* 2018; 9 (10): pii: E490.

Сведения об авторах:

Коненков В.И., д.м.н., проф., академик PAH, ORCID: 0000-0001-7385-6270, e-mail: vikonenkov@gmail.com

Королев М.А., к.м.н, ORCID: 0000-0002-4890-0847, e-mail: kormax@bk.ru

Чурин А.А., д.м.н., e-mail: churin aa@pharmso.ru

Воронова О.Л., к.б.н., старший научный сотрудник, e-mail: oylos@rambler.ru

Неупокоева О.В., к.б.н., младший научный сотрудник, e-mail: repaov@mail.ru

Рачковская Л.Н., к.х.н., e-mail: noolit@niikel.ru

Шурлыгина А.В., д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник, ORCID: 0000-0002-3576-9456, e-mail: anna v s@mail.ru

Робинсон М.В., д.б.н., старший научный сотрудник, e-mail: mil777@ngs.ru

Котлярова А.А., к.б.н., e-mail: kotlyarova.anastasiya@yandex.ru

Попова Т.В., младший научный сотрудник, e-mail: argentum.popova@mail.ru

Рачковский Э.Э., к.х.н., старший научный сотрудник, e-mail: reed@academ.org

Мадонов П.Г., д.м.н., ORCID: 0000-0002-1093-8938, e-mail: pmadonov@yandex.ru

Летягин А.Ю., д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-9293-4083, e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru

Information about author:

Konenkov V.I., doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0001-7385-6270, e-mail: vikonenkov@gmail.com

Korolev M.A., candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4890-0847, e-mail: kormax@bk.ru

Churin A.A., doctor of medical sciences, e-mail: churin aa@pharmso.ru

Voronova O.L., candidate of biological sciences, e-mail: ovlos@rambler.ru

Neupokoeva O.V., candidate of biological sciences, e-mail: repaov@mail.ru

Rachkovskaya L.N., candidate of chemical sciences, e-mail: noolit@niikel.ru

Shurlygina A.V., doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-3576-9456, e-mail: anna v s@mail.ru

Robinson M.V., doctor of biological sciences, e-mail: mil777@ngs.ru

Kotlyarova A.A., candidate of biological sciences, e-mail: kotlyarova.anastasiya@yandex.ru

Popova T.V., e-mail: argentum.popova@mail.ru

Rachkovskiy E.E., candidate of chemical sciences, e-mail: reed@academ.org

Madonov P.G., doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1093-8938, e-mail: pmadonov@yandex.ru

Letyagin A.Yu., doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-9293-4083,

e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru

СОПОСТАВИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПЕРВИЧНОГО ОПУХОЛЕВОГО ОЧАГА И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

DOI: 10.15372/SSMJ20190508

Владимир Константинович БОЖЕНКО¹, Иван Дмитриевич ТРОЦЕНКО², Елена Александровна КУДИНОВА¹, Сергей Гаспарович ВАРДАНЯН¹, Маргарита Владимировна ЗАХАРЕНКО¹, Владимир Алексеевич СОЛОДКИЙ¹, Мария Владимировна МАКАРОВА²

Назначение системного лечения у больных раком молочной железы (РМЖ) основано в большей степени на молекулярных характеристиках первичной опухоли, однако многие клинические рекомендации предлагают исследование также метастатических очагов с оценкой их рецепторного статуса (рецепторов эстрогена (РЭ), рецепторов прогестерона (РП), рецепторов эпидермального фактора роста человека Her2/neu). Это обусловлено тем, что по данным многочисленных исследований несоответствие статуса первичной опухоли и вторичных узлов может достигать высоких показателей: 3-54 % для РЭ, 5-78 % для РП и 0-34 % для Her2/neu. В то же время все больше данных свидетельствуют о несовершенстве иммуногистохимического анализа и необходимости изучения дополнительных параметров для повышения качества диагностики больных РМЖ. Материал и методы. Выполнялось морфологическое и иммуногистохимическое изучение опухолевой ткани первичного узла и аксиллярных лимфатических узлов у 199 больных РМЖ (T1-3N0-3M0) по стандартным методикам, также проводилось исследование методом ПЦР с обратной транскрипцией с выявлением экспрессии 24 генов. Результаты. Частота различий молекулярных фенотипов основного опухолевого и пораженных аксиллярных лимфатических узлов составила 26 (26 %) из 99 случаев. Наиболее часто различия отмечались в случаях РМЖ с люминальным типом А – 13 случаев (50 %). По результатам сравнительного ПЦР-анализа опухолевой ткани основного опухолевого узла и пораженных регионарных лимфатических узлов статистически значимыми являлась лишь экспрессия рецепторов CD68, ERSR1, GRB7 и MMD11. Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости комплексного подхода и проведения дополнительных методов диагностики РМЖ, что, несомненно, повысит качество планирования и эффективность системного лечения у больных РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, иммуногистохимическое исследование, ПЦР с обратной транскрипцией, экспрессия генов, молекулярные подтипы.

Автор для переписки: Варданян С.Г., e-mail: Bimmer007@list.ru

Для цитирования: Боженко В.К., Троценко И.Д., Кудинова Е.А., Варданян С.Г., Захаренко М.В., Солодкий В.А., Макарова М.В. Сопоставительный анализ молекулярно-генетических характеристик первичного опухолевого очага и метастатических лимфатических узлов при раке молочной железы. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019; 39 (5): 68–75. doi: 10.15372/SSMJ20190508.

MOLECULAR-GENETIC CHARACTERISTICS OF PRIMARY TUMOR AND METASTATIC LYMPHATIC NODES IN BREAST CANCER

Vladimir Konstantinovich BOZHENKO¹, Ivan Dmitrievich TROTSENKO², Elena Alexandrovna KUDINOVA¹, Sergey Gasparovich VARDANYAN¹, Margarita Vladimirovna ZAKHARENKO¹, Vladimir Alekseevich SOLODKIY¹, Mariy Vladimirovna MAKAROVA²

¹ Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России 117997, г .Москва, ул. Профсоюзная, 86

² Российский университет дружбы народов 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

¹ Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of Minzdrav of Russia 117997, Moscow, Profsoyuznaya str., 86

² University of Peoples' Friendship 117198, Moscow, Mikluho-Maklay str., 6

The purpose of systemic treatment in patients with breast cancer is based largely on the molecular characteristics of the primary tumor, but many clinical recommendations suggest also the study of metastatic nodes with an assessment of their receptor status (estrogen receptor ER, progesterone receptor RP, human epidermal growth factor receptor 2 Her2/neu). This is due to the fact that according to numerous studies, the discrepancy between the status of the primary tumor and the secondary nodes can reach high rates: 3-54 % for ER, 5-78 % for RP, and 0-34 % for Her2/neu. At the same time, more and more data actively demonstrate the imperfection of immunohistochemical analysis and the need to study additional parameters to improve the quality of diagnosis of patients with breast cancer. Material and methods. A morphological and immunohistochemical study of the tumor tissue of the primary node and axillary lymph nodes was performed in 199 patients with breast cancer (T1-3N0-3M0) using standard methods, and RT-PCR was also studied with the expression of 24 genes. **Results.** The incidence of differences between the molecular phenotypes of the main tumor and metastatic axillary lymph nodes was 26 (26 %) of 99 cases. Most often, differences were noted in cases of breast cancer with luminal A type – 13 cases (50 %). According to the results of a comparative PCR analysis of tissue samples from the primary tumor and metastatic regional lymph nodes, only the expression of the CD68, ERSR1, GRB7 and MMD11 receptors was statistically significant. Conclusion. The results indicate the need for an integrated approach and additional methods for the diagnosis of breast cancer, which will undoubtedly improve the quality of planning and the effectiveness of systemic treatment in patients with breast cancer.

Key words: breast cancer, immunohistochemical study, reverse transcription PCR, gene expression, molecular subtypes.

Correspondence author: Vardanyan S.G., e-mail: Bimmer007@list.ru

Citation: Bozhenko V.K., Trotsenko I.D., Kudinova E.A., Vardanyan S.G., Zakharenko M.V., Solodkiy V.A., Makarova M.V. Molecular-genetic characteristics of primary tumor and metastatic lymphatic nodes in breast cancer. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (5): 68–75. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190508.

Определение прогноза и тактики системного лечения (химиотерапия, гормональная терапия и таргетная терапия) у больных как операбельным, так и метастатическим раком молочной железы (РМЖ) во многом определяются пятью молекулярными подтипами, к которым относятся люминальный тип A, люминальные Her2-позитивный и Her2-негативный типы B, а также Her2-позитивный и трижды негативный подтип опухоли [2, 6]. Главными критериями для отнесения к тому или иному подтипу являются экспрессия стероидных гормонов (эстрогена и прогестерона) (РЭ и РП), статус рецептора эпидермального фактора роста человека Her2/neu, а также маркер клеточной пролиферации Кі-67 [5]. Общая частота Her2/neu-экспрессирующих опухолей составляет 20–22 % (в диапазоне 9–74 %), частота гормонпозитивного рака -50-70 % [4, 18].

Как правило, назначение системного лечения основано в большей степени на оценке первичной опухоли, однако многие клинические рекомендации предлагают исследование также метастатических очагов с оценкой их рецепторного статуса (РЭ, РП, Her2/neu) [9, 10]. Это обусловлено тем, что по данным многочисленных исследований несоответствие статуса первичной опухоли и вторичных узлов может достигать высоких показателей: 3–54 % для РЭ, 5–78 % для РП и 0–34 % для Her2/neu [11, 17].

Традиционно для определения рецепторного статуса и маркера клеточной пролиферации используется иммуногистохимическое (ИГХ) исследование, для Her2/neu в сомнительных случаях (категория 2+) дополнительно выполняется флуоресцентная гибридизация in situ (FISH-анализ) [13–15]. Основными недостатками данных методик являются вероятность получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов, возможность субъективного фактора, проявляющегося в нарушении методологии приготовления препаратов и интерпретации полученных результатов, а также невозможности проведения ряда исследований во многих лабораториях на территории Российской Федерации. Однако к наиболее важному недостатку технологии ИГХтипирования относится неточность полученных результатов [12]. Так, например, результатами M. Cianfrocca et al. [7] продемонстрировано, что только 73 % злокачественных опухолей молочной железы с наличием экспрессии рецептора эстрогена относятся к люминальным А и В подтипам, что, несомненно, диктует необходимость разработки и внедрения дополнительных методов диагностики, в частности анализа экспрессии различных генов [7, 8]. В настоящее время на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России разработана отечественная мультигенная модель, определяемая методом ПЦР, с включением генов, отвечающих за основные механизмы жизнедеятельности опухолевой клетки: клеточная пролиферация, апоптоз, клеточная дифференцировка и межклеточное взаимодействие [1, 3].

Целью настоящего исследования является сопоставление молекулярных характеристик первичного опухолевого узла и метастатических аксиллярных лимфатических узлов у больных раком молочной железы по результатам ИГХисследования, а также анализ экспрессии 24 генов в вовлеченных в процесс лимфатических узлах с помощью метода ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР).

МАТЕРИАЛ И МЕТОЛЫ

В исследование включено 199 больных РМЖ (Т1-3N0-3M0), получавших лечение на базе хирургического отделения ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России с 2013 по 2017 г. Всем пациентам проводилось морфологическое и ИГХ-исследование операционного материала (основного опухолевого узла и аксиллярных лимфатических узлов) по стандартной методике с определением гистологического типа опухоли, степени ее злокачественности, рецепторного статуса (экспрессия РЭ, РП и Her2/neu), а также маркера клеточной пролиферации Ki-67.

Диагноз РМЖ устанавливался согласно «Гистологической классификации опухолей мо-

лочной железы» (ВОЗ, 2012). Оценка степени злокачественности опухоли выполнялась в соответствии с критериями Elston-Ellis. При проведении ИГХ-исследования применялись антитела PA0151, клон 6F11, «Leica Microsystems», Германия (для определения экспрессии РЭ), PA0312, клон 16, «Leica Microsystems» (для определения экспрессии РП), A0485, «Dako», Дания (для определения экспрессии Her2/neu) и PA0118, клон MM1, «Leica Microsystems» (для определения экспрессии маркера клеточной пролиферации Кі-67).

Пролиферативная активность определялась в ядрах опухолевых клеток, экспрессирующих Кі-67. Экспрессия рецепторов к половым гормонам оценивалась полуколичественным способом по шкале Оллреда, подсчету подвергалась только ядерная реакция. Положительной считалась экспрессия РЭ и ПР при суммарном количестве баллов более 3. Оценка экспрессии Her2/ пеи выполнялась согласно рекомендациям [16] с учетом только инвазивного компонента опухоли. В сомнительных случаях (категории Her2 2+) проводился FISH-анализ (флуоресцентная гибридизация in situ) по стандартной методике. По результатам иммуногистохимического анализа больных распределяли на молекулярно-биологические подтипы согласно рекомендациям RUSSCO от 2018 г. (табл. 1).

Молекулярно-генетическое исследование с использованием метода ОТ-ПЦР проводилось в научно-исследовательском отделе молекулярной

Таблица 1. Молекулярно-биологические подтипы РМЖ

Table 1. Mol	lecular-biolo	ogical subi	types of	breast	cancer

Молекулярно-биологический подтип	Клинико-патологическое (суррогатное) определение подтипа
Люминальный А	Наличие всех факторов: РЭ положительный РП высокий (> 20 %) Нег2/пеи отрицательный Кі-67 низкий (< 20%)
Люминальный В (Her2-отрицательный)	РЭ положительный Her2/neu отрицательный и наличие одного из следующих факторов: РП низкий (< 20 %) Ki-67 высокий (> 30 %)
Люминальный В (Her2 положительный)	РЭ положительный Her2/neu положительный РП любые Ki-67 любой
Her2-позитивный (не люминальный)	Her2/neu положительный РЭ и РП отрицательные
Базальноподобный рак	РЭ, РП, Her2/neu отрицательные (тройной негативный протоковый)

биологии и экспериментальной терапии опухолей ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. Свежеполученный операционный материал основного опухолевого узла и удаленной аксиллярной клетчатки изучался в несколько этапов: выделение мРНК из полученной ткани, реакция ОТ-ПЦР и непосредственно проведение ПЦР в реальном времени. На этапе выделения РНК использовались коммерческие наборы RNeasy производства «Oiagen» (США). Исследуемый материал обрабатывался в соответствии с протоколом компании-производителя. Объем конечного раствора составлял 60 мкл со средней концентрацией РНК в нем 35-40 мкг/мл. После получения РНК немедленно проводился этап обратной транскрипции, для чего использовали реактивы НПФ «ДНК-Технология». Реакцию амплификации генов ставили в разных пробирках в двух повторах. Амплификацию осуществляли в режиме «реального времени» в объеме 35 мкл по следующей программе: 1 цикл – 80 °C 30 с, 94 °C 1 мин; 50 циклов – 94 °C 10 c, 64 °C 20 c, использовали приборы «ДТ-322» и «ДТ-964» производства НПФ «ДНК-Технология». Уровень флуоресценции измеряли на каждом цикле при температуре 64 °C.

Исследуемая панель включала 24 гена (21 функциональный и 3 контрольных), которые были разделены в различные функциональные группы, позволяющие оценить основные биологические характеристики опухолевых клеток: контроль пролиферации (КІ67, ССND1, МҮС, Р16^{Ink+A}, РТЕN, МҮВL2, STK15, ССNВ1), контроль апоптоза (ВІRC5, TERT, BCL2, BAG1, NDRG1), клеточная дифференцировка/рецепторы (ESR1, PGR, HER2, GRB7, MGB1), клеточная адгезия (ММР11, СТSL2), маркер активированных макрофагов (СD68) и контрольные гены (В2М, GUSB, HPRT1).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием па-

раметрического и непараметрического анализа, а также кластерного и дискриминантного анализа. Различие считалось достоверным в тех случаях, когда вероятность различия составляла более 95 % (при p < 0.05).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам морфологического исследования операционного материала у 100 (51 %) больных не выявлено метастатического поражения аксиллярных лимфатических узлов (N0), у 39 (19 %) больных отмечалось вовлечение в процесс от 1 до 3 лимфатических узлов (N1), у 40 (20 %) – 4—9 лимфатических узлов (N2), у 20 (10 %) – 10 лимфатических узлов и более (N3). Следующим этапом являлось изучение распределения больных РМЖ в зависимости от молекулярного подтипа опухоли и состояния регионарных лимфатических узлов, которое показало преобладание пациентов с люминальным типом А и трижды негативным раком (26 и 24 соответственно) без метастатического поражения (табл. 2).

Результаты распределения больных РМЖ с метастатическим поражением лимфатических узлов в зависимости от молекулярного подтипа опухоли по данным ИГХ-исследования представлены в табл. 3. Наибольшее количество случаев отмечалось при люминальном А и люминальном В Нег2-негативном типах (33 и 29 % соответственно), меньшее – при люминальном В Нег2-позитивном типе (9 %), что, вероятно, обусловлено небольшим количеством пациентов в данной группе. Частота различий молекулярных фенотипов основного опухолевого и пораженных аксиллярных лимфатических узлов составила 26 (26 %) из 99 случаев (табл. 4). Наиболее часто различия отмечались в случаях РМЖ с люминальным типом A - 13 случаев (50 %).

Параллельно был выполнен сравнительный ПЦР-анализ опухолевой ткани основного опу-

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от молекулярного подтипа РМЖ и состояния регионарных лимфатических узлов, п

Table 2. Distribution of patients depending on the molecular subtype of breast cancer and the state of regional lymph nodes in patients, n

Молекулярный подтип	N0	N1	N2	N3
Люминальный тип А	26	16	14	3
Люминальный В (HER2-негативный)	23	14	10	5
Люминальный В (HER2-позитивный)	11	1	4	3
Трижды негативный рак	24	5	8	4
HER2-позитивный рак	16	3	4	5
Bcero	100	39	40	20

Таблица 3. Молекулярные фенотипы опухоли в метастатических лимфатических узлах по результатам ИГХ-исследования у больных РМЖ

Table 3. Tumor molecular phenotypes in metastatic lymph nodes according to the results of an immunohistochemical study in patients with breast cancer

Moreoverski zavenik DMW	Количест	Количество случаев		
Молекулярный подтип РМЖ	n	%		
Люминальный тип А	33	33		
Люминальный В (HER2-негативный)	29	29		
Люминальный В (HER2-позитивный)	8	9		
Трижды негативный рак	17	17		
HER2-позитивный рак	12	12		
Bcero	99	100		

холевого узла и пораженных регионарных лимфатических узлов, по результатам которого статистически значимой являлась лишь экспрессия рецепторов CD68, ERSR1, GRB7 и MMD11. Стоит отметить, что степень достоверности экспрессии генов *CTSL2*, *MYC* и *PTEN* составляла менее 0,1 (табл. 5).

Выбор адекватной системной терапии у больных РМЖ является залогом успешного лечения, проявляющегося увеличением показателей общей и безрецидивной выживаемости. К сожалению, существующая в настоящее время тенденция анализа только первичного опухолевого узла не оправдывает себя в отношении адекватности планирования предстоящей терапии. В связи с этим все большее внимание в мировом сообществе направлено на необходимость совокупного анализа молекулярных характеристик как основной опухоли, так и метастатических очагов.

Наиболее существенным результатом, полученным в данной работе, явилась достаточно

высокая частота расхождения результатов молекулярного типирования основного опухолевого узла и метастатических регионарных лимфатических узлов с наибольшим количеством различий при люминальном типе А РМЖ, имеющем изначально благоприятные характеристики и не требующем в большинстве случаев дополнительных методов системного воздействия помимо гормональной терапии. Тем не менее экспрессия таких важных для молекулярного типирования и прогноза заболевания генов, как KI67, TERT, HER2 и EGFR, в исследуемых фрагментах ткани первичной опухоли и пораженных лимфатических узлах не различалась, что также могло быть обусловлено отсутствием использования методов микродиссекции в подготовке препаратов. Однако полученные результаты еще раз подтверждают несовершенство распределения РМЖ только на основании данных ИГХ-исследования и диктуют необходимость применения дополнительных метолов лиагностики.

Таблица 4. Частота различий молекулярных фенотипов основного опухолевого узла и пораженных лимфатичеких узлов, определяемых методом ИГХ, у больных РМЖ

Table 4. The frequency of differences in molecular phenotypes of the main tumor node and the affected lymph nodes determined by the immunohistochemistry in patients with breast cancer

Молекулярный фенотип основного	Молекулярный фенотип пораженного	Количество случаев		
опухолевого узла	лимфатического узла	n	%	
Люминальный тип А	Люминальный В (HER2-негативный)	13	50	
Люминальный В (HER2-негативный)	HER2-позитивный рак	1	4	
Люминальный В (HER2-позитивный)	HER2-позитивный рак	5	19	
Люминальный В (HER2-негативный)	Люминальный тип А	2	8	
Люминальный В (HER2-негативный)	Трижды негативный рак	1	4	
Люминальный В (HER2-негативный)	Люминальный В (HER2-позитивный)	3	11	
Трижды негативный рак	HER2-позитивный рак	1	4	
Bcero		26	100	

Таблица 5. Различия экспрессии генов в основном опухолевом узле и в вовлеченных в процесс лимфатических узлах, определяемые методом ПЦР

Table 5. Differences in gene expression in the main tumor node and in the lymph nodes involved in the process, determined by PCR

Исследуемый ген	Среднее для основного узла	Среднее для метастатических лимфоузлов	t	df	р
MGB1	10,44180	9,766959	1,24500	177	0,214777
CTSL2	4,09574	3,811061	1,80258	160	0,073336
BCL2	3,84380	3,970246	-0,52088	155	0,603196
MYC	2,38250	2,736151	-1,88847	178	0,060590
BIRC5	4,13198	3,873670	1,52382	135	0,129893
CCND1	3,31517	2,960652	1,90265	174	0,058737
NDRG1	7,06492	7,345321	-0,55372	44	0,582576
CD68	2,23368	1,996278	2,25480	170	0,025422
Ki67	5,15696	5,063365	0,75658	162	0,450402
TERT	3,25552	3,523484	-0,97631	97	0,331339
Her2	5,00776	4,697732	1,26136	173	0,208878
PTEN	7,16137	6,966982	1,69457	176	0,091925
BAG1	1,29942	1,541871	-1,57816	171	0,116376
PGR	7,91516	7,826877	0,25199	142	0,801414
CCNB1	2,58890	2,618551	-0,20496	178	0,837838
ESR1	5,72607	4,841954	2,45445	178	0,015072
GRB7	8,26556	7,654381	2,23626	177	0,026584
MMP11	7,03865	5,743306	4,80315	175	0,000003
STK15	2,88180	3,053792	-1,09292	158	0,276094
MYBL2	1,94928	1,971683	-0,28374	178	0,776939
p16INK4a	3,51090	3,753791	-1,50840	170	0,133308
EGFR	3,84610	3,631529	1,04605	112	0,297791
MGB1	10,44180	9,766959	1,24500	177	0,214777
CTSL2	4,09574	3,811061	1,80258	160	0,073336
BCL2	3,84380	3,970246	-0,52088	155	0,603196
MYC	2,38250	2,736151	-1,88847	178	0,060590
BIRC5	4,13198	3,873670	1,52382	135	0,129893

Примечание. Выделением отмечены гены с достоверными показателями отличия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выполненные исследования продемонстрировали достаточно высокую частоту расхождения в данных ИГХ-анализа опухолевой ткани первичной опухоли и пораженных лимфатических узлов (26 %). В то же время проведение дополнительного анализа с использованием ОТ-ПЦР исследования не выявило существенных изменений экспрессии таких значимых генов, как *PGR*, *HER2* и *KI67*. Все это свидетельствует о необходимости комплексного подхода и проведения дополнительных методов диагностики РМЖ, что, несомненно, повысит качество планирования и эффективность системного лечения у больных раком молочной железы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боженко В.К., Харченко Н.В., Запиров Г.М., Кудинова Е.А., Троценко И.Д., Солодкий В.А. Анализ экспрессии генов пролиферации и апоптоза в зависимости от статуса рецепторов стероидных гормонов при раке молочной железы. Вестн. Рос. науч. центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2012; 12 (4): 24.

Bozhenko V.K., Kharchenko N.V., Zapirov G.M., Kudinova Ye.A., Trotsenko I.D., Solodkiy V.A. Analysis of the expression of proliferation and apoptosis genes depending on the status of steroid hormone receptors in breast cancer. Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii = Bulletin of

the Russian Scientific Center of Roentgenology. 2012; 12 (4): 24. [In Russian].

2. Дергунова Ю.А., Кометова В.В., Боженко В.К., Варданян С.Г., Кулинич Т.М., Родионов В.В., Кудинова Е.А. Сравнение иммуногистохимического и ПЦР метода определения уровня экспрессии Кі-67 в ткани рака молочной железы. Вести. Рос. науч. центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2018; 18 (3): 52–68.

Dergunova Yu.A., Kometova V.V., Bozhenko V.K., Vardanyan S.G., Kulinich T.M., Rodionov V.V., Kudinova E.A. Comparison of immunohistochemical and PCRmethod for determination of Ki-67 expression level in breast cancer tissue. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii = Bulletin of the Russian Scientific Center of Roentgenology.* 2018; 18 (3): 52–6. [In Russian].

3. Брагина О.Д., Слонимская Е.М., Завьялова М.В., Телегина Н.С., Перельмутер В.М., Тарабановская Н.А., Дорошенко А.В. Предсказательное значение ряда молекулярных параметров у больных базальноподобным трипл-негативным раком молочной железы. Сиб. онкол. журн. 2014; (3): 5–10.

Bragina O.D., Slonimskaya E.M., Zavyalova M.V., Telegina N.S., Perelmuter V.M., Tarabanovskaya N.A., Doroshenko A.V. The predictive value of a number of molecular parameters in patients with basal-like triplenegative breast cancer. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology.* 2014; (3): 5–10. [In Russian].

4. Стенина М.Б., Фролова М.А., Купчан Д.З., Тюляндин С.А. Изменения в нео- и адъювантном лечении рака молочной железы за последние 5 лет. *Практ. онкология*. 2017; 18 (3): 256–264.

Stenina M.B., Frolova M.A., Kupchan D.Z., Tyulyandin S.A. Changes in neo- and adjuvant treatment of breast cancer in last 5 years. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology*. 2017; 18 (3): 256–264. [In Russian]. doi: 10.31917/1803256.

5. Чернов В.И., Брагина О.Д., Синилкин И.Г., Тицкая А.А., Зельчан Р.В. Радиоиммунотерапия в лечении злокачественных образований. *Сиб. онкол.* журн. 2016; 15 (2): 101–106.

Chernov V.I., Bragina O.D., Sinilkin I.G., Titskaya A.A., Zelchan R.V. Radioimmunotherapy in the treatment of malignancies. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology.* 2016; 15 (2): 101–106. [In Russian].

6. Babyshkina N., Malinovskaya E., Patalyak S., Bragina O., Tarabanovskaya N., Doroshenko A., Slonimskaya E., Perelmuter V., Cherdyntseva N. Neoadjuvant chemotherapy for different molecular breast cancer subtypes: a retrospective study in Russian population. *Med. Oncol.* 2014; 31 (9): 165. doi: 10.1007/s12032-014-0165-7.

- 7. Cianfrocca M., Gradishar W. New molecular classifications of breast cancer. *CA Cancer J. Clin.* 2009; 59 (5): 303–313. doi: 10.3322/caac.20029.
- 8. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., Gelber R.D., Piccart-Gebhart M., Thürlimann B., Senn H.J. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann. Oncol.* 2013; 24 (9): 2206–2223. doi: 10.1093/annonc/mdt303.
- 9. Raica M., Cîmpean A.M., Ceausu R.A., Fulga V., Nica C., Rudico L., Saptefrati L. Hormone receptors and *HER2* expression in primary breast carcinoma and corresponding lymph node metastasis: do we need both? *Anticancer Res.* 2014; 34 (3): 1435–40.
- 10. Schrijver W.A.M.E., Suijkerbuijk K.P.M., van Gils C.H., van der Wall E., Moelans C.B., van Diest P.J. Receptor conversion in distant breast cancer metastases: A systematic review and meta-analysis. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 2018; 110 (6): 568–580. doi: 10.1093/jnci/djx273.
- 11. Timmer M., Werner J.M., Röhn G., Ortmann M., Blau T., Cramer C., Stavrinou P., Krischek B., Mallman P., Goldbrunner R. Discordance and conversion rates of progesterone-, estrogen-, and HER2/neu-receptor status in primary breast cancer and brain metastasis mainly triggered by hormone therapy. *Anticancer Res.* 2017; 37 (9): 4859–4865. doi: 10.21873/anticanres.11894.
- 12. Untch M., Huober J., Jackisch C., Schneeweiss A., Brucker S.Y., Dall P., Denkert C., Fasching P.A., Fehm T., Gerber B., Janni W., Kühn T., Lüftner D., Möbus V., Müller V., Rody A., Sinn P., Thill M., Thomssen C., Harbeck N., Liedtke C. Initial treatment of patients with primary breast cancer: Evidence, controversies, consensus: spectrum of opinion of German specialists at the 15th international St. Gallen breast cancer conference (Vienna 2017). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2017; 77 (6): 633–644. doi: 10.1055/s-0043-111601.
- 13. Van Hellemond I.E.G., Geurts S.M.E., Tjan-Heijnen V.C.G. Current status of extended adjuvant endocrine therapy in early stage breast cancer. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2018; 19 (5): 26. doi: 10.1007/s11864-018-0541-1.
- 14. Van Poznak C., Somerfield M.R., Bast R.C., Cristofanilli M., Goetz M.P., Gonzalez-Angulo A.M., Hicks D.G., Hill E.G., Liu M.C., Lucas W., Mayer I.A., Mennel R.G., Symmans W.F., Hayes D.F., Harris L.N. Use of biomarkers to guide decisions on systemic therapy for women with metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (24): 2695–2704. doi: 10.1200/JCO.2015.61.1459.
- 15. Vorobyeva A., Bragina O., Altai M., Mitran B., Orlova A., Shulga A., Proshkina G., Chernov V., Tolmachev V., Deyev S. Comparative evaluation of ra-

dioiodine and technetium-labeled DARPin 9_29 for radionuclide molecular imaging of HER2 expression in malignant tumors. *Contrast Media Mol. Imaging*. 2018; 2018: 6930425. doi: 10.1155/2018/6930425.

16. Wolff A.C., Hammond M.E., Hicks D.G., Dowsett M., McShane L.M., Allison K.H., Allred D.C., Bartlett J.M., Bilous M., Fitzgibbons P., Hanna W., Jenkins R.B., Mangu P.B., Paik S., Perez E.A., Press M.F., Spears P.A., Vance G.H., Viale G., Hayes D.F. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2014; 138 (2): 241–256. doi: 10.5858/arpa.2013-0953-SA.

17. Yeung C., Hilton J., Clemons M., Mazzarello S., Hutton B., Haggar F., Addison C.L., Kuchuk I., Zhu X., Gelmon K., Arnaout A. Estrogen, progesterone, and HER2/neu receptor discordance between primary and metastatic breast tumours – a review. *Cancer Metastasis Rev.* 2016; 35 (3): 427–437. doi: 10.1007/s10555-016-9631-3.

18. Zavyalova M., Vtorushin S., Krakhmal N., Savelieva O., Tashireva L., Kaigorodova E., Perelmuter V., Telegina N., Denisov E., Bragina O., Slonimskaya E., Choynzonov E. Clinicopathological features of nonspecific invasive breast cancer according to its molecular subtypes. *Experim. Oncol.* 2016; 38 (2): 122–127. doi: 10.31768/2312-8852.

Сведения об авторах:

Боженко В.К., д.м.н., проф., e-mail: vbojenko@mail.ru **Троценко И.Д.**, д.м.н., e-mail: trotsenkoivan@mail.ru **Кудинова Е.А.**, д.м.н., e-mail: dockudinova@mail.ru

Варданян С.Г., e-mail: Bimmer007@list.ru, сот.: 8-916-302-31-31.

Захаренко M.B., e-mail: zak-margarita@mail.ru

Солодкий В.А., д.м.н., проф., академик РАН, e-mail: mailbox@rncrr.rssi.ru

Макарова М.В.

Informations about authors:

Bozhenko V.K., doctor of medical sciences, professor, e-mail: vbojenko@mail.ru

Trotsenko I.D., doctor of medical sciences, e-mail: trotsenkoivan@mail.ru

Kudinova E.A., doctor of medical sciences, e -mail: dockudinova@mail.ru

Vardanyan S.G., e-mail: Bimmer007@list.ru Zakharenko M.V., e-mail: zak-margarita@mail.ru

Solodkiy V.A., doctor of medical sciences, professor, academician of RAS, e-mail: mailbox@rncrr.rssi.ru

Makarova M.V.

СТРУКТУРНЫЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ В АКСИЛЛЯРНЫХ И БРЫЖЕЕЧНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ И ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

DOI: 10.15372/SSMJ20190509

Олег Васильевич КАЗАКОВ, Алексей Васильевич КАБАКОВ, Александр Федорович ПОВЕЩЕНКО, Татьяна Владимировна РАЙТЕР, Дмитрий Николаевич СТРУНКИН, Александр Петрович ЛЫКОВ, Владимир Иосифович КОНЕНКОВ

НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН 630060, г. Новосибирск, ул Тимакова, 2

Цель исследования – изучение структурных преобразований в аксиллярных и брыжеечных лимфатических узлах при раке молочной железы (РМЖ), индуцированном интрамаммарным введением N-метил-N-нитрозомочевины, химиотерапии по схеме ЦМФ (циклофосфан + метотрексат + 5-фторурацил) и оперативном удалении опухоли молочной железы. При химиотерапии РМЖ по сравнению с группой с РМЖ без лечения выявлено уменьшение количества опухолевых клеток в аксиллярных лимфатических узлах в сравнении с брыжеечными лимфатическими узлами. В аксиллярных лимфатических узлах в сравнении с РМЖ без лечения сохраняется уменьшение площади паракортикальной зоны, площади вторичных лимфоидных узелков. В брыжеечных лимфатических узлах сохраняется уменьшение площади паракортикальной зоны, уменьшается площадь лимфоидных узелков с герминативными центрами, количество посткапиллярных венул с высоким эндотелием, количество макрофагов в структурных зонах. В аксиллярных лимфатических узлах после оперативного лечения РМЖ и химиотерапии в сравнении с лечением РМЖ только цитостатиками сохраняется уменьшение площади паракортикальной зоны (при увеличении в ней количества малых лимфоцитов) и мозговых тяжей, возрастает площадь лимфоидных узелков с герминативными центрами и без них. В брыжеечных лимфатических узлах снижена дренажная функция, увеличивается площадь паракортикальной зоны, уменьшаются площади лимфоидных узелков с герминативными центрами и мозговых тяжей (в них повышена пролиферативная активность клеток), выявлена макрофагальная реакция в корковом веществе. Заключение. Степень выраженности структурных преобразований в цитоархитектонике аксиллярных и брыжеечных лимфатических узлов зависит от метода лечения.

Ключевые слова: молочная железа, лимфатические узлы, опухоль, оперативное лечение, профилактическое лечение.

Автор для переписки: Казаков О.В., e-mail: kazakoff oleg@mail.ru

Для цитирования: Казаков О.В., Кабаков А.В., Повещенко А.Ф., Райтер Т.В., Стрункин Д.Н., Лыков А.П., Коненков В.И. Структурные преобразования в аксиллярных и брыжеечных лимфатических узлах при химиотерапии, оперативном лечении и химиотерапии экспериментального рака молочной железы. Сибирский научный медицинский журнал. 2019; 39 (5): 76–83. doi: 10.15372/SSMJ20190509.

STRUCTURAL TRANSFORMATIONS IN AXILLARY AND MESENTERIC LYMPH NODES IN CHEMOTHERAPY AND SURGICAL TREATMENT OF EXPERIMENTAL MAMMARY TUMOR

Oleg Vasilievich KAZAKOV, Alexey Vasilievich KABAKOV, Alexandr Fedorovich POVESHCHENKO, Tatyana Vladimirovna RAYTER, Dmitriy Nikolaevich STRUNKIN, Alexandr Petrovich LYKOV, Vladimir Iosifovich KONENKOV

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS 630060, Novosibirsk, Timakov str., 2 Was conducted histological study axillary and mesenteric lymph nodes in breast cancer induced by intramammary administration of N-methyl-N-nitrosourea, chemotherapy according to the CMF scheme (cyclophosphamide, methotrexate. 5-fluorouracil), operative removal of breast tumors (6.5 months from the beginning of the experiment). The results of the study. At chemotherapy of breast cancer, compared with the group with breast cancer without treatment, there was a decrease in the number of tumor cells in the axillary lymph nodes in comparison with mesenteric lymph nodes. The decrease in the area of the paracortical zone and the area of secondary lymphoid nodes remain in the axillary lymph nodes, in comparison with breast cancer without treatment. The reduction of the paracortical zone square remains in mesenteric lymph nodes. The area of lymphoid nodules with germinative centers decreases. The number of postcapillary venules with high endothelium and the number of macrophages in structural zones grow down. In the axillary lymph nodes after surgical treatment of breast cancer and chemotherapy in comparison with the treatment of breast cancer only with cytostatics, there is decrease in the area of the paracortical zone (with an increase in the number of small lymphocytes) and medullare cords. The area of lymphoid nodules with germinative and without germinative centers increases. In mesenteric lymph nodes, drainage function is reduced, increased the area of the paracortical zone, reduced the areas of lymphoid nodules with germinative centers and medullare cords (increased proliferative activity of cells), macrophage reaction in the cortical substance was revealed. Conclusion. The severity of structural transformations in cytoarchitectonics of the axillary and mesenteric lymph nodes depends on the treatment method.

Key words: mammary gland, lymph nodes, tumor, surgical treatment, preventive treatment.

Correspondence author: Kazakov O.V., e-mail: kazakoff oleg@mail.ru

Citation: Kazakov O.V., Kabakov A.V., Poveshchenko A.F., Rayter T.V., Strunkin D.N., Lykov A.P., Konenkov V.I. Structural transformations in axillary and mesenteric lymph nodes in chemotherapy and surgical treatment of experimental mammary tumor. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (5): 76–83. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190509.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции по показателям заболеваемости и смертности женского населения онкологической патологией. Одним из звеньев генерализации злокачественного опухолевого процесса является метастазирование опухолевых клеток в лимфатические узлы. Изучение регионарных и отдаленных лимфатических узлов при химически индуцированном РМЖ, который имеет много общего с РМЖ у человека [9, 10, 17], при оперативном лечении и лечении химиопрепаратами позволит выявить характерные изменения их структурной организации. Это может иметь большое прогностическое значение для понимания прогрессирования новообразования, что имеет большое прогностическое значение в комплексном подходе к методам лечения и оценке действия известных и новых противоопухолевых цитостатических препаратов.

Целью исследования являлось изучение структурных преобразований в аксиллярных и брыжеечных лимфатических узлах при химиотерапии и оперативном лечении экспериментальной опухоли молочной железы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовали 80 половозрелых (возраст 3 месяца на начало эксперимента) крыс-самок Wistar массой 250–300 г (ФГБНУ «Институт цитологии и генетики СО РАН», г. Новосибирск).

Все эксперименты выполнены в соответствии с «Правилами работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными приказом Минздрава России № 577 от 12.08.77, с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского сообщества (86/609/ ЕС). Экспериментальную модель злокачественной опухоли молочной железы создавали путем введения N-метил-N-нитрозомочевины («Sigma-Aldrich», США) 5 раз с интервалом в 7 суток подкожно в область 2-й молочной железы справа [1].

Животных разделили на четыре группы по 20 крыс в каждой: 1) интактные; 2) РМЖ без лечения; 3) РМЖ + курс химиотерапии (ХТ); 4) оперативное лечение РМЖ + курс XT. Всех животных из эксперимента выводили в возрасте 9,5 мес. под наркозом (нембутал, «Sigma-Aldrich», 40 мг/кг внутрибрюшинно). Курс XT, который начинали выполнять через 6 мес. от начала введения N-метил-N-нитрозомочевины, включал 15 мг/кг 5-фторурацила и 2,5 мг/кг метотрексата («Ebewe Pharma», Австрия; внутрибрющинно на 1-е и 8-е сутки курса XT), 3 мг/кг циклофосфана («Биохимия»; внутрибрюшинно ежедневно однократно в течение 14 сут). На основании результатов гистологического и иммуногистохимического исследования через 6 мес. верифицирован аналог люминального В типа РМЖ человека [2].

Через 6,5 мес. от начала введения N-метил-N-нитрозомочевины для гистологического исследования брали аксиллярные (каудальный из четырех узлов) и брыжеечные лимфатические узлы, которые фиксировали в растворе Теллесницкого. Материал заливали в парафин, на ротационном микротоме изготавливали продольные срединные срезы толщиной 5 и 7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином по Майеру и азуром II и эозином по Нохту – Максимову. С помощью окулярной тестовой системы при увеличении в 16, 32, 200 и 1000 раз методом точного счета производили морфометрию срезов и подсчет клеточных элементов в структурных компонентах аксиллярных и брыжеечных лимфатических узлов. В лимфатических узлах выполняли морфометрию капсулы, краевого и мозговых синусов, лимфоидных узелков, паракортикальной зоны, мозговых тяжей, рассчитывали отношение площади коркового и мозгового вещества (индекс к/м), площадь В-зависимой зоны. В структурных компонентах лимфатических узлов подсчитывали абсолютное количество клеток на стандартной площади 2025 мкм². Выделение структурных компонентов и клеточных элементов в лимфатических узлах проводили согласно Международной гистологической терминологии.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при p < 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В аксиллярных лимфатических узлах группы с РМЖ без лечения выявлены метастазы опухоли в краевом и мозговых синусах, паракортикальной зоне. Уменьшены площади паракортикальной зоны на 31 %, вторичных – на 20 % и первичных лимфоидных узелков – на 34 % (табл. 1), выявлено уменьшение количества иммунобластов в герминативных центрах лимфоидных узелков и зрелых плазматических клеток в мозговых тяжах (табл. 2). В брыжеечных лимфатических узлах группы с РМЖ без лечения наблюдались синусный гистиоцитоз и макрофагальная реакция, увеличение общей площади срезов лимфатических узлов на 26 %, а также площади мозговых (на 24 %) и краевого (на 38 %) синусов, уменьшение площади паракортикальной зоны на 27 %, в которой снижено на 21 % абсолютное количество малых лимфоцитов (интактные животные -81.0 ± 1.5 ; животные с РМЖ без лечения $-64,1 \pm 1,5$). Выявлено увеличение площади вторичных лимфоидных узелков (на 31 %), в герминативных центрах которых повышено

количество иммунобластов (на 29 %), митотически делящихся клеток (на 71 %), а в мозговых тяжах — незрелых плазматических клеток) (см. табл. 1 и 2).

После ХТ уменьшилось количество опухолевых клеток в аксиллярных (в паракортикальной зоне и мозговых синусах более чем на 80 %) и в брыжеечных лимфатических узлах (в мозговых синусах на 34 %). После ХТ в аксиллярных лимфатических узлах сохраняется, как и в группе с РМЖ без лечения, уменьшение площади паракортикальной зоны, в которой снижено на 32 % абсолютное количество малых лимфоцитов (группа РМЖ без лечения -86.7 ± 3.8 ; группа терапии РМЖ цитостатиками $-59.3~0\pm2.9$), сохраняется уменьшение площади вторичных лимфоидных узелков, в герминативных центрах которых снижено количество иммунобластов (на 25 %) и митотически делящихся клеток (на 32 %) (см. табл. 1, 2). В брыжеечных лимфатических узлах, в сравнении с РМЖ без лечения, уменьшена общая площадь срезов лимфатических узлов (на 56 %). краевой синус сужен, сохраняется снижение размеров паракортикальной зоны (см. табл. 1), уменьшена площадь лимфоидных узелков с герминативными центрами (на 43 %), в которых снижено количество иммунобластов, средних лимфоцитов и митотически делящихся клеток, а в структурных зонах - количество посткапиллярных венул с высоким эндотелием и макрофагов (см. табл. 2).

В мозговых синусах аксиллярных лимфатических узлов после оперативного лечения РМЖ и ХТ, в сравнении только с ХТ РМЖ, выявлены статистически не значимые отличия количества опухолевых клеток. В лимфатических узлах сохраняется уменьшение площади паракортикальной зоны, но при этом в ней увеличено на 39 % абсолютное количество малых лимфоцитов (группа терапии РМЖ цитостатиками -59.3 ± 2.9 ; группа резекции РМЖ и $XT - 82.4 \pm 2.2$). Увеличена площадь первичных (в 2,2 раза) и вторичных (на 24 %) лимфоидных узелков, в герминативных центрах которых повышено количество средних лимфоцитов и митотически делящихся клеток (см. табл. 1). В мозговых тяжах увеличено количество незрелых плазматических клеток (на 36%), а в мозговых синусах – зрелых плазматических клеток (на 22 %) (см. табл. 2). После оперативного лечения РМЖ и XT в брыжеечных лимфатических узлах, по сравнению только с ХТ РМЖ, сохраняется увеличение площади мозговых синусов, уменьшается общая площадь срезов лимфатических узлов, краевой синус сужен, увеличена площадь паракортикальной зоны, уменьшена площадь лимфоидных узелков с герминативными

Таблица 1. Относительное содержание структурных компонентов аксиллярных и брыжеечных лимфатических узлов при РМЖ, XT и оперативном лечении РМЖ (%)

Table 1. Relative content of structural components of axillary and mesenteric lymph nodes in mammary tumor, chemotherapy and surgical treatment of mammary tumor (%)

Структурно-					РМЖ +
функциональная зона	ЛУ	Контроль	РМЖ	РМЖ + ХТ	+ резекция + ХТ
Вторичные лимфоидные	аксил	$3,62 \pm 0,12$	$2,91 \pm 0,16^{1}$	$2,62 \pm 0,12^{1}$	$3,26 \pm 0,16^3$
узелки:	брыж	$2,72 \pm 0,08$	$3,56 \pm 0,08^{1}$	$2,04 \pm 0,08^{1,2}$	$1,12 \pm 0,05^{1,2,3}$
герминативный центр	аксил	$1,24 \pm 0,09$	0.87 ± 0.09^{1}	0.97 ± 0.07^{1}	$1,28 \pm 0,08^{2,3}$
	брыж	0.87 ± 0.05	$1,66 \pm 0,04^{1}$	$0,78 \pm 0,05^{1,2}$	$0,36 \pm 0,03^{1,2,3}$
мантийная зона	аксил	$2,38 \pm 0,09$	$2,04 \pm 0,11$	$1,65 \pm 0,08^{1,2}$	$1,98 \pm 0,09$
	брыж	$1,84 \pm 0,08$	$1,91 \pm 0,06$	$1,26 \pm 0,07^{1,2}$	$0,76 \pm 0,04^{1,2,3}$
Первичные лимфоидные	аксил	$2,27 \pm 0,12$	$1,49 \pm 0,12^{1}$	$0,91 \pm 0,07^{1,2}$	$2,04 \pm 0,1^{2,3}$
узелки	брыж	$1,82 \pm 0,1$	$1,39 \pm 0,07^{1}$	$1,68 \pm 0,07^2$	$1,26 \pm 0,05^{1,3}$
Межузелковая зона	аксил	$2,18 \pm 0,11$	$1,09 \pm 0,11^{1}$	$0,79 \pm 0,06^{1,2}$	$2,0\pm0,06^{2,3}$
	брыж	$1,68 \pm 0,1$	$1,89 \pm 0,05^{1}$	$1,88 \pm 0,09$	$0,75 \pm 0,04^{1,2,3}$
Паракортикальная зона	аксил	$25,83 \pm 0,7$	$17,97 \pm 0,63^{1}$	17.9 ± 0.64^{1}	$18,19 \pm 0,6^{1}$
	брыж	$30,25 \pm 0,7$	$22,27 \pm 0,67^{1}$	$21,24 \pm 0,47^{1}$	$25,78 \pm 0,8^{1,2,3}$
Мозговые тяжи	аксил	$35,6 \pm 0,7$	$39,78 \pm 0,8^{1}$	$43,92 \pm 1,1^{1,2}$	$41,9 \pm 1,14^{1}$
	брыж	$34,87 \pm 0,7$	$35,45 \pm 0,6$	$38,79 \pm 0,7^{1,2}$	$34,51 \pm 0,5^3$
Мозговые синусы	аксил	$26,89 \pm 0,6$	$31,7 \pm 0,85^{1}$	$30,6 \pm 0,9^{1}$	$28,4 \pm 0,8^2$
	брыж	$26,33 \pm 0,4$	$32,56 \pm 0,46^{1}$	$32,02 \pm 0,63^{1}$	$34,98 \pm 0,72^{1}$
Краевой синус	аксил	0.9 ± 0.09	$1,51 \pm 0,07^{1}$	$1,23 \pm 0,06^{1,2}$	$1,3 \pm 0,08^{1}$
	брыж	$0,92 \pm 0,05$	$1,26 \pm 0,06^{1}$	$0,92 \pm 0,07^2$	$0,67 \pm 0,05^{1,2,3}$
Капсула	аксил	$2,28 \pm 0,11$	$2,56 \pm 0,11$	$1,65 \pm 0,1^{1,2}$	$2,0\pm0,06^{2,3}$
	брыж	$1,31 \pm 0,06$	$1,32 \pm 0,05$	$1,25 \pm 0,06$	$0,89 \pm 0,05^{1,2,3}$
Трабекулы	аксил	$0,43 \pm 0,08$	$1,0 \pm 0,09^{1}$	$0,39 \pm 0,05^2$	$0,92 \pm 0,07^{1,3}$
	брыж	$0,11 \pm 0,03$	$0,29 \pm 0,04^{1}$	0.18 ± 0.06	0.04 ± 0.02^2
Корковое вещество	аксил	$33,9 \pm 0,7$	$23,46 \pm 0,75^{1}$	$22,21 \pm 1,3^{1}$	$25,5 \pm 1,0^{1}$
	брыж	$36,46 \pm 1,0$	$29,12 \pm 0,9^{1}$	$26,84 \pm 0,73^{1}$	$28,91 \pm 0,63^{1}$
Мозговое вещество	аксил	$62,5 \pm 0,94$	$71,48 \pm 1,3^{1}$	$74,52 \pm 1,7^{1}$	$70,33 \pm 1,64^{1}$
	брыж	$61,2 \pm 0,97$	$68,0 \pm 0,96^{1}$	$70,81 \pm 0,97^{1}$	$69,5 \pm 1,0^{1}$
В-зависимая зона	аксил	$41,49 \pm 1,0$	$44,18 \pm 1,6^{1}$	$47,45 \pm 1,0^{1}$	$47,21 \pm 1,26^{1}$
	брыж	$39,4 \pm 1,0$	$40,41 \pm 0,68$	$42,51 \pm 0,85$	$36,9 \pm 0,6^{2,3}$
Индекс к/м	аксил	$0,56 \pm 0,02$	$0,33 \pm 0,01$	0.3 ± 0.01^{1}	0.37 ± 0.01
	брыж	$0,6 \pm 0,01$	$0,43 \pm 0,01$	$0,38 \pm 0,01^{1,2}$	$0,42 \pm 0,01$

Примечание. Здесь и в табл. 2 «аксил» — аксиллярные лимфатические узлы (ЛУ), «брыж» — брыжеечные лимфатические узлы; обозначены статистически значимые (p < 0.05) отличия от величин соответствующих показателей: 1 — группы контроля, 2 — группы «РМЖ», 3 — группы «РМЖ + ХТ».

центрами, в которых повышено количество иммунобластов (в 2,2 раза) и митотически делящихся клеток (в 12 раз). Уменьшается, до значений интактной группы, площадь мозговых тяжей, в которых увеличено количество иммунобластов (на 56 %), сохраняется повышенное количество зрелых плазматических клеток в мозговых синусах, отмечается макрофагальная реакция в корковом веществе.

ОБСУЖДЕНИЕ

По мнению многих исследователей, опухолевый лимфангиогенез является важным патогенетическим звеном в развитии местного и регионарного лимфотоксикоза [5, 8, 11], что подтверждается увеличением содержания противовоспалительных цитокинов внутри опухоли и в лимфе грудного протока при РМЖ [7], по-

Таблица 2. Клеточный состав отдельных структурно-функциональных зон аксиллярных и брыжеечных лимфатических узлов при РМЖ, XT и оперативном лечении РМЖ (%)

Table 2. The cellular composition of individual structural and functional zones of axillary and mesenteric lymph nodes in mammary tumor, chemotherapy and surgical treatment of mammary tumor (%)

	T	, 13		J J	
Клеточный элемент	ЛУ	Контроль	ЖМЧ	РМЖ + ХТ	РМЖ + + резекция + XT
	Герминат	บลหมอ บอนทุกม สทเ	оричных лимфоидн	ных узелков	
Иммунобласты	аксил	$13,84 \pm 0,54$	10.18 ± 0.33^{1}	$7,64 \pm 0,52^{1,2}$	$5,57 \pm 0,18^{1,2,3}$
11	брыж	$10,68 \pm 0,5$	$13,77 \pm 0,9^{1}$	$6,53 \pm 0,35^{1,2}$	$14,64 \pm 1,0^{1,3}$
Средние лимфоциты	аксил	$18,21 \pm 0,53$	$17,93 \pm 0,72$	$15,64 \pm 0,57^{1,2}$	$18,06 \pm 0,42^3$
. I. a	брыж	$22,13 \pm 0,7$	$23,52 \pm 0,9$	$18,88 \pm 0,74^{1,2}$	$19.8 \pm 0.79^{1.2}$
Малые лимфоциты	аксил	$55,03 \pm 0,83$	$54,42 \pm 1,22$	$60,12 \pm 0,8^{1,2}$	59,8 ± 1,5
1 '	брыж	$52,81 \pm 1,12$	$43,67 \pm 1,3^{1}$	$61,98 \pm 0,95^{1,2}$	$47,44 \pm 1,1^{1,3}$
Макрофаги	аксил	$5,22 \pm 0,22$	$7,99 \pm 0,55^{1}$	$6,65 \pm 0,18^{1,2}$	$5,29 \pm 0,29^{2,3}$
1 1	брыж	4.8 ± 0.3	$8,38 \pm 0,48^{1}$	$3,31 \pm 0,22^{1,2}$	$5,52 \pm 0,34^{2,3}$
Ретикулярные клетки	аксил	$5,01 \pm 0,38$	$7,40 \pm 0,45^{1}$	$8,55 \pm 0,36^{1}$	$9,51 \pm 0,24^{1,2}$
3 1	брыж	$7,49 \pm 0,34$	$7,09 \pm 0,55$	$8,96 \pm 0,48$	$8,55 \pm 0,26$
Митотически	аксил	$2,69 \pm 0,23$	$2,07 \pm 0,29$	$1,4 \pm 0,16^{1,2}$	$1.81 \pm 0.09^{1.3}$
делящиеся клетки	брыж	$2,09 \pm 0,2$	$3,57 \pm 0,33^{1}$	$0.34 \pm 0.19^{1.2}$	$4,06 \pm 0,24^{1,2,3}$
			ые тяжи		
Средние лимфоциты	аксил	$11,37 \pm 0,46$	$9,5 \pm 0,42^{1}$	$11,01 \pm 0,31^2$	$8,7 \pm 0,26^{1,3}$
	брыж	$10,5 \pm 0,53$	$13,32 \pm 0,94^{1}$	$11,84 \pm 0,85$	$10,77 \pm 0,4^2$
Малые лимфоциты	аксил	$27,76 \pm 1,19$	$28,5 \pm 0,53$	$25,06 \pm 0,53^{1,2}$	$20,77 \pm 0,4^{1,2,3}$
1	брыж	$29,48 \pm 0,6$	$20,7 \pm 0,96^{1}$	$21,1 \pm 0,63^{1}$	$19,81 \pm 0,57^{1}$
Иммунобласты	аксил	$1,89 \pm 0,19$	$2,26 \pm 0,15$	$5,1\pm0,48^{1,2}$	$1,56 \pm 0,11^{2,3}$
•	брыж	$2,44 \pm 0,21$	$2,66 \pm 0,24$	$1,9 \pm 0,3$	$2,97 \pm 0,28^3$
Незрелые плазмоциты	аксил	$12,9 \pm 0,72$	$14,36 \pm 0,59$	$15,17 \pm 0,38^{1}$	$20,57 \pm 0,6^{1,2,3}$
_	брыж	$8,49 \pm 0,43$	$11,72 \pm 1,33^{1}$	$18,03 \pm 0,4^{1,2}$	$17,43 \pm 0,4^{1,2}$
Зрелые плазмоциты	аксил	$35,25 \pm 0,93$	$31,62 \pm 0,69^{1}$	$29,77 \pm 0,46^{1}$	$31,34 \pm 0,64^{1}$
•	брыж	$38,1 \pm 0,67$	$28,68 \pm 1,1^{1}$	$30,23 \pm 1,0^{1}$	$30,91 \pm 0,72^{1}$
Макрофаги	аксил	$4,43 \pm 0,36$	$5,0 \pm 0,23$	$4,73 \pm 0,25$	$5,43 \pm 0,2$
	брыж	$4,37 \pm 0,34$	$10,6 \pm 0,52^{1}$	$5,25 \pm 0,3^2$	$5,71 \pm 0,21^{1,2}$
Ретикулярные клетки	аксил	$5,89 \pm 0,33$	$7,52 \pm 0,24^{1}$	$8,45 \pm 0,29^{1}$	$10,75 \pm 0,4^{1,2,3}$
	брыж	$5,81 \pm 0,32$	$11,02 \pm 0,58^{1}$	$10,87 \pm 0,54^{\circ}$	$10,74 \pm 0,44^{1}$
Митозы	аксил	$0,43 \pm 0,14$	$0,93 \pm 0,17^{1}$	$0,59 \pm 0,15$	$0,59 \pm 0,1$
	брыж	$0,53 \pm 0,18$	$1,04 \pm 0,24$	$0,53 \pm 0,2$	$0,59 \pm 0,22$
Нейтрофилы	аксил	$0,08 \pm 0,06$	0.3 ± 0.12	$0,13 \pm 0,09$	$0,29 \pm 0,09$
	брыж	$0,29 \pm 0,16$	$0,28 \pm 0,16$	$0,28 \pm 0,13$	$1,05 \pm 0,18^{1,2,3}$
			іе синусы		
Средние лимфоциты	аксил	$9,65 \pm 0,45$	$7,65 \pm 0,35^{1}$	$9,41 \pm 0,49^2$	$5,64 \pm 0,33^{1,2,3}$
	брыж	$8,31 \pm 0,4$	$9,3 \pm 0,84$	$8,02 \pm 0,5^2$	$15,21 \pm 0,4^{1,2,3}$
Малые лимфоциты	аксил	$33,44 \pm 0,80$	$22,62 \pm 0,96^{1}$	$24,0 \pm 0,78^{1}$	$23,46 \pm 0,46^{1}$
	брыж	$36,27 \pm 0,7$	$28,67 \pm 0,72^{1}$	$24,47 \pm 0,7^{1,2}$	$24,1 \pm 0,55^{1,2}$
Иммунобласты	аксил	$1,96 \pm 0,25$	$3,21 \pm 0,32^{1}$	$3,89 \pm 0,41^{1}$	$0,55 \pm 0,16^{1,2,3}$
	брыж	$1,49 \pm 0,23$	$3,4 \pm 0,46^{1}$	$0,73 \pm 0,26^{1,2}$	$0,68 \pm 0,22^{1,2}$
Незрелые плазмоциты	аксил	$9,12 \pm 0,46$	$12,4 \pm 0,38^{1}$	$11,17 \pm 0,69^{1}$	$8,85 \pm 0,3^{2,3}$
	брыж	$9,4 \pm 0,4$	$8,94 \pm 0,58$	$11,87 \pm 0,6^2$	$9,98 \pm 0,25^3$
Зрелые плазмоциты	аксил	$31,27 \pm 1,05$	$31,21 \pm 0,74$	$32,34 \pm 0,73$	$39,57 \pm 0,6^{1,2,3}$
	брыж	$27,98 \pm 0,78$	$24,1 \pm 0,9^{1}$	$33,33 \pm 0,9^{1,2}$	$32,76 \pm 0,5^{1,2}$
Макрофаги	аксил	$4,38 \pm 0,51$	$8,36 \pm 0,24^{1}$	$4,46 \pm 0,24^2$	$5,62 \pm 0,26^{2,3}$
	брыж	$4,05 \pm 0,3$	$8,23 \pm 0,37^{1}$	$5,85 \pm 0,4^{1}$	$6,25 \pm 0,46^{1,2}$
Ретикулярные клетки	аксил	$9,07 \pm 0,47$	$13,77 \pm 0,53^{\circ}$	$13,77 \pm 1,02^{1}$	$13,5 \pm 0,69^{1}$
	брыж	$11,56 \pm 0,74$	$16,76 \pm 0,87^{1}$	$14,63 \pm 0,7^{1}$	$10,18 \pm 0,32^{2,3}$
Тучные клетки	аксил	$0,73 \pm 0,19$	0.39 ± 0.14	0.55 ± 0.16	$0,77 \pm 0,18$
	брыж	0.6 ± 0.23	$0,42 \pm 0,23$	$0,47 \pm 0,22$	0.26 ± 0.14
Нейтрофилы	аксил	0.38 ± 0.14	0.39 ± 0.15	0.4 ± 0.15	0.88 ± 0.18
	брыж	$0,33 \pm 0,18$	$0,27 \pm 0,19$	$0,63 \pm 0,25$	$0,59 \pm 0,18$

вышенным лимфонаполнением регионарных к опухоли молочной железы лимфатических узлов (увеличены площади лимфатического, краевого и мозговых синусов), синусным гистиоцитозом. Морфофункциональное состояние аксиллярных лимфатических узлов может свидетельствовать о снижении активности структурных компонентов, ответственных за клеточное и гуморальное звенья иммунного ответа. При этом выявленные структурные преобразования в брыжеечных лимфатических узлах группы с РМЖ без лечения могут являться результатом поражения их метастазами и характеризуются выраженным синусным гистиоцитозом и макрофагальной реакцией, повышением транспортной функции (увеличены общая площадь лимфатических узлов, а также площади мозговых и краевого синусов), морфологическими признаками угнетения клеточного звена иммунитета (уменьшен объем паракортикальной зоны, снижено количество малых лимфоцитов) и сохранением активности гуморального звена иммунитета. Данные структурные преобразования в аксиллярных и брыжеечных лимфатических узлах могут быть также обусловлены инволютивными изменениями тимуса (2-я фаза), усилением продукции тимусом дефектных аутореактивных цитотоксических клеток, необходимых для формирования опухолевой иммунной толерантности при РМЖ [13, 14].

Введение цитостатиков при экспериментальном РМЖ сопровождается, по сравнению с группой с РМЖ без лечения, выраженным уменьшением количества опухолевых клеток в аксиллярных лимфатических узлах (в сравнении с брыжеечными лимфатическими узлами), угнетением иммунной функции лимфатических узлов (уменьшено количество малых лимфоцитов в паракортикальной зоне, снижена пролиферативная активность клеток в герминативных центрах лимфоидных узелков), появлением морфологических признаков ослабления дренажа (уменьшена общая площадь лимфатических узлов, краевой синус сужен) и барьерно-фильтрационных свойств. Преимущественное выявление структурных преобразований в аксиллярных лимфатических узлах может быть обусловлено подавлением цитостатиками клеточной пролиферации и дифференцировки, усилением эндотоксикоза в тканях дренируемых лимфатическими узлами органов. Полученные результаты согласуются с данными литературы, где показано при химиотерапии РМЖ снижение фолликулярной реакции [6], митотический активности и созревания клеток в лимфатических узлах, выраженной акцидентальной инволюции тимуса, делимфотизации морфофункциональных зон тимической паренхимы [3, 12, 15, 16].

После оперативного лечения РМЖ и XT в аксиллярных лимфатических узлах выявлены структурные признаки понижения и повышения активности структурных компонентов, ответственных за соответственно клеточное (сохраняется уменьшение площади паракортикальной зоны при увеличении в ней количества малых лимфоцитов) и гуморальное звено иммунитета (повышена пролиферативная активность в герминативных центрах и мозговых тяжах, увеличена площадь вторичных лимфоидных узелков). Данные изменения структуры аксиллярных лимфатических узлов на фоне резекции опухоли могут быть обусловлены сохраняющейся повышенной антигенной стимуляцией, о чем свидетельствует увеличение площади герминативных центров. После резекции РМЖ и XT в брыжеечных лимфатических узлах выявленные морфологические изменения, по сравнению с ХТ РМЖ, могут свидетельствовать об ослаблении транспортной функции, повышении активности Т-звена иммунного ответа (увеличена площадь паракортикальной зоны), сохранении активности структур, ответственных за гуморальное звено иммунитета. На фоне резекции опухоли молочной железы структурные преобразования в лимфатических узлах могут быть обусловлены повышением активности цитотоксических Т-лимфоцитов, что подтверждается увеличением [4] плотности клеточных элементов в корковом веществе тимуса при удалении опухоли молочной железы и XT. Таким образом, резекция основного очага опухоли молочной железы с последующим курсом XT, в сравнении только с XT РМЖ, повышает активность местного иммунного ответа брыжеечных лимфатических узлов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных нами исследований показали, что при ХТ экспериментального РМЖ в аксиллярных и брыжеечных лимфатических узлах выявлены однонаправленные, но различающиеся по степени выраженности морфологические преобразования в сравнении с группой с РМЖ без лечения. Наиболее выраженные структурные преобразования происходят в аксиллярных лимфатических узлах. После оперативного лечения и XT экспериментального РМЖ наблюдаются структурные преобразования в цитоархитектонике аксиллярных и брыжеечных лимфатических узлов, степень выраженности которых зависит от способа лечения. По сравнению только с ХТ морфологические преобразования проявляются в аксиллярных лимфатических узлах пониженной активностью структурных компонентов, ответственных за клеточное звено иммунного ответа, при повышенной активности структурных компонентов, ответственных за гуморальное звено иммунитета. В брыжеечных лимфатических узлах морфологические изменения характеризуются возрастанием активности структурных компонентов, ответственных за клеточное звено иммунного ответа, при сохранении активности структур, ответственных за гуморальное звено иммунного ответа, и барьерно-фильтрационных свойств лимфатических узлов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волкова М.С., Асташов В.В., Казаков О.В., Ларионов П.М., Чепик В.И. Исследование лимфатических узлов при экспериментальном канцерогенезе молочной железы. *Вести. НГУ. Сер. Биол., клин. мед.* 2011; 9 (1): 152–158.

Volkova M.S., Astashov V.V., Kazakov O.V., Larionov P.M., Chepik V.I. Study of lymph nodes in experimental mammary tumor. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina = Journal of the Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine.* 2011; 9 (1): 152–158. [In Russian].

2. Кабаков А.В., Лыков А.П., Морозов Д.В., Казаков О.В., Повещенко А.Ф., Райтер Т.В., Стрункин Д.Н., Коненков В.И. Фенотипическая характеристика химически индуцированной опухоли молочной железы. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2017; 163 (4): 490–493.

Kabakov A.V., Lykov A.P., Morozov D.V., Kazakov O.V., Poveshchenko A.F., Rayter T.V., Strunkin D.N., Konenkov V.I. Phenotypical characteristics of chemically induced mammary tumor. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017; 163 (4): 490–492. doi: 10.1007/s10517-017-3835-6.

3. Казаков О.В., Кабаков А.В., Ищенко И.Ю., Повещенко А.Ф., Райтер Т.В., Стрункин Д.Н., Мичурина С.В., Коненков В.И. Тимус при экспериментальном канцерогенезе молочной железы и полихимиотерапии. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2016; 162 (10): 476–480.

Kazakov O.V., Kabakov A.V., Ishchenko I.Yu., Poveshchenko A.F., Rayter T.V., Strunkin D.N., Michurina S.V., Konenkov V.I. The thymus in experimental mammary carcinogenesis and polychemotherapy. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017; 162 (4): 479–482. doi: 10.1007/s10517-017-3644-y.

4. Казаков О.В., Кабаков А.В., Повещенко А.Ф., Ищенко И.Ю., Повещенко О.В., Стрункин Д.Н., Райтер Т.В., Мичурина С.В., Коненков В.И. Изменение структуры тимуса при разных способах лечения экспериментальной опухоли молочной железы. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2016; 162 (11): 607–611.

Kazakov O.V., Kabakov A.V., Ishchenko I.Yu., Poveshchenko A.F., Strunkin D.N., Rayter T.V., Michurina S.V., Konenkov V.I. Changes in the structure of the thymus under conditions of various treatments for experimental mammary tumor. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017; 162 (5): 654–657. doi: 10.1007/s10517-017-3680-7.

5. Казаков О.В., Кабаков А.В., Повещенко А.Ф., Миллер Т.В., Чепик В.И., Райтер Т.В., Стрункин Д.Н., Ларионов П.М., Коненков В.И. Тимус при экспериментальном канцерогенезе молочной железы. Вести. НГУ. Сер. Биол., клин. медицина. 2014; 12 (3): 58–62.

Kazakov O.V., Kabakov A.V., Poveshchenko A.F., Miller T.V., Chepik V.I., Rayter T.V., Strunkin D.N., Larionov P.M., Konenkov V.I. Thymus in experimental carcinogenesis of the mammary gland. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina = Journal of the Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine.* 2014; 12 (3): 58–62. [In Russian].

6. Майбородин И.В., Стрункин Д.Н., Майбородина В.И., Куликова О.В., Лебедев А.А., Зарубенков О.А., Черенкова М.М. Изменения групповых лимфоидных узелков и брыжеечных лимфатических узлов крыс после введения комплекса химиотерапевтических препаратов: сходство и различия реакции. Морфология. 2007; 132 (5): 68–73.

Mayborodin I.V., Strunkin D.N., Mayborodina V.I., Kulikova O.V., Lebedev A.A., Zarubenkov O.A., Cherenkova M.M. Changes in group lymphoid nodules and mesenteric lymph nodes of rats after the introduction of a complex of chemotherapeutic drugs: similarity and differences in response. *Morfologiya = Morphology*. 2007; 132 (5): 68–73. [in Russian].

7. Повещенко А.Ф., Казаков О.В., Орлов Н.Б., Повещенко О.В., Ким И.И., Бондаренко Н.А., Соловьева И.Г., Стрункин Д.Н., Кабаков А.В., Райтер Т.В., Лыков А.П., Богачев С.С., Покушалов Е.А., Коненков В.И. Цитокины лимфы как маркеры онкогенеза и эффективности терапии при экспериментальной опухоли молочной железы крыс WISTAR. Патол. физиол. и эксперим. терапия. 2016; 60 (3): 68–75.

Poveshchenko A.F., Kazakov O.V., Orlov N.B., Poveshchenko O.V., Kim I.I., Bondarenko N.A., Solovyova I.G., Strunkin D.N., Kabakov A.V., Rayter T.V., Lykov A.P., Bogachev S.S., Pokushalov E.A., Konenkov V.I. Cytokines of lymph as markers of cancer progression and effectiveness of therapy in experimental breast tumors of rats WISTAR. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental 'naya terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy.* 2016; 60 (3): 68–75. [In Russian].

8. Фильченков А.А. Лимфангиогенез и метастазирование опухолей. *Онкология*. 2009; 11 (2): 94–103.

Fil'chenkov A.A. Lymphangiogenesis and metastasis of tumors. *Onkologiya = Oncology.* 2009; 11 (2): 94–103. [In Russian].

- 9. Allred C.D., Allred K.F., Ju Y.H., Clausen L.M., Doerge D.R., Schantz S.L., Korol D.L., Wallig M.A., Helferich W.G. Dietary genistein results in larger MNU-induced, estrogen-dependent mammary tumors following ovariectomy of Sprague-Dawley rats. *Carcinogenesis*. 2004; 25 (2): 211–218. doi: 10.1093/carcin/bgg198.
- 10. Esendagli G., Yilmaz G., Canpinar H., Gunel-Ozcan A., Guc M., Guc D. Coexistence of different tissue tumourigenesis in an N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary carcinoma model: a histopathological report in Sprague-Dawley rats. *Lab. Animals*. 2009; 43 (1): 60–64. doi: 10.1258/la.2008.007076.
- 11. Farnsworth R.H., Karnezis T., Shayan R., Matsumoto M., Nowell C.J., Achen M.G., Stacker S.A. Vascular remodeling in cancer. *Oncogene*. 2014; 33 (27): 3496–3505. doi:10.1038/onc.2013.304.
- 12. Ikezawa Y., Nakazawa M., Tamura C., Takahashi K., Minami M., Ikezawa Z. Cyclophosphamide decreases the number, percentage and the function of CD25+ CD4+ regulatory T cells, which suppress induction of contact hypersensitivity. *J. Dermatol.*

- Sci. 2005; 39 (2):105–112. doi: 10.1016/j.jdermsci. 2005.02.002.
- 13. Lopez D.M., Charyulu V., Adkins B. Influence of breast cancer on thymic function in mice. *Mammary Gland Biol. Neoplasia.* 2002; 7 (2): 191–199. doi: 10.1023/A:1020356020542.
- 14. Mailloux A.W., Young M.R. Regulatory T-cell trafficking: from thymic development to tumorinduced immune suppression. *Crit. Rev. Immunol.* 2010; 30 (5): 435–447.
- 15. Meneses A., Verastegui E., Barrera J.L., de la Garza J., Hadden J.W. Lymph node histology in head and neck cancer: Impact of immunotherapy with IRX-2. *Int. Immunol.* 2003; 3 (8): 1083–1091. doi: 10.1016/S1567-5769(03)00017-1.
- 16. Su Y.C., Rolph M.S., Cooley M.A., Sewell W.A. Cyclophosphamide augments inflammation by reducing immunosuppression in a mouse model of allergic airway disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (3): 635–641. doi: 10.1016/j.jaci.2005.10.042.
- 17. Tsubura A., Lai Y.C., Miki H., Sasaki T., Uehara N., Yuri T., Yoshizawa K. Animal models of N-Methyl-N-nitrosourea-induced mammary cancer and retinal degeneration with special emphasis on therapeutic trials. *In Vivo*. 2011; 25 (1): 11–22.

Сведения об авторах:

Казаков О.В., к.б.н., ORCID: 0000-0003-3947-4038, e-mail: kazakoff oleg@mail.ru

Кабаков A.B., ORCID: 0000-0002-4741-6674, e-mail: Doctor03 -85@ngs.ru

Повещенко А.Ф., д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-9956-0056, e-mail: PoveschenkoOV@yandex.ru

Райтер Т.В., ORCID: 0000-0003-0883-9516, e-mail: reitert@mail.ru

Стрункин Д.Н., к.м.н., ORCID: 0000-0003-4357-7443, e-mail: strunkind@mail.ru

Лыков А.П., к.м.н., ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru

Коненков В.И., д.м.н., проф., академик РАН, ORCID: 0000-0001-7385-6270, e-mail: vikonenkov@gmail.com

Information about authors:

Kazakov O.V., candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-3947-4038, e-mail: kazakoff_oleg@mail.ru

Kabakov A.V., ORCID: 0000-0002-4741-6674, e-mail: Doctor03 -85@ngs.ru

Poveshchenko A.F., doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4433-7110, e-mail: poveshchenkoa200@mail.ru

Rayter T.V., ORCID: 0000-0003-0883-9516, e-mail: reitert@mail.ru

Strunkin D.N., candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4357-7443, e-mail: strunkind@mail.ru

Lykov A.P., candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru

Konenkov V.I., doctor of medical sciences, professor, academician of RAMS, ORCID: 0000-0001-7385-6270, e-mail: vikonenkov@gmail.com

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СОДЕРЖАНИЕМ ЦИТОКИНОВ ЛИМФЫ ГРУДНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО ПРОТОКА И СТРУКТУРНЫМИ ПРЕОБРАЗОВАНИЯМИ В БРЫЖЕЕЧНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ХИМИОТЕРАПИИ

DOI: 10.15372/SSMJ20190510

Олег Васильевич КАЗАКОВ, Татьяна Владимировна РАЙТЕР, Александр Федорович ПОВЕЩЕНКО, Николай Борисович ОРЛОВ, Ольга Владимировна ПОВЕЩЕНКО, Алексей Васильевич КАБАКОВ, Александр Петрович ЛЫКОВ, Ирина Иннокентьевна КИМ, Наталья Анатольевна БОНДАРЕНКО, Дмитрий Николаевич СТРУНКИН, Владимир Иосифович КОНЕНКОВ

НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН 630060, г. Новосибирск, ул Тимакова, 2

Цель исследования – проведение корреляционного анализа данных морфометрии брыжеечных лимфатических узлов и концентрации цитокинов в лимфе грудного протока при раке молочной железы (РМЖ), индуцированном интрамаммарным введением N-метил-N-нитрозомочевины, и химиотерапии по схеме ЦМФ (циклофосфан + метотрексат + 5-фторурацил). При РМЖ выявлены положительные взаимосвязи: в герминативных центрах и мозговых тяжах между количеством митотически делящихся клеток и содержанием IL-5, количеством средних лимфоцитов и содержанием ΜΙΡ-1α, в герминативных центрах между количеством иммунобластов и содержанием цитокина GRO/KC, в паракортикальной зоне между содержанием MCP-1 и количеством макрофагов, количеством ретикулярных клеток и содержанием IL-6 и M-CSF, в мозговых синусах между количеством малых лимфоцитов, зрелых плазматических клеток и содержанием GRO/KC. Все это может свидетельствовать об активности местного иммунного ответа в лимфатических узлах, направленного на противоопухолевую защиту. После химиотерапии РМЖ, по сравнению с РМЖ без лечения, выявлены положительные взаимосвязи, которые могут свидетельствовать о повышении иммуномодулирующего и противоопухолевого действия цитокинов: корреляция содержания IFNу с количеством малых лимфоцитов и макрофагов в герминативных центрах, с количеством митотически делящихся клеток в мозговых тяжах, корреляция в герминативных центрах количества иммунобластов с содержанием MIP-1α и увеличение количества малых лимфоцитов в Т-зависимой зоне лимфатических узлов, корреляция в мозговых тяжах содержания интерлейкина IL-17 с количеством зрелых плазматических клеток, корреляция содержания интерлейкина IL-18 с количеством зрелых плазматических клеток в мозговых синусах. Заключение. Исследование взаимосвязи концентрации цитокинов в лимфе грудного протока со структурными изменениями в брыжеечных лимфатических узлах выявило изменения, направленные на повышение иммуномодулирующего и противоопухолевого действия цитокинов.

Ключевые слова: лимфатические узлы, молочная железа, опухоль, терапевтические мероприятия, профилактическое лечение.

Автор для переписки: Kasakob O.B., e-mail: kazakoff_oleg@mail.ru

Для цитирования: Казаков О.В., Райтер Т.В., Повещенко А.Ф., Орлов Н.Б., Повещенко О.В., Кабаков А.В., Лыков А.П., Ким И.И., Бондаренко Н.А., Стрункин Д.Н., Коненков В.И. Взаимосвязь между содержанием цитокинов лимфы грудного лимфатического протока и структурными преобразованиями в брыжеечных лимфатических узлах при экспериментальном раке молочной железы и химиотерапии. Сибирский научный медицинский журнал. 2019; 39 (5): 84–91. doi: 10.15372/SSMJ20190510.

CORRELATION BETWEEN CYTOKINE CONTENT IN LYMPH OF THORACIC LYMPH DUCT AND MESENTERIC LYMPH NODE STRUCTURAL TRANSFORMATIONS IN EXPERIMENTAL MAMMARY TUMOR AND CHEMOTHERAPY

Oleg Vasilievich KAZAKOV, Tatyana Vladimirovna RAYTER, Alexandr Fedorovich POVESHCHENKO, Nikolay Borisovich ORLOV, Olga Vladimirovna POVESHCHENKO, Alexey Vasilievich KABAKOV, Alexandr Petrovich LYKOV, Irina Innokentyevna KIM, Nataliya Anatolyevna BONDARENKO, Dmitriy Nikolaevich STRUNKIN, Vladimir Iosifovich KONENKOV

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS 630060, Novosibirsk, Timakov str., 2

The aim of the study was to fulfill correlation analysis of morphometry of the mesenteric lymph nodes and the concentration of cytokines in the lymph of the thoracic duct in breast cancer induced by intramammary administration of N-methyl-N-nitrosourea, chemotherapy according to the CMF scheme (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil). The results of the study. At breast cancer revealed positive correlation: in the germinative centers and medullary cords of cytokine IL-5 with mitotically dividing cells, chemokines MIP-1α with average lymphocytes, in the germinative centers of immunoblasts with cytokine GRO/KC, in the paracortical zone chemokine MCP-1 with macrophages, reticular cells with IL-6 and M-CSF, in the medullary sinuses chemokine GRO/KC with small lymphocytes and mature plasma cells (number which decreases). All this may indicate the activity of the local immune response in the lymph nodes aimed on the antitumor protection. After chemotherapy of breast cancer, compared with breast cancer without treatment, revealed positive relationship, which may indicate increased immunomodulatory and antitumor actions of cytokines: correlation of interferon IFNy with small lymphocytes (number which increased) and macrophages in the germinative centers and mitotically dividing cells in the medullary cords, correlation in the germinative centers of immunoblasts with MIP-1α and increased of number small lymphocytes in T-dependent zone lymph nodes, correlation in medullary cords of interleukin IL-17 with mature plasma cells (number which increased), correlation of interleukin IL-18 with mature plasma cells in medullary sinuses. Conclusion. Study of the correlation of the concentration of cytokines in the lymph of the thoracic duct with structural changes in the mesenteric lymph nodes revealed dependencies aimed at increasing the immunomodulating and antitumor effects of cytokines

Key words: lymph nodes, mammary gland, tumor, therapeutic measures, preventive treatment.

Correspondence author: Kazakov O.V., e-mail: kazakoff_oleg@mail.ru

Citation: Kazakov O.V., Rayter T.V., Poveshchenko A.F., Orlov N.B., Poveshchenko O.V., Kabakov A.V., Lykov A.P., Kim I.I., Bondarenko N.A., Strunkin D.N., Konenkov V.I. Correlation between cytokine content in lymph of thoracic lymph duct and mesenteric lymph node structural transformations in experimental mammary tumor and chemotherapy. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (5): 84–91. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190510.

Рак молочной железы (РМЖ) — самая широко диагностируемая онкопатология и частая причина смертности у женщин в большинстве стран мира [15]. Одним из патогенетических механизмов возникновения и прогрессии опухолевого роста являются белковые медиаторы — цитокины, в том числе хемокины и ростовые факторы. Цитокины секретируются как лимфоидными, так и опухолевыми клетками, оказывая влияние на множество различных клеток-мишеней, играя свою роль в патогенезе опухолевого роста и метастазирования, которое происходит преимущественно лимфогенно [4, 9]. При метастазировании основным,

а зачастую и единственным методом лечения рака служит химиотерапия (XT), которая усугубляет имеющийся дисбаланс в иммунной системе, оказывая повреждающее действие на лимфоидную ткань, что является одной из центральных проблем терапии опухолей. Изучение взаимосвязи содержания цитокинов в лимфе со структурными изменениями в брыжеечных лимфатических узлах при химически индуцированном РМЖ, который имеет много общего с РМЖ у человека [8, 18], и после его XT позволит оценить состояние местного иммунного ответа при данном способе лечения.

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи между содержанием цитокинов различных функциональных групп в лимфе грудного лимфатического протока и морфологическими показателями структурно-функциональных зон брыжеечных лимфатических узлов крыс с РМЖ и после его XT.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент проведен на 40 половозрелых (возраст 3 месяца на начало эксперимента, масса 250-300 г) крысах-самках Wistar. Все эксперименты выполнены в соответствии с «Правилами работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными приказом Минздрава России № 577 от 12.08.77, с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского сообщества (86/609/ЕС). Было сформировано три группы животных: 1-я группа – интактные животные; 2-я группа – РМЖ без лечения; 3-я группа – ХТ РМЖ (через 6 месяцев от момента индукции РМЖ). Животных из эксперимента выводили через 6,5 месяцев от момента индукции РМЖ под наркозом (40 мг/кг внутрибрюшинно нембутала, «Sigma-Aldrich», США). РМЖ индуцировали введением N-метил-N-нитрозомочевины («Sigma-Aldrich») 5 раз с интервалом в 7 суток, подкожно в область 2-й молочной железы справа. Курс XT включал 15 мг/кг 5-фторурацила и 2,5 мг/кг метотрексата («Ebewe Pharma», Австрия; внутрибрющинно на 1-е и 8-е сутки курса XT), 3 мг/кг циклофосфана («Биохимия», внутрибрюшинно ежедневно однократно в течение 14 суток). На основании результатов гистологического и иммуногистохимического исследования через 6 месяцев верифицирован аналог люминального В типа РМЖ человека [1].

Гистологическое исследование брыжеечных лимфатических узлов (краниальных) проводили по стандартной методике. При микроскопии определяли общую площадь среза лимфатических узлов, площадь лимфоидных узелков с герминативными центрами и без них, коркового плато и паракортикальной зоны, мозговых тяжей и мозговых синусов, краевого синуса, капсулы и трабекул. Лимфу забирали из цистерны грудного лимфатического протока, куда оттекает лимфа от краниальных брыжеечных лимфатических узлов. Концентрацию 24 цитокинов в лимфе оценивали методом проточной флуориметрии на 2-лучевом лазерном автоматизированном анализаторе «Віо-Plex Assay System» («Bio-Rad», США) с использованием коммерческой тест-системы «Bio-Plex ProTM Rat Cytokine 24-plex Assay» (определяемый динамический диапазон 2-32 000 пг/мл) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя («Bio-Rad») [3].

Переменные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Ме (Q1–Q3)), значения содержания цитокинов, выходящие за нижнюю границу чувствительности метода (< 2 пг/мл), принимали за 1 пг/мл; для оценки различий между группами использовали критерий Манна — Уитни. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (р) принимали равным 0,05. Связь между признаками определяли с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Спирмена (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При лечении РМЖ цитостатиками, по сравнению с РМЖ без лечения, выявлено статистически значимое уменьшение общей площади брыжеечных лимфатических узлов (на 56 %), площади лимфоидных узелков с герминативными центрами (на 78 %) и без них (на 50 %), площади мозговых тяжей (на 50 %), площади паракортикальной зоны (на 61 %), площади мозговых синусов (на 59 %), площади краевого синуса (на 67 %), количества опухолевых клеток в мозговых синусах (на 40 %), при исследовании цитоархитектоники герминативных центров — увеличение количества малых лимфоцитов при уменьшении числа иммунобластов, митотически делящихся клеток, средних лимфоцитов и макрофагов (табл. 1).

При РМЖ в герминативных центрах лимфоидных узелков выявлена положительная корреляция между содержанием в лимфе GRO/KC (growth-regulated oncogene/keratinocyte chemoattractant, хемокин, принадлежащий семейству СХС) и количеством иммунобластов, между содержанием макрофагального воспалительного белка 1α (МІР-1α) и количеством средних лимфоцитов, между содержанием цитокина интерлейкин 5 (IL-5) и количеством митотически делящихся клеток, между содержанием цитокина IL-12 и количеством ретикулярных клеток (табл. 2). При ХТ РМЖ в герминативных центрах лимфоидных узелков наблюдалась статистически значимая взаимосвязь между содержанием ΜΙΡ-1α и количеством иммунобластов, содержанием интерферона у (IFNу) и количеством малыми лимфоцитов и макрофагов.

По сравнению с РМЖ без лечения при ХТ в паракортикальной зоне возросло количество малых лимфоцитов и уменьшилось число макрофагов (см. табл. 1). При этом в группе с РМЖ без лечения выявлена положительная корреляция между количеством макрофагов и содержанием моноцитарного хемоаттрактивного белка

Таблица 1. Клеточный состав структурно-функциональных зон брыжеечных узлов у крыс Wistar в норме, при экспериментальном РМЖ и XT, Me (Q1–Q3)

Table 1. Cellular composition of mesenteric nodes from Wistar rats in norm, after experimental mammry tumors and chemotherapy, Me (Q1–Q3)

	tumors and enemotive apy, the (£1 £3)								
Клеточный элемент	Интактные животные	РМЖ Me (LQ–HQ) (2)	XT Me (LQ–HQ) (3)						
Герминативные центры вторичных лимфоидных узелков									
Иммунобласты	8,4 (7,2–9,0)	9,4 (9,4–9,8)	3,2 (3,0-3,4) ^{1,2}						
Средние лимфоциты	16,0 (15,6–16,6)	15,0 (14,0–15,2)	9,2 (8,8–9,2)1,2						
Малые лимфоциты	40,4 (37,4–40,6)	26,4 (26,4–26,6)1	31,0 (31,4–32,8) ^{1,2}						
Макрофаги	3,4 (3,0–3,6)	5,2 (4,8-5,4)1	1,6 (1,6–1,8)1,2						
Ретикулярные клетки	5,0 (4,8–6,0)	4,2 (4,2–4,6)	4,6 (4,2–4,8)						
Митозы	1,6 (1,4–1,6)	2,6 (2,2-2,6)1	0,0 (0,0-0,4) ^{1,2}						
	Паракортикал	ьная зона	, , , , , , ,						
Иммунобласты	1,2 (0,8–1,2)	0,6 (0,4–0,6)	0,2 (0,2–0,4)						
Средние лимфоциты	4,6 (4,6–5,2)	4,0 (4,0–4,4)	3,8 (3,8–4,8)						
Малые лимфоциты	77,6 (75,6–82,0)	64,8 (63,6–67,8)1	83,0 (82,2-83,0)1,2						
Макрофаги	2,8 (2,8–3,0)	4,8 (4,8–5,8)1	1,0 (1,0–1,2) ^{1,2}						
Ретикулярные клетки	3,6 (3,4–4,0)	4,4 (4,0–4,6)	3,8 (3,4–3,8) ²						
Тучные клетки	0,2 (0-0,2)	0,2 (0-0,2)	0,2 (0,2-0,4)						
	Мозговые тяжи								
Средние лимфоциты	5,2 (5,0–7,2)	7,0 (6,8–7,8)	8,8 (6,0–8,8)						
Малые лимфоциты	17,4 (17,4–17,8)	11,8 (11,4–12,2)1	14,8 (14,6–15,2) ^{1,2}						
Иммунобласты	1,4 (1,4–1,6)	1,2 (1,2–1,6)	1,4 (1,2–1,4)						
Незрелые плазмоциты	4,8 (4,8–5,2)	5,0 (5,0-7,0)	12,4 (11,2–13,8)1,2						
Зрелые плазмоциты	21,4 (20,6–24,0)	16,0 (15,2–17,6)1	21,4 (20,6–21,6) ²						
Макрофаги	2,8 (2,4–2,8)	6,0 (6,0-6,2)1	3,8 (3,6–4,0)1,2						
Ретикулярные клетки	3,2 (2,8–3,4)	6,0 (5,8–6,2)1	7,4 (7,2–8,0) ^{1,2}						
Митозы	0,2 (0,2–0,4)	0,6 (0,4–0,8)	0,2 (0,2-0,4)						
Нейтрофилы	0,2 (0,2–0,2)	0,2 (0,2-0,2)	0,2 (0,2-0,2)						
	Мозговые с	синусы							
Средние лимфоциты	4,0 (3,8–4,6)	3,4 (3,0–4,0)	3,0 (3,0–3,8)						
Малые лимфоциты	18,0 (16,8–18,8)	11,4 (10,4–11,8)1	10,2 (9,8–10,2) ^{1,2}						
Иммунобласты	0,8 (0,8–0,8)	1,0 (1,0–1,2)	0,4 (0,2-0,4)1,2						
Незрелые плазмоциты	4,8 (4,4–5,0)	3,6 (3,0–3,8)1	4,2 (3,8–4,4)						
Зрелые плазмоциты	14,2 (13,0–14,4)	9,2 (9,2–9,6)1	14,0 (13,0–14,4)2						
Макрофаги	2,2 (2,0–2,4)	4,4 (5,4–5,4)1	2,4 (2,4–2,6) ²						
Ретикулярные клетки	5,8 (4,8–6,0)	6,6 (6,0–6,6)	6,2 (5,2–6,2)						
Тучные клетки	0,2 (0,2–0,2)	0,2 (0,0-0,2)	0,0 (0,0-0,4)						
Нейтрофилы	0,0 (0,0-0,4)	0,2 (0,0-0,2)	0,2 (0,2-0,4)						

Примечание. Обозначены статистически значимые (p < 0.05) отличия от величин соответствующих показателей: 1 – группы контроля, 2 – группы «РМЖ».

(МСР-1), между количеством ретикулярных клеток и содержанием IL-6 и макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF), между количеством тучных клеток и содержанием IL-5. При XT РМЖ значимых взаимосвязей между содержанием цитокинов в лимфе и количеством клеток паракортикальной зоны лимфатических узлов не выявлено.

В мозговых тяжах при XT по сравнению с РМЖ без лечения возросло количество малых

лимфоцитов, зрелых и незрелых плазматических клеток, при уменьшении количества макрофагов (см. табл. 1). При РМЖ выявлена положительная корреляция между количеством митотически делящихся клеток и содержанием IL-5, между количеством средних лимфоцитов и содержанием MIP-1α, при XT – между количеством иммунобластов и содержанием M-CSF, между количеством митотически делящихся клеток и содержанием IFNγ, между количеством зрелых плазматических

Таблица 2. Статистически значимые корреляционные связи между количеством клеток в структурно-функциональных зонах брыжеечных лимфатических узлов и содержанием цитокинов в лимфе крыс с РМЖ и при XT (r)

Table 2. Statistically significant correlations between cell number in mesenteric lymph nodes and cytokine content in the lymph of rats with mammary tumors and after chemotherapy (r)

Вид клеток	Группа	IL-5	IL-12	IL-17	IL-18	GRO/KC	IFNγ	M-CSF	MIP-1α	MIP-3α	MCP-1
		Гермин	ативны	іе цент	ры втор	оичных лим	фоидны.	х узелков			
Иммунобласты	РМЖ	_	_		_	0,95	_	_	_	_	_
	XT	_	_	_	_	_	_	_	0,98	_	_
Средние	РМЖ	_	_	_	_	_	_	_	0,9	_	_
лимфоциты	XT	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_
Малые	РМЖ	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_
лимфоциты	XT	_	_	_	_	_	0,9	_	_	_	_
Макрофаги	РМЖ	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_
	XT	_	_	_	_	_	0,98	_	_	_	_
Ретикулярные	РМЖ	_	0,95	_	_	_	_	_	_	_	_
клетки	XT	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_
Митозы	РМЖ	0,98	_	_	_	-	_	_	_	_	_
	XT	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_
	•		,	Параг	кортика	альная зона	!			,	
Макрофаги	РМЖ	_	_	_	_	_	_	_	_	_	0,95
	XT	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_
Ретикулярные	РМЖ	_	_	_	_	_	_	0,9	_	_	_
клетки	XT	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_
Тучные клетки	РМЖ	0,95	_	_	_	_	_	_	_	_	_
	XT	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_
				M	озговые	г тяжи					
Средние	РМЖ	_	_	_	_	_	_	_	0,9	_	_
лимфоциты	XT	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_
Иммунобласты	РМЖ	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_
	XT	_	_	_	_	_	_	0,98	_	_	_
Зрелые	РМЖ	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_
плазмоциты	XT	_	_	0,98	_	_	_	_	_	_	_
Митозы	РМЖ	0,9	_	_	_	_	_	_	_	_	_
	XT	_	_	_	_	_	0,98	_	_	_	_
Нейтрофилы	РМЖ	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_
	XT	_	0,9	_	_	_	_	_	_	_	_
				M_0	озговые	синусы					
Малые	РМЖ	_	_	_	_	0,9	_	_	_	_	_
лимфоциты	XT	_	_	_	_	_		_	_	_	_
Иммунобласты	РМЖ	_	_	_	_	_	0,89	_	_	0,89	_
	XT	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_
Зрелые	РМЖ	_	_	_	_	0,97	_	_	_	_	_
плазмоциты	XT	_	_	_	0,9	_	_	_	_	_	_

клеток и содержанием IL-17, между количеством нейтрофилов и содержанием IL-12 (см. табл. 2).

В мозговых синусах при XT по сравнению с РМЖ без лечения уменьшено количество малых лимфоцитов, иммунобластов и макрофагов при увеличении числа зрелых плазматических клеток (см. табл. 1). При РМЖ показана положительная

корреляция между содержанием GRO/КС и количеством малых лимфоцитов, зрелых плазматических клеток, между количеством иммунобластов и содержанием IFN γ , MIP-3 α (см. табл. 2). При XT PMЖ статистически значимая взаимосвязь между количеством зрелых плазматических клеток и содержанием IL-18.

ОБСУЖДЕНИЕ

являются медиаторами Цитокины сложных взаимодействий между иммунной системой организма и растущей опухолью. С одной стороны, они принимают участие в активации противоопухолевого иммунитета, направленного на уничтожение раковых клеток, с другой стороны, цитокины синтезируются самими опухолевыми клетками и участвуют в прогрессии и метастазировании опухолей [2]. При РМЖ без лечения выявленная взаимосвязь между концентрацией цитокинов в лимфе и морфологическими изменениями в лимфатических узлах может свидетельствовать о сохраняющейся активности местного звена иммунного ответа: увеличены площади герминативных центров лимфоидных узелков и мозговых тяжей, увеличено количество макрофагов в В- и Т-зависимых зонах, сохраняется количество незрелых форм клеток лимфоидного ряда в В- и Т- зонах. На сохранение активности местного иммунного ответа может также указывать корреляция между количеством митотически делящихся клеток герминативных центров и мозговых тяжей и содержанием иммунорегуляторного цитокина IL-5, который продуцируется Т-хелперами II типа и стимулирует пролиферацию и дифференцировку активированных В-клеток [17], а также корреляция между количеством средних лимфоцитов герминативных центров и мозговых тяжей и содержанием хемокина МІР-1α, взаимосвязь между количеством иммунобластов и содержанием цитокина GRO/ КС, определяющего хемотаксис иммунокомпетентных клеток.

В паракортикальной зоне группы РМЖ без лечения отмечаются также структурные признаки сохранения активности местного иммунного ответа: площадь паракортикальной зоны не изменена, в ней увеличено количество макрофагов, а также выявлена положительная взаимосвязь между их количеством и содержанием хемокина МСР-1, продуцируемого мезенхимальными стволовыми клетками, он способствует миграции и метастазированию клеток РМЖ. Цитокин IL-6 продуцируется не только мезенхимальными стволовыми клетками, но и макрофагами, индуцирует миграцию и инвазию клеток РМЖ [6, 7, 13]. Повидимому, положительная взаимосвязь между количеством ретикулярных клеток и содержанием IL-6 может быть обусловлена продуцированием его опухолевыми клетками и служить одним из факторов роста и прогрессирования опухоли. На это может указывать и взаимозависимость между количеством ретикулярных клеток и содержанием цитокина M-CSF, который оказывает влияние

на фагоцитарную активность, что может быть также обусловлено ростом первичной опухоли и ее метастазированием в лимфатические узлы. Выявленная корреляция между количеством тучных клеток, как способствующих гомеостазу в иммунной системе факторов, и содержанием IL-5 может также свидетельствовать о сохраняющейся активности местного иммунного ответа, направленного на противоопухолевую защиту. Отмечаемая в мозговых синусах прямая взаимосвязь между количеством малых лимфоцитов и зрелых плазматических клеток, с одной стороны, и содержанием GRO/КС, с другой стороны, может быть связана с миграцией данных клеток из лимфатического узла. Повышенная продукция IFNγ и хемокина MIP-3α прямо коррелирует с количеством иммунобластов в мозговых синусах.

Воздействие цитостатиков на живой организм неизбежно сопровождается развитием деструктивно-воспалительных процессов в тканях, вызывающим снижение фолликулярной реакции, митотической активности клеток в лимфатических узлах [10, 11, 16]. После ХТ РМЖ, по сравнению с РМЖ без лечения, об этом могут свидетельствовать структурные преобразования в лимфатических узлах: уменьшение площади первичных и вторичных лимфоидных узелков, мозговых тяжей, паракортикальной зоны, количества макрофагов в В- и Т-зависимых зонах. На снижение активности местного иммунного ответа после ХТ может также указывать уменьшение пролиферативной активности в герминативных центрах лимфоидных узелков: снижается количество иммунобластов, митотически делящихся клеток и средних лимфоцитов. При этом наблюдаемый дисбаланс концентрации цитокинов, очевидно, связан с XT. Об этом может свидетельствовать выявленная корреляция между содержанием IFN_γ и количеством малых лимфоцитов и макрофагов в герминативных центрах и митотически делящихся клеток в мозговых тяжах, которая также может быть связана с действием самого IFN₇, обладающего иммуномодулирующим и противоопухолевым действием и усиливающего цитотоксические реакции, опосредованные Т-лимфоцитами.

О влиянии на иммунную систему также могут свидетельствовать корреляция в герминативных центрах между количеством иммунобластов и содержанием МІР-1α, увеличение количества малых лимфоцитов в Т-зависимой зоне лимфатических узлов на фоне уменьшения ее площади, корреляция в мозговых тяжах между количеством зрелых плазматических клеток и содержанием интерлейкина IL-17, основное действие которого заключается в активации нейтрофилов и макро-

фагов в месте воспаления, а также в усилении активности большинства цитокинов, особенно провоспалительных [5]. К провоспалительным цитокинам относится и интерлейкин IL-12, содержание которого в лимфе коррелирует с количеством нейтрофилов в мозговых тяжах; IL-12 является ключевым цитокином для усиления клеточно-опосредованного иммунного ответа. Известно, что IL-18 непосредственно вовлечен в патогенез РМЖ, будучи одним из основных иммунорегуляторных цитокинов, принимающих участие в местном ответе организма на процессы опухолеобразования [12]. При этом IL-18, содержание которого в лимфе после проведения XT РМЖ прямо коррелирует с количеством зрелых плазматических клеток в мозговых синусах, по биологическим эффектам является функциональным дублером и синергистом IL-12 [14], способствуя преимущественной дифференцировке Т-хелперов 0 в Т-хелперы 1. Кроме того, IL-18 приводит к образованию GM-CSF и тем самым усиливает лейкопоэз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При химически индуцированном РМЖ исследование содержания цитокинов в лимфе грудного протока и морфологических преобразований в брыжеечных лимфатических узлах выявило ряд зависимостей, которые могут быть обусловлены местным иммунным ответом в лимфатических узлах, направленным на противоопухолевую защиту. Морфологические преобразования в брыжеечных лимфатических узлах после ХТ РМЖ свидетельствуют о снижении активности местного иммунного ответа по сравнению с РМЖ без лечения. При этом исследование корреляции концентрации цитокинов в лимфе грудного протока со структурными изменениями в лимфатических узлах выявило изменения, направленные на повышение иммуномодулирующего и противоопухолевого действия цитокинов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кабаков А.В., Лыков А.П., Морозов Д.В., Казаков О.В., Повещенко А.Ф., Райтер Т.В., Стрункин Д.Н., Коненков В.И. Фенотипическая характеристика химически индуцированной опухоли молочной железы. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2017; 163 (4): 490–493.

Kabakov A.V., Lykov A.P., Morozov D.V., Kazakov O.V., Poveshchenko A.F., Rayter T.V., Strunkin D.N., Konenkov V.I. Phenotypical characteristics of chemically induced mammary tumor. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017; 163 (4): 490–492. doi: 10.1007/s10517-017-3835-6.

2. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008.

Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. Sankt-Peterburg: Foliant, 2008. [In Russian].

3. Повещенко А.Ф., Казаков О.В., Орлов Н.Б., Повещенко О.В., Ким И.И., Бондаренко Н.А., Соловьева И.Г., Стрункин Д.Н., Кабаков А.В., Райтер Т.В., Лыков А.П., Богачев С.С., Покушалов Е.А., Коненков В.И. Цитокины лимфы как маркеры онкогенеза и эффективности терапии при экспериментальной опухоли молочной железы крыс WISTAR. Патол. физиология и эксперим. терапия. 2016; 60 (3): 68–75.

Poveshchenko A.F., Kazakov O.V., Orlov N.B., Poveshchenko O.V., Kim I.I., Bondarenko N.A., Solovyova I.G., Strunkin D.N., Kabakov A.V., Rayter T.V., Lykov A.P., Bogachev S.S., Pokushalov E.A., Konenkov V.I. Cytokines of lymph as markers of cancer progression and effectiveness of therapy in experimental breast tumors of rats WISTAR. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental 'naya terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy.* 2016; 60 (3): 68–75. [In Russian].

4. Соснина А.В., Великая Н.В., Аутеншлюс А.И. Роль цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований. Новосибирск: Вектор-Бест, 2013. 80 с.

Sosnina A.V., Velikaya N.V., Autenshlyus A.I. The role of cytokines in the pathogenesis of malignant neoplasms. Novosibirsk: Vektor-Best, 2013. 80 p. [In Russian].

5. Шипилов М.В., Иванов В.В. Тh17-ответ организма при острых респираторных вирусных инфекциях различного генеза. *Цитокины и воспаление*. 2012; 11 (1): 109–113.

Shipilov M.V., Ivanov V.V. Th17 response of an organism in acute respiratory viral infections of various origins. *Tsitokiny i vospalenie* = *Cytokines and Inflammation*. 2012; 11 (1): 109–113. [In Russian].

- 6. De Luca A., Gallo M., Aldinucci D., Ribatti D., Lamura L., D'Alessio A., de Filippi R., Pinto A., Normanno N. Role of the EGFR ligand/receptor system in the secretion of angiogenic factors in mesenchymal stem cells. *J. Cell Physiol* 2011; 226 (8): 2131–2138. doi: 10.1002/jcp.22548.
- 7. De Luca A., Lamura L., Gallo M., Maffia V., Normanno N. Mesenchymal stem cell-derived interleukin-6 and vascular endothelial growth factor promote breast cancer cell migration. *J. Cell Biochem.* 2012; 113 (11): 3363–3370. doi: 10.1002/jcb.24212.
- 8. Esendagli G., Yilmaz G., Canpinar H., Gunel-Ozcan A., Guc M., Guc D. Coexistence of different tissue tumourigenesis in an N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary carcinoma model: a histopathological report in Sprague-Dawley rats. *Lab. Animals.* 2009; 43 (1): 60–64. doi: 10.1258/la.2008.007076.
- 9. Harrel M.I., Iritani B.M., Ruddell A. Tumorinduced sentinel lymph node lymphangiogenesis and increased lymph flow precede melanoma metastasis.

- Am. J. Pathol. 2007; 170 (2): 774–786. doi: 10.2353/ajpath.2007.060761.
- 10. Ikezawa Y., Nakazawa M., Tamura C., Takahashi K., Minami M., Ikezawa Z. Cyclophosphamide decreases the number, percentage and the function of CD25+ CD4+ regulatory T cells, which suppress induction of contact hypersensitivity. *J. Dermatol. Sci.* 2005; 39 (2): 105–112. doi: 10.1016/j.jdermsci.2005.02.002.
- 11. Meneses A., Verastegui E., Barrera J.L., de la Garza J., Hadden J.W. Lymph node histology in head and neck cancer: Impact of immunotherapy with IRX-2. *Int. Immunol.* 2003; 3 (8): 1083–1091. doi: 10.1016/S1567-5769(03)00017-1.
- 12. Merendino R.A., Gangemi S., Ruello A., Bene A., Losi E., Lonbardo G., Purello-Dambrosio G. Serum levels of interleukin-18 and sICAM-1 in patients affected by breast cancer: preliminary considerations. *Int. J. Biol. Markers*. 2001; 16 (2): 126–129.
- 13. Molloy A.P., Martin F.T., Dwyer R.M., Griffin T.P., Murphy M., Barry F.P., O'Brien T., Kerin M.J. Mesenchymal stem cell secretion of chemokines during differentiation into osteoblasts, and their potential role in mediating interactions with breast cancer cells. *Int. J. Cancer.* 2009; 124 (2): 326–332. doi: 10.1002/ijc.23939.

- 14. Sugama S., Conti B. Interleukin-18 and stress. *Brain Res. Rev.* 2008; 58 (1): 85–95. doi: 10.1016/j. brainresrev.
- 15. Dhesy-Thind S., Fletcher G.G., Blanchette P.S., Clemons M.J., Dillmon M.S., Frank E.S., Gandhi S., Gupta R., Mates M., Moy B., Vandenberg T., van Poznak C.H. Use of adjuvant bisphosphonates and other bone-modifying agents in breast cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (18): 2062–2081. doi: 10.1200/JCO. 2016.70.7257.
- 16. Su Y.C., Rolph M.S., Cooley M.A., Sewell W.A. Cyclophosphamide augments inflammation by reducing immunosuppression in a mouse model of allergic airway disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (3): 635–641. doi: 10.1016/j.jaci.2005.10.042.
- 17. Takatsu K. Interleukin 5 and B cell differentiation. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1998; 9: 25–35.
- 18. Tsubura A., Lai Y.C., Miki H., Sasaki T., Uehara N., Yuri T., Yoshizawa K. Animal models of N-Methyl-N-nitrosourea-induced mammary cancer and retinal degeneration with special emphasis on therapeutic trials. *In Vivo*. 2011; 25 (1): 11–22.

Сведения об авторах:

Казаков О.В., к.б.н., ORCID: 0000-0003-3947-4038, e-mail: kazakoff_oleg@mail.ru

Райтер Т.В., ORCID: 0000-0003-0883-9516, e-mail: reitert@mail.ru

Повещенко А.Ф., д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-4433-7110, e-mail: poveshchenkoa200@mail.ru

Орлов Н.Б., к.м.н., ORCID: 0000-0002-3437-7151, e-mail: nbo@ngs.ru

Повещенко О.В., д.м.н., ORCID: 0000-0001-9956-0056, e-mail: PoveschenkoOV@yandex.ru

Кабаков A.B., ORCID: 0000-0002-4741-6674, e-mail: Doctor03 -85@ngs.ru

Лыков А.П., к.м.н., ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru

Ким И.И., к.м.н., ORCID: 0000-0002-7380-2763, e-mail: kii5@yandex.ru

Бондаренко H.A., к.м.н., ORCID: 0000-0002-8443-656X, e-mail: bond802888@yandex.ru

Стрункин Д.Н., к.м.н., ORCID: 0000-0003-4357-7443, e-mail: strunkind@mail.ru

Коненков В.И., д.м.н., академик РАН, ORCID: 0000-0001-7385-6270, e-mail: konenkov@soramn.ru

Information about authors:

Kazakov O.V., candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-3947-4038, e-mail: kazakoff oleg@mail.ru

Rayter T.V., junior researcher, ORCID: 0000-0003-0883-9516, e-mail: reitert@mail.ru

Poveshchenko A.F., doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4433-7110, e-mail: poveshchenkoa200@mail.ru

Orlov N.B., candidate of medical Sciences, ORCID: 0000-0002-3437-7151, nbo@ngs.ru

Poveshchenko O.V., doctor of medical sciences, orcid: 0000-0001-9956-0056, e-mail: PoveschenkoOV@yandex.ru

Kabakov A.V., junior researcher, ORCID: 0000-0002-4741-6674, e-mail: Doctor03 -85@ngs.ru

Lykov A.P., candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru

Kim I.I., candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7380-2763, e-mail: kii5@yandex.ru

Bondarenko N.A., candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8443-656X, e-mail: bond802888@yandex.ru

Strunkin D.N., candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4357-7443, e-mail: strunkind@mail.ru

Konenkov V.I., doctor of medical sciences, academician of RAMS, ORCID: 0000-0001-7385-6270,

e-mail: konenkov@soramn.ru

УДК 616-089.843-003.93

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИЗГОТОВЛЕННЫХ МЕТОДОМ АЭРОДИНАМИЧЕСКОГО ФОРМОВАНИЯ КОМПОЗИТНЫХ БИОРЕЗЕРБИРУЕМЫХ ИМПЛАНТАТОВ С ТКАНЯМИ

Денис Евгеньевич КУЛЬБАКИН^{1,2,3,4}, Евгений Лхамацыренович ЧОЙНЗОНОВ^{1,2,3,5}, Надежда Викторовна ЧЕРДЫНЦЕВА^{1,4}, Евгений Николаевич БОЛЬБАСОВ⁵, Валерий Анатольевич СВЕТЛИЧНЫЙ⁴, Иван Николаевич ЛАПИН⁴, Сергей Иванович ТВЕРДОХЛЕБОВ⁵, Александр Александрович ЖЕРАВИН⁶, Людмила Николаевна БОНДАРЬ¹, Владимир Михайлович ПЕРЕЛЬМУТЕР¹

DOI: 10 15372/SSMJ20190511

В работе представлены результаты исследований реакции окружающих тканей на вживление композитных биорезорбируемых имплантатов, изготовленных методом аэродинамического формования из полимолочной кислоты и ультрадисперсных порошков фосфатов кальция. Методом сканирующей электронной микроскопии показано, что имплантаты сформированы хаотично переплетающимися между собой волокнами, имеют взаимосвязанную открытую пористость; добавка ультрадисперсных порошков фосфатов кальция не вызывает изменений в структуре сформированных имплантатов. Гистологические исследования тканевых препаратов из места пересадки установили высокую способность сформированных имплантатов к успешной интеграции с окружающими тканями через 15 суток после операции. Через 90 суток отмечена полная или частичная резорбция имплантатов с замещением собственными тканями. Установлено, что вживление композитных биорезорбируемых имплантатов в подвздошную кость в большей степени стимулирует процесс остеогенеза, чем имплантация в кости черепа; скарификация наружной кортикальной пластинки в местах контакта имплантата с костной тканью улучшает способность имплантатов стимулировать процесс остеогенеза. Показано, что наибольшей способностью стимулировать остеогенез обладают композитные имплантаты, наполненные ультрадисперсным порошком кальция фосфорнокислого двузамешенного водного.

Ключевые слова: реконструктивная хирургия, регенеративная медицина, биодеградируемый имплантат, полимолочная кислота, остеогенез.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа финансово поддержана Министерством науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Федеральной целевой программы (Соглашение 14.575.21.0140, уникальный идентификатор RFMEFI57517X0140).

Автор для переписки: Кульбакин Д.Е., e-mail: kulbakin d@mail.ru

Для цитирования: Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Чердынцева Н.В., Больбасов Е.Н., Светличный В.А., Лапин И.Н., Твердохлебов С.И., Жеравин А.А., Бондарь Л.Н., Перельмутер В.М. Взаимодействие изготовленных методом аэродинамического формования композитных биорезербируемых имплантатов с тканями. Сибирский научный медицинский журнал. 2019; 39 (5): 92–101. doi: 10.15372/SSMJ20190511.

¹ НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

² Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

³ Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники 634050, г. Томск, просп. Ленина, 40

⁴ Национальный исследовательский Томский государственный университет 634050, г. Томск, просп. Ленина, 36

⁵ Национальный исследовательский Томский политехнический университет 634050, г. Томск, просп. Ленина, 30

⁶ Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

INTERACTION OF BIORESORBABLE COMPOSITE IMPLANTS MADE BY SOLUTION BLOW SPINNING WITH TISSUES

Denis Evgen'evich KULBAKIN^{1,2,3,4}, Evgeniy Lkhamatsyrenovich CHOYNZONOV^{1,2,3,5}, Nadezhda Viktorovna CHERDYNTSEVA^{1,4}, Evgeniy Nikolaevich BOLBASOV⁵, Valeriy Anatol'evich SVETLICHNYI⁴, Ivan Nikolaevich LAPIN⁴, Sergei Ivanovich TVERDOKHLEBOV⁵, Aleksandr Aleksandrovich ZHERAVIN⁶, Lyudmila Nikolaevna BONDAR¹, Vladimir Mikhaylovich PERELMUTER¹

¹ Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of RAS 634050, Tomsk, Kooperatiny In., 5

² Siberian State Medical University 634050, Tomsk, Moskovsky path, 2

³ Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics 634050, Tomsk, Lenin av., 40

⁴ Tomsk State University 634050, Tomsk, Lenin av., 36

⁵ Tomsk Polytechnic University 634050, Tomsk, Lenin av., 30

⁶ Meshalkin National Medical Research Center of Minzdrav of Russia 630055, Novosibirsk, Rechcunovskaya str., 15

This work represents the results of the study of the surrounding tissues reaction to the implantation of bioresorbable implants formed by the solution blow spinning from polylactic acid and ultrafine calcium phosphate powders, depending on the time and place of implantation. Using scanning electron microscopy it is shown that implants formed from randomly interwoven fibers have interconnected open porosity. It was established that the addition of calcium phosphate ultrafine powders does not cause changes in the formed implants structure. Histological investigation of tissue specimens from the implantation site revealed a high ability of created implants to successful integration with surrounding tissue after 15 days from the moment of implantation. Complete or partial implant resorption with substitution by own tissues was registered at 90 days after implantation. It was established that implantation of composite bioresorbable implants on the ilium bone stimulates the osteogenic process better than the implantation on skull bone within the same period. It was defined that scarification of the outer cortical plate in implant contact points with bone tissue increases the implants ability to stimulate osteogenic process. It was shown that the composite implants filled with calcium phosphate dibasic dehydrate in ultrafine powder form have the largest ability to stimulate osteogenesis.

Key words: reconstructive surgery, regenerative medicine, biodegradable implant, polylactic acid, osteogenesis.

Conflict of interests. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Acknowledgments. This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Federal Target Program (agreement # 14.575.21.0140, unique identifier RFMEFI57517X0140).

Correspondence author: Kulbakin D.E., e-mail: kulbakin d@mail.ru

Citation: Kulbakin D.E., Choynzonov E.L., Cherdyntseva N.V., Bolbasov E.N., Svetlichnyi V.A., Lapin I.N., Tverdokhlebov S.I., Zheravin A.A., Bondar L.N., Perelmuter V.M. Interaction of bioresorbable composite implants made by solution blow spinning with tissues. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (5): 92–101. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190511.

Современная реконструктивная хирургия челюстно-лицевой области в своем развитии стремится к одноэтапности, выбору более безопасных методик оперативного вмешательства, уменьшению числа послеоперационных осложнений, что позволит достичь скорейшей социальной и функциональной реабилитации пациентов [8]. Стандартом современной реконструктивно-пла-

стической хирургии челюстно-лицевой области у онкологических больных считается использование ротированных или свободных реваскуляризированных комплексов аутотканей, при этом одним из ключевых недостатков подобных методик являются дефицит аутотканей и обширная травма донорской области [6]. Кроме этого аутологичные трансплантаты и лоскуты хорошо

выполняют замену дефектов скелета и мягких тканей, однако не могут адекватно восстановить тонкую, сложную анатомию челюстно-лицевой области [7].

Значительный интерес у практикующих хирургов вызывает использование биоактивных имплантатов, изготовленных из линейных алифатических биорезорбируемых полиэфиров (полимолочная кислота, поликапролактон и полигликолиевая кислота), для восстановления структуры и функции поврежденных органов и тканей [11]. Использование подобных материалов в реконструктивной хирургии челюстно-лицевой области позволит адекватно и в кратчайшие сроки восстанавливать дефекты челюстно-лицевой области без дополнительной травмы для пациента.

С учетом волокнистого строения большинства биологических тканей организма биорезорбируемый имплантат с целью имитации архитектоники восстанавливаемых тканей должен иметь подобную структуру и при этом соответствовать консистенции, форме, объему и функции восстанавливаемой ткани. В этом случае имплантаты не воспринимаются организмом как чужеродные, а биохимические реакции на границе раздела с имплантатом стимулируют его интеграцию с окружающими тканями и продуцирование новой ткани в объеме имплантата.

Среди множества методов (электроформование, экструзия, техника микропотоков и т.д.) [10] аэродинамическое формование в турбулентном газовом потоке (АРДФ), отличаясь достаточно простой аппаратной реализацией, позволяет формировать волокнистые имплантаты с совокупностью физико-химических свойств, отвечающих современным требованиям реконструктивнопластической хирургии челюстно-лицевой области у больных с онкологической патологией [3].

Ранее нами показано позитивное влияние сформированных методом АРДФ композитных имплантатов на угнетение перевиваемой злокачественной опухоли в системе *in vivo* [9]. При этом исследования их способности интегрироваться и продуцировать ткани хозяина не проводились, что существенно затрудняет и ограничивает использование этого типа имплантатов в клинической практике. Таким образом, целью настоящего исследования стало изучение способности волокнистых имплантатов, сформированных методом АРДФ, к интеграции и продукции тканей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Приготовление имплантатов. Для приготовления модельных имплантатов использовались следующие материалы: полимерная основа — по-

лимолочная кислота PURASORB® PL 38 («Purac», Нидерланды), наполнители – микронные гидроксиапатит (Са₅(РО₄)₂(ОН)) (Санкт-Петербургский филиал ФГУП «Экспериментальные производственные мастерские» ФМБА России - СКТБ Биофизприбор, Россия) и кальций фосфорнокислый двузамещенный водный (СаНРО₄) (КФК) («Sigma-Aldrich», США), растворитель – хлороформ (CHCl₂) («Экрос», Россия). Перед использованием исходные промышленные микронные порошки подвергались фрагментации методом импульсной лазерной абляции по методике, описанной в работе [2]. В результате высокоэнергетического импульсного лазерного воздействия в порошке появлялась нано- и субмикронная фракция, а также происходила модификация поверхности частиц.

Далее для проведения исследований было подготовлено три группы модельных имплантатов. Для формирования имплантатов первой группы (контрольной) использовался прядильный раствор, содержащий 4 мас. % полимолочной кислоты в хлороформе. Приготовление прядильного раствора осуществляли в герметичном стеклянном реакторе при комнатной температуре и постоянном перемешивании до получения однородной прозрачной вязкой жидкости. Композитные имплантаты второй и третьей групп были сформированы из прядильного раствора, содержащего 3 мас. % полимолочной кислоты и 1 мас. % КФК или гидроксиапатита соответственно; для их приготовления в прядильный раствор полимолочной кислоты добавляли порошки гидроксиапатита или КФК и обрабатывали его в течение 12 ч при температуре 40 °C с помощью ультразвуковой установки («Сапфир 5М», Россия).

Имплантаты готовили методом аэродинамического формирования в газовом потоке [1] с помощью опытно-промышленной установки «AirSpider» (Томский политехнический университет, Россия), используя следующие технологические параметры: давление сжатого воздуха 3,5 ат, расход раствора полимера 30 мкл/мин, диаметр сопла для подачи прядильного раствора 0,7 мм, диаметр сопла для подачи сжатого воздуха 1 мм, расстояние от сопла до сборочного коллектора 400 мм.

Исследование структуры имплантатов. Структурные особенности сформированных материалов исследовали с помощью электронного микроскопа «ESEM Quanta 400 FEG» («FEI», США) в режиме низкого вакуума в атмосфере паров воды. Для получения изображений применяли следующие режимы: остаточное давление в камере 60 Па, ускоряющее напряжение 20 кВ, ток



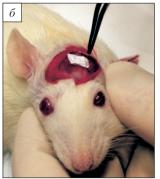




Рис. 1. а – имплантируемые образцы; б – имплантация на кости свода черепа; в – имплантация на подвздошную кость

Fig. 1. a – implanted patterns; 6 – implantation on calvarial bone; 8 – implantation on iliac bone

пучка 3,5 мкА. Для улучшения качества изображения перед исследованием на поверхность образцов в течение 2 мин наносили тонкий слой золота, используя магнетронную распылительную систему «SC7640» («Quorum Technologies Ltd», Англия). Количественное исследование морфологических характеристик сформированных материалов (средний диаметр волокон, средний диаметр пор, распределение пор и волокон по размерам и т.д.) проводили с помощью программного комплекса «Ітаде J 1.38» («National Institutes of Health», США). Для расчетов использовали не менее пяти цифровых изображений поверхности полученных материалов.

Исследование интеграции имплантатов *in vivo*. Исследование проводилось на базе НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра. Использованы 48 самцов крыс линии Вистар массой 180-200 г (питомник НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга), разделенных в соответствии с группами имплантатов на три группы по 16 животных. Для имплантации исследуемых образцов выбраны две анатомические области: кости свода черепа (теменные кости) и кости таза (подвздошные кости). Каждому животному имплантировали два стерильных однотипных образца размером 3 × 9 мм (рис. 1, a) в проекции теменных костей (рис. $1, \delta$) и два аналогичных образца в проекции подвздошных костей (рис. 1, в). Осуществляли поднадкостничный доступ к теменным костям и внутренней поверхности подвздошных костей, дополнительно острым распатором производили скарификацию кортикальной пластинки, на которую затем устанавливали имплантат, после чего его фиксировали мышечными тканями, возвращенными на исходное место, кожу ушивали, используя атравматичный шовный материал (викрил 3/0, «Ethicon», США) и обрабатывали антисептиком (септоцид Р, Россия). Животных помещали в клетки по 4 особи.

Через 15, 30, 60 и 90 суток животных выводили из эксперимента передозировкой золетила (токсическая доза 35-40 мг/кг). В зоне имплантации макроскопически оценивали расположение имплантата, контакт с окружающими тканями, признаки воспаления. Затем осуществляли забор тканей путем резекции фрагментов теменных и подвздошных костей с прилежащим имплантатом и покрывающими кость мышечными тканями. Образцы помещали в раствор нейтрального формалина для консервации и проведения морфологических исследований. Каждую крысу вскрывали и выполняли визуальное обследование внутренних органов, в случае обнаружения отклонений от нормы орган вырезали и фиксировали, при этом в протоколе эксперимента ставили отметку в графе «примечание».

Для проведения гистологических исследований образцы тканей фиксировали в 10%-м формалине в течение 24 ч. Образцы с костной тканью подвергали декальцинации в смеси муравьиной кислоты и 10%-го формалина в соотношении 1: 4, продолжительность декальцинации составляла от нескольких часов до 5-7 суток. После этого образцы обезвоживали и пропитывали парафином, используя гистопроцессор «Leica ASP-300S» («Leica Biosystems Nussloch GmbH», Германия). Затем с использованием ротационного микротома «Leica RM 2255» («Leica Biosystems Nussloch GmbH») готовили срезы тканей толщиной ≈ 6 мкм. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином с использованием гистостейнера «Thermo Gemini AS». Микроскопическое исследование тканей проводили методом оптической микроскопии с использованием микроскопа «Zeiss Axio Scope» («Zeiss AG», Германия).

Исследования на экспериментальных животных выполнены с соблюдением принципов гуманности в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ Минздрава СССР от 12.08.77), директивами Европейского сообщества (86/609/EEC) и Хельсинкской декларации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

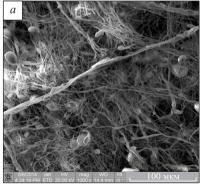
Структура сформированных имплантатов. На рис. 2 представлены изображения структуры исследуемых имплантатов, полученные методом сканирующей электронной микроскопии. Можно выделить несколько типов структурных элементов. Первый тип – микроволокна диаметром от 100 до 950 нм, формирующие жгуты диаметром до 30 мкм и заполняющие пространство между ними. Второй тип – дефекты в виде шарообразных включений диаметром до 70 мкм. В структуре образцов второй и третей групп наблюдаются частицы диаметром до 5 мкм, являющиеся частицами биологически активного наполнителя, гидроксиапатита и КФК соответственно. Сформированные имплантаты обладают открытой пористостью и значительной удельной поверхностью, что является благоприятным фактором для заселения такого имплантата клетками, организации транспорта питательных веществ и отвода продуктов жизнедеятельности клеток и тканей, стимулирования кровоснабжения. В целом структура сформированных модельных имплантатов является типичной для материалов, полученных методом аэродинамического формования [4]. Добавка гидроксиапатита и КФК не приводит к каким-либо значительным изменениям качества модельных имплантатов - диаметра микроволокон и пространственной морфологии матрикса.

Исследование интеграции имплантатов in vivo. Во всех исследуемых группах визуальный

осмотр места вживления выявил хорошую фиксацию имплантатов как к окружающим мышечным тканям (в сроки от 15 суток), так и к надкостнице (в сроки от 60 суток). Соединительнотканная капсула, окружающая имплантат, была прозрачной и нежной. Через 15 суток он хорошо визуализировался в окружающих мышечных тканях в виде белесоватого фрагмента. На 30-е сутки вокруг имплантатов определялась новообразованная микрососудистая сеть. В сроки от 60 суток отмечалось постепенное исчезновение имплантата (биодеградация), что выражалось в трудностях его интраоперационной детекции. Во всех исследуемых группах независимо от срока после операции не было отмечено визуальных признаков воспаления в области имплантации.

На 60-е сутки резорбция имплантата составляла от 50 до 90 %. Во всех случаях наблюдались проявления остеогенеза в области его контакта с костной тканью (рис. 4, в). К 90 суткам отмечалась неравномерная резорбция материала (от 50 до 100 %). В сохраняющемся гигантоклеточном инфильтрате отмечалась тенденция к снижению количества гигантских клеток и увеличению числа фибробластических элементов. Остеогенез наблюдался у трех крыс (в одном препарате черепа и четырех препаратах таза) и во всех случаях носил выраженный характер (рис. 4, г).

Гистологические срезы тканей животных первой группы на 15-е сутки имплантации демонстрируют выраженное секвестрирование материала с наличием выраженной гигантоклеточной реакции и отсутствием фиброзной ткани (рис. 3, а). На 30-е сутки отмечается выраженная резорбция материала, от умеренной до выраженной, сохраняется гигантоклеточная реакция. В двух образцах имелись участки фиброза в центре инфильтрата. В одном случае отмечены признаки остеогенеза в месте контакта имплантата с костной тканью (рис. 3, б). На 60-е сутки



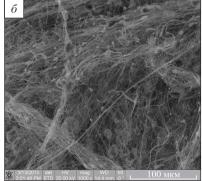




Рис. 2. Структура поверхности модельных имплантатов первой (а), второй (б) и третьей (в) групп

Fig. 2. Surface structure of model implants from the first (a), second (6) and third (8) groups

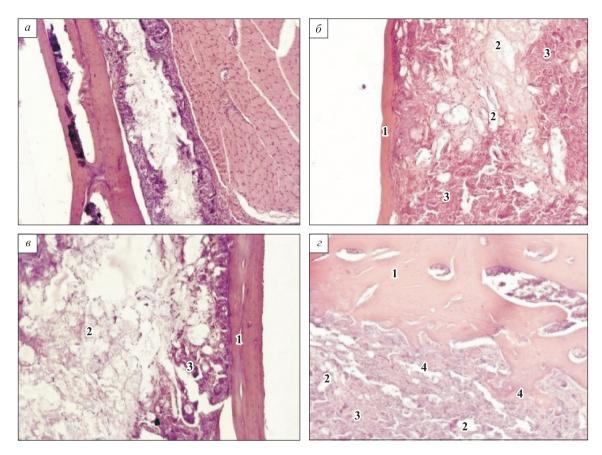


Рис. 3. Гистологические срезы препаратов животных первой группы на 15-е (а), 30-е (б), 60-е (в) и 90-е (г) сутки после операции. 1 – костная ткань; 2 – сохранившаяся часть имплантата; 3 – воспалительный инфильтрат с наличием гигантских многоядерных клеток; 4 – новообразованные костные балки. Ув. × 100

Fig. 3. Histological sections of specimens of the first group animals at 15 (a), 30 (b), 60 (b) and 90 (c) days after surgery. 1 – bone tissue; 2– the implant remaining part; 3 – inflammable infiltrate with presence of multinucleate giant cells; 4 – newly formed bone rods

резорбция имплантата составляет 70-90 %, наблюдаются гигантоклеточные инфильтраты, количество которых сопоставимо с регистрируемыми в предыдущие сроки наблюдения. В четырех случаях (один – в области теменной кости и три случая – в области подвздошной кости) отмечено наличие остеогенеза в месте контакта имплантата с костью (рис. 3, в). Через 90 суток резорбция материала составила 70-90 %. Отмечаются изменения состава гигантоклеточного инфильтрата, связанные с уменьшением количества гигантских клеток и увеличением числа фибробластических элементов. Во всех случаях, где имелась скарификация костной ткани, развился преимущественно деликатный остеогенез в пограничной с костью областях. В одном из фрагментов подвздошной кости отмечен выраженный остеогенез (рис. 3, 2).

На 15-е сутки наблюдения имплантат крыс второй группы (рис. 4, *a*) был представлен единым массивом с тенденцией к микросеквестрированию по периметру. Выраженность гиганто-

клеточной реакции была немного меньше, чем в первой группе. В образцах тканей преобладала макрофагально/гистиоцитарная и фибробластическая реакция. На 30-е сутки отмечалась резорбция материала от 15 до 50 %, инфильтрат сопоставим с наблюдаемым на 15-е сутки имплантации (рис. $4, \delta$).

Гистологические срезы тканей, полученные от животных третьей группы (рис. 5) на 15-е сутки эксперимента, продемонстрировали, что исследуемый имплантат представлен преимущественно единым массивом. Отмечались редкие случаи слабой секвестрации, которые, как и гигантоклеточная реакция, носили менее выраженный характер по сравнению с первой группой. Отмечалась умеренная макрофагально/гистиоцитарная инфильтрация. Воспалительный инфильтрат со стороны мышечной ткани имел более выраженный характер по сравнению с костной стороной контакта имплантата. Во фрагментах таза при скарификации в ходе имплантации исследуемых

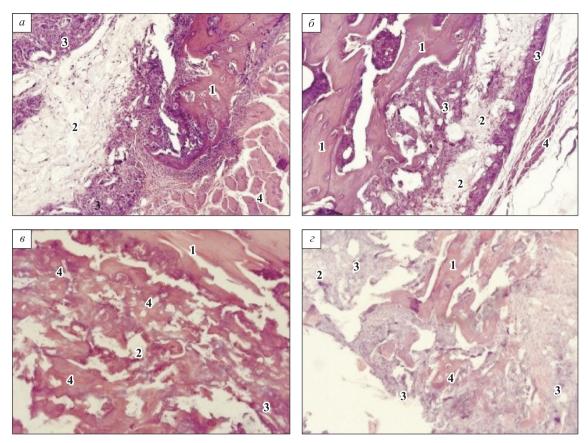


Рис. 4. Гистологические срезы препаратов животных второй группы на 15-е (а), 30-е (б), 60-е (в) и 90-е (г) сутки после операции. 1 – костная ткань; 2 – сохранившаяся часть имплантата; 3 – воспалительный инфильтрат с наличием гигантских многоядерных клеток; 4 – новообразованные костные балки. Ув. \times 100

Fig. 4. Histological sections of specimens of the second group animals at 15 (a), 30 (b), 60 (b) and 90 (c) days after surgery. 1 – bone tissue; 2 – the implant remaining part; 3 – inflammable infiltrate with presence of multinucleate giant cells; 4 – newly formed bone rods

образцов наблюдалось более выраженное развитие соединительной ткани со стороны костной ткани, с наличием врастания ее в пазухи костной ткани (рис. 5, a). На 30-е сутки отмечалась резорбция материала от 30 до 70 %. Гигантоклеточная реакция сопоставима с образцами на 15-е сутки исследования (рис. 5, δ). В срок 60 суток резорбция материала составляла 40–80 %, инфильтрат был сопоставим с наблюдаемым в предыдущие сроки (15 и 30 суток).

В четырех образцах (в одном препарате черепа и трех препаратах таза) отмечено наличие остеогенеза в области имплантата (рис. 5, в). На 90-е сутки отмечалась неравномерная резорбция исследуемого имплантата (от 50 до 100 %). Сохранялся гигантоклеточный инфильтрат с тенденцией к уменьшению количества гигантских клеток и увеличению числа фибробластических элементов. Остеогенез наблюдался в пяти образцах (в одном препарате черепа и четырех препаратах таза), в одном случае он был выраженным,

а в остальных носил «деликатный» характер и был локализован преимущественно в пограничной с костью зоне (рис. 5, ϵ).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования установлено, что вокруг имплантатов во всех исследуемых группах формируется воспалительный гигантоклеточный инфильтрат с наличием гистиоцитов и фибробластов, что не противоречит данным других авторов, полученным для биорезорбируемых имплантатов из полимолочной кислоты [5]. Поскольку инфильтрат со стороны мышечной ткани имел большую толщину по сравнению со стороной, контактирующей с костной тканью, сделан вывод о лучшей интеграции исследуемых образцов с костной тканью. На основе морфологических исследований динамики содержания воспалительного инфильтрата и замещения имплантата собственными тканями показана биоде-

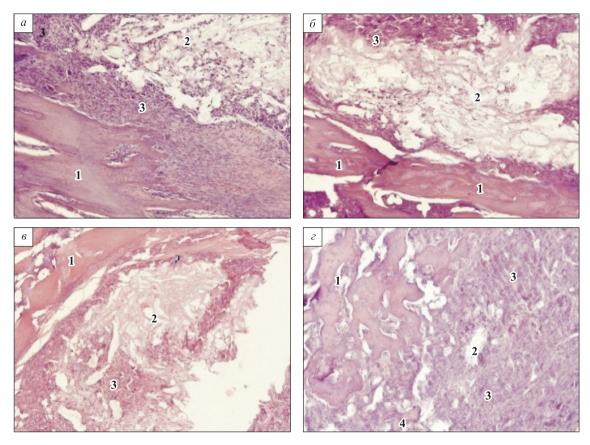


Рис. 5. Гистологические срезы препаратов животных третьей группы на 15-е (а), 30-е (б), 60-е (в) и 90-е (г) сутки после операции. 1 – костная ткань; 2 – сохранившаяся часть имплантата; 3 – воспалительный инфильтрат; 4 – новообразованные костные балки. Ув. \times 100

Fig. 5. Histological sections of specimens of the third group animals at 15 (a), 30 (b), 60 (e) and 90 (e) days after surgery. 1 – bone tissue; 2 – the implant remaining part; 3 – inflammable infiltrate with presence of multinucleate giant cells; 4 – newly formed bone rods

градируемость материала на 60-90-е сутки после операции. К 90 суткам в препаратах животных всех трех групп отмечено уменьшение воспалительного инфильтрата (количества гигантских клеток). Во всех случаях отсутствует замещение воспалительного инфильтрата фиброзной тканью. Следовательно, возникают более благоприятные условия для интеграции имплантируемого материала в окружающие ткани организма, есть возможность избежать явления инкапсуляции имплантата с вытекающими из этого осложнениями (нестабильность положения имплантата, отторжение). Получен важный вывод о связи степени выраженности остеогенеза с наличием повреждения костной ткани в зоне имплантации, который позволяет дать рекомендации по накостной имплантации исследуемого материала: для улучшения интеграции имплантата с костной тканью в местах контакта с ним следует производить скарификацию наружной кортикальной пластинки. Основываясь на результатах, полученных при гистологическом исследовании ткани всех трех групп, следует отметить, что чем сильнее была выражена резорбция исследуемого материала, тем отчетливее определялся остеогенез. Биодеградируемый имплантат, изготовленный на основе полимера полимолочной кислоты марки PURASORB® PL-38 и органического минерального наполнителя, который получен методом лазерной абляции твердотельной мишени, изготовленной из КФК, индуцирует наиболее выраженный остеогенез.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам морфологического исследования тканей крыс в месте имплантации трех типов исследуемых образцов лучшие интеграционные качества показал композитный биодеградируемый имплантат, изготовленный на основе полимера полимолочной кислоты марки PURASORB® PL-38 и ультрадисперсного органического мине-

рального наполнителя, полученного методом импульсной лазерной абляции коммерческого субмикронного порошка кальция фосфорнокислого двузамещенного водного.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Bol'basov E.N., Lapin I.N., Tverdokhlebov S.I., Svetlichnyi V.A. Aerodynamic synthesis of biocompatible matrices and their functionalization by nanoparticles obtained by the method of laser ablation. *Russ. Phys. J.* 2014; 57 (3): 293–300. doi: 10.1007/s11182-014-0238-2.
- 2. Bolbasov E.N., Lapin I.N., Svetlichnyi V.A., Lenivtseva Y.D., Malashicheva A., Malashichev Y., Golovkin A.S., Anissimov Y.G., Tverdokhlebov S.I. The formation of calcium phosphate coatings by pulse laser deposition on the surface of polymeric ferroelectric. *Appl. Surf. Sci.* 2015; 349: 420–429. doi: 10.1016/j. apsusc.2015.05.025.
- 3. Bolbasov E.N., Stankevich K.S., Sudarev E.A., Bouznik V.M., Kudryavtseva V.L., Antonova L.V., Matveeva V.G., Anissimov Y.G., Tverdokhlebov S.I. The investigation of the production method influence on the structure and properties of the ferroelectric nonwoven materials based on vinylidene fluoride tetrafluoroethylene copolymer. *Mat. Chem. Phys.* 2016; 182: 338–346. doi: 10.1016/j.matchemphys.2016.07.041.
- 4. Daristotle J.L., Behrens A.M., Sandler A.D., Kofinas P. A review of the fundamental principles and applications of solution blow spinning. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2016; 8 (51): 34951–34963. doi: 10.1021/acsami.6b12994.
- 5. Ishii D., Ying T.H., Mahara A., Murakami S., Yamaoka T., Lee W.-k., Iwata T. *In vivo* tissue response and degradation behavior of PLLA and stereocom-

- plexed PLA nanofibers. *Biomacromolecules*. 2009; 10 (2): 237–242. doi: 10.1021/bm8009363.
- 6. Kansy K., Mueller A.A., Mücke T., Kopp J.-B., Koersgen F., Wolff K.D., Zeilhofer H.-F., Hölzle F., Pradel W., Schneider M., Kolk A., Smeets R., Acero J., Hoffmann J. Microsurgical reconstruction of the head and neck Current concepts of maxillofacial surgery in Europe. *J. Cranio-Maxillofacial Surg.* 2014; 42 (8): 1610–1613. doi: 10.1016/j.jcms.2014.04.030.
- 7. Kulbakin D., Chekalkin T., Muhamedov M., Choynzonov E., Kang J.-h., Kang S.-b., Gunther V. Sparing surgery for the successful treatment of thyroid papillary carcinoma invading the trachea: A case report. *Case Rep. Oncol.* 2016; 9 (3): 772–780. doi: 10.1159/000452790.
- 8. Kulbakin D.E., Choynzonov E.L., Kulkov S.N., Buyakova S.P., Chernov V.I., Mukhamedov M.R., Buyakov A.S. Method of maxillofacial reconstruction using individualized implants made of bioactive ceramics. *Head Neck Tumors*. 2017; 7 (4): 29–34. doi: 10.17650/2222-1468-2017-7-4-29-34.
- 9. Litviakov N.V., Tverdokhlebov S.I., Perelmuter V.M., Kulbakin D.E., Bolbasov E.N., Tsyganov M.M., Zheravin A.A., Svetlichnyi V.A., Cherdyntseva N.V. Composite implants coated with biodegradable polymers prevent stimulating tumor progression. *AIP Conf. Proc.* 2016; 1760 (1): 020043. doi: 10.1063/1.4960262.
- 10. Tamayol A., Akbari M., Annabi N., Paul A., Khademhosseini A., Juncker D. Fiber-based tissue engineering: Progress, challenges, and opportunities. *Biotechnol. Adv.* 2013; 31 (5): 669–687. doi: 10.1016/j. biotechadv.2012.11.007.
- 11. Tian H., Tang Z., Zhuang X., Chen X., Jing X. Biodegradable synthetic polymers: Preparation, functionalization and biomedical application. *Prog. Polym. Sci.* 2012; 37: 237–280. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2011.06.004.

Сведения об авторах:

Кульбакин Д.Е., к.м.н., ORCID: 0000-0003-3089-5047, e-mail: kulbakin_d@mail.ru
Чойнзонов Е.Л., д.м.н., проф., академик РАН, ORCID: 0000-0002-3651-0665, e-mail: info@tnimc.ru
Чердынцева Н.В., д.б.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0003-1526-9013, e-mail: nvch@tnimc.ru
Больбасов Е.Н., к.т.н., ORCID: 0000-0002-9789-2185, e-mail: ebolbasov@gmail.com
Светличный В.А., к.ф.-м.н., ORCID: 0000-0002-3935-0871, e-mail: v_svetlichnyi@bk.ru
Лапин И.Н., ORCID: 0000-0001-5736-3791, e-mail: 201kiop@mail.ru
Твердохлебов С.И., к.ф.-м.н., ORCID: 0000-0002-2242-6358, e-mail: tverd@tpu.ru
Жеравин А.А., к.м.н., ORCID: 0000-0003-3047-4613, e-mail: zheravin2010@yandex.ru
Бондарь Л.Н., ORCID: 0000-0001-6176-5486, e-mail: bondaroncology@mail.ru
Перельмутер В.М., д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7633-9620, e-mail: pvm@ngs.ru

Information about authors:

Kulbakin D.E., candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3089-5047, e-mail: kulbakin_d@mail.ru **Choynzonov E.L.**, doctor of medical sciences, professor, academician of RAS, ORCID: 0000-0002-3651-0665, e-mail: info@tnimc.ru

Cherdyntseva N.V., doctor of biological sciences, professor, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0003-1526-9013, e-mail: nvch@tnimc.ru

Bolbasov E.N., candidate of technical sciences, ORCID: 0000-0002-9789-2185, e-mail: ebolbasov@gmail.com **Svetlichnyi V.A.**, candidate of physico-mathematical sciences, ORCID: 0000-0002-3935-0871, e-mail: v svetlichnyi@bk.ru

Lapin I.N., ORCID: 0000-0001-5736-3791, e-mail: 201kiop@mail.ru

Tverdokhlebov S.I., candidate of physico-mathematical sciences, ORCID: 0000-0002-2242-6358, e-mail: tverd@tpu.ru

Zheravin A.A., candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3047-4613, e-mail: zheravin2010@yandex.ru **Bondar L.N.**, ORCID: 0000-0001-6176-5486, e-mail: bondaroncology@mail.ru

Perelmuter V.M., doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7633-9620, e-mail: pvm@ngs.ru

СВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ОФИСНОГО И СУТОЧНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ

Екатерина Евгеньевна ЦВЕТКОВА, Людмила Дмитриевна ЛАТЫНЦЕВА, Александр Александрович КУЗНЕЦОВ

НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Цель исследования — в сравнительном ключе изучить связь параметров центрального аортального давления (ЦАД), офисного и суточного артериального давления с показателями поражения органов-мишеней. Материал и методы. В открытое одномоментное наблюдение типа серии случаев включены 47 последовательных амбулаторных и госпитальных пациентов (22 мужчин и 25 женщин) в возрасте 19–70 лет. Программа исследования включала антропометрию, измерение офисного и суточного артериального давления, аппланационную тонометрию лучевой артерии, запись ЭКГ покоя, эхокардиографию, биохимический анализ крови. При анализе данных использовали методы описательной статистики и общую линейную модель (GLM). Результаты. ЦАД сопоставимо с офисным артериальным давлением и в большей степени, чем суточное артериальное давление, ассоциировано с индикаторами гипертрофии левого желудочка. Систолическое ЦАД было связано со всеми использованными в исследовании электрокардиографическими и эхокардиографическими индексами. Из параметров ЦАД, характеризующих амплификацию и аугментацию пульсовой волны, лишь неаугментированная амплификация систолического давления ассоциировалась с признаками гипертрофии левого желудочка, но показатели амплификации и аугментации пульсовой волны были достаточно тесно связаны с расчетной скоростью клубочковой фильтрации. Заключение. Результаты настоящего исследования обосновывают актуальность использования параметров ЦАД дополнительно к традиционным методам определения артериального давления.

Ключевые слова: центральное аортальное давление, поражение органов-мишеней.

Конфликт интересов. Конфликт интересов не заявляется.

Благодарности. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № AAAA-A17-117112850280-2.

Автор для переписки: Цветкова Е.Е., e-mail: TL-OXA@mail.ru

Для цитирования: Цветкова Е.Е., Латынцева Л.Д., Кузнецов А.А. Связь параметров центрального аортального давления, офисного и суточного артериального давления с показателями поражения органов-мишеней. Сибирский научный медицинский журнал. 2019; 39 (5): 102–109. doi: 10.15372/SSMJ20190512.

ASSOCIATION BETWEEN PARAMETERS OF CENTRAL AORTIC PRESSURE, OFFICE AND AMBULATORY BLOOD PRESSURE AND INDICATORS OF TARGET ORGANS DAMAGE

Ekaterina Evgen'evna TSVETKOVA, Lyudmila Dmitrievna LATYNTSEVA, Aleksandr Aleksandrovich KUZNETSOV

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS 630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

Aim of the study was to investigate in a comparative manner associations between the parameters of central aortic pressure, office and ambulatory blood pressure with indicators of target organ damage. **Material and methods.** 47 consecutive outpatients and hospital patients (22 men and 25 women) aged 19–70 years were included in the open one-stage follow-up of a series of cases. The study program included anthropometry, measurement of office and ambulatory blood pressure, applanation tonometry of the radial artery, recording of resting ECG, echocardiography, biochemical blood analysis. In analyzing the data, the methods of descriptive statistics and the general linear model

(GLM) were used. **Results.** Central aortic pressure is comparable to office blood pressure and, more than ambulatory blood pressure, was associated with indicators of left ventricular hypertrophy. Systolic central aortic pressure was associated with all electrocardiographic and echocardiographic indices used in the study. Of the central aortic pressure parameters characterizing the amplification and augmentation of the pulse wave, only non-augmented amplification of systolic pressure was associated with signs of left ventricular hypertrophy, but the amplification and augmentation of the pulse wave showed a sufficiently high degree of association with estimated glomerular filtration rate. **Conclusion.** The results of this study substantiate the relevance of using aortic pressure parameters in addition to traditional methods for determining blood pressure.

Key words: central aortic pressure, target organ damage.

Conflict of interests. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Acknowledgments. The work was carried out as part of the budget theme for State Assignment No. AAAA-A17-117112850280-2.

Correspondence author: Tsvetkova E.E., e-mail: TL-OXA@mail.ru

Citation: Tsvetkova E.E., Latyntseva L.D., Kuznetsov A.A. Association between parameters of central aortic pressure, office and ambulatory blood pressure and indicators of target organs damage. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (5): 102–109. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190512.

В настоящее время в диагностике и лечении артериальной гипертензии руководствуются значениями артериального давления (АД) в плечевой артерии, полученными в результате офисного измерения, суточного мониторирования АД (СМАД) и домашнего мониторирования АД (ДМАД). Известно, что АД меняется вдоль артериального русла вследствие явлений амплификации давления от проксимальных артерий к дистальным и аугментации вследствие отраженной волны [15]. АД в плечевой артерии не является эквивалентом центрального аортального давления (ЦАД), которое, по некоторым данным, более ассоциировано с поражением органов-мишеней (ПОМ) при артериальной гипертензии [16, 17, 20].

Недавний метаанализ показал, что ЦАД, в сравнении с офисным АД (оАД) в плечевой артерии, более ассоциировано с большинством исследуемых показателей доклинического ПОМ [12]. H.L. Booysen et al. [6] установили, что с включением в исследование показателей ЦАД, а не АД в плечевой артерии увеличена способность прогнозировать ПОМ у людей с высоким нормальным АД. Данные исследования M. Shimizu et al. [18] свидетельствуют о том, что изменение ЦАД может быть важной терапевтической целью в дополнение к оАД в плечевой артерии и ДМАД во время подбора антигипертензивной терапии. В работе J.P. Lekakis et al. [13] показано, что центральное систолическое АД более ассоциировано с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), чем систолическое АД в плечевой артерии по данным СМАД. Тем не менее существующие данные противоречивые. Пока нет четкого представления, каково клиническое значение ЦАД в лечении артериальной гипертензии и в профилактике ПОМ [3].

Цель настоящего исследования – в сравнительном ключе изучить связь параметров ЦАД, оАД и суточного АД (сАД) с показателями ПОМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе клиники НИИ терапии и профилактической медицины - филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН. Протокол клинического исследования, все прилагающиеся к нему материалы одобрены локальным этическим комитетом. Пациентам предоставили исчерпывающую устную и письменную информацию об исследовании, после чего они подписывали добровольное информированное согласие. В открытое одномоментное наблюдение типа серии случаев включены 47 последовательных амбулаторных и госпитальных пациентов (22 мужчин и 25 женщин) в возрасте 19-70 лет. Основной причиной госпитализации по типу дневного стационара и амбулаторного ведения пациентов была артериальная гипертензия. В исследование включались все последовательные пациенты, которые не подпадали под критерии невключения.

Критерии невключения: 1) наличие анамнестических и физикальных данных, свидетельствующих о заболеваниях сердечно-сосудистой системы и других внутренних органов в тяжелой стадии; 2) данные о приеме перед исследованием лекарственных препаратов с влиянием на сердечно-сосудистую систему в течение времени, меньшего пяти периодов их полувыведения, исключая антигипертензивные средства; 3) данные о злоупотреблении наркотическими или другими химическими веществами; 4) наличие на электрокардиограмме тахикардии (частота сердечных сокращений (ЧСС) более 100 в мин), брадикар-

дии (ЧСС менее 50 в мин), фибрилляции/трепетания предсердий, другой выраженной аритмии (более 20 % различий между соседними интервалами PP/RR), синоатриальной или атриовентрикулярной блокады 2—3-й степени, частой эктопии (более 10 % эктопических комплексов), синдрома предвозбуждения желудочков, блокады ножек пучка Гиса.

Программа исследования включала антропометрию, измерение оАД и сАД, аппланационную тонометрию лучевой артерии, запись ЭКГ покоя, эхокардиографию, биохимический анализ крови. Запись ЭКГ, определение оАД на плечевой артерии, параметров ЦАД и инициализацию СМАД последовательно осуществляли в первую половину дня в рамках одних суток. За 30 мин до начала исследования исключались физические и психологические нагрузки, курение и употребление тонизирующих напитков.

Измерение артериального давления в плечевой артерии проводили автоматическим осциллометрическим тонометром НЕМ 9000-AI («Отпоп», Япония) на левой руке после не менее чем пятиминутного отдыха в положении сидя, двукратно с интервалом 2 мин. При разнице между результатами двух измерений 5 мм рт. ст. и более проводили третье дополнительное измерение. В исследовании использовали усредненные показатели. Эти же значения использовали как калибровочные при определении параметров ЦАД.

Затем с интервалом 2 мин проводили аппланационную тонометрию лучевой артерии с определением параметров ЦАД. Исследование проводили на левой руке пациента с помощью аппарата «SphygmoCor» («AtCor Medical», Австралия). Дополнительно рассчитали амплификацию систолического давления как разницу между систолическим АД на плече и центральным аортальным систолическим давлением [5], амплификацию пульсового давления – как разницу между пульсовым давлением на плече и центральным аортальным пульсовым давлением, неаугментированную амплификацию систолического давления - как разницу между значением давления на плече в точке первого систолического пика и значением центрального аортального давления в точке первого систолического пика [5].

СМАД выполняли при помощи системы суточного мониторирования «Impresario» с мониторами артериального давления «SpaceLabs 90217А» («Healthcare», США) с 15-минутным интервалом в дневные часы и с 30-минутным интервалом в ночные часы. Критериями артериальной гипертензии на плечевой артерии по результатам офисного измерения АД считали средние значе-

ния ≥140/90 мм рт. ст., по результатам СМАД – среднесуточные значения ≥130/80 мм рт. ст. [14]. При определении центральной аортальной гипертензии пороговым диагностическим значением считали величину ЦАД 125/90 мм рт. ст. [15].

ЭКГ покоя регистрировали в 12 общепринятых отведениях со скоростью 50 мм/с на приборе «CardiMax FX 8222» («Fukuda Denshi», Япония). В качестве электрокардиографических вольтажных индексов ГЛЖ использовали показатели для отведений от конечностей: RI, RI+SIII, RaVL [9, 19]. Данные индексы были выбраны на основании большей воспроизводимости, чем индексы для грудных отведений, в силу меньшей зависимости от точности установки электродов. Ультразвуковое исследование сердца и измерения проводили с помощью сканера «Vivid 7» («GE HealthCare Ultrasound», США) в соответствии с общепринятыми стандартами. В качестве индикаторов ГЛЖ использовали толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка [14].

Биохимические показатели с использованием стандартных реактивов определяли на анализаторе «Konelab Prime 30i» («Thermo Fisher Scientific», США). Расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) определяли по формуле из исследования по модификации питания при заболеваниях почек (MDRD) [10].

При анализе данных использовали методы описательной статистики и общую линейную модель (GLM). Результаты представлены в виде среднего значения (M) с мерой вариации в виде ошибки средней (SE). При интерпретации статистических тестов максимальной вероятностью ошибки (минимальный уровень значимости) считали значение p < 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Контролируемые в исследовании и статистическом анализе показатели представлены в табл. 1. В табл. 2 продемонстрирована связь оАД и сАД, а также параметров ЦАД с ПОМ. ЦАД сопоставимо с оАД и в большей степени, чем сАД, ассоциировалось с индикаторами ГЛЖ. При этом систолическое ЦАД было связано со всеми без исключения использованными в исследовании электро- и эхокардиографическими индексами. Из параметров ЦАД, характеризующих амплификацию и аугментацию пульсовой волны, лишь неаугментированная амплификация систолического давления ассоциировалась с признаками ГЛЖ. Однако, в отличие от величин оАД, сАД и ЦАД, показатели амплификации и аугментации пульсовой волны показали достаточно высокую степень связи с рСКФ.

Таблица 1. Контролируемые в исследовании показатели

Table 1. Indicators monitored in the study

Показатель	Значение	Показатель	Значение
Пол,		цСАД, мм рт. ст.	$114,9 \pm 2,2$
мужчин, n (%)	22 (47 %)	цДАД, мм рт. ст.	$79,7 \pm 1,4$
женщин, <i>n</i> (%)	25 (53 %)	цПД, мм рт. ст.	$35,1 \pm 1,5$
Возраст, лет	$47,2 \pm 2,1$	ЦАД ≥ 125/90 мм рт. ст., л (%)	12 (26)
Антигипертензивная терапия, n (%)	13 (28 %)	OA, %	$139,3 \pm 2,8$
Рост, см	$170,7 \pm 1,5$	АПД, мм рт. ст.	$12,9 \pm 0,8$
Окружность талии, см	$92,6 \pm 2,0$	АСД, мм рт. ст.	$11,7 \pm 0,8$
ЧСС, уд/мин	$73,3 \pm 1,6$	нАСД, мм рт. ст.	$18,6 \pm 0,9$
Офисное САД, мм рт. ст.	$126,6 \pm 2,3$	цДА, мм рт. ст.	$7,5 \pm 0,9$
Офисное ДАД, мм рт. ст.	$78,6 \pm 1,4$	цДАкорр, мм рт. ст.	$6,8 \pm 0,8$
Офисное ПД, мм рт. ст.	$48,0 \pm 1,7$	цИА _{1,} %	$19,8 \pm 1,9$
Офисное АД ≥ 140/90 мм рт. ст., <i>n</i> (%)	11 (23)	цИА ₁ корр, %	$19,0 \pm 1,8$
Суточное САД, мм рт. ст.	$126,3 \pm 1,6$	цИА ₂ , %	$127,9 \pm 2,9$
Суточное ДАД, мм рт. ст.	$79,3 \pm 1,0$	$R_{I_{\lambda}}$ MM	$6,6 \pm 0,4$
Суточное ПД, мм рт. ст.	$47,1 \pm 1,0$	R_{aVL} MM	$3,9 \pm 0,3$
САДд, мм рт. ст.	$130,8 \pm 1,7$	$R_{\rm I} + S_{\rm III,} MM$	$8,2 \pm 0,6$
ДАДд, мм рт. ст.	$83,2 \pm 1,1$	Толщина МЖП, мм	$10,6 \pm 0,3$
Суточное ПДд, мм рт. ст.	$47,7 \pm 1,1$	Толщина ЗС, мм	$8,5 \pm 0,2$
САДн, мм рт. ст.	$115,4 \pm 1,7$	Содержание ТГ, ммоль/л	$1,6 \pm 0,2$
ДАДн, мм рт. ст.	$70,2 \pm 1,1$	Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,20 \pm 0,04$
ПДн, мм рт. ст.	$45,4 \pm 1,1$	Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,2 \pm 0,1$
Суточное АД \geq 130/80 мм рт. ст., n (%)	25 (53)	Содержание глюкозы крови, ммоль/л	$5,8 \pm 0,1$
		рСКФ, MDRD мл/мин/1,73м ²	$87,3 \pm 2,0$

Примечание. Здесь и в табл. 2, на рисунке: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, АДд – АД в фазу дневного бодрствования, АДн – АД в фазу ночного сна, цСАД – центральное систолическое аортальное давление, цДАД – центральное диастолическое аортальное давление, цПД – центральное пульсового давление, ОА – отношение амплификации пульсового давления лучевое/центральное, АПД – амплификация пульсового давления, АСД – амплификация систолического давления, нАСД – неаугментированная амплификация систолического давления, цДА – центральное давление аугментации, цДАкорр – ЧСС-корригированное центральное давление аугментации, цИА1 – центральный индекс аугментации (цДА/цПД), цИА1корр – ЧСС-корригированный центральный индекс аугментации, цИА2 – центральный индекс аугментации (цД2/цД1, где цД1 – центральное давление в точке первого систолического пика, цД2 – центральное давление в точке второго систолического пика), R₁ – амплитуда зубца R в отведении I, R_{аvL} – амплитуда зубца R в отведении aVL, R₁ + S_{III} – сумма амплитуды зубца R в отведении I и зубца S в отведении III, МЖП – межжелудочковая перегородка, 3С – задняя стенка левого желудочка, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; n – число наблюдений, n – доля в процентах, ПД – пульсовое давление.

При анализе данных в мультивариативной модели с одновременным включением в нее параметров ЦАД, оАД и сАД, с целью сравнения степени их ассоциации с индикаторами ПОМ, а также при добавлении в нее пола, возраста, фактора антигипертензивной терапии, роста, окружности талии, ЧСС, уровня триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, глюкозы крови статистическая значимость указанных выше ассоциаций терялась. Вероятной причиной следует предположить недостаточное число наблюдений для проведения анализа с таким количеством контролируемых переменных.

Показательный, хотя и не достигший статистической достоверности результат исследования: максимальное значение электро- и эхокардиографических индексов ГЛЖ наблюдалось в группе лиц с сочетанием офисной и суточной артериальной гипертензии и центральной аортальной гипертензии (рисунок).

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании в сравнительном ключе проведен анализ связи параметров ЦАД, оАД и сАД с показателями ПОМ при артериальной гипертензии. ЦАД сопоставимо с оАД и в большей

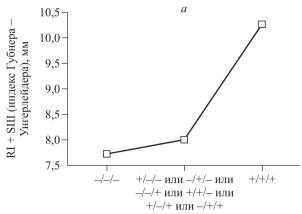
Таблица 2. Ассоциация ЦАД, оАД и сАД с показателями поражения органов-мишеней **Table 2.** Association of central aortic pressure, office and 24-hour blood pressure with indicators of target organ damage

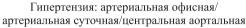
Показатель	$R_{\rm I}$	R_{aVL}	$R_{I} + S_{III}$	Толщина МЖП	Толщина ЗС	рСКФ
оСАД	_	F = 5.1 p = 0.029	F = 5.2 $p = 0.028$	F = 5.5 p = 0.024	F = 8.3 p = 0.0061	_
оДАД	_	_	_	_	_	_
оПД	_	_	F = 4,1 p = 0,048	F = 4.5 p = 0.039	F = 10,1 p = 0,0027	_
сСАД	_	_	_	_	_	_
сДАД	F = 5,092 p = 0,029	_	_	_	_	_
сПД	_	_	_	_	_	_
сСАДд	_	_	_	_	_	_
сДАДд	_	_	_	_	_	_
сПДд	_	_	_	_	F = 5.0 p = 0.030	_
сСАДн	_	_	_	_	_	_
сДАДн	F = 5.7 p = 0.021	F = 5.9 p = 0.019	_	_	_	_
сПДн	_	_	_	_	_	_
цСАД	F = 5.2 p = 0.027	F = 5.3 p = 0.026	F = 5.4 p = 0.025	F = 4.9 p = 0.032	F = 5.3 p = 0.026	_
цДАД	_	_	_	_	_	_
цПД	-	_	F = 4.3 p = 0.045	_	F = 5.0 p = 0.019	_
OA	_	_	_	_	_	F = 14,474 p = 0,00043
АПД	_	_	_	_	_	F = 11,7 p = 0,0013
АСД	_	_	_	_	_	F = 9.3 p = 0.0039
нАСД	-	_	F = 4.2 p = 0.047	_	F = 5.1 p = 0.030	_
цДА	F = 4.8 p = 0.033	_	_	_	_	F = 7.3 p = 0.010
цДАкорр	_	_	_	_	_	F = 4,4 p = 0,042
цИА1	_	_	_	_	_	F = 9.2 p = 0.0039
цИА1корр	_	_	_	_	_	F = 4.5 p = 0.040
цИА2	-	-	_	-	-	F = 9.3 p = 0.0039

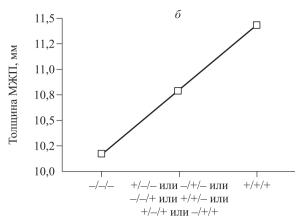
Примечание. F – критерий Фишера, p – уровень значимости в унивариативной общей линейной модели (GLM).

степени, чем сАД, ассоциировалось с признаками ГЛЖ. Кроме того, неаугментированная амплификация систолического давления ассоциировалась с признаками гипертрофии миокарда ЛЖ. Согласуются с результатами настоящего исследования данные исследования J.P. Lekakis et al. [13], в

котором показано, что центральное систолическое аортальное давление более ассоциировано с ГЛЖ, чем систолическое АД в плечевой артерии по данным СМАД. По результатам исследования С.М. Huang et al. [11], ЦАД предсказывало сердечно-сосудистый риск в той же степени, что и







Гипертензия: артериальная офисная/ артериальная суточная/центральная аортальная

Рис. Индекс Губнера — Унгерлейдера (а) и толщина МЖП (б) в зависимости от наличия или отсутствия офисной артериальной гипертензии, суточной артериальной гипертензии и центральной аортальной гипертензии: (-/-/-) - 18 человек; (+/-/-) или (-/+/-) или (-/-/+) или (+/+/-) или (+/-/+) или (-/+/+) - 22 человека; (+/+/+) - 7 человек

Fig. The Gubner – Ungerlieder index (a) and interventricular septum thickness (b) depending on the presence or absence of office arterial hypertension, 24-hours arterial hypertension and central aortic hypertension: (-/-/-) - 18 people; (+/-/-) or (-/-/+) or (-/-/+) or (+/-/+) or (-/+/+) or (-/+/+) - 22 people; (+/+/+) - 7 people; $R_I + S_{III}$ – sum of the amplitude of R wave in lead I and S wave in lead III

СМАД. В работе S. Yamashita et al. [21] показано, что ЦАД больше связано с нагрузкой на левый желудочек, а АД в плечевой артерии – с повреждением артерий.

По данным нашего предыдущего исследования [2], в общей популяции Новосибирска ЦАД в большей степени, чем АД в плечевой артерии, ассоциировано с электрокардиографическими индексами ГЛЖ. Однако согласно результатам L.S. Aparicio et al. [4], ЦАД не превосходило АД в плечевой артерии в прогнозировании ПОМ, а по данным исследования Ю.В. Котовской и соавт. [1] ЦАД не превосходило амбулаторное АД в плечевой артерии в прогнозировании ГЛЖ.

В популяции жителей Китая центральное систолическое аортальное давление являлось более сильным предиктором раннего снижения функции почек в сравнении с систолическим АД в плечевой артерии [8]. По результатам исследования С. Chi et al. [7] ЦАД, в отличие от оАД, ассоциировалось с микроальбуминурией, а K.L. Wang et al. [20] установили, что ЦАД в большей степени, чем оАД, взаимосвязано с рСКФ. В настоящем исследовании, в отличие от уровней оАД, сАД и ЦАД, параметры амплификации (за исключением неаугментированной амплификации систолического давления) и аугментации ассоциировались с рСКФ. Очевидно, что комплексное использование альтернативных методов определения давления крови на центральном и периферическом участках сердечно-сосудистой системы способствует выявлению ПОМ.

Ограничение исследования. Ограничением настоящего исследования является небольшой размер выборки, а также одномоментный тип исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Центральное аортальное давление обследованных лиц сопоставимо с офисным артериальным давлением и в большей степени, чем суточное артериальное давление, ассоциировано с индикаторами гипертрофии левого желудочка. В отличие от уровней офисного и суточного артериального давления, а также центрального аортального давления, параметры амплификации и аугментации пульсовой волны ассоциированы со скоростью клубочковой фильтрации. Результаты настоящего исследования обосновывают актуальность использования параметров центрального аортального давления дополнительно к традиционным методам определения артериального павления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Котовская Ю.В., Кобзев Р.Ю., Сафарова А.Ф., Мухамедали П.К., Юртаева В.Р., Кобалава Ж.Д. Взаимосвязь массы миокарда левого желудочка с показателями клинического, амбулаторного и центрального артериального давления у молодых мужчин. Артер. гипертензия. 2010; 16 (2): 150–155.

Kotovskaya Yu.V., Kobzev R.Yu., Safarova A.F., Mukhamedali P.K., Yurtaeva V.R., Kobalava Zh.D. As-

- sociation between left ventricular myocardium mass and parameters of clinical, ambulatory and central blood pressure in young men. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2010; 16 (2): 150–155. [In Russian].
- 2. Цветкова Е.Е., Кузнецов А.А., Денисова Д.В., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Сравнение ассоциации брахиального артериального давления и параметров центрального аортального давления с гипертрофией левого желудочка в общей популяции Новосибирска. *Рос. кардиол. журн.* 2019; 24 (1): 18–22. doi: 10.15829/1560-4071-2019-1-18-22.

Tsvetkova E.E., Kuznetsov A.A., Denisova D.V., Ragino Yu.I., Voevoda M.I. Comparison of the association of brachial arterial pressure and parameters of central aortic pressure with left ventricular hypertrophy in the general population of Novosibirsk. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* = *Russian Journal of Cardiology*. 2019; 24 (1): 18–22. doi: 10.15829/1560-4071-2019-1-18-22. [In Russian].

- 3. Agabiti-Rosei E., Mancia G., O'Rourke M.F., Roman M.J., Safar M.E., Smulyan H., Wang J.G., Wilkinson I.B., Williams B., Vlachopoulos C. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension*. 2007; 50 (1): 154–160. doi: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.107.090068.
- 4. Aparicio L.S., Barochiner J., Peuchot V.A., Giunta D.H., Martínez R., Morales M.S., Cuffaro P.E., Waisman G.D. Comparing office, central, home and ambulatory blood pressure in predicting left ventricular mass. *Hipertens. Riesgo Vasc.* 2019; 36 (1): 5–13. doi: 10.1016/j.hipert.2018.09.001.
- 5. Avolio A.P., van Bortel L.M., Boutouyrie P., Cockcroft J.R., McEniery C.M., Protogerou A.D., Roman M.J., Safar M.E., Segers P., Smulyan H. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. *Hypertension*. 2009; 54 (2): 375–383. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134379.
- 6. Booysen H.L., Norton G.R., Maseko M.J., Libhaber C.D., Majane O.H., Sareli P., Woodiwiss A.J. Aortic, but not brachial blood pressure category enhances the ability to identify target organ changes in normotensives. *J. Hypertens.* 2013; 31 (6): 1124–1130. doi: 10.1097/HJH.0b013e328360802a.
- 7. Chi C., Yu X., Auckle R., Lu Y., Fan X., Yu S., Xiong J., Bai B., Teliewubai J., Zhou Y., Ji H., Li J., Zhang Y., Xu Y. Hypertensive target organ damage is better associated with central than brachial blood pressure: The Northern Shanghai Study. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2017; 19 (12): 1269–1275. doi: 10.1111/jch.13110.
- 8. Fan F., Qi L., Jia J., Xu X., Liu Y., Yang Y., Qin X., Li J., Li H., Zhang Y., Huo Y. Noninvasive central systolic blood pressure is more strongly related to kidney function decline than peripheral systolic blood pressure in a Chinese community-based population.

- *Hypertension*. 2016; 67 (6): 1166–1172. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07019.
- 9. Gubner R.S., Ungerlieder H.E. Electrocardiographic criteria of left ventricular hypertrophy: factors determining the evolution of the electrocardiographic patterns in hypertrophy and bundle branch block. *Arch. Intern. Med. (Chic.).* 1943; 72 (2): 196–209. doi: 10.1001/archinte.1943.00210080052005.
- 10. Hallan S., Asberg A., Lindberg M., Johnsen H. Validation of the modification of diet in renal disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44 (1): 84–93. doi: 10.1053/j. ajkd.2004.03.027.
- 11. Huang C.M., Wang K.L., Cheng H.M., Chuang S.Y., Sung S.H., Yu W.C., Ting C.T., Lakatta E.G., Yin F.C., Chou P., Chen C.H. Central versus ambulatory blood pressure in the prediction of all-cause and cardiovascular mortalities. *J. Hypertens.* 2011; 29 (3): 454–459. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283424b4d.
- 12. Kollias A., Lagou S., Zeniodi M.E., Boubouchairopoulou N., Stergiou G.S. Association of central versus brachial blood pressure with target-organ damage: Systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2016; 67 (1): 183–190. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06066.
- 13. Lekakis J.P., Zakopoulos N.A., Protogerou A.D., Kotsis V.T., Papaioannou T.G., Stamatelopoulos K.S., Tsitsiricos M.D., Pitiriga V.Ch., Papamichael C.M., Toumanides S.T., Mavrikakis M.E. Cardiac hypertrophy in hypertension: relation to 24-h blood pressure profile and arterial stiffness. *Int. J. Cardiol.* 2004; 97 (1): 29–33. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.06.011.
- 14. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., de Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Schmieder R.E., Sirnes P.A., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens*. 2013; 31 (7): 1281–1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- 15. McEniery C.M., Cockcroft J.R., Roman M.J., Franklin S.S., Wilkinson I.B. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (26): 1719–1725. doi: 10.1093/eurheartj/eht565.
- 16. Mitchell G.F. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2008; 105 (5): 1652–1660. doi: 10.1152/japplphysiol.90549.2008.
- 17. Neisius U., Bilo G., Taurino C., McClure J.D., Schneider M.P., Kawecka-Jaszcz K., Stolarz-Skrzypek K., Klima Ł., Staessen J.A., Kuznetsova T., Redon J.,

Martinez F., Rosei E.A., Muiesan M.L., Melander O., Zannad F., Rossignol P., Laurent S., Collin C., Lonati L., Zanchetti A., Dominiczak A.F., Delles C. Association of central and peripheral pulse pressure with intermediate cardiovascular phenotypes. *J. Hypertens.* 2012; 30 (1): 67–74. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834e12d8.

- 18. Shimizu M., Hoshide S., Ishikawa J., Yano Y., Eguchi K., Kario K. Correlation of central blood pressure to hypertensive target organ damages during antihypertensive treatment: The J-TOP study. *Am. J. Hypertens.* 2015; 28 (8): 980–986. doi: 10.1093/ajh/hpu250.
- 19. Sokolow M., Lyon T.P. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar

- and limb leads. *Am. Heart J.* 1949; 37 (2): 161–186. doi: 10.1016/0002-8703(49)90562-1.
- 20. Wang K.L., Cheng H.M., Chuang S.Y., Spurgeon H.A., Ting C.T., Lakatta E.G., Yin F.C., Chou P., Chen C.H. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J. Hypertens.* 2009; 27 (3): 461–467. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283220ea4.
- 21. Yamashita S., Dohi Y., Takase H., Sugiura T., Ohte N. Central blood pressure reflects left ventricular load, while brachial blood pressure reflects arterial damage. *Blood Press*. 2014; 23 (6): 356–362. doi: 10.3109/08037051.2014.923250.

Сведения об авторах:

Цветкова Е.Е., ORCID: 0000-0003-4342-0315, e-mail: TL-OXA@mail.ru

Латынцева Л.Д., к.м.н., e-mail: office@iimed.ru

Кузнецов А.А., д.м.н., ORCID: 0000-0003-3502-7599, e-mail: kuznetsoviimed@gmail.com

Information about authors:

Tsvetkova E.E., ORCID: 0000-0003-4342-0315, e-mail: TL-OXA@mail.ru Latyntseva L.D., candidate of medical sciences, e-mail: office@iimed.ru

Kuznetsov A.A., doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3502-7599, e-mail: kuznetsoviimed@gmail.com

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРОМБОЦИТАРНОЙ АУТОПЛАЗМЫ НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОГЕННЫМ УВЕИТОМ И МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ

DOI: 10.15372/SSMJ20190513

Наталья Сергеевна АРБЕНЬЕВА¹, Татьяна Анатольевна ЧЕХОВА¹, Владимир Иванович БРАТКО¹, Ольга Олеговна ОБУХОВА², Ольга Михайловна ГОРБЕНКО², Аля Петровна ШВАЮК², Ольга Владимировна ПОВЕЩЕНКО³, Александр Николаевич ТРУНОВ^{1,2}, Валерий Вячеславович ЧЕРНЫХ¹

¹ МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Новосибирский филиал 630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 1

² НИИ экспериментальной и клинической медицины ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

³ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Цель исследования – изучить клинико-лабораторную эффективность использования тромбоцитарной аутоплазмы в комплексном лечении ассоциированного с системными заболеваниями эндогенного увеита, сопровождающегося макулярным отеком. Материал и методы. В исследование включены 46 человек (72 глаза) с эндогенным увеитом и макулярным отеком. Диагноз установлен на основании офтальмологического обследования, включающего визометрию, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, периметрию, В-сканирование, оптическую когерентную томографию макулярной зоны, фоторегистрацию переднего, заднего отрезка глаза. Обследование проводилось на 1-й и 10-й дни лечения. Основную группу составили 22 человека (36 глаз), получавшие на фоне противовоспалительной терапии введение тромбоцитарной аутоплазмы в область крылонебной ямки. В группу сравнения вошли 24 человека (36 глаз), получавшие только противовоспалительную терапию (дипроспан 0,5 мл параэкваториально № 1, дексазон 4 мг внутривенно № 5, лазикс 2,0 мл внутривенно № 5, электрофорез с преднизолоном № 7). У всех пациентов определено содержание ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17 в слезной жидкости до начала исследования и на 10-е сутки. Результаты. Установлено, что при эндогенном увеите с макулярным отеком определяется достоверное повышение в слезной жидкости концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-17А и ИЛ-8) и ИЛ-4 и ИЛ-6, участвующих в развитии аутоиммунного реагирования и хронизации воспалительного процесса. Использование в лечении эндогенных увеитов с макулярным отеком тромбоцитарной аутоплазмы приводит к более выраженному, относительно группы сравнения, улучшению клинико-офтальмологических показателей (повышение остроты зрения, светочувствительности сетчатки и уменьшение толщины сетчатки). Делается заключение о снижении в основной группе после лечения активности воспалительного процесса, что проявляется достоверным уменьшением концентрации ИЛ-17А, ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-6 относительно данных, полученных в группе сравнения. Предлагаемая схема комплексного лечения позволяет снизить частоту рецидивов патологического процесса.

Ключевые слова: эндогенный увеит, макулярный отек, цитокины, тромбоцитарная аутоплазма.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Автор для переписки: Трунов А.Н., e-mail: trunov1963@yandex ru

Для цитирования: Арбеньева Н.С., Чехова Т.А., Братко В.И., Обухова О.О., Горбенко О.М., Шваюк А.П., Повещенко О.В., Трунов А.Н., Черных В.В. Влияние комплексного лечения с использованием тромбоцитарной аутоплазмы на клинико-лабораторные показатели пациентов с эндогенным увеитом и макулярным отеком. Сибирский научный медицинский журнал. 2019; 39 (5): 110–118. doi: 10.15372/SSMJ20190513.

EFFECT OF COMPLEX TREATMENT USING PLATELET AUTOPLASMA ON CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS OF PATIENTS WITH ENDOGENOUS UVEITIS AND MACULAR EDEMA

Nataliya Sergeevna ARBENEVA¹, Tatyana Anatolyevna CHEKHOVA¹, Vladimir Ivanovich BRATKO¹, Olga Olegovna OBUKHOVA², Olga Mikhaylovna GORBENKO², Alya Petrovna SHVAYUK², Olga Vladimirovna POVESHCHENKO³, Aleksandr Nikolaevich TRUNOV^{1,2}, Valeriy Vyacheslavovich CHERNYKH¹

Purpose: to study the clinical and laboratory efficacy of the platelet autoplasma use in the complex treatment of endogenous uveitis associated with systemic diseases accompanied by macular edema. Material and methods. The study included 46 people (72 eyes) with endogenous uveitis and macular edema. The diagnosis was made on the basis of the ophthalmological examination, including visometry, tonometry, biomicroscopy, ophthalmoscopy, perimetry, B-scan, optical coherence tomography of the macular zone, photoregistration of the anterior, posterior segment of the eye. The examination was carried out on the 1st and 10th day of treatment. The main group consisted of 22 people (36 eyes) who underwent anti-inflammatory therapy and the introduction of platelet plasma in the region of the pterygopalatine fossa. The control group consisted of 24 people (36 eyes) receiving only anti-inflammatory therapy (diprospan 0.5 paraequatorially №1, dexazone 4 mg intravenously №5, intravenous lasix 2.0 ml №5, electrophoresis with prednisolone № 7). All patients underwent the definition of IL-4, IL-6, IL-8, IL-17 in tear fluid before the study and on the 10th day. Results. The significant increase in the concentrations of pro-inflammatory cytokines (IL-17A and IL-8) and IL-4 and IL-6 involved in the development of autoimmune response and chronic inflammation was found in the patients with endogenous uveitis and macular edema. The use in the treatment of endogenous uveitis with macular edema of platelet autoplasma leads to more pronounced improvement of clinico-ophthalmological parameters (improvement in visual acuity, retinal photosensitivity, and retinal thickness reduction) relating to the comparison group. A decrease in the activity of the inflammatory process was noted in the main group after treatment, which is manifested by a significant decrease in the concentrations of IL-17A, IL-8, IL-4, IL-6, relating to the data obtained in the comparison group. The proposed scheme of complex treatment allows reducing the frequency of relapses of the pathological process.

Key words: endogenous uveitis, macular edema, cytokines, platelet autoplasma.

Conflict of interests. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Correspondence author: Trunov A.N., e-mail: trunov1963@yandex ru

Citation: Arbeneva N.S., Chekhova T.A., Bratko V.I., Obukhova O.O., Gorbenko O.M., Shvayuk A.P., Poveshchenko O.V., Trunov A.N., Chernykh V.V. Effect of complex treatment using platelet autoplasma on clinical and laboratory parameters of patients with endogenous uveitis and macular edema. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (5): 110–118. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190513.

Данные научной литературы свидетельствуют о достаточно высокой распространенности увеитов, варьирующей от 17,5 до 50 на 100 тыс. населения. При этом авторами отмечается, что дебют увеита регистрируется в молодом и трудоспособном возрасте [6, 11, 16, 23, 29]. В большинстве развитых стран в структуре слепоты и слабовидения увеиты занимают 10–15 %. Так, в

США ежегодно регистрируется до 30000 новых случаев слепоты вследствие увеитов, что занимает 5-е место среди всех причин слепоты [30], при этом инвалидность регистрируется у 30 % пациентов, достигая 50–60 % при тяжелых системных заболеваниях [17]. Вышеизложенное позволяет отнести вопросы оптимизации лечения и реабилитации пациентов с увеитами к медико-социаль-

¹S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia, Novosibirsk Branch 630071, Novosibirsk, Kolkhidskaya str., 10

² Research Institute for Experimental and Clinical Medicine of Federal Research Center or Fundamental and Translational Medicine 630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

³ Research Institute for Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS 630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

ным и экономически значимым проблемам современного здравоохранения.

Анализ научной литературы и результаты собственных исследований позволяют сделать заключение о высокой доле аутоиммунных увеитов, которые составляют до 40 % в структуре всех увеитов и являются одними из наиболее тяжелых и неблагоприятных иммунопатологических процессов в органе зрения [1, 4, 10, 13]. Не вызывает сомнения, что аутоиммунный увеит относится к иммуноопосредованным заболеваниям, способным поражать все отделы увеального тракта. В механизмах развития патологического процесса значимую роль играет иммунокомпроментированность тканевых структур глаза, которая при нарушении целостности гематоофтальмологического барьера способна приводить к агрессивному течению заболевания. Значимую роль в его патогенезе играют иммунные нарушения, дисбаланс синтеза цитокинов, факторов роста и других биологически активных веществ [4, 8, 12, 15, 21, 22, 26, 28].

Одно из наиболее тяжелых осложнений увеита — макулярный отек, который является наиболее распространенной причиной нарушения зрения у пациентов и может возникнуть при любой локализации увеита инфекционной или системной этиологии. Считается, что макулярный отек развивается вследствие нарушения гематоофтальмического барьера, обусловленного гиперпродукцией простагландинов в цилиарном теле, и скопления транссудативной жидкости в слоях сетчатки, что приводит к необратимому разрушению связей между нейронами сетчатки, развитию глиоза и атрофии и заканчивается стойкой потерей зрения [4, 14, 20, 24, 25].

Основной целью при лечении увеитов является снижение активности процесса воспаления, сохранение или восстановление зрительных функций и предотвращение рецидивов. Для ее достижения применяются различные методы лечения увеита: консервативная терапия с использованием глюкокортикоидов и цитостатиков, хирургическое лечение, интравитреальное введение стероидных противовоспалительных препаратов, аутолимфосорбция и др. Однако у врачей практического здравоохранения отсутствует полное удовлетворение результатами лечения патологического процесса, что является инициирующим моментом для разработки новых, патогенетически обоснованных методов лечения, способных воздействовать на активность аутоиммунного воспаления и процессов репарации в тканях глаза. В последние годы в различных областях медицины, включая офтальмологию, проводятся исследования, связанные с использованием тромбоцитарной аутоплазмы для активации репаративных процессов. Авторы считают, что положительные клинические эффекты ее использования связаны с большим количеством биологически активных веществ, выделяемых альфа-гранулами активированных тромбоцитов, которые способны влиять на процессы воспаления, пролиферации и регенерации [2, 3, 6, 7, 9, 18, 19, 27], что, возможно, делает перспективным использование тромбоцитарной аутоплазмы в комплексном лечении аутоиммунных увеитов.

Изложенное выше позволило сформулировать цель настоящего исследования — изучить клинико-лабораторную эффективность использования тромбоцитарной аутоплазмы в комплексном лечении эндогенного увеита, ассоциированного с системными заболеваниями, сопровождающегося макулярным отеком.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной задачи было обследовано 46 человек (72 глаза) в возрасте от 18 до 70 (37,2 \pm 8,2 года) с эндогенным увеитом (ЭУ) и макулярным отеком (36 % мужчин, 64 % женщин), которые находились на лечении в Новосибирском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» с 2016 по 2017 г. Диагноз системного аутоиммунного заболевания был установлен ревматологом. Увеит диагностирован на основании стандартного офтальмологического обследования, проводимого на 1-й и 10-й дни лечения и включающего визометрию, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, периметрию, В-сканирование, оптическую когерентную томографию макулярной зоны, фоторегистрацию переднего, заднего отрезка глаза.

У 21 пациента (45,6 % случаев наблюдения) эндогенный увеит регистрировался на фоне анкилозирующего артрита, у остальных пациентов наблюдались болезнь Крона (пять пациентов – 10,9 %), псориатическая артропатия (пять пациентов – 10,9 %), ревматоидный артрит (пять пациентов – 10,9 %), системная красная волчанка (три пациента - 6,5 %), недифференцированный артрит (семь пациентов – 15,2 %). Средняя длительность системного заболевания составила 3 ± 0.7 года, длительность увеита — до 1 года. На фоне развития эндогенного увеита у больных были выявлены вторичная поствоспалительная макулодистрофия (в 63 % случаев), фиброплазия макулы (в 18 % случаев), увеальная глаукома (в 8 % случаев), увеальная катаракта (в 21 % случаев), лентовидная дегенерация роговицы (в 22 % случаев), периферические витреоретинальные тракции (в 50 % случаев) и частичная атрофия зрительного нерва (в 16 % случаев).

Все пациенты были разделены на две группы. Первую (основную) группу составили больные, получавшие комплексную терапию (противовоспалительное лечение и введение тромбоцитарной аутоплазмы). В этой группе наблюдались 22 человека (36 глаз). Двусторонний процесс был диагностирован у 14 человек. В 64 % случаев регистрировался хронический генерализованный эндогенный увеит средней степени тяжести, в 24 % – задний увеит, в 9 % – срединный увеит средней степени тяжести. Вторую группу (сравнения) составили пациенты, получавшие только противовоспалительное лечение. В эту группу были включены 24 человека (36 глаз). Двусторонний процесс был диагностирован у 12 человек. В 58,4 % случаев регистрировался хронический генерализованный эндогенный увеит средней степени тяжести, в 8,3 % - передний увеит, в 33,3 % – задний увеит средней степени тяжести. Группы были сопоставимы по гендерному и возрастному составу.

Пациенты 1-й и 2-й групп получали противовоспалительное лечение в составе: дипроспан 0,5 мл параэкваториально № 1, дексазон 4 мг внутривенно № 5, лазикс 2,0 мл внутривенно № 5, электрофорез с преднизолоном № 7. Лицам 1-й группы на фоне противовоспалительного лечения проводилось введение тромбоцитарной аутоплазмы в область крылонебной ямки с интервалом 72 ч № 3. Аутологичную плазму, обогащенную тромбоцитами, из периферической крови пациентов получали осаждением в течение 7 мин при 3700 об./мин на центрифуге (ЕВА20, Hettich, Германия) в пробирках (PlasmoliftingTM), содержащих натрия гепарин со специализированным тиксотропным гелем. Подсчитывали количество тромбоцитов и концентрировали их в 1 мл плазмы. Крылонебные инъекции выполняли на стороне пораженного глаза. Методика выполнения: непосредственно под скуловой дугой, отступив на одну треть от расстояния между козелком уха и краем орбиты, вкалывали иглу на 30 градусов, продвигали ее мимо крыловидных отростков скуловой кости на глубину 3,0-4,0 см, попадая в крылонебную ямку, и вводили тромбоцитарную аутоплазму [3].

Для оценки активности местного воспалительного процесса и активации иммунного реагирования у всех пациентов было проведено исследование содержания цитокинов до начало лечебных мероприятий и на 10-е сутки. Для исследования выбрана слезная жидкость как наи-

более доступный и атравматичный для пациента при заборе биологический субстрат. У всех пациентов слезу набирали микроканюлей из нижнего конъюнктивального свода глаза в сухую герметичную пробирку и хранили при -70 °C до момента определения концентрации цитокинов. Стимуляция слезопродукции осуществлялась механическим раздражением рецепторных окончаний тройничного нерва в слизистой оболочке глаза. Были выбраны значимые, по данным научной литературы, для развития аутоиммунного процесса цитокины ИЛ-17А, ИЛ-8, ИЛ-4 и ИЛ-6 [12, 15, 21, 22]. Исследование выполнялось на тест-системах (ООО «Цитокин», Россия) согласно инструкции производителя. Результаты иммуноферментного анализа регистрировали на вертикальном фотометре «Униплан» при длине волны 450 нм, результаты выражали в пг/мл.

В качестве контрольных значений определяемых в настоящем исследовании показателей в слезной жидкости использованы данные обследования 20 лиц аналогичного возраста, у которых отсутствовали аутоиммунные заболевания различных органов и систем и не выявлено офтальмологической патологии, способной оказывать влияние на активность воспалительного процесса.

Полученные цифровые данные были подвергнуты статистическому анализу и представлены в виде таблицы и графиков. В исследовании были использованы методы непараметрической статистики. Значимость различий вариационных рядов в несвязанных выборках оценивали с помощью критерия Манна — Уитни. Данные в таблицах и тексте представлены в виде $M\pm m$, где M- среднее арифметическое, m- ошибка среднего. Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95 % (p<0.05).

Исследование, на проведение которого получено согласие комитета по биомедицинской этике, выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также требованиями Федерального закона от 27.07.2006 № 152-ФЗ (ред. от 21.07.2014) «О персональных данных» (с изменениями и дополнениями, вступившими в силу с 01.09.2015). У всех пациентов получено информированное согласие на забор слезной жидкости, проведение лечебных манипуляций, а также использование данных исследования в научных целях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что в слезной жидкости пациентов с эндогенным увеитом и макулярным отеком определяется достоверное повышение концентрации цитокинов, обладающих провоспалительной активностью и способных запускать каскад реакций, приводящих к развитию воспалительнодеструктивных и аутоиммунных процессов [28] (таблица).

Содержание ИЛ-17А, провоспалительного цитокина, секретируемого лимфоцитами Т-ряда. способного активировать синтез обладающих провоспалительными свойствами цитокинов, молекул клеточной и межклеточной адгезии и др., в слезной жидкости пациентов с эндогенным увентом и макулярным отеком было достоверно (p < 0.01), более чем в 9 раз, выше, чем в контрольной группе. На фоне проводимого лечения у пациентов группы сравнения отмечена недостоверная тенденция к снижению концентрации изучаемого интерлейкина. Достоверное (p < 0.01), в 1,6 раза относительно данных, полученных до лечения, и 1,4 раза относительно данных, полученных после лечения в группе сравнения, снижение концентрации ИЛ-17А было зафиксировано в основной группе пациентов, однако ее величина не достигала значений показателя в контрольной группе и оставалась достоверно (p < 0.01), более чем в 6 раз, выше.

Аналогичная динамика выявлена при изучении концентрации в слезной жидкости пациентов хемоаттрактанта ИЛ-8, активного участника развития местного деструктивно-воспалительного процесса различного генеза, высокие концентрации которого приводят к активации миграции клеток иммунной системы в очаги повреждения. Содержание ИЛ-8 в слезной жидкости пациентов с эндогенным увеитом и макулярным отеком было достоверно (p < 0.01), более чем в 6 раз, выше, чем в контрольной группе. На фоне проводимого лечения у пациентов группы сравнения отмечена недостоверная тенденция снижения концентрации изучаемого интерлейкина. Статистически значимое (p < 0.01), в 1,9 раза относительно данных, полученных до лечения, и в 1,8 раза относительно данных, полученных после лечения в группе сравнения, уменьшение концентрации ИЛ-8 зафиксировано в основной группе пациентов, однако она оставалась достоверно (p < 0.01), более чем в 3 раза, выше концентрации ИЛ-8 в контрольной группе.

При анализе концентрации в слезной жидкости пациентов обследованных групп ИЛ-6, являющегося провоспалительным полипотентным цитокином, участвующим в процессах хронизации воспаления, аутоиммунного реагирования и антителообразования и играющим значимую роль в механизмах развития аутоиммунных увеитов [22], получены следующие данные. Содержание ИЛ-6 в слезной жидкости пациентов с эндогенным увеитом и макулярным отеком было достоверно (p < 0.01), более чем в 8,2 раза, выше показателей контрольной группы. На фоне проводимого лечения у пациентов группы сравнения оно не изменялось. В основной группе зафиксировано достоверное (p < 0.01), в 1,7 раза, снижение концентрации ИЛ-6 относительно данных, полученных до лечения, а также после лечения в группе сравнения, в то же время величина показателя оставалась достоверно (p < 0.01), практически в 5 раз, выше содержания ИЛ-6 в контрольной группе.

ИЛ-4 способен активировать развитие иммунного ответа по Т-хелпер-2-пути, является индуктором антителогенеза и участвует в развитии аутоиммунного воспаления. Его содержание в слезной жидкости пациентов с эндогенным увеитом и макулярным отеком было достоверно (p < 0.01), более чем в 2,5 раза, выше, чем в контрольной группе. На фоне проводимого лечения у лиц группы сравнения отмечена недостоверная тенденция снижения концентрации изучаемого интерлейкина. Статистически значимое (p < 0.01), в 1,5 раза относительно данных,

Таблица. Содержание изучаемых цитокинов в слезной жидкости пациентов обследованных групп, пг/мл

Группа	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-17А
Контрольная группа, $n = 20$	$11,3 \pm 3,1$	$9,6 \pm 2,0$	$12,6 \pm 4,2$	$18,9 \pm 3,7$
До лечения, n = 46	$29,3 \pm 4,4$	82,4 ± 7,7*	79,5 ± 8,6*	185,2 ± 18,7*
Группа сравнения после лечения, $n = 24$	$27,1 \pm 4,2$	88,6 ± 10,6*	74,8 ± 14,7*	162,7 ± 23,1*
Основная группа после лечения, $n = 22$	$19,2 \pm 2,4$	47,3 ± 7,4*,*,^	41,3 ± 6,4*,*,^	115,4 ± 14,2*,#,^

Table. Cytokine concentration in lachrymal fluid of patients

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия (p < 0.01) от величин соответствующих показателей: * – группы контроля, # – до лечения, ^ – группы стандартного лечения.

полученных до лечения, и в 1,4 раза относительно данных, полученных после лечения в группе сравнения, уменьшение концентрации ИЛ-4 зафиксировано в основной группе пациентов, однако ее величина не достигала значений контрольной группы и оставалась достоверно (p < 0.01), в 1,7 раза, выше.

Основными критериями для оценки эффективности проведенного лечения в обследованных группах были улучшение остроты зрения, цитоархитектоники сетчатки по данным оптической когерентной томографии и купирование активности воспалительного процесса в тканях глаза. Необходимо отметить, что у пациентов обеих обследованных групп на фоне проводимого лечения, в том числе с использованием тромбоцитарной аутоплазмы, не было выявлено осложнений.

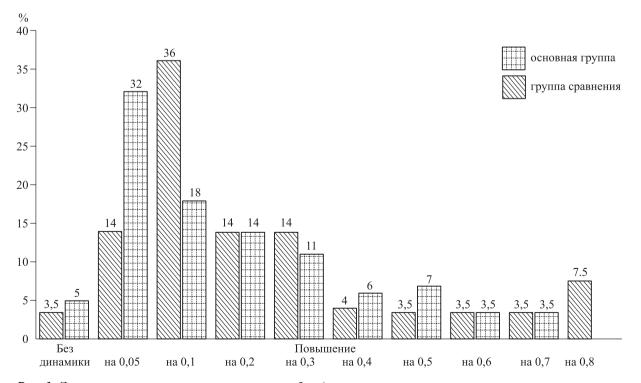
У пациентов обеих обследованных групп установлено повышение остроты зрения и уменьшение толщины сетчатки в фовеа, более выраженное в основной группе. С нашей точки зрения, оценка остроты зрения и толщины сетчатки по средним величинам не является объективным критерием, поскольку разброс исходных значений у пациентов с эндогенным увеитом достаточно велик, и средняя величина прироста или уменьшения не всегда объективно позволяет оценить полученный эффект. В этой связи данные представлены в виде графиков (рис. 1 и 2) с процентным распределением пациентов по подгруппам в

зависимости от нарастания остроты зрения и снижения толщины сетчатки до и после лечения.

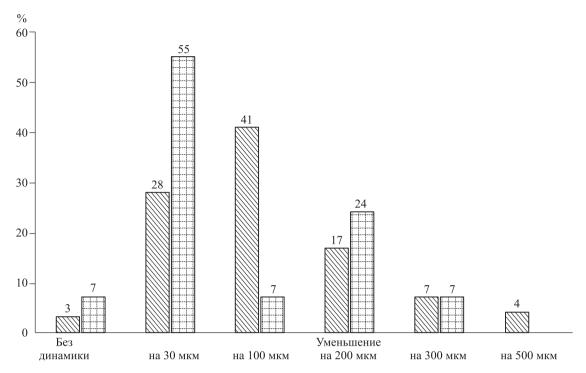
Кроме того, в группе пациентов, в которой использовалось комплексное лечение, отмечалось восстановление профиля фовеолярной впадины в 5 % случаев наблюдения, уменьшение кист в 42 % (в группе сравнения – в 21 %), уменьшение отслойки нейроэпителия сетчатки в 62 % (в группе сравнения – в 58 %). По данным микропериметрии, показатели светочувствительности сетчатки в основной группе составили до лечения 17.9 ± 0.02 дБ, после лечения -20.15 ± 0.05 дБ (p < 0.01), в 20 % случаев выявлено повышение светочувствительности сетчатки на 6 дБ. В группе сравнения показатели светочувствительности сетчатки до и после лечения составили 20.26 ± 0.02 и 21.04 ± 0.05 дБ соответственно (p < 0.05), отсутствие динамики по изучаемому показателю отмечалось у трех пациентов.

Важным критерием эффективности комплексного лечения эндогенного увеита с макулярным отеком является частота возникновения рецидивов заболевания. Динамическое наблюдение в течение 6 мес. позволило констатировать более редкое развитие рецидивов увеита у пациентов основной группы (четыре человека, 18,2 %), чем у больных группы сравнения (семь пациентов, 29,2 %).

Таким образом, у пациентов группы сравнения, несмотря на определенную положительную



Puc. 1. Динамика остроты зрения у пациентов обследованных групп после лечения **Fig. 1.** Dynamics of acuity of vision in patients of the surveyed groups after treatment



Puc. 2. Динамика толщины сетчатки у пациентов обследованных групп после лечения **Fig. 2.** Dynamics of retinal thickness in patients of the surveyed groups after treatment

клинико-офтальмологическую динамику, не обнаружено снижения концентрации в слезной жидкости цитокинов, участие которых в механизмах развития эндогенных увеитов с макулярным отеком не вызывает сомнения [4, 8, 12, 15, 21, 22, 26, 28]. Можно предположить, что терапия, используемая в группе сравнения, несмотря на включение в нее глюкокортикоидов, не может подавить синтез провоспалительных цитокинов, возможно, за счет активности системного аутоиммунного воспаления, а их остающиеся высокими концентрации лежат в основе большей частоты возникновения рецидивов заболевания. Использование в комплексном лечении пациентов тромбоцитарной аутоплазмы является патогенетически обоснованным, поскольку за счет большого количества биологически активных веществ, выделяемых альфа-гранулами активированных тромбоцитов, оказывает положительное влияние на дисбаланс и избыточный синтез изучаемых цитокинов. Высказанные предположения требуют дальнейшего углубленного изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных данных установлено, что важную роль в патогенезе эндогенного увеита с макулярным отеком играет развитие местного воспалительного процесса, проявляющегося достоверным повышением в слезной

жидкости концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-17А и ИЛ-8) и ИЛ-4 и ИЛ-6, участвующих в развитии аутоиммунного реагирования и хронизации воспалительного процесса. Использование в комплексном лечении эндогенных увеитов с макулярным отеком тромбоцитарной аутоплазмы с введением ее в проекцию крылонебной ямки на стороне пораженного глаза представляется патогенетически обоснованным, поскольку приводит к более выраженному, относительно группы сравнения, улучшению клинико-офтальмологических показателей и снижению активности иммуновоспалительного процесса. Кроме того, предлагаемая схема комплексного лечения позволяет снизить частоту рецидивов патологического процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арбеньева Н.С., Чехова Т.А., Братко В.И., Трунов А.Н., Черных В.В. Ретроспективный анализ структуры увеитов (по данным новосибирского филиала МНТК «Микрохирургия глаза») // Практ. медицина. 2017; 2 (9): 25–28.

Arbeneva N.S., Chekhova T.A., Bratko V.I., Trunov A.N., Chernykh V.V. A retrospective analysis of the structure of uveitis (according to the data of the Novosibirsk branch of the MNTK «Eye Microsurgery»). *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2017; 2 (9): 25–28. [In Russian].

- 2. Ачкасов Е.Е., Безуглов Э.Н., Ульянов А.А., Куршев В.В., Репетюк А.Д., Егорова О.Н. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в клинической практике. *Биомедицина*. 2013; (4): 46–59.
- Achkasov E.E., Bezuglov E.N., Ulyanov A.A., Kurshev V.V., Repetyuk A.D., Egorova O.N. Application of autoplasma enriched with platelets in clinical practice. *Biomeditsina* = *Biomedicine*. 2013; (4): 46–59. [In Russian].
- 3. Братко В.И., Чехова Т.А., Кулаков А.В., Арбеньева Н.С., Черных В.В., Трунов А.Н. Способ комплексного лечения эндогенного увеита, сопровождающегося макулярным отеком. Пат. 2635083 РФ; Опубл. 08.11.2017.
- Bratko V.I., Chekhova T.A., Kulakov A.V., Arbeneva N.S., Chernykh V.V., Trunov A.N. The method of complex treatment of endogenous uveitis, accompanied by macular edema. Patent 2635083 RF; Published 11.08.2017. [In Russian].
- 4. Дроздова Е.А. Вопросы классификации и эпидемиологии увеитов. *РМЖ: Рус. мед. журн.* 2016; (3): 155–159.
- Drozdova E.A. The classification and epidemiology of uveitis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* = *Russian Medical Journal*. 2016; (3): 155–159. [In Russian].
- 5. Дубинина Т.В., Демина А.Б., Эрдес Ш.Ф. HLA-B27-ассоциированные увеиты: эпидемиология, клиническая картина и осложнения. *Науч.-практ. ревматология*. 2014; (3): 304–310.
- 6. Dubinina T.V., Demina A.B., Erdes Sh.F. HLA-B27-associated uveitis: epidemiology, clinical picture and complications. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* = *Scientific and Practical Rheumatology.* 2014; (3): 304–310. [In Russian].
- 7. Лыков А.П., Суровцева М.А., Повещенко О.В., Станишевская О.М., Черных Д.В., Арбеньева Н.С., Братко В.И. Лечение идиопатической возрастной макулярной дегенерации аутологичной плазмой, обогащенной лизатом тромбоцитов: проспективное исследование. Вести. РАМН. 2018; 73 (1): 40–48.
- Lykov A.P., Surovtseva M.A., Poveshchenko O.V., Stanishevskaya O.M., Chernykh D.V., Arbeneva N.S., Bratko V.I. Treatment of idiopathic age-related macular degeneration with autologous plasma enriched with platelet lysate: prospective study. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018; 73 (1): 40–48.
- 8. Трунов А.Н., Арбеньева Н.С., Шваюк А.П., Горбенко О.М., Обухова О.О. Дисбаланс цитокинов в слезной жидкости пациентов с аутоиммунными увеитами // Вести. ОГУ. 2013; (4): 270–274.

Trunov A.N., Arbeneva N.S., Shvayuk A.P., Gorbenko O.M., Obukhova O.O. Imbalance of cytokines in the tear fluid of patients with autoimmune uveitis. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of the Orenburg State University*. 2013; (4): 270–274. [In Russian].

- 9. Anitua E., Muruzabal F., de la Fuente M., Merayo-Lloves J., Orive G. Effects of heat-treatment on plasma rich in growth factors-derived autologous eye drop. *Exp. Eye Res.* 2014; 119: 27–34.
- 10. Anitua E., Muruzabal F., Tayebba A., Riestra A., Perez V.L., Merayo-Lloves J., Orive G. Autologous serum and plasma rich in growth factors in ophthalmology: preclinical and clinical studies. *Acta Ophthalmol*. 2015; 93 (8): 605–614.
- 11. Bin Ismail M.A., Lim R.H., Fang H.M., Wong E.P., Ling H.S., Lim W.K., Teoh S.C., Agrawal R. Ocular Autoimmune Systemic Inflammatory Infectious Study (OASIS)-report 4: analysis and outcome of scleritis in an East Asian population. *J. Ophthalmic Inflamm. Infect.* 2017; 7 (1): 6.
- 12. Çakar Özdal M.P., Yazici A., Tüfek M., Öztürk F. Epidemiology of uveitis in a referral hospital in Turkey. *Turk. J. Med. Sci.* 2014; 44 (2): 337–342.
- 13. Carreño E., Portero A., Herreras J.M., García-Vázquez C., Whitcup S.M., Stern M.E., Calonge M., Enríquez-de-Salamanca A. Cytokine and chemokine tear levels in patients with uveitis. *Acta Ophthalmol*. 2017; 95 (5): 405–414.
- 14. Chen E.J., Bin Ismail M.A., Mi H., Ho S.L., Lim W.K., Teoh S.C., Agrawal R. Ocular Autoimmune Systemic Inflammatory Infectious Study (OASIS) Report 1: Epidemiology and classification. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2016; 6 (5): 1–15.
- 15. Fardeau C., Champion E., Massamba N. Uveitic macular edema. *Eye (Lond)*. 2016; 30 (10): 1277–1292.
- 16. Guedes M., Borrego L.M., Proença R.D. Roles of interleukin-17 in uveitis. *Indian J. Ophthalmol.* 2016; 64 (9): 628–634.
- 17. Gutteridge I.F., Hall A.J. Acute anterior uveitis in primary care. *Clin. Exp. Optom.* 2007; 90 (2): 70–82.
- 18. Jabs D.A., Busingye J. Approach to the diagnosis of the uveitides. *Am. J. Ophthalmol.* 2013; 156 (2): 228–236.
- 19. Kim K.M., Shin Y.T., Kim H.K. Effect of autologous platelet-rich plasma on persistent corneal epithelial defect after infectious keratitis. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2012; 56 (6): 544–550.
- 20. Konstantinidis A., Hero M., Nanos P., Panos G.D. Efficacy of autologous platelets in macular hole surgery. *Clin. Ophthalmol.* 2013; (7): 745–750.
- 21. Kozak I., Shoughy S.S., Stone D.U. Intravitreal antiangiogenic therapy of uveitic macular edema: A review. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2017; 33 (4): 235–239.
- 22. Lee R.W., Nicholson L.B., Sen H.N., Chan C.C., Wei L., Nussenblatt R.B., Dick A.D. Autoimmune and autoinflammatory mechanisms in uveitis. *Semin. Immunopathol.* 2014; 36 (5): 581–594.
- 23. Lin P. Targeting interleukin-6 for noninfectious uveitis. *Clin Ophthalmol*. 2015; 11 (9): 1697–1702.
- 24. Miserocchi E., Fogliato G., Modorati G., Bandello F. Review on the worldwide epidemiology of uveitis. *Eur. J. Ophthalmol.* 2013; 23 (5): 705–717.

- 25. Mitkova-Hristova V.T., Konareva-Kostianeva M.I. Macular edema in uveitis. *Folia Med. (Plovdiv)*. 2012; 54 (3): 14–21.
- 26. Paroli M.P. Retinal complications of juvenile idiopathic arthritis-related uveitis: a microperimetry and optical coherence thomography study. *Ocular Immunol. Inflam.* 2010; 18 (1): 54–59.
- 27. Prete M., Dammacco R., Fatone M.C., Racanelli V. Autoimmune uveitis: clinical, pathogenetic, and therapeutic features. *Clin. Exp. Med.* 2016; 16 (2): 125–136.
- 28. Ronci C., Ferraro A.S., Lanti A., Missiroli F., Sinopoli S., del Proposto G., Cipriani C., de Felici C., Ricci F., Ciotti M., Cudillo L., Arcese W., Adorno G. Platelet-rich plasma as treatment for persistent ocular epithelial defects. *Transfus. Apher. Sci.* 2015; 52 (3): 300–304.
- 29. Sun D., Liang D., Kaplan H.J., Shao H. The role of Th17-associated cytokines in the pathogenesis of experimental autoimmune uveitis (EAU). *Cytokine*. 2015; 74 (1): 76–80.
- 30. Thorne J.E., Suhler E., Skup M., Tari S., Macaulay D., Chao J., Ganguli A. Prevalence of noninfectious uveitis in the United States: A claims-based analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2016; 134 (11): 1237–1245
- 31. Trusko B., Thorne J., Jabs D., Belfort R., Dick A., Gangaputra S., Nussenblatt R., Okada A., Rosenbaum J. The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Project. Development of clinical evidence base utilizing informatics tools and techniques. *Methods Inf. Med.* 2013; 52 (3): 259–265.

Сведения об авторах:

Арбеньева Н.С., ORCID: 0000-0003-1066-0339, e-mail: daisy5555@yandex.ru

Чехова Т.А., к.м.н., e-mail: chehova-ta@mail.ru

Братко В.И., д.м.н., ORCID: 0000-0002-1705-9944, e-mail: nauka@mntk.nsk.ru

Обухова О.О., д.м.н., ORCID: 0000-0002-9834-1799, e-mail: olga.o.obukhova@gmail.com

Горбенко О.М., к.б.н., e-mail: gorbenko1956@yandex.ru

Шваюк А.П., к.б.не-mail: alevtina.shvayuk@yandex.ru

Повещенко О.В., д.м.н., ORCID: 0000-0001-9956-0056, e-mail: mailto:poveschenkoov@yandex.ru

Трунов А.Н., д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7592-8984, e-mail: trunov1963@yandex ru

Черных В.В., д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7623-3359, e-mail: rimma@mntk.nsk.ru

Information about authors:

Arbeneva N.S., ophthalmologist, ORCID: 0000-0003-1066-0339, e-mail: daisy5555@yandex.ru

Chekhova T.A., candidate of medical sciences, head of department, e-mail: chehova-ta@mail.ru

Bratko V.I., doctor of medical sciences, head of department, ORCID: 0000-0002-1705-9944, e-mail: nauka@mntk.nsk.ru

Obukhova O.O., doctor of medical sciences, head of the laboratory of immunology, ORCID: 0000-0002-9834-1799, e-mail: olga.o.obukhova@gmail.com

Gorbenko O.M., candidate of biological sciences, senior researcher of the laboratory of immunology, e-mail: gorbenko1956@yandex.ru

Shvayuk A.P., candidate of biological sciences, senior researcher of the laboratory of immunology, e-mail: alevtina.shvayuk@yandex.ru

Poveshchenko O.V., doctor of medical sciences, head of laboratory for cell technology, ORCID: 0000-0001-9956-0056, e-mail: poveschenkoov@yandex.ru

Trunov A.N., doctor of medical sciences, professor, deputy director on scientific work, chief researcher of the laboratory of immunology, ORCID: 0000-0002-7592-8984, e-mail: trunov1963@yandex ru

Chernykh V.V., doctor of medical sciences, professor, director, ORCID: 0000-0002-7623-3359, e-mail: rimma@mntk.nsk.ru

ОЦЕНКА ЛУЧЕВОЙ НАГРУЗКИ НА СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ ПОЛОСТИ РТА ПРИ РЕНТГЕНОТЕРАПИИ РАКА НИЖНЕЙ ГУБЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СРЕДСТВ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ

Елена Викторовна ШЕВЧЕНКО¹, Людмила Иннокентиевна ГАЛЧЕНКО^{1,2}, Сергей Алексеевич СМОЛИН^{1,2}

¹ Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

Цель исследования — оценить эффективность экранирующих свойств пластинок из просвинцованной резины при облучении рака нижней губы I–II стадии методом близкофокусной рентгенотерапии. Материал и методы. Проведено сравнение сроков и выраженности лучевых повреждений слизистой оболочки полости рта и альвеолярного отростка у пациентов, получивших курс близкофокусной рентгенотерапии на базе Областного онкологического диспансера (г. Иркутск), при облучении которых использовались либо не использовались средства индивидуальной защиты. Проведены экспериментальные исследования с помощью тканеэквивалентного фантома, имитирующего губу пациента, и термолюминесцентных детекторов из LiF, активированного Mg и Ti. Рассчитаны дозы, получаемые альвеолярным отростком за курс лучевой терапии. Результаты и их обсуждение. Суммарная доза рентгеновского излучения за весь курс рентгенотерапии рака нижней губы I–II стадии на альвеолярный отросток в отсутствие экранирования составляет 64, 38 и 16 Гр для губы толщиной 1,0, 1,5 и 2,0 см соответственно, что обусловливает наблюдавшиеся ранее лучевые повреждения. Полученые значения поглощенных доз за средством индивидуальной защиты указывают на высокую экранирующую способность просвинцованной резины, используемой в клинике. Применение экранирующих приспособлений при рентгенотерапии рака нижней губы позволяет повысить качество жизни, снижает продолжительность и выраженность лучевых повреждений.

Ключевые слова: близкофокусная рентгенотерапия, рак нижней губы, средства индивидуальной защиты, радиационная безопасность, лучевая нагрузка.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможного конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Бухарской Кристине Андреевне, медицинскому физику отделения радиотерапии ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск), за помощь в проведении измерений с использованием термолюминесцентных дозиметров.

Автор для переписки: Смолин С.А., e-mail: millennium s@mail.ru

Для цитирования: Шевченко Е.В., Галченко Л.И., Смолин С.А. Оценка лучевой нагрузки на слизистую полости рта при рентгенотерапии рака нижней губы с использованием средств индивидуальной защиты. Сибирский научный медиинский журнал. 2019; 39 (5): 119–124. doi: 10.15372/SSMJ20190514.

ESTIMATION OF RADIATION EXPOSURE TO THE ORAL MUCOSA DURING SUPERFICIAL RADIOTHERAPY OF CANCER OF THE LOWER LIP USING PERSONAL PROTECTIVE EQUIPMENT

Elena Viktorovna SHEVCHENKO¹, Lyudmila Innokentievna GALCHENKO^{1,2}, Sergey Alekseevich SMOLIN^{1,2}

¹ Irkutsk State Medical University of Minzdrav of Russia 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1

² Irkutsk Regional Cancer Hospital 664035, Irkutsk, Frunze str., 32

² Областной онкологический диспансер 664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32

The purpose of the study is to evaluate the effectiveness of the shielding of leaded rubber plates in superficial radiotherapy of lower lip cancer of stage I–II. **Material and methods.** A comparison was made of the timing and severity of oral mucosa and alveolar ridge damage in patients who used and did not use personal protective equipment. Experimental studies were carried out using a tissue-equivalent phantom and thermoluminescent detectors LiF activated by Mg and Ti. The summary doses received by the alveolar are calculated. **Results and discussion.** The total dose of X-ray radiation to the alveolar ridge in the absence of shielding is 64, 38 and 16 Gy for 1.0, 1.5 and 2.0 cm thick lip, respectively. The obtained values of the absorbed doses with personal protective equipment indicate a high shielding ability of the lead rubber used in the clinic. The use of shielding devices for superficial radiotherapy of lower lip cancer can improve the quality of life, reduces the duration and severity of radiation damage.

Key words: superficial radiotherapy, lower lip cancer, personal protective equipment, radiation safety, radiation exposure.

Conflict of interests. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Acknowledgments. The authors are grateful to Kristina Andreevna Bukharskaya, medical physicist of the radiotherapy department of the Regional Oncology Dispensary (Irkutsk), for therheir help in taking measurements using thermoluminescent dosimeters.

Correspondence author: Smolin S.A., e-mail: millennium_s@mail.ru

Citation: Shevchenko E.V., Galchenko L.I., Smolin S.A. Estimation of radiation exposure to the oral mucosa during superficial radiotherapy of cancer of the lower lip using personal protective equipment. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (5): 119–124. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190514.

Основным методом лечения рака нижней губы I и II стадии является лучевая терапия. При использовании рентгенотерапии режим выбирается таким образом, чтобы на ложе опухоли приходилось 50 % поверхностной дозы [7, 11]. На поверхности разовая доза излучения обычно составляет 5 Гр, суммарная — 60—80 Гр. Основное преимущество близкофокусной рентгенотерапии заключается в максимальном поглощении излучения в первых миллиметрах ткани. Метод удобен и прост, возможно проведение лучевой терапии в амбулаторных условиях, обеспечивается хороший косметический и функциональный эффект [4, 9, 12].

При рентгенотерапии рака нижней губы в область облучения попадают нормальные ткани. Повреждения кожных и слизистых покровов зависит от величины поглощенной дозы, размеров поля облучения, режима фракционирования, а также от состояния полости рта и наличия в ней инфекций. Кожные повреждения обычно ограничиваются эритемой или сухим радиодерматитом и длятся 1-1,5 месяца после окончания курса облучения. Повреждение слизистых оболочек в ответ на облучение начинается с гиперемии и отечности, теряется блеск, появляется уплотнение за счет ороговения эпителия. Затем наступает десквамация ороговевшего эпителия, возникают одиночные эрозии с последующей их эпителизацией, возникает пленчатый радиоэпителиит, который длится до одного месяца после окончания облучения. Лучевые повреждения слизистых оболочек сопровождаются болевыми ощущениями [2, 7, 13]. В редких случаях при переоблучении альвеолярного отростка могут наблюдаться лучевые повреждения в виде лучевого кариеса и выпадения зубов.

С целью предупреждения лучевых повреждений со стороны кожи, слизистой оболочки губы, обострения воспалительных процессов больным проводится санация полости рта, назначается полоскание теплым раствором фурацилина после приема пищи. В предлучевой период осуществляется пломбирование или удаление кариозных зубов, снятие металлических коронок, попадающих в зону облучения. При наличии сопутствующих воспалительных процессов применяются антибиотики широкого спектра действия. В целях профилактики развития лучевых поражений пациенты предупреждаются о необходимости защиты облученной поверхности от раздражающих факторов – острой пищи, спиртных напитков, курения.

Размер поля облучения выбирается так, чтобы края тубуса выходили за пределы клинически определяемых границ опухоли на 1,0 см. Во время укладки между нижней губой и десной закладывается марлевый валик, смещающий нижнюю губу кпереди, что практически исключает воздействие прямого пучка излучения на альвеолярный отросток нижней челюсти и избавляет больного от развития в дальнейшем лучевого кариеса и остеомиелита. Лучевые повреждения могут возникнуть из-за различного поглощения излучения в мягких тканях, зубах и костях, а также из-за значительного обратного рассеяния на границе с костной тканью. Для снижения дозы на окружающие здоровые ткани внутрь марлевого валика, вводимого между нижней губой и десной, закладывается пластинка из просвинцованной резины, выполняющая роль средства индивидуальной защиты [5, 6, 11].

Целью исследования было оценить эффективность экранирующих свойств пластинок из просвинцованной резины посредством измерения кратности ослабления рентгеновского излучения, проходящего через них, сроков и выраженности повреждений со стороны слизистой оболочки полости рта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За 2016-2018 гг. в Областном онкологическом диспансере (г. Иркутск) лечение по поводу рака нижней губы I-II стадии получили 69 больных (63 мужчины и 6 женщин). У 54 пациентов была I стадия заболевания, у 15 – II стадия; 72,5 % больных были старше 50 лет, 55 человек являлись курильщиками. У 17 пациентов раку губы предшествовали хронические заболевания губы, такие как лейкоплакии, лейкокератоз, длительно незаживающие трещины и хронические язвы губы, папилломы с ороговением, хейлит Манганотти. У некоторых больных были кариозные зубы, больные десны, неудачные зубные протезы, т.е. рак возникает часто на измененной красной кайме нижней губы. Давность заболевания нижней губы варьировала в широких пределах – от нескольких месяцев до 4–5 лет. В течение первого года заболевания в онкологические учреждения обратились 39 человек, что можно объяснить достаточной визуализацией опухолей для наблюдения. У описываемой группы больных не было выявлено метастазов в лимфоузлах. Профилактическое облучение регионарных лимфатических узлов не проводилось.

По гистологическому строению встречался главным образом плоскоклеточный ороговевающий рак, в трех случаях — плоскоклеточный неороговевающий рак. Чаще опухоль находилась в наружной зоне красной каймы по обе стороны от средней линии. При язвенной форме рака (три случая), которая, как правило, образовывалась на месте длительно незаживающих трещин или эритроплакии, язва приобрела округлую форму с углубленным неровным дном, поднятыми краями.

Лучевая терапия первичного очага проводилась на близкофокусном рентгенотерапевтическом аппарате «Рентген ТА-02» на базе Областного онкологического диспансера (г. Иркутск) одним прямым полем с отступом на 1 см от видимых или пальпируемых границ опухоли. На поверхности разовая доза излучения составляла



Рис. 1. Тубусы с маркировкой 16 × 34 и 15 × 38, используемые при облучении нижней губы

Fig. 1. Tubes (forming devices) 16×34 and 15×38 , used in the superficial radiotherapy of cancer of the lower lip

5 Гр, суммарная — 80 Гр. Режим работы аппарата выбирался таким, чтобы на ложе опухоли приходилось 50 % поверхностной дозы: напряжение генерирования составляло 60 кВ, сила анодного тока — 5 мА, толщина дополнительного фильтра — 1,2 мм Аl. Слой половинной дозы (СПД) составлял около 13 мм ткани [3, 6, 11]. При облучении нижней губы использовались фигурные тубусы с маркировкой 16×34 и 15×38 , обеспечивающие необходимое кожно-фокусное расстояние и поле облучения (рис. 1). Во время облучения между губой и десной помещался марлевый валик с пластинкой из просвинцованной резины внутри.

Во время курса лучевой терапии и по его завершении оценивалась выраженность лучевых повреждений со стороны кожи губы и слизистой полости рта и сравнивалась с результатами лечения лиц контрольной группы, которая состояла из пациентов с диагнозом «рак нижней губы I-II стадии», проходивших аналогичный курс лучевой терапии в предшествующие годы, но без экранирования. Для оценки эффективности методов борьбы с лучевыми реакциями мы определяли тяжесть радиоэпителиита в соответствии с международной шкалой RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) [13]: 0 – нет никаких изменений, 1 – эритема или слабая боль, не требует обезболивания, 2 – островковый эпителиит, умеренная боль, требует ненаркотического обезболивания, 3 - сливной пленчатый эпителиит, может сопровождаться сильной болью, требует наркотического обезболивания, 4 – изъязвление, геморрагия, некроз.

Для оценки защитных свойств просвинцованной резины, используемой в клинике для экранирования слизистой полости рта, были проведены экспериментальные исследования с помощью тканеэквивалентного фантома и термолюминесцентных детекторов из LiF, активированного Mg и Тi. Эти детекторы чувствительны к электромагнитному излучению с энергией от 15 кэВ до

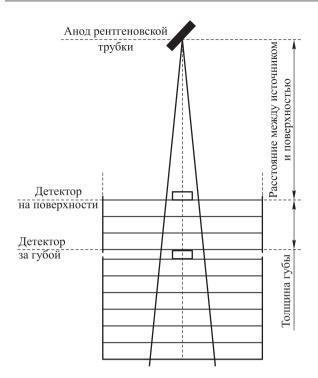


Рис. 2. Схема эксперимента с применением термолюминесцентных детекторов и тканеэквивалентного фантома

Fig. 2. The scheme of the experiment with thermoluminescent detectors and tissue-equivalent phantom

18 МэВ. В исследовании использовался твердотельный пластинчатый фантом из полиметилметаакрилата PTW Soft X-Ray Slab Phantom. С помощью пластин фантома было смоделировано облучение нижней губы различной толщины — 1,0, 1,5 и 2,0 см. На наружной поверхности фантома и за слоем, имитирующим губу, помещались детекторы из LiF (рис. 2).

Облучение проводили в двух условиях – с применением экранирующей пластинки и без нее, после проведения процедуры выполняли отжиг детекторов при температуре до 400 °С. Стоит отметить, что после облучения дозами свыше 0,5 Зв отжечь детекторы в режиме измерения становится затруднительно. Согласно инструкции по использованию термолюминесцентных дозиметров, в этом случае следует использовать глубокий отжиг детекторов в муфельной печи в режиме отжига. Полученные результаты дозиметрических измерений были сопоставлены между собой.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате лечения удалось добиться полной резорбции опухоли в 100 % случаев. Косметический эффект у большинства больных был

удовлетворительный. В контрольной группе лучевые повреждения в виде гиперемии со стороны слизистой оболочки полости рта и альвеолярного отростка наступали в конце первой недели облучения, т.е. при суммарной дозе на поверхности, равной 25 Гр. К концу курса облучения у пациентов развивался радиоэпителиит 2-3-й степени [7, 13]. Полная эпителизация покровных тканей наступала примерно через два месяца после начала курса лучевой терапии. В исследуемой группе статистически достоверных отличий от контрольной по времени возникновения гиперемии со стороны слизистой оболочки нижней губы не обнаружено. Лучевые повреждения были в виде сухого и влажного эпидермита в конце курса лучевой терапии или через одну-две недели после его окончания. Эпителизация заканчивалась в течение 2-3 недель после окончания лечения. Однако практически не наблюдалась гиперемия на альвеолярном отростке, экранируемом валиком. К концу второй недели курса облучения (суммарная доза на поверхности 35-40 Гр) у пациентов развивался радиоэпителиит 2-й степени в виде десквамации слизистой оболочки нижней губы (рис. 3).

Эти данные согласуются с результатами дозиметрических измерений, представленных в таблице. Статистическую обработку результатов отжига детекторов проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Как видно из результатов отжига термолюминесцентных дозиметров, доза в отсутствие экранирования зависит от толщины слоя,



Рис. 3. Пациент, проходящий курс близкофокусной рентгенотерапии рака губы, с явлениями радиоэпителиита на альвеолярном отростке

Fig. 3. A patient undergoing a course of superficial radiotherapy of cancer of the lower lip with radioepithelitis on the alveolar process

1000	et resums of trosumen y m		
	Толщина губы 1,0 см	Толщина губы 1,5 см	Толщина губы 2,0 см
Доза на поверхности, Гр	$5,0 \pm 0,04$	$5,0 \pm 0,04$	$5,0 \pm 0,04$
Доза за губой без экранирования, Гр	$2,9 \pm 0,03$	$2,2 \pm 0,03$	1.8 ± 0.03
Поза за губой с экранированием мГр	8 77 + 1 98	8 47 + 1 67	8 84 + 1 27

Таблица. Результаты дозиметрических измерений **Table.** Results of dosimetry measurements

имитирующего губу. В то же время дозы при использовании средств индивидуальной защиты не зависели от толщины губы и были значительно ниже (в 200–300 раз в зависимости от толщины губы), чем дозы без экранирования.

Измеренные значения дозы за губой без экранирования согласуются с результатами клинической дозиметрии на данном аппарате для используемого режима. На рис. 4 приведено глубинное распределение дозы (нормированное на 5 Гр на поверхности), измеренное в тканеэквивалентном фантоме, и величины доз, замеренных с помощью термолюминесцентных детекторов на глубине 1,0, 1,5 и 2,0 см ткани [1, 10].

Для оценки дозовой нагрузки при рентгенотерапии используется радиобиологическая модель «время – доза – фракционирование» (ВДФ). При известной разовой дозе облучения и количестве фракций в неделю можно рассчитать суммарную дозу на слизистую оболочку полости рта за весь курс близкофокусной рентгенотерапии рака нижней губы. Согласно модели ВДФ, для используемого режима облучения (разовая доза на поверхности 5 Гр ежедневно 5 раз в неделю,

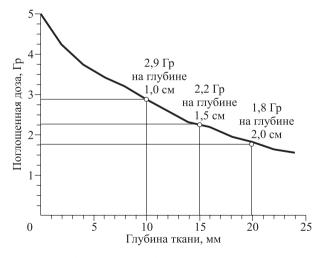


Рис. 4. Глубинное распределение дозы, согласно результатам клинической дозиметрии, и значения поглощенной дозы, полученные экспериментально

Fig. 4. Depth-dose distribution, according to the results of clinical dosimetry, and the values of the absorbed dose, obtained experimentally

суммарная — 80 Гр) суммарная доза от рентгеновского излучения на альвеолярный отросток в отсутствие экранирования составляет 64, 38 и 16 Гр для губы толщиной 1,0, 1,5 и 2,0 см соответственно [8, 11]. При использовании экранирующих средств доза на слизистую оболочку полости рта практически отсутствует.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность лучевой терапии зависит от тщательности подготовки пациента к лечению и корректности использования доступных в клинике дополнительных средств индивидуальной защиты. Оценка лучевого воздействия на здоровые органы и контроль за выраженностью лучевых повреждений в процессе и по окончании курса лучевой терапии позволяет своевременно скорректировать план лечения. Применение экранирующих приспособлений при рентгенотерапии рака нижней губы способствует повышению качества жизни пациентов, снижает продолжительность и выраженность лучевых повреждений. Все это способствует повышению эффективности лучевого лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильев В.Н., Коконцев А.А. Дозиметрия излучения рентгенотерапевтического аппарата «Рентген ТА-02». *Мед. физика*. 2008; 40 (4): 20–28.

Vasil'ev V.N., Kokontsev A.A. Dosymetry of radiation of x-ray treatment device «Rentgen TA–02». *Meditsinskaya fizika = Medical Physics*. 2008; 40 (4): 20–28. [In Russian].

2. Иванов С.А., Окунцев Д.В., Иванова О.В. Результаты лучевого лечения первичного неметастатического рака нижней губы. *Пробл. здоровья и экологии*. 2011; 27 (1): 130–136.

Ivanov S.A., Okuntsev D.V., Ivanova O.V. Results of radiation treatment of primary non-metastatic lower lip cancer. *Problemy zdorov'ya i ekologii = Health and Environment Issues*. 2011; 27 (1): 130–136. [In Russian]

3. Линденбратен Л.Д., Королюк И.П. Медицинская радиология (основы лучевой диагностики и терапии). 2-е изд, перераб. и доп. М.: Медицина, 2000. 667 с.

Lindenbraten L.D., Korolyuk I.P. Medical radiology (fundamentals of radiation diagnosis and therapy). Second edition, revised and updated. Moscow: Meditsina, 2000. 667 p. [In Russian].

4. Лучевая терапия на короткодистанционном аппарате РУМ-21М. Методические рекомендации. Ред. Е.Л. Подлящук, В.Ф. Устинова, А.В. Фролов. М., 1986. 16 с.

Radiation therapy on the short-distance apparatus RUM-21M. Guidelines. Eds. E.L. Podlyashchuk, V.F. Ustinova, A.V. Frolov. Moscow, 1986. 16 p. [In Russian].

5. Переслегин И.А., Подлящук Е.Л., Устинова В.Ф. Клиническая рентгенорадиология (руководство). Т. 5. Лучевая терапия опухолевых и неопухолевых заболеваний. Ред. Г.А. Зедгенидзе. М.: Медицина, 1985. 496 с.

Pereslegin I.A., Podlyashchuk E.L., Ustinova V.F. Clinical X-ray radiology (manual). Vol. 5. Radiation therapy of tumor and non-tumor diseases. Ed. G.A. Zedgenidze. Moscow: Meditsina, 1985. 496 p. [In Russian].

6. Рудерман А.И. Близкофокусная рентгенотерапия. М.: Медицина, 1968. 234 с.

Ruderman A.I. Near-focus radiotherapy. Moscow: Meditsina, 1968. 234 p. [In Russian].

7. Терапевтическая радиология: национальное руководство. Ред. А.Д. Каприн, Ю.С. Мардынский. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 704 с.

Therapeutic radiology: a national guide. Eds. A.D. Kaprin, Yu.S. Mardynskiy. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 704 p. [In Russian].

8. Фадеева М.А., Костромина К.Н., Даценко В.С. Фактор время—доза—фракционирование и их использование в лучевой терапии злокачественных опухолей: методические рекомендации. М., 1987. 36 с.

Fadeeva M.A., Kostromina K.N., Datsenko V.S. Time-dose-fractionation factor and their use in radiotherapy of malignant tumors: guidelines. Moscow, 1987. 36 p. [In Russian].

- 9. Khan F.M., Gibbons J.P. Khan's the physics of radiation therapy. Lippincott, Williams & Wilkins, 2014. 584 p.
- 10. Palmans H., Andreo P., Huq M.S., Seuntjens J., Christaki K.E., Meghzifene A. Dosimetry of small static fields used in external photon beam radiotherapy: Summary of TRS-483, the IAEA–AAPM international Code of Practice for reference and relative dose determination. *Medical Physics*. 2018; 45 (11): e1123–e1145. doi: 10.1002/mp.13208.
- 11. Radiation therapy for skin cancer. Eds. A.B. Cognetta, W.M. Mendenhall. Dordrecht: Springer, 2013. 256 p.
- 12. Wolfe C.M., Cognetta A.B. Superficial/soft radiation therapy for nonmelanoma skin cancer. In: Evidence-Based Procedural Dermatology. Ed. M. Alam. Springer Nature Switzerland AG, 2019; 585–626. doi: 10.1007/978-3-030-02023-1 36.
- 13. Wong H.M. Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. *Scientific World Journal*. 2014; 2014: 581795. doi: 10.1155/2014/581795.

Сведения об авторах:

Шевченко Е.В., д.б.н., проф., e-mail: kalasha.50@mail.ru Галченко Л.И., к.м.н., e-mail: vv.dvornichenko@gmail.com Смолин С.А., e-mail: millennium s@mail.ru

Information about authors:

Shevchenko E.V., doctor of biological sciences, professor, e-mail: kalasha.50@mail.ru Galchenko L.I., candidate of medical sciences, e-mail: vv.dvornichenko@gmail.com Smolin S.A., e-mail: millennium_s@mail.ru

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ pSTAT3 ПРИ ДИФФУЗНОЙ B-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ НА РОССИЙСКОЙ ВЫБОРКЕ ПАЦИЕНТОВ

Елена Викторовна ВАНЕЕВА, Виталий Анатольевич РОСИН, Дмитрий Андреевич ДЬЯКОНОВ, Светлана Валерьевна САМАРИНА, Андрей Валентинович РЫЛОВ

Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России 6100027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72

Цель исследования – оценить прогностическое значение экспрессии pSTAT3 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ) на российской выборке пациентов. Материал и методы. Ретроспективно оценены результаты лабораторного обследования 50 пациентов с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, проходивших лечение в клинике Кировского НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России с 2014 по 2017 г. С помощью иммуногистохимического и морфометрического методов определено относительное количество экспрессирующих pSTAT3 опухолевых клеток. Проанализирована взаимосвязь различного уровня экспрессии маркера с клинико-лабораторными показателями, оценены отдаленные результаты терапии больных. Результаты и их обсуждение. Гиперэкспрессия белка pSTAT3 ассоциирована с поп-GCB подтипом заболевания, продвинутой стадией, возрастом пациентов 60 лет и более, а также с меньшей частотой достижения полных ремиссий при ДВККЛ. Больные с высокой степенью экспрессии маркера в опухолевых клетках имели более низкие показатели общей и беспрогрессивной выживаемости. Выявлено, что исследуемый маркер обладает хорошей предсказательной способностью, но не является независимым фактором прогноза при ДВККЛ. Заключение. Уровень экспрессии pSTAT3 является информативным фактором, позволяющим прогнозировать ответ на стандартную терапию при ДВККЛ, и может быть полезен для идентификации пациентов, нуждающихся в индивидуализации лечебной тактики при этом заболевании.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, pSTAT3, экспрессия, выживаемость, GCB, non-GCB, IPI.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Автор для переписки: Ванеева Е.В., e-mail: vaneeva.elena.vic@mail.ru

Для цитирования: Ванеева Е.В., Росин В.А., Дьяконов Д.А., Самарина С.В., Рылов А.В. Оценка прогностического значения экспрессии pSTAT3 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме на российской выборке пациентов. Сибирский научный медицинский журнал. 2019; 39 (5): 125–133. doi: 10.15372/SSMJ20190515.

PROGNOSTIC VALUE OF pSTAT3 EXPRESSION IN DIFFUSIVE B-LARGE CELL LYMPHOMA IN THE RUSSIAN PATIENT SAMPLE

Elena Viktorovna VANEEVA, Vitaly Anatolyevich ROSIN, Dmitry Andreevich DYAKONOV, SvetlanaValeryevna SAMARINA, Andrey Valentinovich RYLOV

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of FMBA of Russia 6100027, Kirov, Krasnoarmeyskaya str., 72

The aim of the study was to evaluate the prognostic value of pSTAT3 expression in diffuse B-large cell lymphoma (DLBCL) in a Russian sample of patients. **Material and methods.** Retrospectively, the results of an examination of 50 patients with newly diagnosed DLBCL in the period from 2014 to 2017 were evaluated. Using immunohistochemical and morphometric methods, the relative number of tumor cells expressing pSTAT3 was determined. The relationship of various levels of marker expression with clinical and laboratory parameters was analyzed, and long-term results of patient therapy were evaluated. **Results and discussion.** The overexpression of pSTAT3 protein is associated with a non-GCB subtype of the disease, an advanced stage, the patients of 60 years and older age, as well as with a lower frequency of achieving complete remissions with DLBCL. Patients with a high degree of marker expression in tumor cells had lower rates of overall (OS) and progressive survival (PFS). It was revealed that the marker under study has

good predictive ability, but is not an independent prognosis factor for DLBCL. **Conclusions.** The level of expression of pSTAT3 is an informative factor that allows predicting the response to standard therapy for diffuse B-large cell lymphoma. The indicated marker may be useful for identifying patients who need individualization of therapeutic tactics for this disease.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma, pSTAT3, expression, survival, GCB, non-GCB, IPI.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Vaneeva E.V., e-mail: vaneeva.elena.vic@mail.ru

Citation: Vaneeva E.V., Rosin V.A., Dyakonov D.A., Samarina S.V., Rylov A.V. Prognostic value of pSTAT3 expression in diffusive B-large cell lymphoma in the russian patient sample. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (5): 125–133. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190515.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) является наиболее распространенным вариантом лимфопролиферативных заболеваний взрослых, составляя 30-40 % от всех неходжкинских лимфом. Эта нозология объединяет гетерогенную группу лимфоидных неоплазий с различными морфологическими, иммунофенотипическими, генетическими характеристиками, отличается вариабельным клиническим течением и ответом на терапию [3, 10, 25, 27]. Стандартным лечебным подходом при этой патологии является полихимиотерапия по схеме R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон), применение которой позволило существенно улучшить показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ). Однако у значительной части больных результаты лечения остаются неудовлетворительными. По данным разных авторов, от 30 до 50 % пациентов не имеют шансов на длительную ремиссию: заболевание остается рефрактерным к терапии или рано рецидивирует [4, 21].

В настоящее время для оценки вероятности раннего прогрессирования болезни в клинической практике используются международные прогностические индексы (International Prognostic Index, IPI; aaIPI), которые учитывают факторы, независимо влияющие на выживаемость: возраст пациентов, показатель общего состояния по пятиступенчатой шкале ВОЗ (статус ECOG), стадия заболевания, концентрация лактатдегидрогеназы и количество экстранодальных зон поражения. Указанные конструкции не потеряли своего значения при использовании современных программ лечения. Однако они не всегда позволяют точно оценить индивидуальный риск неудач терапии, поскольку в основном связаны с клиническими характеристиками пациентов и не затрагивают молекулярные особенности опухолевых клеток, которые могут играть важную роль в наступлении различных исходов заболевания у больных в пределах одной группы, определенной IPI [3, 7, 10, 20].

В последние десятилетия успехи молекулярной генетики позволили существенно продвинуться в понимании биологии заболевания. Установлено, что больные ДВККЛ неоднородны по профилю экспрессии генов (gene expression profiling, GEP). На основании полученной информации выделены две основные молекулярные подгруппы заболевания: из клеток герминативного центра (germinal center B-cell, GCB) и из активированных В-клеток (activated B cell, ABC). Данные подтипы соотносятся с прогнозом течения ДВККЛ при лечении по протоколу R-CHOP. Отмечено, что 5-летняя ОВ значительно выше в группе с профилем GCB, чем ABC (60 и 30 % соответственно) [19, 24, 26]. Однако в рутинной практике использование GEP ограничено вследствие трудоемкости и больших материальных затрат. В качестве суррогатных маркеров, коррелирующих с GEP, широкое использование получило определение иммуногистохимических подтипов заболевания (GCB и non-GCB) с помощью различных алгоритмов [8, 14, 19]. Таким образом, все большее значение при оценке риска ранней прогрессии ДВККЛ приобретают молекулярные факторы прогноза, которые наряду с традиционными клиническими подходами открывают новые возможности для совершенствования способов предсказания исхода заболевания [3, 18, 24].

На сегодняшний день к числу перспективных молекулярно-биологических маркеров течения ДВККЛ, а также потенциальных мишеней для таргетной терапии при данном заболевании относят pSTAT3 — сигнальный белок, один из важнейших участников семейства STAT (signal transducer and activator of transcription proteins), являющийся продуктом одноименного гена, расположенного на длинном плече хромосомы 17 в локусе q21.2. В неактивном состоянии протеин STAT3 локализован в цитоплазме клетки. Поступление сигналов с рецепторов интерлейкинов (IL) и факторов роста ведет к его фосфорилированию, которое происходит при обязательном участии нерецепторных тирозинкиназ семейства

ЈАК (Janus kinases) [6, 12, 23]. В процессе биохимической активации pSTAT3 димеризуется, переносится в ядро клетки, где выступает в качестве активатора транскрипции множества генов-мишеней (онкогенов), регулирующих иммунный ответ, пролиферацию и апоптоз клеток, а также задействованных в механизмах онкогенеза [1, 5]. В здоровых клетках активация белка является временным и строго контролируемым процессом [11].

По данным зарубежных исследований, избыточная продукция pSTAT3 выявлена при различных солидных и гематологических неоплазиях. Имеется ряд научных работ, свидетельствующих о важной роли бесконтрольной активации сигнального каскада JAK/STAT при ДВККЛ. Показано, что одним из центральных звеньев лимфомогенеза при этом заболевании является активация ядерного транскрипционного фактора NF-кB, которая приводит к синтезу IL6 и IL10, активирующих STAT3. Аберрантная передача сигналов через JAK/STAT, в свою очередь, способствует росту, выживанию и метастазированию опухолевых клеток [16, 29]. Вместе с тем результаты большинства опубликованных работ неоднозначны, отсутствует унифицированный критерий для определения клинически значимого порогового уровня экспрессии pSTAT3, остается открытым вопрос о прогностической роли белка при этом заболевании [17, 18, 25]. В отечественных информационных источниках данные об оценке значения экспрессии маркера pSTAT3 при ДВККЛ нам не встретились.

Цель исследования — оценить прогностическое значение экспрессии pSTAT3 при ДВККЛ на российской выборке пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены 50 пациентов с впервые установленным диагнозом ДВККЛ, проходивших лечение в клинике Кировского НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России с 2014 по 2017 г. (табл. 1). Медиана возраста обследуемых – 59 лет (от 31 до 83 лет). Все больные получали стандартную терапию первой линии по схеме R-CHOP. Проведение научной работы одобрено локальным этическим комитетом.

Морфологические и иммуногистохимические исследования выполнены в лаборатории патоморфологии Кировского НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России (зав. лабораторией — к.м.н Д.А. Дьяконов). Материалом послужили образцы биопсии лимфоузлов или других вовлеченных в патологический процесс

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных ДВККЛ

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients with diffuse large B-cell lymphoma

<i>71 33</i> 8	
	Количество
Показатель	пациентов,
	n (%)
Пол:	
мужчины	28 (56)
женщины	22 (44)
Возраст:	
≥ 60	25 (50)
< 60	25 (50)
В-симптомы:	
есть	28 (56)
нет	22 (44)
Стадия (по Ann Arbor):	
I–II	19 (38)
III–IV	31 (62)
Экстранодальное поражение:	
есть	14 (28)
нет	36 (72)
Концентрация ЛДГ:	
норма	16 (32)
выше нормы	34 (68)
Иммуногистохимический подтип:	
GCB	18 (36)
non-GCB	32 (64)
IPI, группы риска:	
IPI > 2	25 (50)
$IPI \leq 2$	25 (50)
Ответ на терапию 1 линии:	
полный ответ	25 (50)
частичный ответ/рецидив/	25 (50)
рефрактерность	

органов и тканей (парафиновые блоки), из которых готовили гистологические срезы толщиной 3-5 мкм по общепринятому способу. Верификацию диагноза ДВККЛ и идентификацию pSTAT3позитивных опухолевых клеток в исследуемом материале проводили иммуногистохимическим методом с использованием антител к CD3, CD20, CD10, BCL6, MUM1, Ki67, pSTAT3-Tvr⁷⁰⁵. Подтип опухоли (GCB или non-GCB) определяли на основании алгоритма С.Р. Hans [14]. Иммунореактивность первичных антител выявляли с помощью вторичных антител, конъюгированных с пероксидазой, входящей в набор реактивов. Постановку иммуногистохимических реакций осуществляли по стандартной методике в соответствии с протоколом для систем визуализации «EnVISION» («DAB+», «Dako», США). Относительное содержание опухолевых клеток, имеющих ядерную экспрессию pSTAT3, подсчитывали на световом микроскопе «AxioScope.A1» («Carl Zeiss Microscopy GmbH», Германия) со встроенной фото/видеокамерой и программным обеспечением анализа изображений. Исследование проводили в пяти полях зрения для каждого образца с использованием окуляров × 10 и объектива × 100 согласно патенту [2].

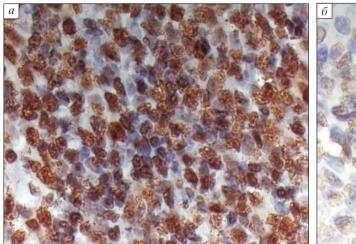
Оптимальный порог отсечения для экспрессии белка pSTAT3 вычисляли с помощью ROCанализа с построением соответствующей кривой. Статистическую оценку наличия/отсутствия ассоциации степени экспрессии pSTAT3 с клинико-лабораторными характеристиками пациентов осуществляли с помощью точного двухстороннего критерия Фишера. ОВ и беспрогрессивную выживаемость (БПВ) рассчитывали по методу Каплана – Майера с графическим построением соответствующих кривых. Сравнительный анализ показателей выживаемости проводили с использованием логарифмического рангового критерия (log-rang test). Для оценки прогностической роли независимых факторов в отношении ОВ и БПВ применяли модель пропорциональных рисков Кокса с определением 95%-го доверительного интервала (ДИ) и отношения шансов (ОШ). Различия между показателями считали статистически значимыми при p < 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования все больные были разделены на две группы в зависимости от количества pSTAT3-позитивных опухолевых элементов. Согласно результатам ROC-анализа, пороговое значение для экспрессии белка было установлено на уровне 68 % (чувствительность – 72 %, специфичность – 28 %). Первую группу составили 32 пациента (64 %) с гиперэкспрессией белка (68 % и выше, рис. 1, a), вторую – 18 (36 %) с низкой степенью экспрессии маркера (меньше 68 % клеток, рис. 1, δ).

В результате сопоставительной оценки степени экспрессии pSTAT3 опухолевыми клетками ДВККЛ с клинико-лабораторными характеристиками больных установлены статистически значимые межгрупповые различия (табл. 2). Так, гиперэкспрессия указанного маркера чаще встречалась у заболевших в возрасте 60 лет и старше, чем у более молодых пациентов (63 и 28 % соответственно), а также ассоциировалась с продвинутой стадией заболевания (56 и 17 % соответственно). Кроме того, обнаружена достоверная связь надпорогового уровня экспрессии pSTAT3 с иммуногистохимическим подтипом заболевания поп-GCB (81 и 50 % соответственно). При анализе результатов терапии по протоколу R-CHOP выявлено, что низкая степень экспрессии маркера у пациентов с ДВККЛ связана с большей частотой достижения полных ремиссий, чем в группе больных с гиперэкспрессией белка (35 и 67 % соответственно).

При анализе ОВ и БПВ в группах пациентов с разной экспрессией pSTAT3 также выявлены достоверные различия. Так, 3-летняя ОВ в первой группе составила 56 % (медиана выживаемости – 26 мес.), во второй – 78 % (медиана не достигнута), p < 0.001 (рис. 2, a). Аналогичная закономерность обнаружена и при оценке БПВ: 34 и 67 %



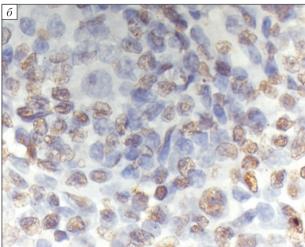


Рис. 1. Иммуногистохимическая окраска опухолевых клеток антителами к pSTAT3: высокая (а) и низкая (б) экспрессия, × 1000

Fig. 1. Immunohistochemical staining of tumor cells with antibody to pSTAT3: high (a) and low (b) expression, × 1000

Таблица 2. Результаты анализа клинико-лабораторных показателей в группах с разной экспрессией pSTAT3 у больных ДВККЛ

Table 2. Results of analysis of clinical and laboratory parameters in groups with different pSTAT3 expression in patients with diffuse B-large cell lymphoma

Помоложен	Экспресси	я pSTAT3	
Показатель	Высокая, п	Низкая, п	p
Пол:			
мужчины	16	12	0,374
женщины	16	6	
Возраст:			
≥ 60	20	5	0,038
< 60	12	13	
В-симптомы:			
есть	18	10	0,965
нет	14	8	
Стадия (по Ann Arbor):			
I–II	14	15	0,008
III–IV	18	3	
Экстранодальное поражение:			
есть	10	4	0,744
нет	22	14	
Концентрация ЛДГ:			
норма	10	6	0,998
выше нормы	22	12	
Иммуногистохимический подтип:			
GCB	6	9	0,028
non-GCB	26	9	
ІРІ, группы риска:			
IPI > 2	16	4	0,074
$IPI \leq 2$	16	14	
Ответ на терапию 1 линии:			
полный ответ	9	16	0,046
частичный ответ/рецидив/рефрактерность	23	2	

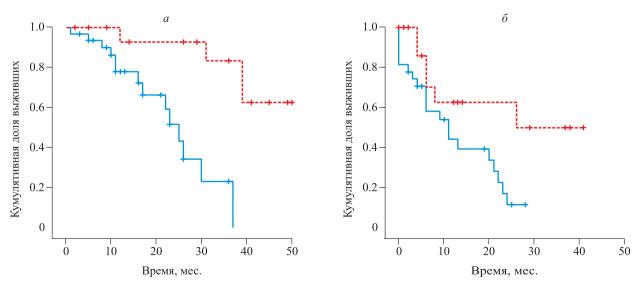


Рис. 2. OB (a) и БПВ (б) больных ДВККЛ с низкой (красная линия) и высокой (синяя линия) экспрессией pSTAT3 опухолевыми клетками

Fig. 2. Overall (a) and non-progressive (b) survival of patients with diffuse B-large cell lymphoma with low (red line) and high (blue line) expression of pSTAT3 by tumor cells

Таблица 3. Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса предикторов общей выживаемости пациентов с ДВККЛ

Table 3. Univariate and multivariate Cox regression analysis of predictors of overall survival
in patients with DLBCL

Параметр	ОШ	95%-й ДИ	p
Однофакто	ррный анализ		
Пол	0,797	0,477-1,329	0,384
Возраст ≥ 60 лет	0,452	0,155–1,313	0,144
Наличие В-симптомов	1,426	0,801-2,520	0,222
IPI > 2	1,816	1,205–3,908	0,045
Стадии III–IV	1,910	1,044-3,493	0,036
Наличие экстранодального поражения	1,471	0,881-2,458	0,140
Концентрация лактатдегидрогеназы выше нормы	0,701	0,374–1,316	0,269
ИГХ подтип	1,062	0,390-2,871	0,901
Гиперэкспрессия pSTAT3	0,146	0,006-0,377	0,012
Многофакт	орный анализ		
IPI > 2	2,592	1,235-8,318	0,025
Гиперэкспрессия pSTAT3	0,965	0,938-4,422	0,420

при соответственно высокой и низкой экспрессии pSTAT3, p=0.022; медиана выживаемости при этом в первой группе равнялась 12 мес., во второй – 28 мес. (рис. 2, δ).

Однофакторный анализ показал, что предикторами с хорошей предсказательной способностью относительно ОВ являются продвинутая стадия заболевания, IPI > 2 и гиперэкспрессия pSTAT3. В ходе многофакторного анализа установлено, что только IPI > 2 независимо от других факторов служит предиктором плохого прогноза ОВ у пациентов с ДВККЛ (табл. 3). При анализе БПВ с помощью регрессии Кокса исследуемые факторы не оказывали влияния на риск наступления неблагоприятного события (p > 0,05), что может быть связано с небольшим объемом выборки. Белок pSTAT3 в нашем исследовании не проявил себя как независимый фактор прогноза.

ОБСУЖДЕНИЕ

ДВККЛ представляет собой крайне гетерогенную группу злокачественных лимфоидных опухолей [10]. Применение комбинированной химиотерапии с включением ритуксимаба позволило существенно улучшить исход заболевания. Тем не менее значительная часть пациентов не достигает полного ответа на индукционную терапию и имеет плохой прогноз при лечении стандартными методами. Существующие на сегодняшний день системы стратификации больных ДВККЛ на группы риска учитывают в большей мере данные клинических и некоторых лабораторных показателей пациента, в связи с чем име-

ют ряд ограничений. Одним из них является то, что не охватываются молекулярно-биологические аспекты патологии [7, 20].

В рамках данного исследования впервые на российской выборке пациентов с ДВККЛ, получавших индукционную терапию R-CHOP, было подтверждено, что гиперэкспрессия биомаркера является неблагоприятным фактором прогноза течения заболевания. Высокий уровень pSTAT3 в опухолевых клетках в 2,2 раза чаще встречался в группе пациентов 60 лет и старше (p = 0.038), что согласуется с данными других исследований, где пожилой возраст коррелировал с неблагоприятным исходом болезни, включая низкую ОВ. Причиной этому может быть более высокая частота сопутствующих заболеваний, а также тот факт, что возраст является ограничительным фактором при назначении интенсивного лечения [9, 13]. Кроме того, отмечена статистически достоверная связь между высокой экспрессией маркера и распространенными стадиями патологического процесса у больных ДВККЛ (p = 0.008). Во многих работах зарубежных исследователей выявлена ассоциация гиперэкспрессии pSTAT3 с вариантом ДВККЛ non-GCB [15, 17, 18, 21]. Это подтверждают и результаты нашего исследования, согласно которым надпороговый уровень экспрессии pSTAT3 значимо связан с иммуногистохимическим подтипом заболевания non-GCB (p = 0.028). Также отмечена более высокая частота достижения полных ремиссий в группе с низкой экспрессией маркера (p = 0.046). Достоверных ассоциаций степени экспрессии pSTAT3 с другими клинико-лабораторными показателями больных ДВККЛ не выявлено. Вместе с тем в ряде зарубежных работ отмечена связь pSTAT3-позитивного варианта заболевания с экстранодальной локализацией патологического процесса, IPI, статусом ECOG [18, 21, 22]. Расхождение в результатах, возможно, обусловлено разным количеством пациентов в исследуемых выборках.

Согласно полученным данным, гиперэкспрессия белка ассоциируется с негативными отдаленными результатами лечения по протоколу R-CHOP. У пациентов с высокой степенью экспрессии pSTAT3 в опухолевых клетках ОВ была значительно меньше (p < 0,001), чем во второй группе. Подобная закономерность выявлена при анализе БПВ: медиана выживаемости в первой группе была в 2,3 раза ниже, чем во второй (p = 0,022). Полученные результаты не противоречат литературным данным. Большинство зарубежных работ указывают на ассоциацию гиперэкспрессии pSTAT3 с плохой выживаемостью больных ДВККЛ [15, 18, 21, 28].

Используя регрессию Кокса, мы построили рабочую модель для прогнозирования риска неблагоприятного исхода заболевания. С помощью однофакторного анализа выявлены показатели, значимо влияющие на риск наступления неблагоприятного события при ОВ у пациентов с ДВККЛ: IPI > 2 (p = 0.045), продвинутые стадии патологического процесса (p = 0.036) и гиперэкспрессия pSTAT3 (p = 0.012). Однако только IPI > 2 являлся независимым факторам риска (p = 0.025), при котором пациенты имели в 2,5 раза большую вероятность прожить менее трех лет. Это подтверждает, что IPI, несмотря на некоторые ограничения, продолжает оставаться важным инструментом для стратификации риска и получения прогностической информации у пациентов с агрессивными лимфомами. При анализе выживаемости без прогрессии результаты были не информативными (p > 0.05). Таким образом, биомаркер pSTAT3 может применяться для оценки вероятности наступления неблагоприятного события, но не является независимым фактором прогноза, что согласуется с рядом крупных исследований [21, 22].

Во многих работах отмечена конститутивная активация сигнального пути JAK/STAT при злокачественных опухолях, включая ДВККЛ [15, 18, 28]. Поэтому ключевые компоненты этого каскада, такие как белок pSTAT3, могут рассматриваться в качестве мишени для таргетной терапии, особенно в случаях с рефрактерными/рецидивирующими формами заболевания. Расширение знаний о молекулярно-биологических особенностях опухолевых клеток способствует

совершенствованию принципов дифференциальной терапии при ДВККЛ и, безусловно, является оправданной задачей практической онкогематологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперэкспрессия pSTAT3 ассоциирована с возрастом заболевших 60 лет и старше, продвинутыми стадиями, иммуногистохимическим подтипом non-GCB, а также неблагоприятным течением ДВККЛ у больных, получавших лечение по схеме R-CHOP. Уровень экспрессии этого маркера можно использовать как дополнительный критерий стратификации больных на группы риска, позволяющий прогнозировать ответ на стандартную терапию при данной патологии. По результатам, полученным на выборке вошедших в исследование пациентов, pSTAT3 не является независимым фактором прогноза при ДВККЛ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Валиев Т.Т., Ковригина А.М., Попа А.В., Левашов А.С., Менткевич Г.Л. Современные возможности диагностики и лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы у детей и взрослых (обзор литературы). Соврем. онкология. 2015; (3): 30–41.

Valiev T.T., Kovrigina A.M., Popa A.V., Levashov A.S., Mentkevich G.L. Modern possibilities of diagnostics and treatment of diffuse large b-cell lymphoma in children and adults (literature review). *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology*. 2015; (3): 30–41. [In Russian].

2. Дьяконов Д.А., Росин В.А., Ванеева Е.В., Самарина С.В. Способ морфометрической оценки прогноза течения диффузной В-крупноклеточной лимфомы по содержанию STAT3 опухолевых клеток в лимфатических узлах. Пат. 2694838 РФ; Опубл. 17.07.2019.

Dyakonov D.A, Rosin V.A., Vaneeva E.V., Samarina S.V. A method of morphometric assessment of the prognosis of diffuse B-large cell lymphoma by the content of STAT3 tumor cells in lymph nodes. Patent 2694838 RF; Published 17.07. 2019. [In Russian].

3. Поддубная И.В. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома. *В кн.*: Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Ред. И.В. Поддубная, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2018. 58–65.

Poddubnaya I.V. Diffuse large B-cell lymphoma. *In*: Russian clinical recommendations on diagnostics and treatment of lymphoproliferative disorders. Eds. I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. Moscow: Buki Vedi, 2018. 58–65. [In Russian].

4. Расторгуев С.М., Королева Д.А., Булыгина Е.С. Цыганкова С.В., Гончаров Н.Г., Нарайкин О.С., Габеева Н.Г., Звонков Е.Е., Недолужко А.В. Клиническое и прогностическое значение молекулярных маркеров диффузной В-крупноклеточной лимфомы. *Клин. онкогематология*. 2019; 12 (1): 95–100. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-95-100

Rastorguev S.M., Koroleva D.A., Bulygina E.S., Tsygankova S.V., Goncharov N.G., Naraykin O.S., Gabeeva N.G., Zvonkov E.E., Nedoluzhko A.V. Clinical and prognostic value of molecular markers of diffuse large B-cell lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*. 2019; 12 (1): 95–100. [In Russian]. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-95-100.

5. Шапошников А.В., Комарьков И.Ф., Лебедева Л.А., Шидловский Ю.В. Строение сигнального пути JAK/STAT и его взаимосвязь с аппаратом транскрипции. *Молекул. биология*. 2013; 47 (3): 388–397. doi: 10.7868/s0026898413030130.

Shaposhnikov A.V., Komar'kov I.F., Lebedeva L.A., Shidlovskii Yu.V. Molecular components of JAK/STAT signaling pathway and its interaction with transcription machinery. *Mol. Biol.* 2013; 47 (3): 343–351. doi: 10.7868/s0026898413030130.

- 6. Aaronson D.S., Horvath C.M. A road map for those who don't know JAK-STAT. *Science*. 2002; 296 (5573): 1653–1655. doi: 10.1126/science.1071545.
- 7. Adida C., Haioun C., Gaulard P., Lepage E., Morel P., Briere J., Dombret H., Reyes F., Diebold J., Gisselbrecht C., Salles G., Altieri D.C., Molina T.J. Prognostic significance of survivin expression in diffuse large B-cell lymphomas. *Blood*. 2000; 96 (5): 1921–1925.
- 8. Alizadeh A.A., Eisen M.B., Davis R.E. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000. 403: 503–511. doi: 10.1038/35000501.
- 9. Bastion Y., Blay J.Y., Divine M., Brice P., Bordessoule D., Sebban C., Blanc M., Tilly H., Lederlin P., Deconinck E., Salles B., Dumontet C., Briere J., Coiffier B. Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: disease presentation, response to treatment, and survival a Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte study on 453 patients older than 69 years. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15 (8): 2945–2953. doi: 10.1200/JCO.1997.15.8.2945.
- 10. Cabattini E., Pileri S.A., Dirnhofer S., Went P., Ascani S., Marafioti T., Tzankov A., Leoncini L., Falini B., Zinzani P.L. Diffuse large B-cell lymphoma: one or more entities? Present controversies and possible tools for its subclassification. *Histopathology*. 2002; 41 (6): 482–509. doi: 10.1046/j.1365-2559.2002.01538.x.
- 11. Darnell J.E. Validating Stat3 in cancer therapy. *Nat. Med.* 2005; 11: 595–596. doi: 10.1038/nm0605-595.

- 12. Ding B.B., Yu J.J., Yu R.Y., Mendez L.M., Shaknovich R., Zhang Y., Cattoretti G., Ye B.H. Constitutively activated STAT3 promotes cell proliferation and survival in the activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphomas. *Blood*. 2008; 111 (3): 1515–1523. doi: 10.1182/blood-2007-04-08773.doi: 10.1182/blood-2007-04-087734.
- 13. Gomez H., Mas L., Casanova L., Pen D.L., Santillana S., Valdivia S., Otero J., Rodriguez W., Carracedo C., Vallejos C. Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: identification of two age subgroups with differing hematologic toxicity. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16 (7): 2352–2358. doi: 10.1200/JCO. 1998.16.7.2352.
- 14. Hans C.P., Weisenburger D.D., Greiner T.C., Gascoyne R.D., Delabie J., Ott G., Muller Hermelink H.K., Campo E., Braziel R.M., Jaffe E.S., Pan Z., Farinha P., Smith L.M., Falini B., Banham A.H., Rosenwald A., Staudt L.M., Connors J.M., Armitage J.O., Chan W.C. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood.* 2004; 103 (1): 275–282. doi: 10.1182/blood-2003-05-1545.
- 15. Huang X., Meng B., Iqbal J., Ding B.B., Perry A.M., Cao W., Smith L.M., Bi C., Jiang C., Greiner T.C., Weisenburger D.D., Rimsza L., Rosenwald A., Ott G., Delabie J., Campo E., Braziel R.M., Gascoyne R.D., Cook J.R., Tubbs R.R., Jaffe E.S., Armitage J.O., Vose J.M., Staudt L.M., McKeithan T.W., Chan W.C., Ye B.H., Fu K. Activation of the STAT3 signaling pathway is associated with poor survival in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (36): 4520-4528. doi: 10.1200/JCO.2012.45.6004
- 16. Lam L.T., Wright G., Davis R.E. Cooperative signaling through the signal transducer and activator of transcription 3 and nuclear factor-κB pathways in subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2008; 111: 3701–3713. doi: 10.1182/blood-2007-09-111948.
- 17. Lin S., Yujun L., Xiaoming X., Wenwen R. Expression and significance of leptin receptor, p-STAT3 and p-AKT in diffuse large B-cell lymphoma. *Acta Histochem*. 2014; 116: 126–130. doi: 10.1016/j.acthis. 2013.06.003.
- 18. Liu H., Zhu L., Sun C., Xie W., Qian W., Ye X. Clinical significance and prognostic value of STAT3 expression in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-CHOP therapy. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2016; 9 (6): 9356–9364.
- 19. Meyer P.N., Fu K., Greiner T.C., Smith L.M., Delabie J., Gascoyne R.D., Ott G., Rosenwald A., Braziel R.M., Campo E., Vose J.M., Lenz G., Staudt L.M., Chan W.C., Weisenburger D.D. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with

- rituximab. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (2): 200–207. doi: 10.1200/JCO.2010.30.0368.
- 20. Morgensztern D., Lossos I.S. Molecular prognostic factors in diffuse large B-cell lymphoma. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2005; 6 (4): 269–277.
- 21. Ok C.Y., Chen J., Xu-Monette Z.Y., Tzankov A., Manyam G.C., Li L., Visco C., Montes-Moreno S., Dybkaer K., Chiu A., Orazi A., Zu Y., Bhagat G., Richards K.L., Hsi E.D., Choi W.W., van Krieken J.H., Huh J., Zhao X., Ponzoni M., Ferreri A.J., Bertoni F., Farnen J.P., Moller M.B., Piris M.A., Winter J.N., Medeiros L.J., Young K.H. Clinical implications of phosphorylated STAT3 expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma. *Clin. Cancer Res.* 2014; 20 (19): 5113–5123. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0683.
- 22. Ok C.Y., Chen J., Xu-Monette Z.Y., Tzankov A., Visco C., Chiu A., Orazi A., Zu Y., Bhagat G., Richards K.L., Hsi E.D., Choi W.W., van Krieken J.H., Ponzoni M., Ferreri A.J., Farnen J.P., Moller M.B., Winter J.N., Piris M.A., Medeiros L.J., Young K.H. STAT3 expressions and clinical inplications in de Novo diffuse large B-cell lymphoma: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood*. 2013; 122: 365.
- 23. Rawlings J.S., Rosler K.M., Harrison D.A. The JAK/STAT signaling pathway. *J. Cell Sci.* 2004; 117 (8): 1281–1283. doi: 10.1242/jcs.00963.

- 24. Rosenwald A., Wright G., Chan W.C. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (25): 1937–1947. doi: 10.1056/NEJ-Moa012914.
- 25. Sehn L.H., Gascoyn R.D. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood.* 2015; 125 (1): 22–32. doi: 10.1182/blood-2014-05-577189.
- 26. Shipp M.A., Ross K.N., Tamayo P. Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. *Nat. Med.* 2002; 8: 68–74. doi: 10.1038/nm0102-68.
- 27. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th Edition. Eds. S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris, E.S. Jaffe, S.A. Pileri, H. Stein, J. Thiele. Geneva: WHO Press, 2017. 585 p.
- 28. Wu Z.L., Song Y.Q., Shi Y.F., Zhu J. High nuclear expressions of STAT3 is associated with unfavorable prognosis in diffuse large B-cell lymphoma. *J. Hematol. Oncol.* 2011; 4 (31): 1–6. doi: 10.1186/1756-8722-4-31.
- 29. Yu H., Pardoll D., Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nat. Rev. Cancer*. 2009; 9 (11): 798–809. doi: 10.1038/nrc2734.

Информация об авторах:

Ванеева Е.В., e-mail: vaneeva.elena.vic@mail.ru
Росин В.А., к.м.н., ORCID: 0000-0003-2054-2870, e-mail: rosin@niigpk.ru
Дьяконов Д.А., к.м.н., ORCID: 0000-0001-8688-1344, e-mail: dyakonov@niigpk.ru
Самарина С.В., e-mail: samarina@niigpk.ru
Рылов А.В., д.м.н.

Information about authors:

Vanceva E.V., e-mail: vanceva.elena.vic@mail.ru

Rosin V.A., candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2054-2870, e-mail: rosin@niigpk.ru

Dyakonov D.A., candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8688-1344, e-mail: dyakonov@niigpk.ru

Samarina S.V., e-mail: samarina@niigpk.ru

Rylov A.V., doctor of medical sciences

ВНУТРИОПУХОЛЕВАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ АМПЛИФИКАЦИИ В HER2/neu-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОДТИПАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

DOI: 10.15372/SSMJ20190516

Лариса Николаевна ВАЩЕНКО¹, Лариса Эдуардовна ЗАВАЛИШИНА², Ирина Аркадьевна ПАВЛЕНКО³, Патриция Едмундовна ПОВИЛАЙТИТЕ³

¹ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Люминальный В HER2/neu-положительный и HER2/neu-положительный (не люминальный) подтипы рака молочной железы (РМЖ) характеризуются амплификацией гена HER2/neu и гиперэкспрессией соответствующего белка на мембране опухолевых клеток. Для лечения пациентов с HER2/neu-положительным РМЖ разработаны и применяются в различном режиме и комбинациях несколько таргетных препаратов, однако их использование существенно ограничено первичной или приобретенной резистентностью, в основе которой лежит множество факторов, в том числе и генетическая гетерогенность опухоли. Целью нашей работы было оценить гетерогенность амплификации HER2/neu в HER2/neu-положительных подтипах РМЖ – люминальном В HER2/ neu-положительном и HER2/neu-положительном (не люминальном). Материал и методы. В исследование вошли 210 пациентов с неопределенной (2+) иммуногистохимической оценкой экспрессии HER2/neu, которым в рамках первичной диагностики РМЖ выполняли FISH-исследование с двойной флуоресцентной меткой для оценки статуса гена HER2/neu. Результаты и их обсуждение. В ходе исследования было выявлено, что ген HER2/neu, экспрессия которого имеет основополагающее значение в патогенезе люминального В HER2/neuположительного и HER2/neu-положительного (не люминального) РМЖ, характеризуется выраженным гетерогенным характером амплификации в 31 % случаев. При этом как гетерогенные мы интерпретировали опухоли. содержащие клетки с соотношением HER2/CEP17 < 2 и количеством копий гена $4 \le HER2/neu < 6$, т.е. клетки с отсутствием амплификации гена HER2/neu. Группы люминальных В и HER2/neu-положительных опухолей статистически значимо не различались по количеству гетерогенных по амплификации HER2/neu. В ходе ROCанализа была установлена диагностическая значимость показателя HER2/CEP17 для выявления гетерогенности опухоли: пороговое значение показателя, при котором достигалась диагностическая эффективность 95 %, составило 2,6. Заключение. Гетерогенность амплификации HER2/neu обнаруживается при FISH-анализе в 31 % случаев РМЖ и не зависит от принадлежности опухоли к люминальному В HER2/neu-положительному или HER2/neu-положительному (не люминальному) подтипу. Если в образце опухоли с положительным HER2/ пеи-статусом соотношение HER2/CEP17 ≤ 2,6, такой образец с вероятностью 95 % будет содержать минорные субклоны без амплификации HER2/neu. Феномен гетерогенности амплификации HER2/neu в HER2/neuположительных опухолях может иметь важное значение при прогнозировании исхода заболевания и выбора тактики лечения РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, внутриопухолевая гетерогенность, амплификация гена HER2, флуоресцентная гибридизация *in situ*, таргетная терапия.

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Павленко И.А., e-mail pavlenko.ir@gmail.com

Для цитирования: Ващенко Л.Н., Завалишина Л.Э., Павленко И.А., Повилайтите П.Е. Внутриопухолевая гетерогенность амплификации в HER2/neu-положительных молекулярно-генетических подтипах рака молочной железы. Сибирский научный медицинский журнал. 2019; 39 (5): 134–140. doi: 10.15372/SSMJ20190516.

 $^{^2}$ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России

³ Патолого-анатомическое бюро 344015, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170а

INTRATUMORAL AMPLIFICATION HETEROGENEITY IN HER2/neu-POSITIVE BREAST CANCER MOLECULAR-GENETIC SUBTYPES

Larisa Nikolaevna VASHCHENKO¹, Larisa Eduardovna ZAVALISHINA², Irina Arkadyevna PAVLENKO³, Patritsiya Edmundovna POVILAITITE³

¹ Rostov Research Institute of Oncology of Minzdrav of Russia 344037, Rostov-on-Don, 14th Line, 63

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Minzdrav of Russia 125993, Moscow, Barrikadnaya, 2/1, bldg. 1

³ Rostov Regional Bureau of Pathology 344015, Rostov-on-Don, Blagodatnaya, 170a

The defining feature of HER2/neu-positive Luminal B and HER2/neu-positive (non-luminal) subtype breast cancer is HER2/neu gene amplification and protein overexpression on cancer cell membrane. The HER2-targeted therapy is nowadays available for patients with HER2-positive breast cancer However, a significant fraction of HER2+ tumors acquire or possess intrinsic mechanisms of resistance, based on multiple factors, and genetic heterogeneity among them. The aim of our study was to quantify the heterogeneity of HER2/neu amplification in HER2/neu-positive Luminal B and HER2/neu-positive (non-luminal) subtypes of breast cancer. Material and methods. A retrospective analysis of 210 cases referred for dual probe fluorescence in situ hybridization (FISH) confirmation of an immunohistochemical equivocal 2+ result was performed. Results. Our results demonstrated a heterogeneous amplification pattern of HER2/ neu gene, whose expression is a substantial cause of HER2/neu-positive Luminal B and HER2/neu-positive (non-luminal) subtypes of breast cancer, in 31 % of invasive breast cancer cases. As heterogeneous, we interpreted tumors containing cells with HER2/CEP17 ratio < 2 and gene copies $4 \le HER2/neu < 6$, that is, those without HER2/neu amplification. The amount of heterogeneous tumors between HER2/neu-positive Luminal B and HER2/neu-positive (non-luminal) subtypes was not statistically significant. ROC analyses identified optimal cutoff point for HER2/CEP17 ratio as 2.6 for distinguishing heterogeneous tumors. Conclusion. The heterogeneity of HER2/neu amplification is determined by FISH in 31 % of cases and is independent of molecular breast cancer subtype. If a HER2/neu-positive breast cancer has HER2/CEP17 ratio ≤ 2,6, it contains minor subclones without HER2/neu amplification with a probability of 95 %. Our results demonstrated that HER2/neu amplification heterogeneity may be important for prognosis of survival and treatment decisions.

Key words: breast cancer, intratumoral heterogeneity, *HER2* gene amplification, fluorescence in situ hybridization (FISH), targeted therapy.

Conflict of interests. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Correspondence author: Pavlenko I.A., e-mail pavlenko.ir@gmail.com

Citation: Vashchenko L.N., Zavalishina L.E., Pavlenko I.A., Povilaitite P.E. Intratumoral amplification heterogeneity in HER2/neu-positive breast cancer molecular-genetic subtypes. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (5): 134–140. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190516.

Рак молочной железы (РМЖ) относится к одному из самых распространенных злокачественных новообразований: в структуре онкологической заболеваемости он занимает первое место по численности среди женщин [2]. Диагностика РМЖ, помимо верификации гистологического варианта опухоли, предполагает и обязательное установление ее молекулярного фенотипа. Изначально предложенная С. Регои в 2000 г., молекулярная классификация РМЖ претерпела значительные изменения и базируется в настоящее время не на анализе генной экспрессии, а на суррогатном иммуногистохимическом определении экспрессии рецепторов к эстрогенам (ЕR) и

прогестерону (PgR), белка HER2/neu и маркера пролиферации Кі-67. Различают несколько молекулярных подтипов РМЖ, характеризующихся особенностями течения и прогноза: люминальный А. люминальный В HER2/neu негативный. люминальный HER2/neu-положительный, В трижды-негативный, HER2/neu-положительный [22]. Два из них – люминальный В HER2/neuположительный и HER2/neu-положительный (не люминальный) - отличаются от остальных подтипов РМЖ амплификацией гена HER2/neu и гиперэкспрессией соответствующего белка на мембране опухолевых клеток. Люминальные В HER2/neu-положительные случаи РМЖ составляют около 30 % всех люминальных В опухолей и характеризуются фенотипом ER+, PgR+/-, HER2/neu+ и высокой пролиферативной активностью (Ki-67 > 20 %) [24]. HER2/neu-положительные случаи РМЖ (не люминальные) — агрессивные опухоли, как правило, с высоким пролиферативным индексом и, как следствие, быстрым ростом и склонностью к отдаленному метастазированию (чаще всего в головной мозг) [24].

Оба HER2/neu-положительных подтипа РМЖ характеризуются высокой вероятностью негативного исхода заболевания и низкими показателями общей выживаемости [9, 24]. Связано данное обстоятельство с амплификацией гена HER2/neu и вызванной этим аберрантной экспрессией онкопротеина на мембране опухолевых клеток. Гиперэкспрессия белка HER2/neu, являющегося трансмембранным рецептором, вызывает конститутивную активацию множества сигнальных каскадов (PI3K/AKT, RAS/MAPK/ERK, JAK/STAT), участвующих в реализации таких механизмов онкогенеза, как увеличение времени жизни клетки, повышенная пролиферативная активность, приобретение способности к инвазивному росту и индукция ангиогенеза.

На сегодняшний день для лечения пациентов с HER2/neu-положительным РМЖ разработаны и применяются в различном режиме и комбинациях несколько таргетных препаратов – трастузумаб (Herceptin), лапатиниб (Tykerb), пертузумаб (Perjeta), трастузумаб эмтанзин (Kadcyla) [4]. Определение статуса *HER2/neu* в рамках первичной морфологической диагностики является рутинным методом оценки чувствительности к таргетной терапии [5]. На первом этапе HER2/ neu-тестирования в баллах от 0 до 3+ оценивается экспрессия белка HER2/neu иммуногистохимическим (ИГХ) методом. Негативными по HER2/ neu-статусу считаются опухоли с оценками 0 и 1+. HER2/neu-положительные опухоли характеризуются экспрессией HER2/neu на уровне 3+. Неопределенный результат 2+ не позволяет уверенно судить о статусе гена *HER2/neu*. В таких случаях обязательно должно проводиться исследование амплификации гена HER2/neu c помощью гибридизации in situ с использованием флуоресцентных меток (fluorescence in situ hybridization, FISH) или хромогенов (chromogenic in situ hybridization, CISH).

Четкий алгоритм проведения HER2/neuтестирования и интерпретации результатов изложен в рекомендациях американского общества клинической онкологии и коллегии американских патологов (ASCO/CAP) [25]. Согласно этим рекомендациям, анти-HER2/neu таргетную терапию должны получать только те пациенты, которые имеют HER2/neu статус 3+ или 2+ (FISH/CISH-положительные). В клинической практике применение таргетной терапии у пациентов с HER2/ neu-позитивным РМЖ приводит к заметному улучшению результатов лечения [4, 9].

РМЖ демонстрирует значительную генетическую гетерогенность, в том числе гетерогенность амплификации *HER2/neu* [6, 16]. Многочисленные исследования указывают на то, что сосуществование в пределах одной опухоли клеток с различным HER2/neu-статусом во многом определяет ответ на таргетную терапию, а также объясняет феномен резистентности к проводимому лечению [6, 7, 23]. Показано, что опухоли с неопределенным результатом ИГХ-тестирования (2+) примерно в одной трети случаев являются гетерогенными по амплификации *HER2/neu* [17, 26].

Целью нашей работы было оценить гетерогенность амплификации *HER2/neu* в двух молекулярно-генетических HER2/neu-положительных подтипах РМЖ, люминальном В HER2/neu-положительном и HER2/neu-положительном (не люминальном) и объяснить ее с биологической точки зрения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 210 пациентов, которым в 2018 г. в рамках первичной диагностики РМЖ на базе Патолого-анатомического бюро (г. Ростов-на-Дону) проводили оценку уровня экспрессии белка HER2/neu и которые получили неопределенную оценку 2+ по результатам ИГХ-тестирования. ИГХ-исследование экспрессии HER2/neu осуществлялось на автостейнере «Ventana Benchmark GX» («Ventana», США) по стандартному протоколу с использованием моноклональных антител к HER2/neu (клон 4В5). Для FISH-исследования использовали набор «HER2 IQFISH pharmDx» («Agilent Technologies», Дания). Статус гена HER2/neu оценивали при FISHисследовании с использованием двухцветных зондов на центромеры 17-й хромосомы (СЕР17) и ген *HER2/neu* в соответствии с рекомендациями ASCO/CAP в редакции 2018 г. [25]. Межгрупповые сравнения проводили с помощью критерия Манна – Уитни, а в случае категориальных переменных использовали критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при уровне значимости p < 0.05. Диагностическую значимость гетерогенности амплификации зависимости HER2/neu в опухоли от показателя HER2/CEP17, а также оптимальное значение точки отсечения (cut-off value) по показателям чувствительности и специфичности оценивали с помощью

ROC-анализа в программе easyROC (http://www.biosoft.hacettepe.edu.tr/easyROC/). Проведение исследования одобрено локальным Комитетом по биомедицинской этике и соответствовало этическим нормам Хельсинкской декларации 2000 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 210 образцов опухолевой ткани с неопределенным уровнем экспрессии HER2/neu (ИГХ 2+) амплификация гена HER2/neu при FISH-исследовании выявлена в 36 случаях, на основе которых формировалась итоговая анализируемая выборка. Следует отметить, что обнаруженная нами доля HER2/neu-положительных случаев РМЖ в опухолях с неопределенным уровнем экспрессии HER2/neu (17,1 %) сопоставима с данными L. Yang et al. (17,8 %) [27] и C. Murray et al. (17,4 %) [15], чьи исследования были выполнены на гораздо более многочисленном материале, что свидетельствует о репрезентативности нашей выборки. Итоговую анализируемую выборку составили 29 образцов, поскольку в семи случаях амплификация *HER2/neu* визуализировалась при FISH-исследовании в виде кластеров, количественный учет которых произвести было невозможно. 22 образца принадлежали к люминальному В подтипу РМЖ, остальные семь были HER2/neu-положительными (не люминальными). Известно, что распределение молекулярно-биологических подтипов меняется в зависимости от стадии опухоли, но независимо от конкретных цифр процентное соотношение количества случаев HER2/neu-положительного и люминального В с амплификацией HER2/neu PMЖ примерно одинаково [3]. В группе же РМЖ с неопределенным по ИГХ HER2/neu-статусом наблюдается диаметрально противоположная картина – большинство опухолей с ИГХ-экспрессией HER2/neu на уровне 2+ являются люминальными В. Этот факт отмечался в различных исследованиях и раньше, хотя причины такой диспропорциональности остаются неизученными [10, 20].

Отличий по количеству копий гена HER2/neu в двух исследуемых группах не было: критерий Манна — Уитни $U_{(7,22)}=76,5,\ p>0,05$. При анализе характера амплификации HER2/neu обращал на себя внимание размах значений числа копий HER2/neu, свидетельствующий о высокой вариативности данного показателя. Существенные отличия копийности гена HER2/neu между клетками одной и той же опухоли отмечены многими исследователями [7, 12, 18]. В основе такой гетерогенности лежит сам механизм интрахромосомной амплификации генов — повторяющиеся циклы BFB (Breakage-Fusion-Bridge). Каждый

ВFВ-цикл начинается с двуцепочечного разрыва (breakage) ДНК с последующим «слипанием» (fusion) концов сестринских хроматид и образованием «мостика» (bridge). В результате образуется нестабильная дицентрическая хромосома, в которой во время анафазы митоза происходит следующий двуцепочечный разрыв и ВFВ-цикл повторяется [1]. Поскольку количество двуцепочечных разрывов и, соответственно, ВFВ-циклов в каждой клетке абсолютно случайно, это и приводит к вариабельности амплификации, визуально определяющейся методом FISH.

Подсчет соотношения HER2/CEP17 в каждой учтенной опухолевой клетке каждого образца и соотнесение его с количеством копий HER2/neu позволил обнаружить, что в 31 % случаев РМЖ присутствуют клетки с соотношением HER2/ CEP17 < 2 и количеством копий гена *HER2/neu* $4 \le HER2/neu < 6$. Рекомендации ASCO/CAP в редакции 2018 г. относят такие опухоли (с некоторыми допущениями, как то: пересмотр ИГХ и трактовка на основе данных ИГХ и FISH в совокупности, повторный подсчет FISHсигналов) к HER2/neu-негативным [25]. Поэтому мы интерпретировали клетки с соотношением HER2/CEP17 < 2 и количеством копий гена $4 \le HER2/neu < 6$, как клетки с отсутствием амплификации гена *HER2/neu*, а опухоли, их содержащие, - как гетерогенные. Количество гетерогенных по амплификации HER2/neu опухолей не различалось в исследуемых нами группах: 31,8 % при люминальном В HER2/neu-позитивном и 28,5 % при HER2/neu-положительном ($c^2 = 0.094$; p = 0.759).

Поделив анализируемую выборку, без привязки к молекулярно-генетическим подтипам, на две группы – имеющих и не имеющих опухолевые клетки без амплификации, мы обнаружили статистически значимые их различия. В группе с гетерогенной амплификацией значения HER2/CEP17 были меньше, чем в группе, в которой все учтенные клетки характеризовались наличием амплификации HER2/neu: соответственно 2,50 (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 2,06–2,60) и 4,56 (95 % ДИ 3,57–5,94), $U_{(9,20)} = 8,5$; p < 0,0001. Данные группы различались и по количеству копий гена HER2/neu на ядро, $U_{(9,20)} = 17$; p = 0,0002. Количество копий гена *HER2/neu* в группе опухолей с гетерогенной амплификацией составило 6,35 (95 % ДИ 4,75-6,6), в группе без таковой -9,08 (95 % ДИ 7,55–11,35).

Для оценки диагностической значимости наличия в опухоли клеток без амплификации от показателей копийности гена *HER2/neu* и среднего значения HER2/CEP17 был применен метод ROC-анализа. Показатель, который интересовал

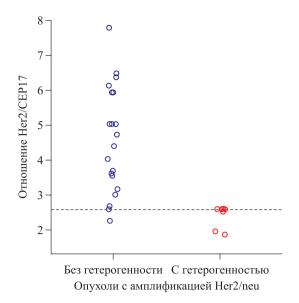
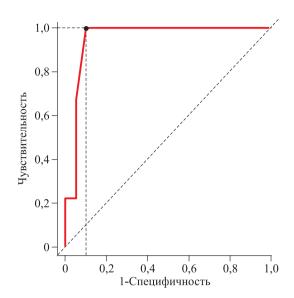


Рис. 1. Диаграмма распределения образцов опухолей относительно оптимального порогового значения показателя HER2/CEP17 2,6

Fig. 1. Diagram of distribution of tumor patterns as relating to optimal threshold level of HER2/CEP17 2,6

нас в первую очередь – площадь под ROC-кривой (area under curve, AUC). AUC для HER2/neu coставил 0,905, а для HER2/CEP17 - 0,952. Поскольку AUC для HER2/CEP17 приближается к 1, целесообразно рассматривать этот показатель в качестве диагностически оптимального. Значение HER2/CEP17, при использовании которого в качестве порогового достигается максимальная диагностическая эффективность (95 %) – 2,6 (рис. 1). Чувствительность оценки гетерогенности опухоли по показателю HER2/CEP17 coставляет 1,0 (95 % ДИ от 0,664 до 1); специфичность – 0,9 (95 % ДИ от 0,683 до 0,988). Эти значения, соответствующие показателю порогового значения HER2/CEP17, наглядно видны на ROС-кривой (рис. 2).

Существование генетической гетерогенности – пространственной и временной – отличительная черта РМЖ, что отмечается во многих исследованиях [8, 13, 23]. Вероятно, появление нескольких субклонов в пределах одной опухоли является одним из способов изменения ее злокачественного потенциала [14]. В нескольких ретроспективных исследованиях показано, что случаи гетерогенного РМЖ ассоцированы с плохим прогнозом [11, 21]. Авторы объясняют прогрессию заболевания существованием резистентных к терапии субклонов опухоли, получающих конкурентное преимущество на фоне проводимого лечения. Поэтому определение и характеристика таких клонов имеют не только научный



Puc. 2. ROC-кривая предиктора гетерогенности амплификации HER2/neu — показателя HER2/ CEP17. Отмечены показатели чувствительности и специфичности (в долях) для порогового значения показателя HER2/CEP17 2,6

Fig. 2. ROC-curve of amplification heterogeneity predictor HER2/neu – indicator of HER2/CEP17. Marked the sensitivity and specifity indicators (in fractions) for the iHER2/CEP17 2,6 indicator threshold level

интерес, но и непосредственное отношение к прогнозу течения и выбору тактики лечения заболевания. Так, например, показано, что случаи РМЖ с высокой вариабельностью количества копий гена *HER2/neu* и присутствием клеток без амплификации на фоне доминантной HER2/neu-положительной опухоли имеют более высокий риск прогрессии и развития отдаленных метастазов по сравнению с гомогенными по амплификации HER2/neu-положительными опухолями, а также с опухолями с отрицательным HER2/neu-статусом [19].

Амплификация *HER2/neu*, вероятно, вносит значительный вклад в появление опухолевых клонов *de novo*, генетическое и клональное разнообразие РМЖ. Таргетная анти-HER2/neu терапия, действуя на чувствительные к ней HER2/neu-позитивные клетки, тем самым может способствовать селективному отбору минорных субклонов с отрицательным HER2/neu-статусом и прогрессии заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Паттерн амплификации *HER2/neu* идентичен в случаях люминального В и HER2/neu-положительного РМЖ и характеризуется большой внутриопухолевой вариабельностью. Присутствие в

ткани опухоли клона с амплификацией HER2/neu не исключает наличия минорных субклонов с отрицательным HER2/neu-cтatycom, которым могут быть присущи другие генетические аберрации. В ходе ROC-анализа установлена диагностическая значимость показателя HER2/CEP17 для выявления гетерогенности опухоли: пороговое значение, при котором достигалась максимальная диагностическая эффективность (95 %), составило 2,6. Таким образом, если при FISHисследовании с двойной флуоресцентной меткой обнаружена амплификация гена *HER2/neu* и при этом соотношение HER2/CEP17 ≤ 2,6, образец опухоли с вероятностью 95 % будет содержать минорные субклоны без амплификации HER2/neu. Феномен обнаруженной нами гетерогенности амплификации HER2/neu в части HER2/neu-положительных РМЖ может иметь важное значение при прогнозировании исхода заболевания и выбора тактики лечения РМЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Завалишина Л.Э., Данилова Н.В., Мационис А.Э., Павленко И.А. Особенности амплификации генов на длинном плече 17-й хромосомы в различных молекулярно-генетических подтипах рака молочной железы. *Арх. патологии*. 2014; 76 (2): 8–12.

Zavalishina L.E., Danilova N.V., Matsionis A.E., Pavlenko I.A. Specific features of gene amplification on the long arm of chromosome 17 in different molecular genetic subtypes of breast cancer. *Arkhiv patologii* = *Archiv of Pathology*. 2014; 76 (2): 8–12. [In Russian].

2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с.

Malignant tumours in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2018. 250 p. [In Russian].

3. Колядина И.В., Поддубная И.В., Франк Г.А., Комов Д.В., Карселадзе А.И., Ермилова В.Д., Вишневская Я.В. Гетерогенность рака молочной железы І стадии: биологическое и прогностическое значение. Злокачеств. опухоли. 2015; 4 (1): 35–45. doi: 10.18027/2224-5057-2015-1-31-40.

Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Frank G.A., Komov D.V., Karseladze A.I., Ermilova V.D., Vishnevskaya Ya.V. Heterogenety of stage I breast cancer: biological and prognostic value. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours*. 2015; 4 (1): 35–45. [In Russian]. doi: 10.18027/2224-5057-2015-1-31-40.

4. Стенина М.Б. HER2 как мишень современной противоопухолевой терапии рака молочной железы. Эффектив. фармакотерапия. 2015; (10): 24–31.

Stenina M.B. HER2 as a target for modern anti-tumor therapy of breast cancer. *Effektivnaya farmakote-rapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2015; (10): 24–31. [In Russian].

5. Рак молочной железы. Практическое руководство для врачей. Ред. Г.А. Франк, Л.Э. Завалишина, К.М. Пожарисский. М.: РМАПО, 2014. 168 с.

Breast cancer. Practical guide for doctors. Eds. G.A. Frank, L.E. Zavalishina, K.M. Pozharissky. Moscow, 2014. 168 p. [In Russian].

- 6. Beca F., Polyak K. Intratumor heterogeneity in breast cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; 882: 169–189. doi: 10.1007/978-3-319-22909-6 7.
- 7. Buckley N.E., Forde C., McArt D.G., Boyle D.P., Mullan P.B., James J.A., Maxwell P., McQuaid S., Salto-Tellez M. Quantification of HER2 heterogeneity in breast cancer-implications for identification of subdominant clones for personalised treatment. *Sci. Rep.* 2016; 6: 23383. doi: 10.1038/srep23383.
- 8. Ellsworth R.E., Blackburn H.L., Shriver C.D., Soon-Shiong P., Ellsworth D.L. Molecular heterogeneity in breast cancer: State of the science and implications for patient care. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2017; 64: 65–72. doi: 10.1016/j.semcdb. 2016.08.025.
- 9. Krishnamurti U., Silverman J.F. HER2 in breast cancer: a review and update. *Adv. Anat. Pathol.* 2014; 21 (2): 100–107. doi: 10.1097/PAP.0000000000000015.
- 10. Landmann A., Farrugia D.J., Diego E., Bonaventura M., Soran A., Johnson R., Dabbs D.J., Clark B., Brufsky A., Davidson N.E., Lembersky B.C., Jankowitz R.C., Puhalla S., Ahrendt G.M., McAuliffe P.F., Bhargava R. HER2 equivocal breast cancer and neoadjuvant therapy: Is response similar to HER2-positive or HER2-negative tumors? *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (Suppl. 15): 612. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.612.
- 11. Lipinski K.A., Barber L.J., Davies M.N., Ashenden M., Sottoriva A., Gerlinger M. Cancer Evolution and the Limits of Predictability in Precision Cancer Medicine. *Trends Cancer*. 2016; 2 (1): 49–63. doi: 10.1016/j.trecan.2015.11.003.
- 12. Marotta M., Onodera T., Johnson J. Budd G.T., Watanabe T., Cui X., Giuliano A.E., Niida A., Tanaka H. Palindromic amplification of the ERBB2 oncogene in primary HER2-positive breast tumors. *Sci. Rep.* 2017; 7: 41921. doi: 10.1038/srep41921.
- 13. Martelotto L., Ng C.K., Piscuoglio S., Weigelt B., Reis-Filho J.S. Breast cancer intra-tumor heterogeneity. *Breast Cancer Res.* 2014; 16: 210. doi: 10.1186/bcr3658.
- 14. McGranahan N., Swanton C. Clonal heterogeneity and tumor evolution: past, present, and the future. *Cell.* 2017; 168 (4): 613–628. doi: 10.1016/j. cell.2017.01.018.
- 15. Murray C., D'Arcy C., Gullo G., Flanagan L., Quinn C.M. Human epidermal growth factor receptor 2 testing by fluorescent in situ hybridization: positive or negative? ASCO/College of American Pathologists

guidelines 2007, 2013, and 2018. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2019; 143 (4): 412–413. doi: 10.5858/arpa.2018-0905-LE.

- 16. Ng C.K., Martelotto L.G., Gauthier A., Wen H.C., Piscuoglio S., Lim R.S., Cowell C.F., Wilkerson P.M., Wai P., Rodrigues D.N., Arnould L., Geyer F.C., Bromberg S.E., Lacroix-Triki M., Penault-Llorca F., Giard S., Sastre-Garau X., Natrajan R., Norton L., Cottu P.H., Weigelt B., Vincent-Salomon A., Reis-Filho J.S. Intra-tumor genetic heterogeneity and alternative driver genetic alterations in breast cancers with heterogeneous HER2 gene amplification. *Genome Biol.* 2015; 16 (1): 107. doi: 10.1186/s13059-015-0657-6.
- 17. Nitta H., Kelly B.D., Allred C., Jewell S., Banks P., Dennis E., Grogan T.M. The assessment of HER2 status in breast cancer: the past, the present, and the future. *Pathology Int.* 2016; 66: 313–324 doi: 10.1111/pin.12407.
- 18. Pekar G., Kasselaki I., Pekar-Lukacs A., Dekany C., Hellberg D., Tot T. Equivocal (HER2 IHC 2+) breast carcinomas: gene-protein assay testing reveals association between genetic heterogeneity, individual cell amplification status and potential treatment benefits. *Histopathology*. 2019; 74 (2): 300–310. doi: 10.1111/his.13733.
- 19. Rye I.H., Trinh A., Saetersdal A.B., Nebdal D., Lingjaerde O.C., Almendro V., Polyak K., Børresen-Dale A.L., Helland Å., Markowetz F., Russnes H.G. Intratumor heterogeneity defines treatment-resistant HER2+ breast tumors. *Mol. Oncol.* 2018; 12 (11): 1838–1855. doi: 10.1002/1878-0261.12375.
- 20. Sapino A., Maletta F., Verdun di Cantogno L., Macri L., Botta C., Gugliotta P., Scalzo M.S., Annaratone L., Balmativola D., Pietribiasi F., Bernardi P., Arisio R., Viberti L., Guzzetti S., Orlassino R., Ercolani C., Mottolese M., Viale G., Marchio C. Gene status in HER2 equivocal breast carcinomas: impact of distinct recommendations and contribution of a polymerase chain re-

- action-based method. *Oncologist*. 2014; 19 (11): 1118–1126. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0195.
- 21. Seol H., Lee H.J., Choi Y., Lee H.E., Kim Y.J., Kim J.H., Kang E., Kim S.W., Park S.Y. Intratumoral heterogeneity of HER2 gene amplification in breast cancer: its clinicopathological significance. *Mod. Pathol.* 2012; 25: 938–948.
- 22. Sorlie T. The impact of gene expression patterns in breast cancer. *Clin. Chem.* 2016; 62 (8): 1150–1151. doi: 10.1373/clinchem.2015.253229.
- 23. Turashvili G., Brogi E. Tumor heterogeneity in breast cancer. *Front. Med.* 2017; 4: 227. doi: 10.3389/fmed.2017.00227.
- 24. Velloso F.J., Bianco A.F., Farias J.O., Torres N.E., Ferruzo P.Y., Anschau V., Jesus-Ferreira H.C., Chang T., Sogayar M.C., Zerbini L.F., Correa R.G. The crossroads of breast cancer progression: insights into the modulation of major signaling pathways. *Onco Targets Ther.* 2017; 10: 5491–5524. doi: 10.2147/OTT. S142154.
- 25. Wolff A.C., Hammond M.E.H., Alison K.H., Harvey B.E., McShane L.M., Dowsett M. HER2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update summary. *J. Oncol. Pract.* 2018; 4 (7): 437–441. doi: 10.1200/JOP.18.00206.
- 26. Wu Y., Wu K., Chen Z., Zheng W., Zhang L., Yu Y., Su D., Liu S., Sheng Y. Genetic heterogeneity of HER2/Neu in breast carcinoma: a meta analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2017; 10 (2): 1900–1908.
- 27. Yang L., Zhang Z., Li J., Chen M., Yang J., Fu J., Bu H., Tang S., Liu Y., Li H., Li X., Xu F., Teng X., Yang Y., Ma Y., Guo S., Wang J., Guo D. A decision tree-based prediction model for fluorescence in situ hybridization HER2 gene status in HER2 immunohistochemistry-2+ breast cancers: a 2538-case multicenter study on consecutive surgical specimens. *J. Cancer*. 2018; 9 (13): 2327–2333. doi: 10.7150/jca.25586.

Сведения об авторах:

Ващенко Л.Н., д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-2267-3460, e-mail: rnioi@list.ru Завалишина Л.Э., д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-0677-7991, e-mail: pat.rmapo@rmapo.ru Павленко И.А., ORCID: 0000-0002-4578-8263, e-mail: ropab@aaanet.ru Повилайтите П.Е., к.б.н., ORCID: 0000-0002-0934-0349, e-mail: ropab@aaanet.ru

Information about authors:

Vashchenko L.N., doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-2267-3460, e-mail: rnioi@list.ru Zavalishina L.E., doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-0677-7991, e-mail: pat.rmapo@rmapo.ru Pavlenko I.A., ORCID: 0000-0002-4578-8263, e-mail: ropab@aaanet.ru Povilaitite P.E., candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-0934-0349, e-mail: ropab@aaanet.ru

ОТСЛОЙКА СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ. ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Галина Евгеньевна МАНАЕНКОВА^{1,2}, Олег Львович ФАБРИКАНТОВ^{1,2}

¹ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Минздрава России, Тамбовский филиал 392000, г. Тамбов, Рассказовское шоссе, 1

² Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина 392000, г. Тамбов, ул. Советская, 93

Отслойка сосудистой оболочки глаза при хирургии глаукомы является наиболее частым осложнением, связанным с разгерметизацией или декомпрессией глазного яблока. Возникновение данного процесса обусловлено особенностями строения и взаимоотношениями сосудистой и склеральной оболочек глаза. Актуальность изучения цилиохориоидальной отслойки связана с тем, что ее несвоевременное выявление и лечение ведет к серьезным изменениям органа зрения. Данное патологическое состояние способно усложнить течение послеоперационного периода, изменить результаты операции и увеличить срок реабилитации при любой стадии глаукомы, особенно при далекозашедшей. Поэтому знание этиологии, патогенеза, клиники отслойки сосудистой оболочки глаза помогает в поиске безопасного, своевременного и результативного способа ее лечения и профилактики. В настоящее время достаточно хорошо известны основные признаки цилиохориоидальной отслойки, характерные для данного состояния, и особенности ее дифференциальной диагностики с опухолями хориоидеи, кровоизлияниями и отслойкой сетчатки. Частота развития цилиохориоидальной отслойки напрямую зависит от градиента внутриглазного давления во время операции и в раннем послеоперационном периоде. Известны методы снижения риска возникновения и тактики лечения возникшего осложнения. Тем не менее остаются нерешенными многие вопросы, касающиеся причин возникновения цилиохориоидальной отслойки; наблюдаются разные подходы к тактике лечения таких пациентов.

Ключевые слова: офтальмология, сосудистая оболочка, глаукома, цилиохориоидальная отслойка, патогенез.

Автор для переписки: Maнaeнкова Г.Е., e-mail: naukatmb@mail.ru

Для цитирования: Манаенкова Г.Е., Фабрикантов О.Л. Отслойка сосудистой оболочки. Этиология, патогенез, клиника и лечение. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019; 39 (5): 141–148. doi: 10.15372/SSMJ20190517.

CHOROIDAL DETACHMENT. ETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLINICAL PICTURE AND TREATMENT

Galina Evgen'evna MANAENKOVA^{1,2}, Oleg L'vovich FABRIKANTOV^{1,2}

¹S.N. Fedorov NMRC MNTK «Eye Microsurgery», Tambov branch 392000, Tambov, Rasskazovskoe hwy, I

² Tambov State University n.a. G.R. Derzhavin 392000, Tambov, Sovetskaya str., 93

Detachment of the choroid during glaucoma surgery is the most common complication associated with depressurization or decompression of the eyeball. The emergence of this process is due to the peculiarities of the structure and relationships of the vascular and scleral membranes of the eye. The relevance of the study of this pathological condition is due to the fact that the late detection and treatment of ciliochoroidal detachment leads to serious changes in the organ of vision. This complication can complicate the postoperative period, change the results of the operation and increase the duration of rehabilitation, with different stages of glaucoma, and especially in the advanced stage. Therefore, knowledge of the etiology, pathogenesis, clinical picture of this process helps in finding a safe, timely and effective method of treatment and prevention of this complication. At present, the main signs of ciliochoroidal detachment, characteristic of this condition and features of the differential diagnosis of vascular detachment with choroidal tumors, hemorrhages

and retinal detachment, are quite clearly known. The frequency of development of ciliochoroidal detachment directly depends on the level of the intraocular pressure gradient during the operation, and in the early postoperative period. The methods of reducing the risk and the tactics of treatment of the resulting complications are known. Nevertheless, many unresolved questions concerning the causes of ciliohoroidal detachment remain; there are different approaches to the tactics of treatment of these patients.

Key words: ophthalmology, choroid, glaucoma, ciliochoroidal detachment, pathogenesis.

Correspondence author: Manaenkova G.E., e-mail: naukatmb@mail.ru

Citation: Manaenkova G.E., Fabrikantov O.L. Choroidal detachment. Etiology, pathogenesis, clinical picture and treatment. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (5): 141–148. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190517.

Отслойка сосудистой оболочки (ОСО), или цилиохориоидальная отслойка (ЦХО, ablatio choroideae), в Большом медицинском словаре истолковывается как отделение сосудистой оболочки глазного яблока от склеры [1]. В отечественной литературе можно встретить оба названия, ЦХО и ОСО, первое более точно характеризует анатомическую локализацию процесса. В зарубежной литературе принят термин choroidal effusion, или ciliochoroidal effusion – цилиохориоидальный выпот [7, 9, 15, 17, 18, 31]. Изучение ЦХО важно тем, что ее несвоевременное выявление и лечение приводит к различным по тяжести осложнениям, таким как макулопатия, сосудистые нарушения, помутнение хрусталика, развитие вторичной глаукомы вследствие измельчения передней камеры и образования передних и задних синехий, образования роговично-радужного контакта с блокадой зрачка и, впоследствии, рубцовой облитерации угла передней камеры. В связи с этим риск возникновения ЦХО является одним из определяющих факторов в выборе того или иного метода лечения глаукомы.

Этиология и патогенез ЦХО. ОСО глаза осложнение, которое необратимо возникает при операционной или травматической декомпрессии глазного яблока. Она также возможна при офтальмопатии, в основном воспалительной этиологии [4]. Основными факторами в развитии ЦХО являются снижение офтальмотонуса и наличие воспалительного компонента. Наиболее полный список клинических ситуаций, сопровождающихся развитием ЦХО, представили С.Ю. Петров и соавт., опираясь на данные справочника Duane's Ophthalmology 2006 г. В этот перечень входят ятрогенные (медикаментозные факторы, антиглаукоматозные операции, хирургия переднего отрезка глаза, экстра и интракапсулярная хирургия экстракции катаракты, глаукомная хирургия при синдроме Стерджа - Вебера, периферические иридэктомии, панретинальная фотокоагуляция, хирургия при отслойке сетчатки), травматические, сосудистые, воспалительные, онкологические, первичные склеропатии [17]. ЦХО является на сегодня самым частым послеоперационным осложнением в хирургии глаукомы. По данным разных авторов, вероятность развития ЦХО после антиглаукоматозной операции варьирует от 0 до 88 %, после фистулизирующих — от 15 до 17,3 % [12]. По мнению Т.И. Ерошевского, «...создается впечатление, что при вскрытии глазного яблока при любой операции возникновение отслойки сосудистой оболочки почти неизбежно» [6]. В хирургической практике наибольшее распространение получили операции, в которых в меньшей степени представлен элемент фистулизации.

Риск развития ЦХО напрямую зависит от перепада внутриглазного давления (ВГД) не только во время операции, но и в раннем послеоперационном периоде [20]; она возникает в 77 % случаев на 2-3 день после операции, на 4-5-е сутки такая вероятность составляет лишь 13 %, на 6-7-е сутки - 5 %, на 9-11-е сутки и позднее -2 % [10, 20, 21]. В литературе описаны различные версии патогенеза ЦХО, однако единого мнения нет. Ряд авторов отмечают как основной фактор воспалительный процесс, сосудистую реакцию, а также избыточную фильтрацию внутриглазной жидкости вследствие несостоятельности разреза [13, 17]. В.В. Волков объясняет появление ЦХО теорией «вакуум-синдрома» за счет деформации оболочек глазного яблока [2]. В экспериментальных исследованиях выявлен еще один механизм возникновения ОСО – образование нового соустья между передней камерой и субхориоидальным пространством и развитие стойкой гипотонии. Возникновение субхориоидальной отслойки связано с разницей в концентрации белка в субхориоидальном пространстве и во влаге передней камеры [10, 15, 24].

В раннем послеоперационном периоде, как считают В.В. Жаров и В.П. Рыков, основными патофизиологическими механизмами образования

ЦХО является нарушение равновесия градиентов гидростатического и онкотического давления. В норме ВГД в глазу больше, чем в субхориоидальном пространстве в среднем на 5 мм рт. ст. За счет коллоидно-осмотического или онкотического давления плазмы крови в норме происходит всасывание увеальной жидкости в венозные отделы сосудистой сети ресничного тела и хориоидеи. При резком снижении ВГД уменьшение объема жидкости в передней камере приводит к возмещению потерянного объема за счет влаги задней камеры, что приводит к смещению иридохрусталиковой диафрагмы вперед. Дальше этот процесс приводит к тракции цилиарного тела и хориоидеи, формированию более высокого давления в субхориоидальном пространстве, что способствует его расширению и образованию нового полостного объема [7].

Супрахориоидальное пространство является одним из этапов увеосклерального пути оттока внутриглазной жидкости. Обмен веществ между кровью и интерстициальной тканевой жидкостью, называемый транскапиллярным или гематотканевым, происходит через стенки хориокапилляров и посткапиллярных венул [7, 17]. Через стенки хориокапилляров в субхориоидальное пространство всасывается жидкость и через фенестры, особые участки стенок капилляров с большой пропускной способностью, проникают белки [7, 17, 24]. Переход жидкости из капиллярного русла в ткань (ультрафильтрация) и из ткани обратно в просвет сосудов (абсорбция) происходит благодаря разности гидростатического и онкотического давления по обе стороны капилляров [7, 17, 29]. В норме давление внутри сосудов, или интравазальное гидростатическое давление, равно 25-30 мм рт. ст., экстравазальное (давление в межтканевом пространстве) составляет 16-20 мм рт. ст. Гемодинамические нарушения происходят из-за резкого перепада ВГД. Гипотония глаза, вызванная его декомпрессией, приводит к расширению увеальных капилляров и повышению их проницаемости для белка, вследствие чего онкотическое давление плазмы крови и увеальной жидкости уравновешиваются. При резком снижении экстравазального гидростатического давления при неизменном онкотическом давлении усиливается транссудация плазмы крови из капилляров в межтканевое пространство. Происходит активация свободнорадикального окисления, увеличивается концентрация оксида азота [13].

В патогенезе ОСО можно выделить два этапа. Резкое снижение ВГД и ригидность оболочек глаза приводят к давлению на сосудистую оболочку. Изменение гемодинамических показателей также содействует образованию «первичной» ОСО. При достаточной герметизации зоны операции и номализации ВГД «первичная» отслойка хориоидеи может пропасть без следа. Второй этап развития отслойки имеет место, когда длительное время удерживается гипотония и возникает более стойкая видимая ОСО, «которая регистрируется и является проявлением компенсации к уменьшению объема глазного яблока» [7,17].

Один из механизмов образования геморрагической отслойки определяется особенностями микроциркуляции глаза: изнутри на стенки интраокулярных капилляров действует относительно высокое внутрисосудистое (интравазальное) давление (25-30 мм рт. ст.), а снаружи - внутриглазное (экстравазальное) давление (16–20 мм рт. ст.), разность между ними носит название трансмурального давления. При снижении ВГД в сосудах глаза повышается давление на сосудистую стенку изнутри за счет увеличения кровотока в центральной артерии сетчатки, в задней короткой и в задней длинной цилиарной артерии. Возрастание общего артериального давления при неадекватной анестезии, увеличение времени хирургического вмешательства приводят к повышению трансмурального давления в сосудах глазного яблока, что может привести к повреждению сосуда и даже к экспульсивной геморрагии [9, 11, 14, 23].

Ряд авторов также выделяют два механизма формирования субхориоидальной отслойки, или отслойки цилиарного тела. Первый возникает вследствие образования анастомоза между передней камерой и субхориоидальным пространством, в этом случае происходит усиление увеосклерального оттока, нарушение функции цилиарного тела и, как результат, возникновение стойкой гипотонии. Второй вариант – увеличение проницаемости сосудистой стенки и скопление транссудата в субхориоидальном пространстве [12, 25]. Таким образом, в настоящее время среди основных причин возникновения субхориодальной отслойки можно выделить резкую декомпрессию глазного яблока, которая появляется при вскрытии фиброзной оболочки глаза и приводит к нарушению анатомических соотношений глаза; вследствие этого возникает тракционное смещение цилиарного тела и иридохрусталиковой диафрагмы и формирование отрицательного давления в субхориоидальном пространстве с транссудацией туда жидкости [7, 12, 17].

Классификация ЦХО. В.В. Жаров по времени возникновения выделял раннюю послеоперационную ЦХО (до 3 дней после операции), отсроченную послеоперационную (от 3 до 10 дней после операции) и позднюю (более 10 дней после

операции) [7]. По содержимому цилиохориоидального пространства или характеру экссудата различают транссудативную, экссудативную, геморрагическую ЦХО и смешанные ее формы [7].

Клиника ЦХО. Клиника ЦХО складывается на основании следующих симптомов: измельчение передней камеры, один из самых ранних признаков ЦХО, гипотония и снижение зрения вдаль. Частота помутнений хрусталика после ЦХО, по различным источником, колеблется от 2 до 15 %. ЦХО может послужить причиной более серьезного осложнения: уменьшение передней камеры, доходящее до иридороговичного контакта, приводит к блокаде зрачка и угла передней камеры, к гониосинехиям с последующим развитием катаракты и вторичной глаукомы [4, 7, 17]. При длительном роговично-хрусталиковом контакте развивается отек роговицы, буллезная кератопатия. Гипотония, при длительном ее существовании, может сопровождаться развитием гипотонической макулопатии, застойного диска зрительного нерва, оптической нейропатии с последующей атрофией зрительного нерва [7, 19]. ЦХО, протекая с признаками вялотекущего увеита, может явиться причиной развития отслойки сетчатки и субатрофии глазного яблока.

Диагностика ЦХО. Раннее выявление и своевременное лечение ЦХО значительно уменьшают риск появления ряда осложнений глаза: катаракты, вторичной закрытоугольной глаукомы, гипотонической макулопатии, дистрофических изменений роговицы [7, 13, 17].

Выявляемые при офтальмоскопии ОСО подразделяют на циркулярные, пузыревидные и плоские. Циркулярные отслойки локализуются в зоне цилиарной мышцы и периферической части хориоидеи. Пузыревидные отслойки сканируются в форме пузырей, различных по величине и проминирующих во внутрь глаза. Плоские формы ЦХО локализуются по периферии хориоидеи, чаще в нижних сегментах. Локализация ЦХО совпадает с расположением вортикозных вен в данном квадранте. Иногда серозные ОСО после антиглаукоматозных операций склонны к самоограничению. Такие отграниченные ЦХО выглядят как куполообразные выпячивания, которые могут значительно уменьшить глубину передней камеры вплоть до ее исчезновения; они локализуются на периферии глаза около зубчатой линии [17]. В литературе описаны случаи развития вторичной закрытоугольной глаукомы при ЦХО на фоне синдрома иммунодефицита. Этиология и патогенез сосудистых отслоек у ВИЧположительных пациентов пока не изучены [17].

По ультразвуковому исследованию можно не только диагностировать, но и прогнозировать

развитие ЦХО в раннем послеоперационном периоде, основываясь на совокупности признаков: толщина сосудистой оболочки, диаметр диска зрительного нерва, визуализация субхориодального пространства. Если толщина сосудистой оболочки превышает 1,0 мм, а оболочка зрительного нерва 6,0 мм, можно с большой степенью вероятности прогнозировать возникновение субхориоидальной отслойки в ранней послеоперационный период [18].

ЦХО следует отличать от меланом цилиарного тела и хориоидеи [17], около 10 % увеальных меланом локализуются в зоне цилиарного тела. Для дифференциальной диагностики используют метод трансиллюминации, флуоресцентную ангиографию, ультрасонографию и компьютерную томографию. Трансиллюминация позволяет определить локализацию опухоли, но при беспигментных меланомах ее возможности ограничены, что может привести к диагностической ошибке. Описаны случаи одновременного обнаружения ЦХО и хориоидальной меланомы, не выявленной до антиглаукоматозного вмешательства. Ультрасонография позволяет дифференцировать ОСО от хориоидальных новообразований в 60 % случаев [17].

Хориоидальное кровоизлияние зачастую имеет темную окраску и не пропускает свет, иногда сопровождается болевым синдромом, при этом ВГД может быть как повышенным, так и пониженным. Отслойка сетчатки обычно имеет белый цвет, а при движении глаза колышется. При офтальмоскопии можно обнаружить разрыв сетчатки, а также симптом Шефера («табачная пыль» – пигментные клетки в стекловидном теле). Ультразвуковое исследование помогает отдифференцировать указанные патологии [17].

Как правило, ЦХО не сопровождается болевым синдромом, поскольку ВГД обычно снижено. Осложнением ЦХО, развивающимся на фоне снижения офтальмотонуса, является гипотоническая макулопатия, которая при отсутствии своевременной терапии может привести к значительному снижению остроты зрения. Это состояние диагностируется как офтальмоскопически, так и с помощью когерентной томографии по наличию субретинальной жидкости, складок в макуле и деформации сосудов сетчатки [9, 26].

Лечение ЦХО. Лечение традиционно можно разделить на медикаментозное и хирургическое. Вначале применяют медикаментозную терапию: снижение фильтрации посредством максимальной циклоплегии достигается мидриатиками, транссудацию уменьшают кортикостероидами, применяют лазерстимуляцию сосудистой оболочки, предварительное максимальное снижение

ВГД до операции, используют сосудоукрепляющую, стероидную и нестероидную противовоспалительную терапию, улучшают микроциркуляцию с помощью нейропротекторов (кавинтон, трентал), выполняют иммунокоррекцию в пре- и послеоперационном периодах, крылонебно-орбитальные блокады, назначают в предоперационном периоде антиоксидантные препараты (гистохром, мексидол) [5, 10, 16]. В дальнейшем возможно применение лечебных манипуляций: при нарушении адаптации конъюнктивальной раны — наложение мазевой повязки (солкосерил), при выраженной фильтрационной подушке — наложение давящего валика на область фильтрационной подушки.

Т.В. Соколовской (МНТК «Микрохирургия глаза», г. Москва) предложен эффективный метод консервативного лечения с помощью крылонебных блокад. Положительные результаты его использования связаны с воздействием на все звенья воспалительного процесса. Бувакаин блокирует крылонебный и цилиарный вегетативные ганглии, это вызывает временную денервацию цилиарного тела, хориоидеи и сфинктера радужки, что ведет к снижению продукции внутриглазной жидкости и мидриазу. Эпинефрин обладает вазоконстрикторным эффектом, пролонгирует действие бувакаина. Этамзилат натрия улучшает проницаемость капилляров, останавливает транссудацию жидкости в субхориоидальное пространство. Кофеин-бензоат натрия – ангиопротектор, нормализует офтальмотонус. Бетаметазон снижает и полностью подавляет синтез медиаторов воспаления, а также преграждает иммунный ответ [5].

При отсутствии эффекта от консервативной терапии переходят к хирургическому лечению: при значительных дефектах конъюнктивальной раны дополнительное наложение швов; трепанация склеры с последующим восстановлением передней камеры сбалансированным раствором. Многие авторы отмечают, что зачастую консервативные методы лечения эффективны только при плоских и нераспространенных ЦХО [8], а в случаях высокой пузыревидной отслойки преимущество отдается хирургическому вмешательству. Наиболее распространенным способом хирургического лечения сосудистой отслойки является задняя трепанация склеры в проекции максимального выстояния сосудистой отслойки с эвакуацией жидкости из субхориоидального пространства [8, 26, 28].

Задняя трепанация склеры впервые предложена в 1915 г. для декомпрессии глазного яблока при развившейся экспульсивной геморрагии с целью создания свободного оттока крови из

супрахориоидального пространства, а также для эвакуации транссудата при ОСО. В 1936 г. предложено применять заднюю трепанацию склеры как вспомогательную операцию, осуществляемую перед вскрытием полости глазного яблока, например, перед экстракцией катаракты, антиглаукоматозными операциями с целью профилактики осложнений (экспульсивной геморрагии, отслойки сосудистой оболочки). Как правило, ее выполняют в нижненаружном или нижневнутреннем квадранте глазного яблока, т.е. в месте наибольшего скопления транссудата. После разреза конъюнктивы вместе с теноновой капсулой в 5 мм от лимба обнажают склеру. Трепаном диаметром 2 мм или лезвием выкраивают склеральное отверстие (в 4-5 мм от лимба при OCO и в 8–10 мм при экспульсивной геморрагии). Кровь из супрахориоидального пространства при экспульсивной геморрагии удаляют по методике М.М. Краснова путем введения воздуха в переднюю камеру при условии герметизации разрезов. Операцию задней трепанации склеры заканчивают наложением шва на теноновую оболочку, на конъюнктиву.

При ОСО дренирование осуществляют в нижних сегментах, а в особых случаях рекомендуют выпускать супрахориоидальную жидкость и во всех четырех квадратах [8, 27]. Геморрагическую ОСО легче дренировать позже, через 7–10 дней, необходимо подождать сгущения крови. Но это может быть невыполнимо клинически, если имеется офтальмогипертензия или выраженный болевой синдром [8, 17].

Интересный способ хирургического лечения серозной ОСО предложен в Екатеринбурском филиале МНТК «Микрохирургия глаза». Вначале проводят транссклеральное дренирование субхориоидального пространства в месте наиболее высокого отслоения сосудистой оболочки. Дренирование стимулируют посредством введения воздуха в витреальную полость через витреальный порт под давлением. Операцию начинают с выполнения субтотальной 3-портовой витрэктомии, после чего замещают раствор BSS (балансированный солевой ирригационный) на воздух. Определяют место наиболее высокого ОСО путем трансконъюнктивального вдавления склеры пинцетом. Затем в проекции этой зоны транссклерально, под острым углом к склере, в сторону заднего полюса, в субхориоидальное пространство медленно вводят инъекционную иглу 29G, по которой жидкость самотеком вытекает наружу, и по мере опорожнения пузыря иглу постепенно выводят из полости глаза. При сочетании ОСО с патологией стекловидного тела операцию заканчивают выведением иглы из полости глаза, а при сочетании ОСО с отслойкой сетчатки дополнительно после удаления субхориоидальной жидкости с помощью инъекционной иглы выполняют отграничительную эндолазерную коагуляцию сетчатки, затем воздух в полости стекловидного тела СТ замещают на газ или силиконовое масло [19].

Профилактика ЦХО. Для профилактики ЦХО при системных заболеваниях в отечественной и зарубежной практике принято предоперационное введение стероидов системного действия, которые снижают и приостанавливают послеоперационное воспаление. Стероиды удерживают на необходимом уровне продукцию водянистой влаги и блокируют выход белков в супрахориоидальное пространство [28]. Оправдывает себя применение стероидных и нестероидных препаратов местно, что снижает выраженность послеоперационной воспалительной реакции [28]. Во время операции уделяют внимание профилактике повышения артериального давления, используют парацентез для дозированного снижения и выравнивания давления в камерах глаза. Большое внимание хирурги всегда уделяют ушиванию склерального лоскута. При избыточной фильтрации внутриглазной жидкости накладывают дополнительные швы на склеру и конъюнктиву [3, 7, 8, 17, 21, 28, 30].

Частота развития ОСО напрямую зависит от градиента ВГД: при градиенте менее 20 мм рт. ст. она наблюдалась в 25,7 % случаев, а с его увеличением до 25 мм рт. ст. и более риск развития ОСО достигал 31,4 % случаев. Аналогичная закономерность прослеживалась между частотой развития ОСО и необходимостью устранения этого осложнения хирургическим путем или задней трепанации склеры: при разнице ВГД менее 20 мм рт. ст. необходимость в проведении последней отсутствовала, а с его увеличением до 30 мм рт. ст. и более потребовалось ее выполнение при отсутствии эффективности медикаментозной терапии. Хирургические методы в комбинации с консервативным лечением способствовали устранению послеоперационной гипотонии глаза. Во всех случаях, по данным ультразвукового сканирования, было зафиксировано прилегание оболочек глаза без изменений зрительных функций [21]. Ряд авторов предлагают проведение задней склерэктомии и предварительного парацентеза с восстановлением передней камеры, что при ее опорожнении в равной степени снижает риск развития ЦХО после антиглаукоматозной операции. Главным условием профилактики ОСО также является сохранение стабильности передней камеры во время операции по поводу глаукомы [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема ЦХО не утратила своей актуальности и в настоящее время. Несмотря на то что для ее решения на сегодняшний день офтальмологи располагают разнообразными и надежными медикаментозными способами терапии и профилактики, перспективным представляется поиск эффективных методов лечения, которые позволят предотвратить дальнейшие изменения со стороны органа зрения при данном осложнении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Быстренин М.А., Кузина С.И., Гетьман И.Б. Большой медицинский энциклопедический словарь. М., 2006. 767 с.

Bystrenin M.A., Kuzina S.I., Get'man I.B. Great medical encyclopedic dictionary. Moscow, 2006. 767 p. [In Russian].

2. Волков В.В. Глазной вакуум синдром. *Вестн. офтальмологии*. 1978; (5): 45–48.

Volkov V.V. Ocular vacuum syndrome. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 1978; (5): 45–48. [In Russian].

3. Глыбина И.В. Критерии выбора хирургического лечения ЦХО различной давности и протяженности. *III Евро-Азиатская конференция по офтальмохирургии*: сб. тез. докл. Екатеринбург, 2003. 65.

Glybina I.V. Criteria of choosing surgical treatment of CCD of different remoteness and duration. *III Euro-Asian Ophthalmological Conference*: coll. thes. rep. Ekaterinburg, 2003. 65. [In Russian].

4. Григорьева И.Н., Поздеева Н.А. Метод хирургического лечения тракционной цилиохориоидальной отслойки (клинический случай). *Практ. медицина*. 2018; (5): 124–127.

Grigor'eva I.N., Pozdeeva N.A. Method of surgical treatment of tractional ciliochoroidal effusion (clinical case). *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2018; (5): 124–127. [In Russian].

5. Городецкая Ю.Б., Соколовская Т.В., Коваленко Ю.Ф. Крылонебно-орбитальные блокады как патогенетически направленный метод лечения цилиохориоидальных отслоек после антиглаукомотозных операций. Соврем. технол. в офтальмологии. 2016; (4): 63–65.

Gorodetskaya Yu.B, Sokolovskaya T.V., Kovalenko Yu.F. Pterygopalatine-orbital blockades as a pathogenetic aimed method of ciliochoroidal detachment treatment after anti-glaucoma surgery. *Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii = Modern Technologies in Ophthalmology*. 2016; (4): 63–65. [In Russian].

6. Ерошевский Т.И. Первичная глаукома и осложнения после операции. *Офтальмол. журн.* 1976; (6): 403–407.

Eroshevsky T.I. Primary glaucoma and complications after surgery. *Oftal'mologicheskiy zhurnal* = *Journal of Ophthalmology*. 1976; (6): 403–407. [In Russian].

7. Жаров В.В., Рыков В.П. Цилиохориоидальная отслойка (к вопросам этиопатогенеза, профилактики и лечения). *РМЖ: Рус. мед. журн.* 2009; 10 (1): 40–41

Zharov V.V., Rykov V.P. Ciliochoroidal detachment (etiopathogenesis, prevention and treatment). *Russkiy meditsinskiy zhurnal* = *Russian Medical Journal*. 2009; 10 (1): 40–41. [In Russian].

8. Краснов М.Л. Руководство по глазной хирургии. М., 1988. 241 с.

Krasnov M.L. Guidance on ocular surgery. Moscow, 1988. 241 p. [In Russian].

9. Куроедов А.В., Огородникова В.Ю., Кушим З.П., Диордийчук С.В., Городничий В.В., Сольнов Н.М. Случай успешного восстановления зрительных функций после обширной геморрагической отслойки сосудистой оболочки. Глаукома. 2011; (3): 63–66.

Kuroedov A.V., Ogorodnikova V.Yu., Kushim Z.P., Diordiychuk S.V., Gorodnichiy V.V., Solnov N.M. The case of successful restoration visual functions after extensive expulsive hemorrhage. *Glaukoma* = *Glaucoma*. 2011; (3): 63–66. [In Russian].

10. Матюхина Е.Н., Бабушкин А.Э. Профилактика и лечение цилиохориоидальной отслойки после антиглаукоматозных операций (обзор литературы). Восток—Запад-2013: сб. науч. тр. науч.-практ. конф. по офтальмохирургии с международным участием, Уфа, 6–7 июня 2013 г. Уфа, 2013. 194—197.

Matyukhina E.N., Babushkin A.E. Prevention and treatment of ciliochoroidal detachment after antiglaucomatous surgeries (literature review). *East–West-2013*: coll. sci. works of sci. pract. conf. on ophthalmology. Ufa, 2013. 194–197. [In Russian].

11. Мачехин В.А., Влазнева И.Н. Ультразвуковая центральная допплерография сосудов глазного яблока в норме и при глаукоме. *Х Междунар. научн.-практ. конф.*: сб. науч. ст. М., 2010. 102–106.

Machekhin V.A., Vlazneva I.N. Ultrasound central dopplerography of the eyeball vessels in normal subjects and glaucoma. *X International Scientific and Practical Conference*: coll. sci. works. Moscow, 2010. 102–106. [In Russian].

12. Могилевский С.Ю., Головкин В.В., Зыков И.Г. Цилиохориоидальная отслойка после антиглаукоматозных операций: проблемы и пути решения. Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. 2009; (1–2): 555–567.

Mogilevskiy S.Yu., Golovkin V.V., Zykov I.G. Ciliochoroidal detachment after glaucoma operations: problems and ways of the decision. *Problemy ekologicheskoy i meditsinskoy genetiki i klinicheskoy immunologii = Problems of Environmental and Medical Ge-*

netics and Clinical Immunology. 2009; (1-2): 555–567. [In Russian].

13. Мошетова Л.К., Алексеев И.Б., Метельская В.А., Гуманова Н.Г., Жарко Л.В., Вершинин А.Е. Влияние оксида азота на развитие цилиохориоидальных отслоек после антиглаукоматозных операций. Глаукома. 2010; (1): 48–51.

Moshetova L.K., Alekseev I.B., Metel'skaya V.A., Gumanova N.G., Zharko L.V., Vershinin A.E. Influence of nitrix oxide on development of ciliochoroidal detachment after antiglaucomatous operations. *Glaukoma = Glaucoma*. 2010; (1): 48–51. [In Russian].

14. Николашин С.И. Экспульсивная геморрагия. *Практ. медицина*. 2013; (3): 78–80.

Nikolashin S.I. Expulsive hemorrhage. *Praktiches-kaya meditsina = Practical Medicine*. 2013; (3): 78–80. [In Russian].

15. Павлюченко К.П., Могилевский С.Ю., Якубенко Е.Д., Головкин В.В. Особенности биохимического состава внутриглазной жидкости у больных первичной глаукомой и частота цилиохориоидальной отслойки после хирургического лечения. Офтальмол. журн. 2012; (5): 30–35.

Pavlyuchenko K.P., Mogilevskiy S.Yu., Yakubenko E.D., Golovkin V.V. Peculiarities of biochemical composition of the intraocular liquid of patients with primary glaucoma and frequency of the ciliochoroidal detachment after surgical treatment. *Oftal'mologicheskiy zhurnal = Journal of Ophthalmology.* 2012; (5): 30–35. [In Russian].

16. Павлюченко К.П., Могилевский С.Ю., Головкин В.В. Возможности применения антиоксидантной антигипоксантной терапии для профилактики цилиохориоидальной отслойки после хирургического лечения первичной глаукомы. Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. 2011; (3): 216–222.

Pavlyuchenko K.P., Mogilevskiy S.Yu., Golovkin V.V. The possibility of using antioxidant antihypoxant therapy for the prevention of ciliochoroidal detachment after surgical treatment of primary glaucoma. *Problemy ekologicheskoy i meditsinskoy genetiki i klinicheskoy immunologii = Problems of Environmental and Medical Genetics and Clinical Immunology.* 2011; (3): 216–222. [In Russian].

17. Петров С.Ю., Подгорная Н.Н., Асламазова А.Э. Цилиохориоидальная отслойка. *Глаукома*. 2015; (1): 100.

Petrov S.Yu., Podgornaya N.N., Aslamazova A.E. Ciliochoroidal detachment. *Glaukoma = Glaucoma*. 2015; (1): 100. [In Russian].

18. Пономарева М.Н., Коновалова Н.А., Скляр Л.В., Меренкова Р.Н., Гусев И.Т., Кныш Н.О. Прогнозирование отслойки сосудистой оболочки при антиглаукомных операциях. *Урал. мед. журн.* 2009; (1): 84–87.

Ponomareva M.N., Konovalova L.V., Sklyar L.V., Merenkova R.N., Gusev I.T., Knysh N.O. The predic-

tion of vascular sheath detachment in making anti-glaucomatous surgeries. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal* = *Ural Medical Journal*. 2009; (1): 84–87. [In Russian].

19. Рапопорт А.А., Клейменов А.Ю. Способ микроинвазивного хирургического лечения серозной отслойки сосудистой оболочки глаза. Пат. 2649466 РФ; Опубл. 03.04.2018.

Rapoport A.A., Kleymenov A.Yu. A method of microinvasive surgical treatment of serous vascular detachment. Patent 2649466 RF: Published 03.04.2018.

20. Соколовская Т.В., Коваленко Ю.Ф., Городецкая Ю.Б. Патогенетически ориентированный метод лечения цилиохориоидальных отслоек после антиглаукомных операций. *Практ. мед.* 2017; (9): 193–196.

Sokolovskaya T.V., Kovalenko Yu.F., Gorodetskaya Yu.B. Pathogenetically oriented treatment of ciliochoroidal detachment after glaucoma surgery. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2017; (9): 193–196. [In Russian].

21. Тахчиди Х.П., Егорова Э.В., Иванова Е.С., Фаражева Э.Е., Любимова Т.С. Анализ факторов риска возникновения отслойки сосудистой оболочки глаза у пациентов после проведения непроникающей глубокой склерэктомии. *Офтальмохирургия*. 2010; (1): 10–14.

Takhchidi Kh.P., Egorova E.V., Ivanova E.S., Farazheva E.E., Lubimova T.S. Analysis of risk factors of ciliochoroidal detachment after non-penetrating deep sclerectomy. *Oftal molokhirurgiya = Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2010; (1): 10–14. [In Russian].

22. Терещенко Ю.А., Сорокин Е.Л. Экспульсивная геморрагия. Ретроспективный анализ причин и исходов. *Рефракц. хирургия и офтальмология*. 2009; (1): 21–24.

Tereshchenko Yu.A., Sorokin E.L. Expulsive hemorrhage: retrospective analysis of its causes and outcomes. *Refraktsionnaya khirurgiya i oftal'mologiya* = *Refractive Surgery and Ophthalmology*. 2009; (1): 21–24. [In Russian].

23. Хуснитдинов И.И. Анализ отслойки сосудистой оболочки после антиглаукоматозных и ком-

бинированных с экстракцией катаракты операций. *Восток—Запад-2010*: сб. науч. тр. науч.-практ. конф. по офтальмохирургии с международным участием. Уфа, 2010. 242—243.

Khusnitdinov I.I. Analysis of ciliochoroidal detachment after glaucoma surgeries and surgeries combined with cataract extraction. *East–West-2013*: coll. sci. works of sci. pract. conf. on ophthalmology. Ufa, 2010. 242–243. [In Russian].

24. Чуднявцева Н.А., Родина Ю.Н., Ковальчук А.Г. Совершенствование хирургического лечения больных с посттравматической цилиохориоидальной отслойкой. *Офтальмол. журн.* 2014; (4): 19–22.

Chudnyavtseva N.A., Rodina Yu.N., Koval'-chuk A.G. Perfection of surgical treatment of patients with posttraumatic ciliochoroidal detachment. *Oftal'mologicheskiy zhurnal = Journal of Ophthalmology*. 2014; (4): 19–22. [In Russian].

- 25. Agarwal A. Gass' atlas of macular diseases. 5 ed. Amsterdam: Elsevier Saunders, 2012.
- 26. Bakir B., Pasquale L.R. Causes and treatment of choroidal effusion after glaucoma surgery. *Semin. Ophthalmol.* 2014; 29 (5-6): 409–413. doi: 10.3109/08820538.2014.959200.
- 27. Bettin P., Khaw P.T. Glaucoma surgery. Basel: Karger, 2012.
- 28. Breusegem C., Spielberg L., van Ginderdeuren R., Vandewalle E., Renier C., van de Veire S., Fieuws S., Zeyen T., Stalmans I. Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory drug or steroid and outcomes after trabeculectomy: a randomized controlled trial. *Ophthalmology*. 2010; 117 (7): 1324–1330. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.11.038.
- 29. Emi K., Pederson J.E., Toris C.B. Hydrostatic pressure of the suprachoroidal space. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1989; 30 (2): 233–238.
- 30. Fekrat S., Scott I. Diagnosis and management of choroidal effusions. San Francisco, 2012
- 31. Sakima N., Sakai H., Nakamura Y. Ciliochoroidal effusion after remission of lens-induced glaucoma detected by ultrasound biomicroscopy. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2004; 108 (1): 38–43.

Сведения об авторах:

Манаенкова Г.Е., к.м.н., ORCID: 0000-0003-3031-8207, e-mail: naukatmb@mail.ru **Фабрикантов О.Л.**, д.м.н, ORCID: 0000-0003-0097-991X, e -mail: naukatmb@mail.ru

Information about authors:

Manaenkova G.E., candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3031-8207, e-mail: naukatmb@mail.ru Fabrikantov O.L., doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0097-991X, e-mail: naukatmb@mail.ru

УДК 616-01 DOI: 10.15372/SSMJ20190518

САМООЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ОТКРЫТОЙ ПОПУЛЯЦИИ СРЕДНЕУРБАНИЗИРОВАННОГО ГОРОДА ЗАПАДНОЙ СИБИРИ: ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

Марина Михайловна КАЮМОВА¹, Александр Михайлович АКИМОВ¹, Татьяна Юрьевна ГОРБУНОВА¹, Валерий Васильевич ГАФАРОВ²

¹ Тюменский кардиологический научный центр Томского национального исследовательского медицинского центра РАН 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111

² НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Отношение к здоровью представляет собой комплекс социальных и медицинских аспектов, которые отражают субъективную самооценку здоровья (СЗ) населением, информированность о факторах риска (ФР) неинфекционных заболеваний, а также уровень вовлеченности населения в процесс укрепления здоровья. В отдельную категорию среди указанных параметров выделяется самооценка здоровья как показатель, тесно коррелирующий с физическим здоровьем человека. Целью исследования явилось определение гендерных особенностей самооценки состояния здоровья в открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири. Материал и методы. Одномоментное эпидемиологическое исследование проводилось в рамках кардиологического скрининга на открытой городской популяции 25-64 лет среди лиц мужского и женского пола трудоспособного возраста (на модели г. Тюмень). Исследование самооценки здоровья, жалоб на него, а также оценки заботы о своем здоровье проводилось с использованием стандартной анкеты ВОЗ «МОНИКА-психосоциальная» «Знание и отношение к своему здоровью». Результаты. В открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири у мужчин крайне низкая самооценка здоровья сравнительно с показателем у женщин превалирует в старшей группе 55-64 лет, в женской популяции в целом преобладает негативная самооценка здоровья и жалобы на него, с существенным преимуществом в молодом и зрелом возрасте. Достаточную заботу о своем здоровье констатируют около 10 % тюменской популяции с преимущественной оценкой показателя у женщин 35-44 лет, мужчины в возрасте 25-34 лет в гендерном аспекте проявляют большее стремление в отношении заботы о своем здоровье. Заключение. Субъективно-объективный показатель здоровья населения, особое место среди которого занимает самооценка здоровья, требует активного изучения в популяциях и может служить научной основой для разработки и формирования социально ориентированных профилактических программ, учитывающих гендерные и возрастные особенности и риски.

Ключевые слова: самооценка здоровья, забота о здоровье, эпидемиологическое исследование, анкета ВОЗ МОНИКА-психосоциальная, гендерные особенности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Каюмова М.М., e-mail: kayumova@infarkta.net

Для цитирования: Каюмова М.М., Акимов А.М., Горбунова Т.Ю., Гафаров В.В. Самооценка состояния здоровья мужчин и женщин открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири: гендерные особенности. Сибирский научный медицинский журнал. 2019; 39 (5): 149–155. doi: 10.15372/SSMJ20190518.

SELF-ASSESSMENT OF HEALTH IN MEN AND WOMEN OF THE OPEN POPULATION OF THE MEDIUM-URBANIZED CITY OF WESTERN SIBERIA: GENDER PECULIARITIES

Marina Mikhaylovna KAYUMOVA¹, Alexandr Mikhaylovich AKIMOV¹, Tatiyana Yurievna GORBUNOVA¹, Valeriy Vasilievich GAFAROV²

¹ Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of RAS 625026, Tyumen, Melnikayte srt., 111

Attitude to health is a complex of social and medical aspects that reflect the subjective health self-assessment of (SZ) by the population, awareness of risk factors (RF) of non-communicable diseases, as well as the level of population involvement in the process of health promotion. A separate category among these parameters is the health selfassessment as an indicator that closely correlates with the human physical health. The aim of the study was to determine the gender characteristics of self-assessment of health status in the open population of the mid-urbanized city of Western Siberia. Material and methods. An one-time epidemiological study was conducted as part of cardiac screening for an open urban population of 25-64 years old among males and females of working age (on the model of Tyumen). The study of health self-assessment, physical complaints, as well as health care evaluation was conducted using a standard questionnaire WHO «MONICA-psychosocial» «Knowledge and attitude to own health». Results. In the open population of the middle urbanized city of Western Siberia, the extremely low men health self-assessment, compared with women, prevails in the older group of 55-64 years old. In the female population the negative health self-assessment and physical complaints totally prevail in young and mature age. Approximately 10 % of the Tyumen population determined adequate own health care (predominantly women of 35–44 years old); men aged 25–34 show a greater desire for own health care. Conclusion. A subjective-objective indicator of the population health, where the health self-assessment holds a unique position, requires active study in populations and can serve as a scientific basis for the development and formation of socially oriented preventive programs that take into account gender and age characteristics and risks.

Key words: self-assessment of health, health care, epidemiological research, questionnaire WHO MONICA-psychosocial, gender features.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Kayumova M.M., e-mail: kayumova@infarkta.net

Citation: Kayumova M.M, Akimov A.M., Gorbunova T.Yu., Gafarov V.V. Self-assessment of health in men and women of the open population of the medium-urbanized city of Western Siberia: gender peculiarities. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (5): 149–155. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190518.

Отношение к здоровью представляет собой комплекс социальных и медицинских аспектов, которые отражают субъективную самооценку здоровья (СЗ), информированность о факторах риска (ФР) неинфекционных заболеваний, а также уровень вовлеченности населения в процесс укрепления здоровья. В отдельную категорию среди указанных параметров выделяется СЗ как показатель, тесно коррелирующий с физическим состоянием здоровья человека. В литературе этот вопрос продолжает оставаться дискуссионным, однако многие авторы придерживаются мнения, что СЗ отражает восприятие человеком своего здоровья в целом, в психологическом, биологическом и социальном аспектах [5, 6, 8, 12].

Показатели СЗ населения и отношения к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), информированности о ФР неинфекционных заболеваний, возможностей их лечения и профилактики изучались в рамках эпидемиологического международного проекта ВОЗ «МО-НИКА-психосоциальная» [9]. Обоснованность использования СЗ в качестве существенного показателя его связи с конвенционными ФР, а также с риском развития ССЗ подтверждены многими исследователями [4, 13, 17, 18]. Такой субъективно-объективный показатель, как СЗ, представляет научный и практический интерес, поскольку в научной литературе он признан индикатором образа жизни, показывая, как население интерпре-

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS 630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

тирует индивидуальные ФР и в какой мере оно заинтересовано в дальнейших профилактических услугах [1, 10]. Кроме того, в ряде исследований показана связь между отношением к своему здоровью и продолжительностью жизни [16].

Востребованность исследования параметров СЗ в гендерном аспекте обоснована тем, что профилактические программы, разработка и внедрение которых в России и в мире производились исключительно в рамках биомедицинской модели здоровья, отличались весьма низкой эффективностью [4, 9]. Гендерный подход является одной из проблем формирования ценностного отношения к здоровью на основе определенных стереотипов поведения, социальных ролей и биологических особенностей, присущих лицам разного пола. Установлены как определенные черты, характеризующие сходства и различия в образе жизни и поведенческих реакциях, связанных с самосберегающим поведением лиц разного пола, так и более выраженные различия у лиц маскулинного и феминного типа [3]. Концептуально биомедицинский подход при планировании профилактических мероприятий при этом оказывается недостаточным, поскольку биологические различия между полами могут объяснять только отдельные реакции и состояния, но не общий паттерн поведения [15].

Целью исследования явилось определение гендерных особенностей самооценки состояния здоровья в открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Одномоментное эпидемиологическое исследование проводилось в рамках кардиологического скрининга на открытой городской популяции среди лиц 25–64 лет мужского и женского пола трудоспособного возраста (на модели г. Тюмень). Из избирательных списков граждан одного из административных округов г. Тюмени была сформирована репрезентативная выборка в количестве 2000 человек, по 250 человек в каждой из четырех половозрастных групп (25–34, 35–44, 45–54, 55–64 лет). Отклик на кардиологический скрининг составил 85,0 % среди мужчин и 70,4 % среди женщин.

Исследование СЗ, жалоб на здоровье, а также оценки заботы о нем проводилось с использованием стандартной анкеты ВОЗ «МОНИКА-психосоциальная» «Знание и отношение к своему здоровью» [9]. Для сбора первичной научной информации использовался сплошной опросный метод путем самозаполнения анкеты.

Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий χ^2

Пирсона, достоверность различий показателей была принята при уровне значимости $p \le 0,05$. Для проведения корректного сравнительного анализа с данными других эпидемиологических исследований определяли стандартизованный по возрасту показатель (СП) с применением прямого метода стандартизации, для чего использовали возрастную структуру городского населения страны в диапазоне 25–64 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно результатам анкетирования, в целом в популяции 55,8 % обследованных указали, что они больны или не совсем здоровы. Более 50 % мужчин и менее 35 % женщин считали себя здоровыми. В общей популяции 1,5 % респондентов дали ответ «совершенно здоров», в то же время 68,0 % предъявляли жалобы на здоровье, а около 90 % населения признали, что недостаточно заботятся о своем здоровье.

При анализе C3 по параметру «совершенно здоров» в возрастных категориях статистически значимых различий в гендерном аспекте не выявлено, тогда как по общепопуляционному показателю установлено существенно более высокое значение у мужчин (p < 0.01). В целом с ответом «совершенно здоров» выступило минимальное число мужчин и женщин всех возрастных групп. Самооценку «здоровье хорошее» в гендерном аспекте существенно чаще давали мужчины старшей возрастной группы 55–64 лет (p < 0.05) и, напротив, женщины молодого возраста 25-34 лет (p < 0.01), СП в этой категории был практически одинаковым. Статистически значимые гендерные различия с превалированием показателя у мужчин с оценкой «здоров» определялись в средних возрастных группах 35–44 и 45–54 лет (p < 0.001), а также по СП (p < 0.001). По категориям «болен» и «не совсем здоров» максимальные значения у мужчин имели место в возрастной группе 55-64 лет, у женщин показатель «не совсем здоров» по возрасту распределился практически равномерно, показатель «болен» был максимальным на десятилетие раньше, чем у мужчин, - в возрасте 45-54 лет. Вместе с тем гендерные различия с превалированием показателя у женщин в категории «не совсем здоров» определялись в трех возрастных группах, за исключением старшей возрастной группы 55-64 лет, а также по общепопуляционному показателю. В категории «болен» имела место разнонаправленная тенденция к превалированию показателя у женщин в младшей возрастной группе 25–34 лет (p < 0.05) и в старшей возрастной группе у мужчин (p < 0.001) (таблица).

Таблица. Самооценка и отношение к своему здоровью у мужчин и женщин открытой городской популяции Table. Self-assessment and attitude to own health in men and women of an open urban population

					Bc	Возрастная группа, лет	та, лет				
Вопрос/отпоние		25–34	3	35-44	4	45–54	55	55–64	2	25–64	
Бопрос/отношение	= u)	(n = 177/122)	=u	(n = 228/208)	=u	(n = 231/159)	(n=2)	(n = 214/215)	u = u	(n = 850/704)	СП, %
	и	%	и	%	и	%	и	%	и	%	
1. Как Вы оцениваете состояние своего здоровья?	ояние сво	его здоровья?									
1.1. Совершенно здоров	6/1	3,4/0,8	2/0	2,2/0	4/2	1,7/1,3	5/1	2,3/0,5	20/4	2,4/0,6**	2,5/0,6**
1.2. Здоровье хорошее	34/10	19,2/8,2**	32/30	14,0/14,4	22/13	9,5/8,2	12/24	5,6/11,2*	100/77	11,8/10,9	12,9/10,3
1.3. Здоров	92/23	52,0/18,9	111/51	48,7/24,5***	85/26	36,8/16,4**	39/46	18,2/21,4	327/146	38,5/20,7***	40,8/20,3***
1.4. Не совсем здоров	43/82	24,3/67,2***	73/122	32,0/58,7***	107/105	46,3/66,0***	120/128	56,1/59,5	343/437	40,4/62,1***	37,7/63,4***
1.5. Болен	2/6	1,3/4,9*	7/5	3,1/2,5	13/13	5,6/8,2	38/16	17,8/7,4**	60/40	7,1/5,7	6,1/5,4
2. Имеете ли Вы жалобы на свое здоровье?	іа свое зд	оровье?									
2.1. Да	87/106	87/106 49,2/86,9***	116/142	116/142 51,1/68,3***	141/123	61,0/77,4**	160/154	74,8/71,6	504/525	504/525 59,4/74,6***	57,6/77,3***
2.2. Her	90/16	90/16 50,8/13,1***	111/66	111/66 48,9/31,7***	90/36	39,0/22,6**	54/61	25,2/28,4	345/179	40,6/25,4***	22,7/42,4***
3. Как, по-вашему, достаточно ли Вы заботитесь о своем здоровье?	чно ли В	ы заботитесь о	своем зд	оровье?							
3.1. Да	14/15	7,9/12,3	9/25	3,9/12,0**	26/14	11,3/8,8	30/27	14,0/12,6	79/81	9,3/11,5	8,9/11,5
3.2. Мог бы заботиться больше	117/64	66,1/52,5*	128/116	56,1/55,8	110/73	47,6/45,9	91/106	42,5/49,3	446/359	52,5/51,0	54,6/51,4
3.3. Явно недостаточно	46/43	26,0/35,2	91/67	39,9/32,2	95/72	41,1/45,3	93/82	43,5/38,1 325/264	325/264	38,2/37,5	36,5/37,1

Примечание. Данные представлены в виде «количество мужчин/количество женщин»; обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей мужчин: * – при p < 0.05, ** – при p < 0.01, *** – при p < 0.01, *** – при p < 0.01.

Жалобы на свое здоровье в целом по общепопуляционному показателю чаще имели женщины (p < 0.001), СП в этой категории ответов на анкетирование у женщин достигал 77,3 %. В трех возрастных группах, с третьего по пятое десятилетие жизни, отмечались статистически значимые различия с превалированием показателя у женщин (p < 0.001), тогда как в старшем возрасте 55–64 лет жалобы на здоровье у мужчин встречались столь же часто, как и у женщин (77.8–71.6%, p < 0.05) (см. таблицу).

В отношении достаточной заботы о своем здоровье показатель в целом в популяции и по возрастным группам был минимальным относительно других категорий ответов на вопрос: «Как, по-вашему, достаточно ли Вы заботитесь о своем здоровье?», СП составил 8,9 % у мужчин и 11,5 % у женщин. Гендерные различия с превалированием показателя у женщин в отношении достаточной заботы о своем здоровье были установлены только в возрасте 35–44 лет (p < 0.01). Вместе с тем если у мужчин прослеживалась статистически значимая тенденция к росту заботы о своем здоровье с увеличением возраста, когда в пятом и шестом десятилетиях жизни ответ «да» встречался существенно чаще сравнительно с аналогичным показателем в возрасте 35-44 лет (см. таблицу), то у женщин такой тенденции не отмечалось. Максимальное число ответов респондентов по поводу заботы о своем здоровье получено в категории «мог бы заботиться больше», статистически значимые гендерные различия по этому показателю в пользу мужчин получены в возрастной группе 25–34 лет. Около 40 % мужчин и женщин ответили, что они явно недостаточно заботятся о своем здоровье, по СП и в возрастных группах гендерных различий по этому показателю не отмечалось (см. таблицу).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования, выполненные в России, показали высокую распространенность негативной СЗ среди населения, в странах Западной Европы такую СЗ имели менее 10 % населения [9, 12, 18]. Так, по данным отечественных исследований, распространенность высокой СЗ среди трудоспособного населения выявлялась у 27 % мужчин и у 22 % женщин [14], другие исследователи показали, что данный показатель у мужчин составил 52,9 % [10]. Вместе с тем менее 10 % населения считало, что достаточно заботится о своем здоровье; верит в то, что современная медицина может предупредить все или большинство болезней сердца [4, 10, 13].

Установлены различия в СЗ в зависимости от гендерных, экологических, демографических факторов, мариетального статуса, индикаторов экономического положения [1, 9, 10, 17]. При обследовании российской национальной выборки «низкий» уровень здоровья у мужчин встречался в 15,2 % случаев. Продолжительность жизни в группе лиц с такой СЗ была на 10 лет меньше, чем у прочих [14]. Согласно оценке динамики показателей, у мужчин 25-64 лет г. Новосибирска через десять лет C3 «не совсем здоров» и «болен» регистрировалась в 49,8 и 54,7 % случаев соответственно. В большей мере негативная динамика данного показателя отмечена в молодых возрастных группах [8]. Данные эпидемиологического исследования, проведенного среди мужского неорганизованного населения Якутии старше 15 лет, показали, что более 10 % как коренного, так и некоренного населения оценивают свое здоровье как «плохое» или «очень плохое» [11].

Таким образом, результаты настоящего исследования на открытой тюменской популяции демонстрируют негативные, однако отражающие средние тенденции показателей относительно мировых и отечественных исследований по СЗ населения. Учитывая наличие взаимосвязей СЗ с уровнями конвенционных и неконвенционных факторов риска ССЗ в популяциях [4, 9, 18], полученные данные могут быть обоснованы гендерными особенностями по другим ФР среди городского населения (на модели г. Тюмень), в частности, гендерными различиями стресса в семье [2]. Вместе с тем установленный в крупных эпидемиологических исследованиях риск развития ССЗ в зависимости от показателя СЗ [16, 17] указывает на особую уязвимость тех половозрастных групп населения, которые в отношении показателя СЗ в тюменской популяции можно считать «рискогенными».

Таким образом, субъективно-объективный показатель здоровья населения, особое место среди которого занимает СЗ, требует активного изучения в популяциях и может служить научной основой для разработки и формирования социально ориентированных профилактических программ, учитывающих гендерные и возрастные особенности и риски [7, 11].

выводы

1. В открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири у мужчин крайне низкая СЗ сравнительно с показателем у женщин превалирует в старшей группе 55–64 лет, в женской популяции в целом превалируют негативная самооценка здоровья и жалобы на него, с

существенным преимуществом в молодом и зрелом возрасте.

2. Достаточную заботу о своем здоровье констатируют около 10 % лиц тюменской популяции с преимущественной оценкой показателя у женщин 35–44 лет, мужчины в возрасте 25–34 лет в гендерном аспекте проявляют большее стремление в отношении заботы о своем здоровье.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акимов А.М., Акимова А.А., Гакова Е.И., Каюмова М.М., Гафаров В.В. Отношение к своему здоровью и семейный статус в открытой городской популяции: гендерные различия. Мир науки, культуры, образования. 2016; (6): 282–285.

Akimov A.M., Akimova A.A., Gakova E.I. Kayumova M.M., Gafarov V.V. The attitude towards one's own health and family status in the urban population: gender differences. *Mir nauki, kul'tury, obrazovaniya* = *World of Science, Culture and Education*. 2016; (6): 282–285. [In Russian].

2. Акимов А.М., Каюмова М.М., Акимов М.Ю., Кузнецов В.А. Стресс в семье в открытой городской популяции, гендерные различия. *Сиб. науч. мед. журн.* 2018; 38 (4): 127–129. doi: 10.15372/SSMJ20180417.

Akimov A.M., Kayumova M.M., Akimov M.Yu., Kuznetsov V.A. Stress in the family in the open urban population. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2018; 38 (4): 127–129. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20180417.

3. Акимов А.М. Отношение мужчин к здоровью: образовательные предпочтения. *Изв. вузов. Социол.* Экон. Политика. 2013; (4): 50–52.

Akimov A.M. The ratio of men to health: educational preferences. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Sotsiologiya. Ekonomika. Politika = Proceedings of Higher Educational Institutions. Sociology. Economics. Politics.* 2013; 4: 50–52. [In Russian].

4. Акимова Е.В., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Информированность о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний в открытой популяции Тюмени и социальный градиент. *Терапевт. архив.* 2004; (10): 94–96.

Akimova E.V., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A. Knowledge of cardiovascular disease risk factors in open population of Tyumen and social gradient. *Terapevticheskiy arkhiv* = *Therapeutic Archive*. 2004; (10): 94–96. [In Russian].

Алиева Л.А. Самооценка здоровья и образ жизни работников промышленных предприятии. *Профилакт. медицина*. 2010; 13 (1): 29–32.

Alieva L.A. Health self-appraisal and lifestyle in workers of industrial enterprises. *Profilakticheskaya meditsina = Preventive Medicine*. 2010; 13 (1): 29–32. [In Russian].

Алмаев К., Дахкильгова Х. Грамотность в вопросах здоровья: понятие, классификации, методы оценки. *Врач.* 2018; 29 (6): 83–86. doi: 10.29296/25877305-2018-06-19.

Amlaev K., Dakhkilgova Kh. Health literacy matters: concept, classification, methods of assessment. *Vrach* = *Doctor*. 2018; 29 (6): 83–86. [In Russian]. doi: 10.29296/25877305-2018-06-19.

7. Белова И.А., Акимов М.Ю. Актуальная практика регионального взаимодействия органов местного самоуправления с представителями малого бизнеса. *Евраз. юр. журн.* 2015; 87 (8): 160–163.

Belova I.A., Akimov M.Yu. Current practices of regional cooperation of local government with representatives of small business. *Yevraziyskiy yuridicheskiy zhurnal = Eurasian Law Journal*. 2015; 87 (8): 160–163. [In Russian].

8. Гакова Е.И., Акимов М.Ю., Каюмова М.М., Кузнецов В.А. Гендерные особенности отношения к табакокурению при разных уровнях образования и семейного статуса у мужчин и женщин трудоспособного возраста г. Тюмени. Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2017; 16 (5): 57–62. doi: 10.15829/1728-8800-2017-5-57-62.

Gakova E.V., Akimov M.Yu., Kayumova M.M., Kuznetsov V.A. Gender specifics of the attitudes toward tobacco smoking in various educational levels and family status among economically active men and women in Tyumen city. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017; 16 (5): 57–62. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2017-5-57-62.

9. Гафаров В.В., Громова Е.В., Гагулин А.В., Гафарова А.В., Панов Д.О. Половые различия по информированности и отношению к своему здоровью как субъективно-объективный показатель здоровья населения в России/Сибири (программа ВОЗ «МОNICA-психосоциальная», НАРІЕЕ). Терапевт. архив. 2015; (1): 14–26.

Gafarov V.V., Gromova E.V., Gagulin A.V., Gafarova A.V., Panov D.O. Gender differences in health awareness and attitudes as a subjective-objective health index in the population of Russia/ Siberia (WHO MONICA-psychosocial program, HAPIEE project). *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2015; (1): 14–26. [In Russian].

10. Кавешников В.С., Серебрякова И.А., Трубачева И.А. Отношение к своему здоровью, его параметры и самооценка среди участников профилактической акции. Сиб. мед. журн. (Томск). 2014; 29 (3): 115–122.

Kaveshnikov V.S., Serebryakova I.A., Trubacheva I.A. Health attitudes, their parameters, and self-esteemed health in participants of the preventive effort. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk) = Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2014; 29: 115–22. [In Russian].

11. Корнильева И.В., Шальнова С.А., Иванов К.И. Медико-социальные факторы формирования «сердечно-сосудистого» здоровья населения. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2004; 7 (4): 3–7.

Kornileva I.V., Shalnova S.A., Ivanov K.I. Medico-social factors in the formation of «cardiovascular» public health. *Profilaktika zabolevaniy i ukrepleniye zdorov'ya* = *Disease Prevention and Health Promotion*. 2004; 7 (4): 3–6. [In Russian].

12. Максимова Т.М., Лушкина Н.П. Закономерности формирования самооценок здоровья в различных группах населении. *Бюл. Нац. НИИ обществ*. здоровья *PAMH*. 2014; (1): 172–178.

Maksimova T.M., Lushkina N.P. Regularities in the formation of self-assessments of health in various population groups. Rossiyskaya akademiya meditsinskikh nauk. *Byulleten' Natsional'nogo nauchnoissledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya = Russian Academy of Medical Sciences. Bulletin of National Research Institute of Public Health.* 2014; (1): 8–172. [In Russian].

13. Смазнов В.Ю., Каюмова М.М., Акимова Е.В., Бессонова М.И., Каюмов Р.Х., Загородных Е.Ю., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Информированность, отношение к своему здоровью и профилактике в мужской сибирской популяции. *Профилакт. медицина*. 2011; (4): 24–27.

Smaznov V.Yu., Kayumova M.M., Akimova E.V., Bessonova M.I., Kayumov R.Kh., Zagorodnykh E.Yu., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A. Awareness and attitude to the health and prevention in a male Siberian population. *Profilakticheskaya meditsina* = *The Russian Jour-*

nal of Preventive Medicine and Public Health. 2011; 4: 24–27. [In Russian].

Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2005; 4 (1): 4–9.

Shalnova S.A., Deev A.D., Oganov R.G. Factors influencing cardiovascular mortality in Russian population. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2005; 4 (1): 4–9. [In Russian].

15. Au N., Johnston D.W. Self-assessed health: What does it mean and what does it hide? *Soc. Sci. Med.* 2014; 121: 21–28. doi: 10.1016/j.socscimed.2014. 10.007.

Blomstedt Y., Norberg M., Stenlund H., Nyström L., Lönnberg G., Boman K., Wall S., Weinehall L. Impact of a combined community and primary care prevention strategy on all-cause and cardiovascular mortality: a cohort analysis based on 1 million person-years of follow-up in Vasterbotten County, Sweden, during 1990–2006. *BMJ Open.* 2015; 5 (12): e009651. doi: 10.1136/bmjo-pen-2015-009651.

17. Rowlands G.P., Mehay A., Hampshire S., Phillips R., Williams P., Mann A., Steptoe A., Walters P., Tylee A.T. Characteristics of people with low health literacy on coronary heart disease GP registers in South London: a cross-sectional study. *BMJ*. 2013; 3 (1): e001503. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001503.

18. Tomten S.E., Høstmark A.T. Self-rated health showed a consistent association with serum HDL-cholesterol in the cross-sectional Oslo Health Study. *Int. J. Med. Sci.* 2007; 4 (5): 278–287.

Сведения об авторах:

Каюмова М.М., к.м.н., ORCID: 0000-0001-5326-119X, e-mail: kayumova@infarkta.net **Акимов А.М.**, к.социол.н., ORCID: 0000-0001-5152-8460, e-mail: akimov@infarkta.net **Горбунова Т.Ю.**, к.м.н., e-mail: gorbunova@infarkta.net **Гафаров В.В.**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5701-7856, e-mail: valery.gafarov@gmail.com

Information about authors:

Kayumova M.M., candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5326-119X, e-mail: kayumova@infarkta.net Akimov A.M., candidate of sociological sciences, ORCID: 0000-0001-5152-8460, e-mail: akimov@infarkta.net Gorbunova T.Yu., candidate of medical sciences, e-mail: gorbunova@infarkta.net Gafarov V.V., doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5701-7856, e-mail: valery.gafarov@gmail.com