



СИБИРСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

«Сибирский научный медицинский журнал» – рецензируемый научно-теоретический журнал, основанный в 1981 году

Учредители:

ФГБУ Сибирское отделение
Российской академии наук
ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии
и генетики СО РАН

Издатель:

Издательство СО РАН

Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № ФС77-71824
от 8 декабря 2017 г.

Адрес редакции:

630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2
Зав. редакцией Л.А. Шуклина
Тел.: +7-383-306-4431
E-mail: sibmed_journal@bionet.nsc.ru
Сайт журнала: <http://sibmed.elpub.ru>

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, включенных в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата и доктора наук (Перечень ВАК), индексируется в БД и каталогах: РИНЦ (в том числе в БД Russian Science Citation Index на платформе Web of Science), ВИНИТИ, РГБ, Соционет, DOAJ, Dimensions, Google Scholar, Lens.Org, Open Archives, Research4Life, WorldCat

Индекс Роспечати 11224

Периодичность 1 раз в 2 месяца

Предыдущие названия:

с 1981 по 1991 г. – «Бюллетень Сибирского отделения Академии медицинских наук СССР»
с 1992 по 2014 г. – «Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук»

Основная цель издания – публикация оригинальных научных статей и обзоров по фундаментальным проблемам медицинских биологических наук, клинической и профилактической медицины и экологии человека, с особым акцентом на проблемы адаптации человека к условиям северных широт

Главный редактор – Афтанас Любомир Иванович (Новосибирск, Россия)

Заместители главного редактора – Воевода Михаил Иванович (Новосибирск, Россия)

Климонтов Вадим Валерьевич (Новосибирск, Россия)

Ответственный секретарь – Меньщикова Елена Брониславовна (Новосибирск, Россия)

Редакционная коллегия

Дыгай А.М. (Томск, Россия)
Караськов А.М. (Новосибирск, Россия)
Карпов Р.С. (Томск, Россия)
Козлов В.А. (Новосибирск, Россия)
Колесников С.И. (Москва, Россия)
Коненков В.И. (Новосибирск, Россия)
Кривошапкин А.Л. (Москва, Россия)
Летягин А.Ю. (Новосибирск, Россия)
Ляхович В.В. (Новосибирск, Россия)
Манчук В.Т. (Красноярск, Россия)
Маринкин И.О. (Новосибирск, Россия)
Полосухин В.В. (Нэшвилл, США)
Пузырев В.П. (Томск, Россия)
Рагино Ю.И. (Новосибирск, Россия)
Труфакин В.А. (Томск, Россия)
Хоппе Дж.Б. (Кливленд, США)
Чойнзонов Е.Л. (Томск, Россия)
Шкурупий В.А. (Новосибирск, Россия)

Редакционный совет

Барбараш Л.С. (Кемерово, Россия)
Беседнова Н.Н. (Владивосток, Россия)
Бохан Н.А. (Томск, Россия)
Власов В.В. (Новосибирск, Россия)
Зельман В.Л. (Лос-Анжелес, США)
Мерфи Н. (Анкоридж, США)
Одланд Дж. О. (Тромсо, Норвегия)
Раутио А. (Оулу, Финляндия)
Рукавишников В.С. (Ангарск, Россия)
Штарк М.Б. (Новосибирск, Россия)
Эббессон С.О.Е. (Фэрбэнкс, США)

№ 2
ТОМ 41

МАРТ • АПРЕЛЬ

НОВОСИБИРСК
2021

Обзоры**Кругликова Е.В., Чанчаева Е.А., Айзман Р.И.**

Анализ факторов, влияющих на завершение ростовых процессов в юношеском возрасте 4

Медико-биологические науки**Тарасова И.В., Вольф Н.В., Куприянова Д.С., Трубникова О.А., Барбараш О.Л.**

Изменения вызванной синхронизации/десинхронизации электрической активности коры мозга у кардиохирургических пациентов с послеоперационной когнитивной дисфункцией 12

Тимошенко О.В., Стахнева Е.М., Рагино Ю.И., Никитин Ю.П.

Белок Клото в крови у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и его ассоциации с кардиометаболическими факторами риска 21

Поляков Л.М., Князев Р.А., Котова М.В., Соловьёва Е.И., Рябченко А.В.

Особенности и количественные характеристики взаимодействия бензо[а]пирена с фракциями липопротеинов плазмы крови человека 28

Узлова Е.В., Зиматкин С.М.

Нейропротекторное действие нейроглобина при гипоксии/ишемии 33

Клиническая медицина**Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М.**

Гранулоциты бронхов в развитии деструкции эпителия и окислительной модификации липидов у больных бронхиальной астмой с холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей 40

Берген Т.А., Сойнов И.А., Фокин В.А., Труфанов Г.Е.

Прогностическая значимость данных магнитно-резонансной томографии при патологии органов таза у женщин 49

Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Горбатенко Е.А., Сапожников С.С., Зырянов И.П.

Результаты чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в различных возрастных группах 56

Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г., Савельева Н.А., Хачатурян В.А.

Возможности ультразвукового исследования с внутривенным контрастированием в диагностике рака предстательной железы 66

Волков С.В., Лобанов С.Л.

Характеристика пристеночной кишечной микробиоты при раке толстой кишки 74

Профилактическая медицина**Чимитдоржиева Т.Н.**

Заболеваемость населения Республики Бурятия злокачественными новообразованиями 79

Физиология**Пинхасов Б.Б., Сорокин М.Ю., Янковская С.В., Михайлова Н.И., Селятицкая В.Г.**

Гендерные особенности циркадного ритма углеводного обмена 85

Кабанов М.В., Носов В.Н., Галагудза М.М., Демченко Е.А.

Аэробная физическая работоспособность здоровых молодых мужчин с феноменом ранней реполяризации 92

Баландин А.А., Железнов Л.М., Баландина И.А.

Сравнительная характеристика параметров таламусов человека в первом периоде зрелого возраста и в старческом возрасте у мезоцефалов 101

Reviews

Kruglikova E.V., Chanchaeva E.A., Aizman R.I.

Analysis of factors affecting completion of growth processes in the post-puberty period..... 4

Medical-biological sciences

Tarasova I.V., Volf N.V., Kupriyanova D.S., Trubnikova O.A., Barbarash O.L.

Changes in event-related synchronization/desynchronization of brain electric activity in cardiosurgical patients with postoperative cognitive dysfunction..... 12

Timoshchenko O.V., Stakhneva E.M., Ragino Yu.I., Nikitin Yu.P.

Klotho protein in men with type 2 diabetes mellitus blood and its association with cardiometabolic risk factors..... 21

Polyakov L.M., Knyasev R.A., Kotova M.V., Soloveva E.I., Ryabchenko A.V.

Features and quantitative characteristics of the interaction of benzo[a]pyrene with fractions of the human blood plasma lipoproteins..... 28

Uzlova E.V., Zimatkin S.M.

Neuroprotective effect of neuroglobin in hypoxia/ischemia..... 33

Clinical medicine

Pirogov A.B., Prihodko A.G., Perelman Ju.M.

Bronchial granulocytes in the development of epithelial destruction and oxidative lipid modification in patients with bronchial asthma with cold and osmotic airway hyperresponsiveness..... 40

Bergen T.A., Soynov I.A., Fokin V.A., Trufanov G.E.

Magnetic resonance imaging prospects of prognostic value in women pelvic pathology..... 49

Bessonov I.S., Kuznetsov V.A., Gorbatenko E.A., Sapozhnikov S.S., Zyryanov I.P.

Percutaneous coronary interventions for ST elevation myocardial infarction in different age groups..... 56

Khasanov M.Z., Tukhatullin M.G., Savelyeva N.A., Khachatryan V.A.

Possibilities of intravenous contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer..... 66

Volkov S.V., Lobanov S.L.

Characterization of the parietal intestinal microbiota in colon cancer..... 74

Preventive medicine

Chimitdorzhieva T.N.

The Republic of Buryatia population malignant neoplasms rate..... 79

Physiology

Pinkhasov B.B., Sorokin M.Yu., Iankovskaia S.V., Mikhaylova N.I., Selyatitskaya V.G.

Gender characteristics of the circadian rhythm of carbohydrate metabolism..... 85

Kabanov M.V., Nosov V.N., Galagudza M.M., Demchenko E.A.

Aerobic exercise capacity of healthy young men with the early repolarization phenomenon..... 92

Balandin A.A., Zheleznov L.M., Balandina I.A.

Comparative characteristics of human thalamus parameters in the first period of mature age and in senile age in mesocephals..... 101

Анализ факторов, влияющих на завершение ростовых процессов в юношеском возрасте

Е.В. Кругликова¹, Е.А. Чанчаева¹, Р.И. Айзман^{2,3}

¹ Горно-Алтайский государственный университет
649000, г. Горно-Алтайск, ул. Ленкина, 1

² Новосибирский государственный педагогический университет
630126, г. Новосибирск, ул. Виллюйская, 28

³ Новосибирский НИИ гигиены Роспотребнадзора
630108, г. Новосибирск, ул. Пархоменко, 7

Резюме

Юношеский возраст характеризуется формированием дефинитивного уровня морфологических и функциональных показателей организма, процессами социальной адаптации к новому постшкольному этапу жизни и уровню образования. Для возрастной физиологии юношеский период представляет интерес с точки зрения сроков завершения процессов роста, а также факторов, определяющих эти границы. Различия по срокам завершения ростовых процессов в ювенильном возрасте обусловлены не только генетически, но и комплексом эпигенетических воздействий. В данной работе проведен анализ данных литературы о факторах, определяющих сроки стабилизации ростовых процессов в юношеском возрасте. Результаты анализа позволяют научно обосновать условия для полной реализации генотипического признака длиннотных размеров тела. Современные представления о гуморальных механизмах регуляции ростовых процессов указывают на взаимосвязь между секрецией факторов роста и условиями среды. Многочисленные исследования доказывают ассоциацию гормона роста со стадией дельта-сна и физическими нагрузками, соматомедина С с белковой диетой. Синергистами гормона роста в определенных концентрациях являются инсулин, половые и тиреоидные гормоны, а антагонистами – глюкокортикоиды. Все это позволяет объяснить секулярную изменчивость продольных параметров тела поколений XIX–XX и XX–XXI вв. в зависимости от социально-экономических условий, образа жизни, сроков полового созревания, характера питания. Значимость генетического фактора находит подтверждение в различиях сроков стабилизации длины тела между населением разной расовой и этнической принадлежности, а чувствительность ростовых процессов к условиям среды – между популяциями людей различных географических широт. Следовательно, наряду с генетическим фактором, климатогеографические условия, качество питания, режим сна и бодрствования, образ жизни являются детерминантами, определяющими вариабельность сроков завершения ростовых процессов в юношеском возрасте.

Ключевые слова: юношеский возраст, ростовые процессы, факторы стабилизации роста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Чанчаева Е.А., e-mail: chan.73@mail.ru

Для цитирования: Кругликова Е.В., Чанчаева Е.А., Айзман Р.И. Анализ факторов, влияющих на завершение ростовых процессов в юношеском возрасте. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (2): 4–11. doi: 10.18699/SSMJ20210201

Analysis of factors affecting completion of growth processes in the post-puberty period

E.V. Kruglikova¹, E.A. Chanchaeva¹, R.I. Aizman^{2,3}

¹ Gorno-Altai State University

649000, Gorno-Altai, Lenkin str., 1

² Novosibirsk State Pedagogical University

630126, Novosibirsk, Vilyuiskaya str., 28

³ Novosibirsk Research Institute of Hygiene of Rosпотребнадзор

630108, Novosibirsk, Parhomenko str., 7

Abstract

Post-puberty age is characterized by the formation of a definitive level of morphofunctional indicators of the body, the processes of social adaptation to a new after school stage of life and level of education. For age-related physiology, the post-puberty age is of interest in terms of the timing of completion of growth processes, as well as factors that determine these boundaries. Differences in the timing of completion of growth processes in juvenile age are due not only to a genetic factor, but also to a complex of epigenetic effects. This paper analyzes the literature data on factors that determine the timing of stabilization of growth processes in post-puberty age. The results of the analysis allow us to scientifically justify the conditions for the full implementation of the genotypic trait of long body size. Modern ideas about humoral mechanisms of growth regulation indicate the relationship between the secretion of growth factors and environmental conditions. Numerous studies prove the association of growth hormone with the stage of delta sleep and physical activity, somatomedin-C-with a protein diet. Growth hormone synergists in certain concentrations are insulin, sex and thyroid hormones, while glucocorticoids are antagonists. These factors allow us to explain the secular variability of the longitudinal body parameters of the generations in 19th-20th and 20th-21st centuries, depending on socio-economic conditions, lifestyle, puberty, and nutrition. The significance of the genetic factor is confirmed by differences in the timing of stabilization of body length between populations of different racial and ethnic backgrounds, and the sensitivity of growth processes to environmental factors is appeared between different geographical latitudes populations. Therefore, along with the genetic factor, climatic and geographical conditions, food quality, sleep and wake patterns, and lifestyle are determinants that affect the variability in the timing of growth processes completion in postpubertal age.

Key words: youth, growth processes, growth stabilization factors.

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

Correspondence author: Chanchaeva E.A., e-mail: chan.73@mail.ru

Citation: Kruglikova E.V., Chanchaeva E.A., Aizman R.I. Analysis of factors affecting completion of growth processes in the post-puberty period. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (2): 4–11. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210201

Введение

Подростковый возраст, характеризующийся наиболее интенсивными процессами роста и развития и завершающийся к 16–17 годам, сменяется периодом формирования дефинитивного уровня морфологических и функциональных показателей организма, который, как правило, заканчивается в юношеском возрасте к 17–22 годам [1]. Поэтому для возрастной физиологии юношеский период представляет интерес с точки зрения сроков завершения процессов роста, а также факторов, определяющих эти границы.

На возраст от 7 до 17 лет приходится период интенсивного роста длинных трубчатых костей [2]. По данным литературы, завершение процессов роста приходится на возраст 17 лет у девушек и несколько позднее у юношей, у которых они могут продолжаться вплоть до 21–22 лет [1, 3]. Совершенствование таких показателей опорно-двигательного аппарата, как сила, координация и скорость двигательных реакций, заканчивается к 21 году у девушек и к 25 годам у юношей [3, 4]. Сроки окончания ростовых процессов, указанные в литературе, варьируют в пределах 17–25 лет, что, по всей видимости, обусловлено индивидуально-типологическими особенностями популяций людей разных этнических групп, климати-

ческими, социально-экономическими условиями жизни.

Известно, что в основе механизма увеличения длины тела лежат процессы, происходящие в точках роста костной ткани, где в результате митотических делений под влиянием соматотропного гормона (СТГ) возрастает количество клеток костной ткани, а также межклеточного вещества. Регуляция процессов роста обеспечивается работой гипоталамо-гипофизарной системы: СТГ, действуя через соматомедин С, увеличивает в хондроцитах содержание рибонуклеиновых кислот, ускоряет синтез белка и способствует образованию фосфатных связей макроэргических соединений [5]. Секреция СТГ находится в отрицательной связи с биологическим возрастом человека и имеет гендерные различия, связанные с особенностями полового созревания.

Модулирующее влияние половых гормонов на ростовые процессы описано достаточно полно. Выявлена статистически значимая связь между концентрацией тестостерона/эстрадиола в слюне подростков с несколькими показателями развития: ростом, весом и стадией пубертата [6]. Зависимость между уровнем секреции СТГ и скоростью линейного роста прослеживается до андрогенного пика в пубертатном периоде (11–12 лет у девушек и 13–14 лет у юношей), после ко-

торого система регуляции ростовых процессов изменяется.

Максимальная линейная скорость роста скелета, обусловленная пубертатным «скачком», имеющая практически одинаковые значения у лиц обоего пола и равная 9–10 см в год, сохраняется в течение двух лет и снижается после 13–14 лет у девушек и 15–16 лет у юношей [7, 8]. По всей видимости, влияя на ускорение роста в пубертатном периоде, тестостерон после достижения пиковых значений становится антагонистом СТГ относительно ростовых процессов в организме [9]. Раннему завершению роста скелета у девушек способствуют эстрогены, которые стимулируют окостенение эпифизарных зон трубчатых костей опосредованно, за счет снижения катаболической функции паратормона, способствующего резорбции костной ткани [8].

В литературе встречаются данные о значении качества и продолжительности сна для секреции гормона роста: уровень СТГ повышается после засыпания, нарастает в течение первых двух часов и достигает пика в стадии дельта-сна медленной фазы [5, 10]. Зависимость между секрецией СТГ и стадией дельта-сна установлена во многих исследованиях [11, 12]. Считается, что дефицит ночного сна значительно отражается на секреции мелатонина, который вырабатывается в темное время суток, тогда как дефицит ночной секреции СТГ может быть компенсирован дневным сном. Однако снижение продолжительности ночного сна сказывается на общем самочувствии человека, ухудшая качество жизни [13, 14].

Соматотропин – не единственный стимулятор ростовых процессов в подростковом и юношеском периодах. Гормонами-синергистами являются инсулин, тиреоидные и половые гормоны. Особенно важное значение в процессах роста и развития подростков и юношей имеет соматомедин С (инсулиноподобный фактор роста, ИФР-1), активность которого в период внутриутробного развития и детском возрасте низкая. Выявлена зависимость секреции ИФР-1 от белковой диеты: безбелковое питание снижает ее. Тормозящее влияние на секрецию стимуляторов роста оказывают также глюкокортикоиды [12].

Анализ секулярного тренда ростовых процессов за последние 100–150 лет показал, что молодое поколение XIX в. по длине тела отличается от поколений XX и XXI вв. более низкими показателями. Исследования, проведенные в разных странах мира, выявили устойчивый эпохальный средний прирост длины тела на 1–2 см за десятилетие у детей 5–7-летнего возраста и на 2–3 см у детей 10–14 лет [15, 16]. У взрослых длина тела увеличивалась на 1 см за десятилетие и на 2,5 см

за поколение, общий прирост этого показателя составил около 8 см у мужчин и более 4,5 см у женщин [16–18]. В исследованиях [3] отражено изменение длины и массы тела российских детей 0–17 лет за 1880–2000-е годы. В целом в секулярное увеличение длины тела вносят вклад раннее детство и пубертатный возраст, а в увеличение массы тела – пубертатный период.

Общепризнанным фактом в свете секулярного тренда является акселерация роста и развития. Современное поколение юношеского периода быстрее приходит к возрасту полового созревания, а также к завершению ростовых процессов в более ранние сроки (к 18 годам у юношей и к 17 у девушек) [19], что отличается от показателей прошлого поколения. Так, в исследовании [20] показано уменьшение возраста эпифизарного закрытия зон роста костей у детей, родившихся в конце XX – начале XXI в. У поколения XIX – начала XX в. из-за более позднего полового созревания смещался ростовой скачок, что обуславливало более отставленное завершение ростовых процессов в онтогенезе. Выявлено, что в начале XX столетия наступление менархе приходилось на возраст от 14 до 17 лет как в России, так и за рубежом, и с каждым десятилетием наблюдалась стойкая тенденция к снижению этого возраста до современных значений (11–14 лет) [21, 17]. Среди гипотез, объясняющих уменьшение возраста полового созревания, рассматривают информационную гипотезу [22, 23], влияние искусственного освещения [24], изменение питания [25].

В большинстве стран за период с XIX по XX в. отмечался процесс ускорения физического и полового развития, тогда как с XX в. начинает проявляться относительная стабилизация и даже ретардация физического развития. Процессу акселерации присущ половой диморфизм: в проведенном антропометрическом исследовании [26], включающем данные за 1925–2012 гг., среди детей 8–16-летнего возраста у мальчиков отмечено увеличение как длины, так и массы тела, у девочек прослеживается увеличение длины и снижение массы тела. По-видимому, причиной астенизации подростков женского пола является, во-первых, более раннее достижение физиологически дефинитивного статуса, во-вторых, современные социокультурные влияния. Секулярные изменения в физическом развитии характеризуют общий тренд для всего населения цивилизованных стран независимо от этнической и расовой принадлежности [15].

Несомненно, что ведущая роль в определении ростовых процессов принадлежит генетическому фактору, который определяет возрастные изменения костной ткани и, соответственно, длину тела

[16, 27]. Различия по срокам завершения ростовых процессов в ювенильном возрасте обусловлены не только генетически, но и комплексом эпигенетических воздействий. Так, показано, что завершение процессов роста в более ранние или поздние сроки в значительной степени зависит от социально-экономических условий жизни [16]. В исследованиях [18] отмечено наибольшее секулярное увеличение длины тела в регионах, являющихся экономически развитыми, в сравнении с теми, где сохранялся традиционный уклад в течение длительного времени.

В литературе встречаются данные о различиях в скорости созревания скелета в зависимости от этнического фактора. К примеру, у подростков, имеющих азиатское и африканское происхождение, наблюдаются более ранние возрастные изменения костной ткани по сравнению с европеоидами [28, 29]. География расселения популяций также имеет значение в различиях по срокам стабилизации продольных параметров тела. Так, среди населения северо-западной части России зарастание точек роста трубчатых костей наблюдается в возрасте 16 лет у девушек и 18 лет у юношей [30]. Такие же данные получены при изучении динамики увеличения длины тела жителей Косово в возрасте 6–51 года, у которых отмечена стабилизация продольных параметров тела начиная с 18 лет [31]. В исследованиях, проведенных среди юношей-аборигенов Севера (Магаданская область), годовые приросты длины тела продолжают до 21 года, при этом в группе юношей-европеоидов увеличение длины тела завершается к 17 годам [27].

На секрецию СТГ у здоровых детей (особенно после достижения 12–15-летнего возраста) влияет множество экзогенных причин, наиболее значимыми из которых являются условия местности. Так, у детей 7–13 лет, проживающих в условиях высокогорья, отмечен более высокий уровень СТГ и тестостерона [32]. У юношей, проживающих в условиях высокогорья и среднегорья Кыргызстана, первый пик роста длины тела приходится на 12–14 лет, второй – на 16–17 лет [33], что свидетельствует о продолжающихся процессах роста. Эти данные совпадают с результатами, полученными при сравнительном анализе продольных размеров тела детей креолов и майя. У детей майя, проживающих в высокогорье, значимые прибавки длины тела наблюдаются в постпубертатном периоде онтогенеза, что и формирует различия в типах телосложения с креольскими детьми [34]. По всей видимости, климатические условия высокогорья являются сдерживающим фактором для энерготрат на увеличение продольных размеров тела в сенситивном периоде

онтогенеза, поэтому в постпубертатном периоде процессы роста продолжают вплоть до этапа первой зрелости [35].

Изменение режима сна и бодрствования современных юношей и девушек также может быть одной из косвенных причин изменения возраста завершения ростовых процессов. Согласно данным [36, 37], средняя продолжительность сна студентов составляет 6,5 часа в сутки, что ниже рекомендуемой физиологической нормы (7–8 часов), однако достаточно для секреции биохимических веществ, участвующих в регуляции процессов физиологического роста. Хронический дефицит ночного сна подавляет естественную потребность в движении во время бодрствования, уменьшая стимулирующий эффект физических нагрузок на секрецию СТГ. Следовательно, одной из причин более раннего завершения роста у современного поколения может быть снижение уровня двигательной активности. В работах доказано, что секреция гормона роста (за счет активации соматотропной функции гипофиза) усиливается под влиянием физической нагрузки и в период восстановления после нее [38]. Дефицит двигательной активности и целенаправленных занятий физической культурой и спортом является общей проблемой современного общества.

Юношеский возраст по уровню основного обмена (скорость протекания анаболических и катаболических реакций) занимает промежуточное положение между подростковым и зрелым периодами. На него приходится период социальной адаптации к новой послешкольной среде и бытовым условиям, поэтому интенсивность энерготрат 18-летних юношей, в том числе студентов-первокурсников, обусловлена не только продолжающимися процессами роста, но и активностью психических процессов, от которых зависит эффективность социализации [39]. Обратная зависимость между секрецией факторов роста и глюкокортикоидов, выявленная в экспериментах на животных [12], не изучена на человеке ювенильного возраста в условиях социального стресса.

Интенсивность общего обмена в юношеском возрасте определяет суточную потребность в энергии, которая будет значительно выше, чем энергопотребление зрелого организма при прочих равных условиях: вид деятельности, тип телосложения, пол, климатические условия и др. Экспериментальные данные показывают, что потребление полноценных белков, эссенциальных веществ, достаточное восполнение энерготрат, т.е. здоровое питание, являются обязательным условием для секреции факторов роста и возможности реализации запрограммированного наследственного признака – длины тела, которая

является весьма чувствительным маркером, отражающим качество жизни [40, 41].

Таким образом, наряду с генетическим фактором, климатогеографические условия, качество питания, режим сна и бодрствования, образ жизни являются детерминантами, определяющими вариабельность сроков завершения ростовых процессов в юношеском возрасте.

Список литературы / References

1. Физиология развития ребенка. Руководство по возрастной физиологии. Ред. М.М. Безруких, Д.А. Фарбер. М.: Изд-во Моск. психолого-социологического ин-та, 2010. 768 с.

Physiology of child development. Guide to age-related physiology. Eds. M.M. Bezrukikh, D.A. Farber. Moscow, 2010. 768 p. [In Russian].

2. Туркина З.В., Измалкова Г.Г. К вопросу о возрастных особенностях роста некоторых трубчатых костей. *Научная конференция, посвященная 115-летию со дня рождения проф. М.Г. Привеса*: сб. тр. конф., Санкт-Петербург, 7 ноября 2019 г. Воронеж: Научная книга, 2019; 213–216.

Turkina Z.V., Izmalkova G.G. To the question of the age features of the growth of some tubular bones. *Scientific conference dedicated to the 115th anniversary of the birth of prof. M.G. Prives*: proc. conf., St. Petersburg, 07 November 2019. Voronezh: Nauchnaya kniga, 2019. 213–216. [In Russian].

3. Федотова Т.К., Горбачева А.К. Секулярная динамика показателей длины и массы тела детей России от рождения до 17 лет. *Археология, этнография и антропология Евразии*. 2019; 47 (3): 145–157. doi: 10.17746/1563-0102.2019.47.3.145–157

Fedotova T.K., Gorbacheva A.K. Secular dynamics of height and weight of russian children aged 0 to 17 years. *Arkheologiya, etnografiya i antropologiya Evrazii = Archaeology, Ethnology and Anthropology of Eurasia*. 2019; 47 (3): 145–157. doi: 10.17746/1563-0102.2019.47.3.145–157

4. Михайлова С.В. Физиологические особенности физического развития юношей и девушек на возрастном этапе 17–22 года. *Физ. воспитание и спорт. тренировка*. 2018; 26 (4): 68–77.

Mikhailova S.V. Physiological peculiarities of physical development young and girls at the age of 17–22. *Fizicheskoe vospitanie i sportivnaya trenirovka = Physical Education and Sports Training*. 2018; 26 (4): 68–77. [In Russian].

5. Сас Е.И. Применение L-орнитина-L-аспартата у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Мед. алфавит*. 2018; 1 (7): 17–21.

Sas E.I. Use of L-ornithine-L-aspartate in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2018; 1 (7): 17–21. [In Russian].

6. Адамовская О.Н., Ермакова И.В., Сельверова Н.Б. Особенности нейровегетативного, гормонального и психоэмоционального статуса подростков на начальных этапах полового созревания. *Нов. исслед.* 2015; 44 (3): 27–42.

Adamovskaya O.N., Ermakova I.V., Sel'verova N.B. Vegetative, hormonal and psychoemotional status of teenagers at the initial stages of puberty. *Novye issledovaniya = New Research*. 2015; 44 (3): 27–42. [In Russian].

7. Яковлева Э.Б., Демишева С.Г. Особенности гормонального фона у девочек-подростков с нарушением менструальной функции на фоне ростового «скачка». *Вестн. неотлож. восстанов. мед.* 2017; 2 (2-3): 339–343.

Yakovleva E.B., Demicheva S.G. Features of the hormonal background of adolescent girls with menstrual function on the background of growth, the «jump». *Vestnik неотложной и восстановительной медицины = Bulletin of Emergency and Restorative Medicine*. 2017; 2 (2-3): 339–343. [In Russian].

8. Хисамутдинова А.Р., Карелина Р.К. Остеогенез костей предплечья и кисти как надежный критерий определения биологического возраста. *Рос. биомед. исслед.* 2017; 2 (4): 42–47.

Hisamutdinova A.R., Karelina R.K. Osteogenesis of forearm and hand – a valid criterion for determining biological age. *Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya = Russian Biomedical Research*. 2017; 2 (4): 42–47. [In Russian].

9. Титова Е.П., Севостьянова Е.Б., Савченко Е.Л., Махалин А.В. Морфогормональные взаимоотношения как фактор, влияющий на дифференциацию темпов развития. *Спорт – дорога к миру между народами*: сб. тр. конф., Москва, 17–19 октября 2017 г. М.: РГУФКСМиТ, 2017. 256–261.

Titova E.P., Sevostianova E.B., Savchenko E.L., Makhalin A.V. Morphological and hormonal relationships as a factor influencing the differentiation of the pace of development. *Sport – the road to peace between Nations*: proc. conf., Moscow, 17–19 October 2017. Moscow: RGUFKSMiT, 2017. 256–261. [In Russian].

10. Стрыгин К.Н. Нарушения сна при остром и хроническом стрессе: протективная роль снотворных препаратов. *Эффектив. фармакотерапия*. 2014; (22): 16–21.

Strygin K.N. Sleep disorders upon acute and chronic stress: a protective role of hypnotics. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2014; (22): 16–21. [In Russian].

11. Morselli L.L., Nedeltcheva A., Leproult R., Spiegel K., Martino E., Legros J.-J., Weiss E.R., Mockel J., Cauter E.V., Copinschi G. Impact of GH replacement therapy on sleep in adult patients with GH deficiency of pituitary origin. *Eur. J. Endocrinol.* 2013; 168 (5): 763–770. doi: 10.1530/EJE-12-1037

12. Wasinski F., Frazão R., Donato Jr.J. Effects of growth hormone in the central nervous system.

- Arch. Endocrinol. Metab.* 2020; 63 (6): 549–556. doi: 10.20945/2359-3997000000184
13. Cho Y., Ryu S.-H., Lee B.R., Kim K., Lee E., Choi J. Effects of artificial light at night on human health: A literature review of observational and experimental studies applied to exposure assessment. *Chronobiol. Int.* 2015; 32 (9): 1294–1310. doi: 10.3109/07420528.2015.1073158
14. Touitou Y., Reinberg A., Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci.* 2017; (173): 94–106. doi: 10.1016/j.lfs.2017.02.008
15. Шилова О.Ю. Современные тенденции физического развития в юношеском развитии онтогенеза (обзор). *Экол. человека.* 2011; 4: 29–36.
- Shilova O. Yu. Contemporary tendencies of physical development in the youthful period of ontogenesis (review). *Ekologiya cheloveka = Human Ecology.* 2011; 4: 29–36. [In Russian].
16. Година Е.З. Новые направления секулярного тренда в России. *Всероссийская научно-практическая конференция по вопросам спортивной науки в детско-юношеском спорте и спорте высших достижений: сб. тр. конф., Москва, 30 ноября – 2 декабря 2016 г. М.: ЦСТиСК Москомспорта, 2016. 721–726.*
- Godina E.Z. New directions of the secularity trend in Russia. *All-Russian scientific and practical conference on sports science in children and youth sports and sports of the highest achievements: proc. conf., Moscow, 30 November – 2 December 2016. Moscow: Moskomspport, 2016. 721–726.*
17. Богомолова Е.С., Киселева А.С., Ковальчук С.Н. Методические подходы к оценке физического развития детей и подростков для установления вектора секулярного тренда на современном этапе. *Медицина.* 2018; (4): 69–90. doi: 10.29234/2308-9113-2018-6-4-69-90
- Bogomolova E.S., Kiseleva A.S., Kovalchuk S.N. Methodical approaches for the estimation of children physical development for determination of modern secular trend. *Medsina = Medicine.* 2018; (4): 69–90. [In Russian]. doi: 10.29234/2308-9113-2018-6-4-69-90
18. Хафизова А.А., Негашева М.А. Секулярные изменения дефинитивной длины тела мужчин и женщин разных регионов России (конец XIX – начало XXI в.). *Вестн. МГУ. Сер.23: Антропология.* 2020; (2): 55–73. doi: 10.32521/2074-8132.2020.2.055-073
- Khafizova A.A., Negasheva M.A. Secular changes in adult human height of men and women in different regions of Russia since the end of the 19th to the beginning of the 21st century. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya XXIII: Antropologiya = The Moscow University Bulletin. Series XXIII: Anthropology.* 2020; (2): 55–73. [In Russian]. doi: 10.32521/2074-8132.2020.2.055-073
19. Сафоненкова Е.В. Возрастная динамика тотальных размеров тела лиц конца XX – начала XXI века различных соматических типов и вариантов биологического развития. *Вестн. Смол. гос. мед. акад.* 2019; 18 (2): 19–43.
- Safonenkova E.V. Age dynamics of total body size of persons of the end of XX – beginning of XXI century of different somatic types and variants of biological development. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii = Vestnik of the Smolensk State Medical Academy.* 2019; 18 (2): 19–43. [In Russian].
20. Boeyer E.M., Sherwood J.R., Deroche B.C., Duren L.D. Early maturity as the new normal: a century-long study of bone age. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2018; 476 (11): 2112–2122. doi: 10.1097/CORR.0000000000000446
21. Щуров В.А. Пограничные вопросы регуляции продольного роста тела человека (обзор исследований). *Международ. журн. прикл. и фундам. исслед.* 2015; 6 (1): 68–72.
- Shchurov V.A. Border issues of the regulation of the longitudinal growth of the human body (review of studies). *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research.* 2015; 6 (1): 68–72. [In Russian].
22. Becker B. Social disparities in children's vocabulary in early childhood. Does preschool education help to close the gap? *Br. J. Sociol.* 2011; 62 (1): 69–88. doi: 10.1111/j.1468-4446.2010.01345.x
23. Исмаилова С.С. Физиология ребенка: теоретические аспекты и информационно-1 aspects of information and hypothesis of acceleration. *Biomeditsina = Biomedicine.* 2010; (2): 29–31. [In Russian].
- Ismailova S.S. Physiology of the child: theoretical aspects of information and hypothesis of acceleration. *Biomeditsina = Biomedicine.* 2010; (2): 29–31. [In Russian].
24. Aleandri V., Spina V., Morin A. The pineal gland and reproduction. *Hum. Reprod. Update.* 1996; 3 (2): 225–235. doi: 10.1093/humupd/2.3.225
25. Bellis M.A., Downing J., Ashton J.R. Adults at 12? Trends in puberty and their public health consequences. *J. Epidemiol. Community Health.* 2006; 60 (11): 910–911. doi: 10.1136/jech.2006.049379
26. Мельник В.А. Секулярный тренд соматометрических показателей городских школьников за период с 1925 по 2010–2012 гг. *Здоровье населения и среда обитания.* 2018; (6): 21–26. doi: 10.35627/2219-5238/2018-303-6-21-26
- Melnik V. The secular trend of the somatometric parameters of city school children from 1925 to 2010–2012. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Life Environment.* 2018; (6): 21–26. [In Russian]. doi: 10.35627/2219-5238/2018-303-6-21-26

27. Аверьянова И.В. Особенности возрастной динамики основных соматометрических характеристик физического развития молодых жителей из числа аборигенного населения Северо-Востока России. *Экол. человека*. 2020; (7): 21–26. doi: 10.33396/1728-0869-2020-7-21-26
- Averyanova I.V. Age-related antropometric characteristics of young aboriginal residents in the North-east of Russia. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2020; (7): 21–26. [In Russian]. doi: 10.33396/1728-0869-2020-7-21-26
28. McCormack S.E., Chesi A., Mitchell J.A., Roy S.M., Cousminer D.L., Kalkwarf H., Lappe J.M., Gilsanz V., Oberfield S.E., Shepherd J.A., Mahboubi S., Winer K.K., Kelly A., Grant S.F., Zemel B.S. Relative skeletal maturation and population ancestry in nonobese children and adolescents. *J. Bone Miner. Res.* 2017; 32 (1): 115–124. doi: 10.1002/jbmr.2914
29. Grgic O., Shevroja E., Dharmo B., Uitterlinden A.G., Wolvius E.B., Rivadeneira F., Medina-Gomez C. Skeletal maturation in relation to ethnic background in children of school age: The Generation R Study. *Bone*. 2020; 132 (115180). doi: 10.1016/j.bone.2019.115180
30. Алексина Л.А. Возрастные особенности и динамика окостенения проксимальных отделов плечевых костей. *Журн. анатомии и гистопатологии*. 2015; 4 (1): 38–44.
- Aleksina L.A. Age-related features and ossification dynamics of proximal parts of humerus. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology*. 2015; 4 (1): 38–44. [In Russian].
31. Rexhepi A., Brestovci B., Krasniqi A. Physical characteristics at different ages. *Int. J. Morphol.* 2011; 29 (1): 105–111. doi: 10.4067/S0717-95022011000100018
32. Жумабаева Н.Т. Показатели гормонов роста и тестостерона у детей, постоянно проживающих в условиях высокогорья. *Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана*. 2016; (1): 72–74.
- Zhumabaeva N.T. Indicators of growth hormone and testosterone of children, permanently residing in high-mountain conditions. *Nauka, novye tekhnologii i innovatsii Kyrgyzstana = Science, New Technologies and Innovations in Kyrgyzstan*. 2016; (1): 72–74. [In Russian].
33. Саттаров А.Э., Сакибаев К.Ш., Джолдошева Г.Т., Джаналиев Б.Р., Козуев К.Б., Нуруев М.К. Соматотипологические особенности физического развития подростков и юношей различных биогеохимических зон Кыргызстана. *Медицина Кыргызстана*. 2019; (1): 21–25.
- Sattarov A.E., Sakibaev K.Sh., Dzholdosheva G.T., Dzhanaliev B.R., Kozuev K.B., Nuruev M.K. Somatotypological features of physical development of adolescents and young men of different biogeochemical zones of Kyrgyzstan. *Meditsina Kyrgyzstana = Medicine of Kyrgyzstan*. 2019; (1): 21–25. [In Russian].
34. Siniarska A., Nieczuja-Dwojaka J., Koziel S., Wolański N. Body proportions of 6–18-year-old children in Merida, Mexico. *Anthropol. Rev.* 2019; 82 (3): 273–285. doi: 10.2478/anre-2019-0020
35. Чанчаева Е.А., Сухова М.Г., Айзман Р.И. Фенотипические признаки чуйских казахов и южных алтайцев. *Экол. человека*. 2020; (2): 45–50. doi: 10.33396/1728-0869-2020-2-45-50
- Chanachaeva E.A., Sukhova M.G., Aizman R.I. Phenotypic characteristics of the Chuya kazakhs and Southern altaians. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2020; (2): 45–50. [In Russian]. doi: 10.33396/1728-0869-2020-2-45-50
36. Чуева Т.В., Жукова М.А., Лазарева А.В. Влияние продолжительности сна на здоровье студентов медицинского вуза. *Интегратив. тенденции в медицине и образовании*. 2019; (2): 96–99.
- Chueva T.V., Zhukova M.A., Lazareva A.V. The effect of sleep duration on the health of medical students. *Integrativnye tendentsii v meditsine i obrazovanii = Integrative Trends in Medicine and Education*. 2019; (2): 96–99. [In Russian].
37. Пивень Е.А., Бреусов Д.А. Характеристика гигиены сна студентов, проживающих в общежитиях. *Вестн. РУДН. Сер. Мед.* 2017; (1): 127–136. doi: 10.22363/2313-0245-2017-21-1-127-136
- Piven E.A., Breusov D.A. The characteristics of acomodated in dormitories students sleep hygiene. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina = RUDN Journal of Medicine*. 2017; (1): 127–136. [In Russian]. doi: 10.22363/2313-0245-2017-21-1-127-136
38. Шаханова А.В., Челышкова Т.В. Особенности развития соматотропной функции гипофиза и коры надпочечников (по кортизолу) у мальчиков в возрасте 8–17 лет. *Вестн. Адыг. гос. ун-та. Сер. Естеств.-мат. и техн. науки*. 2017; (2): 49–58.
- Shakhanova A.V., Chelyshkova T.V. Features of the development of somatotrophic function of the pituitary gland and the adrenal cortex (cortisol) in boys aged 8–17 years. *Vestnik Adygeyskogo gosudarstvennogo universiteta, seriya «Yestestvenno-matematicheskkiye i tekhnicheskkiye nauki»*. 2017; (2): 49–58. [In Russian].
39. Ростовцева М.В., Шайдунова О.В., Гончаревич Н.А., Ковалевич И.А., Кудашов В.И. Уровень развития адаптационного потенциала студентов. *Вестн. НГПУ*. 2018; 8 (2): 43–61. doi: 10.15293/2226-3365.1802.03
- Rostovtseva M.V., Shaydurova O.V., Goncharevich N.A., Kovalevich I.A., Kudashov V.I. Level of adaptation capacity among undergraduate students. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta = The Novosibirsk State Pedagogical University Bulletin*. 2018; 8 (2): 43–61. [In Russian]. doi: 10.15293/2226-3365.1802.03
40. Danubio M.E., Sanna E. Secular changes in human biological variables in Western Countries: an up

dated review and synthesis. *J. Anthropol. Sci.* 2008; 86: 91–112.

41. Година Е.З. Меняется ли внешний облик человека? *Природа*. 2015; (5): 20-27.

Godina E.Z. Is appearance of man changing? *Priroda = The Journal Priroda*. 2015; (5): 20–27. [In Russian].

Сведения об авторах:

Екатерина Васильевна Кругликова, ORCID: 0000-0002-6355-5850, e-mail: ekaterinavasiljevna@yandex.ru

Елена Анатольевна Чанчаева, д.б.н., профессор, ORCID: 0000-0001-5281-1145, e-mail: chan.73@mail.ru

Роман Иделевич Айзман, д.б.н., профессор, ORCID: 0000-0002-7776-4768

Information about the authors:

Ekaterina V. Kruglikova, ORCID: 0000-0002-6355-5850, ekaterinavasiljevna@yandex.ru

Elena A. Chanchaeva, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5281-1145, e-mail: chan.73@mail.ru

Roman I. Aizman, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7776-4768

Поступила в редакцию 25.11.2020

Принята к публикации 19.02.2021

Received 25.11.2020

Accepted 19.02.2021

Изменения вызванной синхронизации/десинхронизации электрической активности коры мозга у кардиохирургических пациентов с послеоперационной когнитивной дисфункцией

И.В. Тарасова¹, Н.В. Вольф², Д.С. Куприянова¹, О.А. Трубникова¹, О.Л. Барбараш¹

¹ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6

² НИИ физиологии и фундаментальной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4

Резюме

Цель исследования – анализ вызванной синхронизации/десинхронизации электрической активности коры мозга при выполнении задачи на селекцию стимулов у пациентов, перенесших коронарное шунтирование (КШ) в условиях искусственного кровообращения с наличием и отсутствием послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД). **Материал и методы.** В исследовании участвовали 32 мужчины, средний возраст 57,2±6,1 года. Все пациенты проходили нейропсихологическое тестирование и электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование за 3–5 дней до КШ и на 7–10-е сутки после вмешательства. Наличие ПОКД определяли согласно критерию: снижение когнитивного показателя на 20 % по сравнению с предоперационным уровнем в 20 % тестов из использованной тестовой батареи. Регистрация ЭЭГ проводилась монополярно в 62 стандартных отведениях системы 10–20 с помощью энцефалографа NEUVO (Compumedics, США). **Результаты.** Обнаружено, что на 7–10-е сутки после КШ у пациентов с ПОКД наблюдается менее выраженная десинхронизация тета-активности в левых лобно-центральных регионах коры в интервале 200–400 мс по сравнению с пациентами без когнитивного снижения. При этом в левых парietальных отделах мозга уменьшение вызванной тета-активности на этом этапе было отмечено только до операции, а на 7–10-е сутки после операции даже у пациентов без ПОКД выраженность десинхронизации тета-ритма снижалась. Также пациенты с ПОКД имели меньшую степень десинхронизации тета-ритма как фронтальных, так и парietальных отделов правого полушария в интервале 600–800 мс по сравнению с пациентами без когнитивного снижения. **Заключение.** Снижение когнитивных функций у пациентов после КШ в условиях искусственного кровообращения, определяемое по данным нейропсихологического тестирования, сопровождается патологическими изменениями связанной с выполнением когнитивной задачи тета-активности коры. Анализ вызванной синхронизации/десинхронизации ЭЭГ может быть использован в качестве как предикторов послеоперационных когнитивных расстройств, так и объективных маркеров ПОКД.

Ключевые слова: вызванная десинхронизация/синхронизация, тета-активность, послеоперационная когнитивная дисфункция, коронарное шунтирование, искусственное кровообращение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена частично при поддержке РФФИ и Кемеровской области, грант № 20-415-420005 р. а.

Автор для переписки: Тарасова И.В., e-mail: iriz78@mail.ru

Для цитирования: Тарасова И.В., Вольф Н.В., Куприянова Д.С., Трубникова О.А., Барбараш О.Л. Изменения вызванной синхронизации/десинхронизации электрической активности коры мозга у кардиохирургических пациентов с послеоперационной когнитивной дисфункцией. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (2): 12–20. doi: 10.18699/SSMJ20210202

Changes in event-related synchronization/desynchronization of brain electric activity in cardiosurgical patients with postoperative cognitive dysfunction

I.V. Tarasova¹, N.V. Volf², D.S. Kupriyanova¹, O.A. Trubnikova¹, O.L. Barbarash¹

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
650002, Kemerovo, Sosnovy blvd., 6

² Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 4

Abstract

Aim of the study was to analyze the event-related synchronization/desynchronization of brain electrical activity during visual selection task in patients underwent on-pump coronary artery bypass grafting (CABG) with and without postoperative cognitive dysfunction (POCD). **Material and methods.** The study included 32 men who underwent on-pump CABG, mean age 57.2 ± 6.08 years. All patients carried out extended neuropsychological testing, a multi-channel computer electroencephalography (EEG) 3–5 days before CABG and on the 7–10th day after the surgery. The POCD was determined according to the criterion: 20 % decrease in the cognitive indicator compared to that at baseline on 20 % of the tests included in the neuropsychological battery. Monopolar EEGs were recorded in 62 sites of 10–20 system with NEUVO encephalograph (Compumedics, USA) during cognitive task performing in patients with and without POCD. Statistical processing was performed using the STATISTICA 10.0. **Results.** It was found that the POCD patients had less pronounced theta desynchronization in the left frontal-central regions during the stage of 200–400 ms at the 7–10 days after CABG in comparison to patients without cognitive decline. Moreover, in the left parietal leads POCD patients had decreased theta desynchronization during the stage of 200–400 ms even before the surgery. At the 7–10 days after CABG, only the patients without POCD had a decrease of event-related theta activity in the left parietal leads compared with baseline. During the stage of 600–800 ms, the POCD patients had a lower degree of theta-desynchronization of both frontal-central and parietal regions of right hemisphere compared to patients without cognitive decline. **Conclusion.** The cognitive decline in patients after CABG determined according to neuropsychological testing is accompanied by pathological changes in the event-related theta activity. An analysis of event-related synchronization/desynchronization can be used both as predictor of postoperative cognitive impairment and as objective marker of POCD.

Key words: event-related desynchronization/synchronization, theta activity, postoperative cognitive dysfunction, on-pump coronary artery bypass grafting.

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

Acknowledgments. This work was partially supported by the Russian Foundation for Basic Research and the Kemerovo Region, Grant No. 20-415-420005 r_a.

Correspondence author: Tarasova I.V., e-mail: iriz78@mail.ru

Citation: Tarasova I.V., Volf N.V., Kupriyanova D.S., Trubnikova O.A., Barbarash O.L. Changes in event-related synchronization/desynchronization of brain electric activity in cardiosurgical patients with postoperative cognitive dysfunction. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (2): 12–20. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210202

Введение

Риск неврологических осложнений после кардиохирургических операций, проводимых в условиях искусственного кровообращения (ИК), остается в настоящее время значительным, это связано с растущей сложностью хирургических процедур и увеличением возраста оперируемых пациентов [1, 2]. Внедренные хирургические инновации и перфузионные методы интраоперационной защиты головного мозга позволили снизить частоту грубых нарушений мозгового кровообращения до 1–2 % [1], однако не более

мягких, диффузных изменений в мозге, потенциально способствующих в дальнейшем значительному снижению эффективности мозговых функций. Наибольшую обеспокоенность медицинского сообщества вызывают послеоперационные когнитивные расстройства – нарушения памяти, внимания и других когнитивных способностей, которые выявляются у пациентов при помощи нейропсихологического тестирования в раннем послеоперационном периоде и у части пациентов могут сохраняться в течение года и более после кардиохирургической операции [3, 4]. Это

приводит к снижению качества жизни больного и его социальной адаптации в послеоперационном периоде. Современная литература указывает, что их частота весьма высока, от 30 до 70 % [1, 3, 4]. В настоящее время расстройство такого вида принято обозначать термином «послеоперационная когнитивная дисфункция» (ПОКД) [4, 5]; среди факторов риска, связанных с послеоперационным снижением когнитивных функций, называют микроэмболию, мозговую гипоперфузию, отягощенный преморбидный фон и развитие системного воспалительного ответа [1, 3–5]. Однако в целом патогенез когнитивного снижения после операций в условиях общей анестезии и ИК все еще остается неясным.

Немаловажным для успешного предотвращения и лечения ПОКД является ее ранняя диагностика. Высокоинформативным диагностическим инструментом для получения данных о специфических изменениях когнитивных функций при ПОКД может быть анализ связанной с выполнением когнитивной задачи электрической корковой активности, позволяющий оценить временные характеристики и величину нейронного ответа, ассоциированного с переработкой поступающей во время выполнения задачи информации. Нарушение динамики корковых ответов при выполнении задач на рабочую память и внимание ранее показано у пациентов с прогрессирующими формами когнитивных расстройств и деменцией [6, 7].

Уточнение топографических характеристик мозгового повреждения, ассоциированного с ПОКД, также является объектом растущего интереса со стороны исследователей. Считается, что такой фактор, как мозговая гипоперфузия вследствие ИК, может способствовать развитию множества мелких инфарктов в так называемых «зонах водораздела» – концевых ветвях соседствующих крупных мозговых артерий [8]. Следовательно, регионы головного мозга, находящиеся в зонах водораздела, в том числе фронтальная и париетальная кора, наиболее уязвимы при проведении операций в условиях ИК. При этом ранее установлено, что у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения сниженная активация фронтальных и париетальных отделов мозга ассоциирована с нарушениями внимания и исполнительных функций [9, 10].

Показано, что задняя париетальная кора головного мозга вовлечена в широкий спектр когнитивных задач, включая зрительное внимание и зрительную кратковременную память [11], тогда как фронтальные отделы коры принимают участие в процессе принятия решений [12]. Кроме того, париетальная и фронтальная кора играет важную роль в процессах выбора релевантной

информации, а также игнорирования информации, не относящейся к задаче определения приоритетов текущих задач и оптимизации развертывания ограниченного когнитивного ресурса [13]. Моделями для изучения активации фронтальной и париетальной коры являются разнообразные задачи зрительной селекции стимулов [11, 14–16]. Установлено, что селекция значимой информации вызывает распространенную нейронную активность, которая отражается в электрофизиологических и гемодинамических показателях [6, 14, 17].

Таким образом, принимая во внимание все вышеперечисленное, целью настоящего исследования явился анализ вызванной синхронизации/десинхронизации корковой электрической активности при выполнении когнитивного задания, связанного с селекцией стимулов, у пациентов, перенесших коронарное шунтирование (КШ) в условиях ИК с наличием и отсутствием ПОКД. В связи с тем, что наши предыдущие исследования продемонстрировали диагностическое значение показателей тета-активности в электроэнцефалограмме (ЭЭГ) покоя у кардиохирургических пациентов с когнитивными расстройствами [18, 19], мы анализировали изменения связанной с выполнением когнитивной задачи активности мозга в диапазоне тета-ритма (3–7 Гц).

Материал и методы

Пациенты

В настоящем исследовании участвовали 32 человека, все праворукие мужчины, средний возраст $57,2 \pm 6,1$ года, поступившие на оперативное лечение в ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний для хирургической реваскуляризации миокарда. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкским соглашением Всемирной медицинской ассоциации 1964 г., было согласовано с этическим комитетом Института. Включение пациента в исследование происходило после подписания добровольного информированного согласия. Во избежание потенциального влияния факторов пола и возраста на результаты, из исследования исключались пациенты старше 70 лет, а также женщины. Факторами исключения также стало наличие жизнеугрожающих нарушений ритма, тяжелой сердечной недостаточности (IV функциональный класс NYHA), стенотических поражений сонных артерий $\geq 50\%$, хронической обструктивной болезни легких, злокачественных новообразований, зависимости от психоактивных веществ, нарушений мозгового кровоснабжения и/или травм головного мозга, деменции и депрессии.

Все пациенты, помимо стандартного предоперационного обследования, включающего кли-

нико-лабораторные, электрофизиологические, ультразвуковые и нейрорадиологические методы исследования, проходили расширенное нейропсихологическое тестирование и ЭЭГ-исследование в предоперационном периоде (3–5 дней до КШ) и на 7–10-е сутки после вмешательства.

Кардиохирургические операции выполняли в стандартных условиях перфузии с нормотермией и внутривенной анестезией (пропофол). Среднее время искусственного кровообращения составляло $97,9 \pm 28,0$ мин, пережатия аорты – $62,3 \pm 18,1$ мин. Инвазивный контроль гемодинамики и церебральной оксигенации проводился на протяжении всей операции, нарушения не отмечены.

Нейропсихологическое исследование

Первичная оценка состояния когнитивных функций производилась с помощью скрининговых нейропсихологических шкал – Краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) и батареи тестов для определения лобной дисфункции (БТЛД). Проявления депрессивной симптоматики оценивались с помощью опросника BDI-II [20], ситуативной и личностной тревожности – с помощью опросника Спилбергера–Ханина [21].

Программный психофизиологический комплекс «Статус ПФ» использовался для расширенной оценки когнитивного статуса [22]. Снижение когнитивных функций в раннем послеоперационном периоде или ПОКД определялось по 13 показателям, отобраным в ходе предварительного изучения и включавшим оценку психомоторных и исполнительных функций, внимания и кратковременной памяти, на наличие ПОКД указывало уменьшение 3 из 13 когнитивных показателей на 20 % по сравнению с предоперационным уровнем (критерий 20 %–20 %) [23].

ЭЭГ-исследование

Монопольная регистрация ЭЭГ (62 канала; полоса пропускания 0,1–50,0 Гц, частота дискретизации 1000 Гц) проводилась при выполнении когнитивного задания у лиц с наличием и отсутствием ПОКД. Пациентов, сидящих в комфортабельном кресле, просили нажимать правой рукой клавишу в ответ на появление изображения кролика (ответ «Да») и левой рукой – любой другой картинкой (ответ «Нет»). В качестве стимулов были использованы графические изображения реальных объектов, их размеры составляли от 3,50 до 40 по горизонтали и 40 по вертикали, длительность предъявления – 170 мс, межстимульный интервал – 2000 мс. В ходе выполнения задания в центре экрана предъявляли крест для фиксации взгляда, через 300 мс после его возникновения в этом месте появлялись в случайном порядке сти-

мулы. Стимул, требующий ответа «Да» (кролик), предъявлялся 90 раз (45,4 % от всех предъявлений). Среди стимулов, требующих ответа «Нет», были повторяющиеся (яблоко, количество предъявлений такое же, как стимула кролик) и неповторяющиеся (18 стимулов, 9,1 %) стимулы, каждый из которых предъявлялся один раз за все время проведения теста.

ЭЭГ регистрировали (в соответствии с международной системой 10–20) с помощью энцефалографа Neuvo SynAmps2 (Compumedics, США) с использованием модифицированной 64-канальной шапочки с Ag/AgCl электродами (QuikCap, США). Электрод-референт был прикреплен к кончику носа, а заземляющий электрод – в центре лба. Электродное сопротивление составляло <5 кОм. Для анализа отбирались эпохи ЭЭГ длительностью 1000 мс до предъявления стимулов и 1500 мс после предъявления стимула. Сохраненные эпохи оценивали визуально, сегменты ЭЭГ с наличием мышечной или другой артефактной активности исключали из дальнейшего анализа; также проводили автоматическую проверку для устранения окулографических артефактов. Эпохи с длительным временем реакции (более 1 с), как и с пропущенными ответами на стимулы, были отклонены. Для анализа использовали 40 безартефактных эпох. В связи с малым количеством эпох редкие неповторяющиеся стимулы были исключены из анализа. Расчет вызванной синхронизации/десинхронизации проводился в тета-диапазоне (3–7 Гц), расчет диапазона выполнен автоматически в программе «Scan 4.5» (Compumedics) на основании среднего значения ведущей частоты для данной выборки пациентов (частоты наибольшего значения спектральной мощности в альфа-диапазоне), которая составила 9,5 Гц. Полученные показатели усреднили для регионов «интереса» – фронтоцентральных (ФЦ) (FC1/2, FC3/4, FC5/6, C1/2, C3/4, C5/6) и париетальных (П) (CP1/2, CP3/4, CP5/6, P1/2, P3/4, P5/6, P7/8) областей левого и правого полушарий.

Временные отрезки (200–400 и 600–800 мс после предъявления стимулов) для описания результатов исследования выбирали на основании известных данных, согласно которым в интервале 200–400 мс после предъявления информации [24] происходит ее визуальная селекция, а временной интервал 400–800 мс связывается с процессом удержания в рабочей памяти предыдущей стимульной информации для селекции последующей [25].

Статистический анализ

ЭЭГ-данные подвергались дисперсионному анализу (ANOVA) с применением, где необхо-

димо, коррекции статистической значимости по методу Гринхауза – Гейссера. Анализ взаимодействий проводили с помощью плановых контрастов. Данные на рисунках представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения. Клинико-анамнестические показатели сравнивали с использованием t-критерия для независимых выборок.

Результаты

Частота встречаемости ПОКД в исследуемой группе составила 69 % (у 22 пациентов из 32 участвовавших в исследовании), что является высоким показателем согласно данным литературы [1–3]. В соответствии с целями исследования для

показателей вызванной синхронизации/десинхронизации тета-диапазона проведен дисперсионный анализ с выделением следующих факторов: ПОКД (пациенты с наличием и отсутствием послеоперационного когнитивного снижения) × ВРЕМЯ ОБСЛЕДОВАНИЯ (до и после КШ) × ИНТЕРВАЛ (2 интервала: 200–400, 600–800 мс после предъявления сигнала) × ОБЛАСТЬ (ФЦ и П) × ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ (правое, левое полушария) для целевого и нецелевого стимула отдельно.

При обработке целевого сигнала в ходе выполнения тестового задания для показателей тета-диапазона выявлен ряд факторов и взаимодействий, однако в соответствии с поставленной в работе целью наибольший интерес представ-

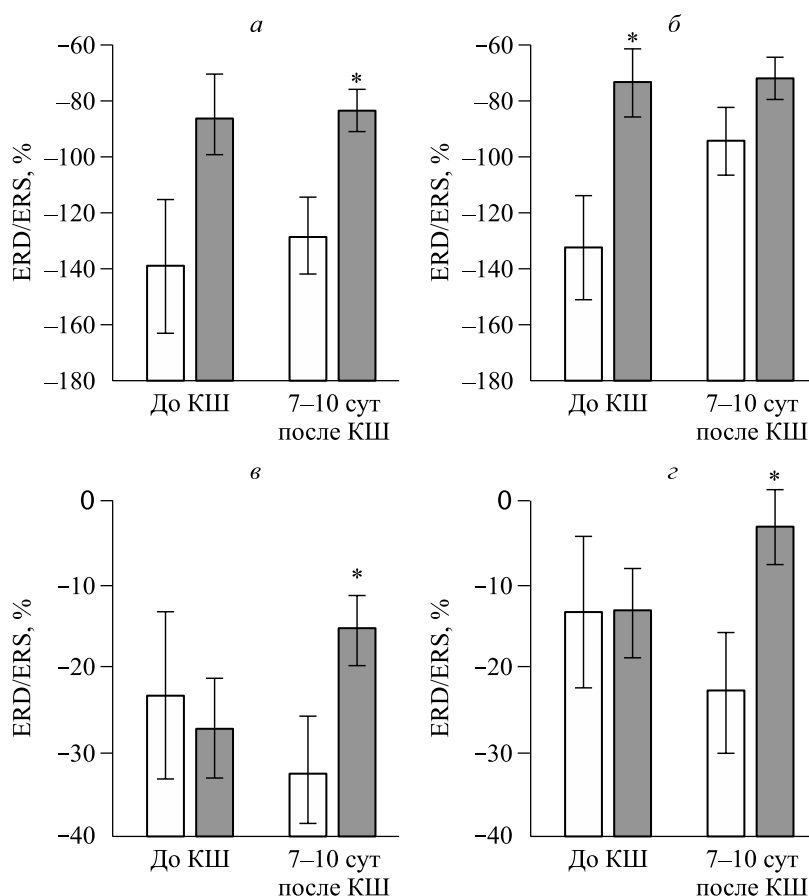


Рис. Различия в вызванной десинхронизации/синхронизации биопотенциалов тета-ритма в левом (а, б) и правом полушарии (в, г) мозга при предъявлении значимого сигнала (кролик) во временных интервалах 200–400 мс (а, б) и 600–800 мс (в, г) выполнения когнитивной задачи у пациентов, перенесших КШ, в зависимости от наличия ПОКД. а, в – лобно-центральные отделы коры, б, г – париетальные отделы коры. ERD/ERS, % – вызванная десинхронизация/синхронизация; белые столбики – пациенты без ПОКД, серые – пациенты с ПОКД; обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей пациентов без ПОКД: * – при $p < 0,05$

Fig. Differences in left (a, б) and right hemisphere (в, г) theta-rhythm desynchronization/synchronization (ERD/ERS, %) during presentation of target signals (rabbit) in the 200–400 ms (a, б) and 600–800 ms (в, г) time interval of the performance a cognitive task in CABG patients depending on the presence of POCD. а, в - frontal-central cortex regions, б, г – parietal cortex regions; white bars – patients without POCD, grey bars - patients with POCD; * $p < 0.05$ vs patients without POCD

ляло взаимодействие факторов ПОКД × ВРЕМЯ ОБСЛЕДОВАНИЯ × ИНТЕРВАЛ × ОБЛАСТЬ × ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ ($F_{(1,30)} = 6,84$; $p = 0,01$). Рассмотрение данного взаимодействия показало, что межгрупповые различия в послеоперационных изменениях вызванной тета-активности в интервале 200–400 мс наблюдались только в левом полушарии, а на этапе 600–800 мс после предъявления сигнала – в правом. В раннем послеоперационном периоде (7–10-е сутки КШ) у пациентов с ПОКД степень десинхронизации тета-активности в лобно-центральных отделах левого полушария была менее выраженной, чем у лиц без когнитивного снижения ($F_{(1,30)} = 8,20$; $p = 0,008$) (рисунок, а). Аналогичный эффект получен в левых парietальных отделах мозга, но он наблюдался в исходных, предоперационных показателях связанной с выполнением задачи тета-активности ($F_{(1,30)} = 6,78$; $p = 0,015$), а после КШ межгрупповые различия уменьшились и потеряли статистическую значимость за счет уменьшения степени десинхронизации тета-ритма у пациентов без ПОКД ($F_{(1,30)} = 4,23$; $p = 0,049$) (рисунок, б).

В интервале 600–800 мс после предъявления сигнала межгрупповые различия в степени десинхронизации тета-ритма наблюдались только в послеоперационных показателях как фронтально-центральных ($F_{(1,30)} = 4,72$; $p = 0,039$), так и парietальных ($F_{(1,30)} = 5,38$; $p = 0,028$) отделов правого полушария. Пациенты с ПОКД имели меньшую степень десинхронизации тета-ритма в процессе удержания в рабочей памяти предыдущей стимульной информации по сравнению с пациентами без когнитивного снижения (рисунок, в, г).

При обработке нецелевого повторяющегося сигнала для выбранных факторов значимым был только общий фактор ИНТЕРВАЛ ($F_{(1,30)} = 24,88$; $p \leq 0,0001$), что обусловлено уменьшением степени десинхронизации тета-ритма при переходе от этапа визуальной селекции стимула (200–400 мс) к удержанию в рабочей памяти предыдущей стимульной информации (600–800 мс после предъявления сигнала).

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что высокая частота (69 %) выявления послеоперационного когнитивного снижения у пациентов, перенесших КШ в условиях ИК, сопровождалась нарушениями в процессах обработки значимой информации (снижение степени десинхронизации) при выполнении когнитивного задания. Ранее предполагалось, что функциональное значение тета-десинхронизации при выполнении тестов в зрительной модальности состоит в участии

в обработке нерелевантных стимулов, вероятно, и торможении процесса обработки информации в рабочей памяти при ее удержании [26].

Мы обнаружили, что у пациентов с ПОКД десинхронизация тета-активности в левых лобно-центральных регионах коры в интервале 200–400 мс после предъявления стимула менее выражена, чем у пациентов без когнитивного снижения. При этом в левых парietальных отделах мозга снижение связанной с выполнением задачи тета-активности отмечено уже до операции, а на 7–10-е сутки после операции даже у пациентов без ПОКД наблюдалось уменьшение степени десинхронизации тета-ритма. Ранее установлено, что изменения корковой активности, происходящие в интервале 200–400 мс, отражают процессы сравнения стимула и принятия решения [27]. Таким образом, можно предполагать, что у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, эти процессы в большей степени выражены в левом полушарии головного мозга. Выше упоминалось, что данные регионы коры участвуют в процессах выбора релевантной информации, определения приоритетов текущих задач и оптимизации развертывания ограниченного когнитивного ресурса [13]. Предыдущие исследования продемонстрировали связь между латерализацией повреждающих факторов и развитием послеоперационного когнитивного дефицита: острое нарушение мозгового кровообращения в левом полушарии ведет к более тяжелым когнитивным и функциональным нарушениям [28], 75 % послеоперационных инсультов локализируются в левом полушарии мозга [29], скорость кровотока в левой средней мозговой артерии снижается у пациентов с послеоперационным когнитивным снижением, но не у больных с отсутствием ПОКД [30].

Вместе с тем в правом полушарии головного мозга у пациентов с ПОКД наблюдаются нарушения процесса удержания в рабочей памяти предыдущей стимульной информации на заключительном этапе сравнения стимулов (лица с ПОКД после операции КШ имели меньшую степень десинхронизации тета-ритма в правых фронтально-центральных и парietальных отделах мозга). Установлено, что количество микроэмболов в левом полушарии ассоциировано с ухудшением вербальной, а в правом полушарии – невербальной памяти [31]. Стоит принять во внимание, что выбранная в настоящем исследовании тестовая парадигма была в зрительной модальности.

Таким образом, полученные данные подтвердили, что фронтально-центральная и парietальная кора, находящаяся в зоне смежного кровоснабжения крупных мозговых артерий, является, по-

видимому, наиболее уязвимой к воздействию тех факторов, что сопровождают процесс кардиохирургического вмешательства в условиях ИК. Наблюдаемое уменьшение выраженности изменений вызванной мозговой активности у пациентов с послеоперационным когнитивным снижением (ПОКД) может быть объяснено потерей функциональной связности неокортекса [32, 33], наблюдающейся и при других когнитивных нарушениях, и обусловлено не только гибелью нейронов, но и временными нарушениями функциональных связей за счет периперационного отека мозга, приводящими к расстройствам временной координации распределенной нейронной активности [34], которая, в свою очередь, может привести к ПОКД.

Заключение

Проведенное исследование показало, что снижение когнитивных функций у пациентов после операции на сердце в условиях ИК, определяемое по данным нейропсихологического тестирования, сопровождается патологическими изменениями связанной с выполнением когнитивной задачи тета-активности коры головного мозга. Это позволяет использовать комплекс показателей ЭЭГ в качестве как предикторов послеоперационных когнитивных расстройств, так и объективных маркеров ПОКД и может найти применение для профилактики когнитивных нарушений, объективного мониторинга эффективности периперационной нейропротекции и динамической оценки когнитивного статуса пациентов после КИШ.

Список литературы / References

1. Patel N., Minhas J.S., Chung E.M. Risk factors associated with cognitive decline after cardiac surgery: a systematic review. *Cardiovasc. Psychiatry Neurol.* 2015; 2015: 370612. doi: 10.1155/2015/370612
2. Тибеккина Л.М., Смертина Е.Г., Золотов В.Д., Зайцева А.О., Крецу А.П., Столяров М.С., Каменских М.С., Старосотская М.В., Шматов Д.В. Факторы риска церебральных осложнений после кардиохирургических операций. *Вестн. хирургии.* 2017; 176 (3): 61–66. doi: 10.24884/0042-4625-2017-176-3-61-66
- Tibekina L.M., Smertina E.G., Zolotov V.D., Zaitseva A.O., Kretsu A.P., Stolyarov M.S., Kamenskiikh M.S., Starosotskaya M.V., Shmatov D.V. Risk factors of cerebral complications after cardiac surgery. *Vestnik khirurgii imeni Ivana Ivanovicha Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery.* 2017; 176 (3): 61–66. [In Russian]. doi: 10.24884/0042-4625-2017-176-3-61-66
3. Bhamidipati D., Goldhammer J.E., Sperling M.R., Torjman M.C., McCarey M.M., Whellan D.J. Cognitive outcomes after coronary artery bypass grafting. *J.*

Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2017; 31 (2): 707–718. doi: 10.1053/j.jvca.2016.09.028

4. Indja B., Seco M., Seamark R., Kaplan J., Bannon P.G., Grieve S.M., Vallely M.P. Neurocognitive and psychiatric issues post cardiac surgery. *Heart Lung Circ.* 2017; 26 (8): 779–785. doi: 10.1016/j.hlc.2016.12.010

5. Evered L., Silbert B., Knopman D.S., Scott D.A., DeKosky S.T., Rasmussen L.S., Oh E.S., Crosby G., Berger M., Eckenhoff R.G.; Nomenclature Consensus Working Group. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Br. J. Anaesth.* 2018; 121 (5): 1005–1012. doi: 10.1016/j.bja.2017.11.087

6. Fraga F.J., Mamani G.Q., Johns E., Tavares G., Falk T.H., Phillips N.A. Early diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's with event-related potentials and event-related desynchronization in N-back working memory tasks. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2018; 164: 1–13. doi: 10.1016/j.cmpb.2018.06.011

7. Erickson M.A., Smith D., Albrecht M.A., Silverstein S. Alpha-band desynchronization reflects memory-specific processes during visual change detection. *Psychophysiology.* 2019; 56 (11): 13442. doi: 10.1111/psyp.13442

8. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E., Decarli C., Greenberg S.M., Iadecola C., Launer L.J., Laurent S., Lopez O.L., Nyenhuis D., Petersen R.C., Schneider J.A., Tzourio C., Arnett D.K., Bennett D.A., Chui H.C., Higashida R.T., Lindquist R., Nilsson P.M., Roman G.C., Selkoe F.W., Seshadri S., American heart association stroke council, Council on epidemiology and prevention, council on cardiovascular nursing, Council on cardiovascular radiology and intervention, and Council on cardiovascular surgery and anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association / American stroke association. *Stroke.* 2011; 42 (9): 2672. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496

9. Gasparovic C., Prestopnik J., Thompson J., Taheri S., Huisa B., Schrader R., Adair J.C., Rosenberg G.A. 1H-MR spectroscopy metabolite levels correlate with executive function in vascular cognitive impairment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2013; 84 (7): 715–721. doi: 10.1136/jnnp-2012-303878

10. Waragai M., Moriya M., Nojo T. Decreased N-acetyl aspartate/myo-inositol ratio in the posterior cingulate cortex shown by magnetic resonance spectroscopy may be one of the risk markers of preclinical Alzheimer's disease: A 7-Year Follow-Up Study. *J. Alzheimers Dis.* 2017; 60 (4): 1411–1427. doi: 10.3233/JAD-170450

11. Sheremata S.L., Somers D.C., Shomstein S. Visual short-term memory activity in parietal lobe reflects cognitive processes beyond attentional selection.

- J. Neurosci.* 2018; 38 (6): 1511–1519. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1716-17.2017
12. Fellows L.K. The neuroscience of human decision-making through the lens of learning and memory. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2018; 37: 231–251. doi: 10.1007/7854_2016_468
13. Yu Q., Shim W.M. Occipital, parietal, and frontal cortices selectively maintain task-relevant features of multi-feature objects in visual working memory. *Neuroimage.* 2017; 157: 97–107. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.05.055
14. Verleger R., Grauhan N., Śmigajewicz K. Is P3 a strategic or a tactical component? Relationships of P3 sub-components to response times in oddball tasks with go, no-go and choice responses. *Neuroimage.* 2016; 143: 223–234. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.08.049
15. Karamacoska D., Barry R.J., Steiner G.Z. Resting state intrinsic EEG impacts on go stimulus-response processes. *Psychophysiology.* 2017; 54 (6): 894–903. doi: 10.1111/psyp.1285
16. Афтanas Л.И., Пустовойт С.М., Новожилова Н.В., Ахметова О.А., Овчинников А.А. Индивидуальный баланс оборонительной и подкрепляющей мотивационных систем мозга как вероятный нейрофизиологический эндотип депрессии в метрике когнитивных вызванных потенциалов. *Сиб. науч. мед. журн.* 2019; 39 (1): 13–20. doi:10.15372/SSMJ20190102
- Aftanas L.I., Pustovoyt S.M., Novozhilova N.V., Akhmetova O.A., Ovchinnikov A.A. Individual balance of defensive and appetitive motivational systems of the brain as a likely neurophysiological endophenotype of depression in the metric of cognitive evoked potentials. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2019; 39 (1): 13–20. [In Russian]. doi:10.15372/SSMJ20190102
17. Milner R., Rusiniak M., Lewandowska M., Wolak T., Ganc M., Piątkowska-Janko E., Bogorodzki P., Skarżyński H. Towards neural correlates of auditory stimulus processing: a simultaneous auditory evoked potentials and functional magnetic resonance study using an odd-ball paradigm. *Med. Sci. Monit.* 2014; 20: 35–46. doi: 10.12659/MSM.889712
18. Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Barbarash O.L. EEG and clinical factors associated with mild cognitive impairment in coronary artery disease patients. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2018; 46 (5-6): 275–284. doi: 10.1159/000493787
19. Тарасова И.В. Значение фоновой электроэнцефалограммы для диагностики когнитивных расстройств у кардиохирургических пациентов. *Сиб. мед. журн. (Томск).* 2019; 34 (1): 18–23. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-1-18-23
- Tarasova I.V. Significance of resting state electroencephalogram for diagnosis of cognitive disorders in cardiac surgery patients. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk) = Siberian Medical Journal (Tomsk).* 2019; 34 (1): 18–23. [In Russian]. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-1-18-23
20. Beck A.T., Steer R.A., Brown G.K. Beck depression inventory. 2nd edition manual. New York: The Psychological Corporation, 1996. 38 p.
21. Spielberger C.D., Gorsuch R.L., Lushene R.E. State-Trait Anxiety Inventory for adults: sampler set: manual, test, scoring key. Redwood City, CA: Mind Garden, 1983. 70 p.
22. Трубникова О.А., Тарасова И.В., Мамонтова А.С., Сырова И.Д., Малева О.В., Барбараш О.Л. Структура когнитивных нарушений и динамика биоэлектрической активности мозга у пациентов после прямой реваскуляризации миокарда. *Рос. кардиол. ж.* 2014; (8): 57–62. doi: 10.15829/1560-4071-2014-8-57-62
- Trubnikova O.A., Tarasova I.V., Mamontova A.S., Syrova I.D., Maleva O.V., Barbarash O.L. Structure of cognitive disorders and dynamics of bioelectric activity of the brain in patients after direct myocardial revascularization. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2014; (8): 57–62. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2014-8-57-62
23. Cross-Villasana F., Finke K., Hennig-Fast K., Kilian B., Wiegand I., Müller H.J., Möller H.J., Töllner T. The speed of visual attention and motor-response decisions in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry.* 2015; 78 (2): 107–115. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.01.016
24. Orme E., Brown L.A., Riby L.M. Retrieval and monitoring processes during visual working memory: an ERP study of the benefit of visual semantics. *Front. Psychol.* 2017; (8): 1080. doi: 10.3389/fpsyg.2017.01080
25. Приводнова Е.Ю., Вольф Н.В. Особенности временной динамики осцилляторной активности мозга при решении творческой задачи у молодых и пожилых испытуемых. *Физиол. человека.* 2016; 42 (5): 5–12. doi: 10.7868/S0131164616050131
- Privodnova E.Yu., Volf N.V. Features of temporal dynamics of oscillatory brain activity during creative problem solving in young and elderly adults. *Fiziologiya cheloveka = Human Physiology (Hum. Physiol.).* 2016; 42 (5): 469–475. [In Russian]. doi: 10.7868/S0131164616050131
26. Гнездицкий В.В., Чацкая А.В., Корепина О.С., Клочкова О.И. Оценка объема оперативной памяти по данным эндогенных вызванных потенциалов (метод P300) без психологического тестирования. *Анналы клин. и эксперим. неврол.* 2016; 10 (1): 27–34.
- Gnezditskiy V.V., Chatskaya A.V., Korepina O.S., Klochkova O.I. Assessment of the operative memory capacity based on endogenous evoked potentials (P300 method) without neuropsychological testing. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2016; 10 (1): 27–34. [In Russian].

27. Wang Y., Liu G., Hong D., Chen F., Ji X., Cao G. White matter injury in ischemic stroke. *Prog. Neurobiol.* 2016; 141: 45–60. doi: 10.1016/j.pneurobio.2016.04.005
28. Weinstein G.S. Left hemispheric strokes in coronary surgery: implications for end-hole aortic cannulas. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 71 (1): 128–132. doi: 10.1016/s0003-4975(00)02208-6
29. Messerotti Benvenuti S., Zanatta P., Valfrè C., Polesel E., Palomba D. Preliminary evidence for reduced preoperative cerebral blood flow velocity as a risk factor for cognitive decline three months after cardiac surgery: an extension study. *Perfusion.* 2012; 27 (6): 486–492. doi: 10.1177/0267659112453475
30. Zanatta P., Messerotti Benvenuti S., Valfrè C., Baldanzi F., Palomba D. The role of asymmetry and the nature of microembolization in cognitive decline after heart valve surgery: a pilot study. *Perfusion.* 2012; 27 (3): 199–206. doi: 10.1177/0267659112437776
31. Ponomareva N., Klyushnikov S., Abramychева N., Malina D., Scheglova N., Fokin V., Ivanova-Smolenskaia I., Illarioshkin S. Alpha-theta border EEG abnormalities in preclinical Huntington's disease. *J. Neurol. Sci.* 2014; 344 (1-2): 114–120. doi: 10.1016/j.jns.2014.06.035
32. van den Berg E., Geerlings M.I., Biessels G.J., Nederkoorn P.J., Kloppenborg R.P. White matter hyperintensities and cognition in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a domain-specific meta-analysis. *J. Alzheimers Dis.* 2018; 63 (2): 515–527. doi: 10.3233/JAD-170573
33. Uhlhaas P.J., Haenschel C., Nikolić D., Singer W. The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2008; 34 (5): 927–943. doi: 10.1093/schbul/sbn062

Сведения об авторах:

Ирина Валерьевна Тарасова, д.м.н., ORCID: 0000-0002-6391-0170, e-mail: iriz78@mail.ru

Нина Валерьевна Вольф, д.б.н., ORCID: 0000-0002-5779-4994

Дарья Сергеевна Куприянова, ORCID: 0000-0002-9750-5536

Ольга Александровна Трубникова, д.м.н., ORCID: 0000-0001-8260-8033

Ольга Леонидовна Барбараш, чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-4642-3610

Information about the authors:

Irina V. Tarasova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6391-0170, e-mail: iriz78@mail.ru

Nina V. Wolf, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-5779-4994

Darya S. Kupriyanova, ORCID: 0000-0002-9750-5536

Olga A. Trubnikova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8260-8033

Olga L. Barbarash, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0002-4642-3610

Поступила в редакцию 03.12.2020

После доработки 28.01.2021

Принята к публикации 16.03.2021

Received 03.12.2020

Revision received 28.01.2021

Accepted 16.03.2021

Белок Клото в крови у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и его ассоциации с кардиометаболическими факторами риска

О.В. Тимощенко, Е.М. Стахнева, Ю.И. Рагино, Ю.П. Никитин

НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Резюме

Целью исследования было изучение содержания белка Клото в крови у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и его ассоциаций с некоторыми кардиометаболическими факторами риска. **Материал и методы.** В исследование включены 37 мужчин с сахарным диабетом и 141 мужчина без диабета. Образцы крови были собраны натощак для измерения уровня белка Клото и некоторых биохимических показателей. **Результаты и их обсуждение.** Содержание белка Клото у мужчин с диабетом оказалось значительно меньше, чем у лиц без диабета (соответственно 374 [117; 500] и 515 [315; 1009] пг/мл, $p < 0,0001$). У мужчин с диабетом, у которых скорость клубочковой фильтрации составляет менее 60 мл/мин/1,73 см², концентрация белка Клото была в 4 раза меньше, чем в группе сравнения (соответственно 104 [93; 118] и 413 [147; 535] пг/мл, $p = 0,014$). При наличии диабета наблюдалась обратная корреляция между содержанием белка Клото и абдоминальным ожирением (отношением окружности талии к окружности бедер) ($-0,329$; $p = 0,047$), но при многофакторном анализе определена только тенденция к отрицательной ассоциации данных параметров ($-0,385$, $p = 0,078$). **Заключение.** Наличие у мужчин сахарного диабета сопряжено со значительным уменьшением содержания белка Клото, особенно это выражено у лиц среднего возраста, а также при снижении скорости клубочковой фильтрации. Концентрация белка Клото у таких пациентов отрицательно коррелирует с наличием абдоминального ожирения, многофакторный анализ свидетельствует лишь о тенденции такой ассоциации.

Ключевые слова: белок Клото, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Тимощенко О.В., e-mail: lentis@yandex.ru

Для цитирования: Тимощенко О.В., Стахнева Е.М., Рагино Ю.И., Никитин Ю.П. Белок Клото в крови у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и его ассоциации с кардиометаболическими факторами риска. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (2): 21–27. doi: 10.18699/SSMJ20210203

Klotho protein in men with type 2 diabetes mellitus blood and its association with cardiometabolic risk factors

O.V. Timoshchenko, E.M. Stakhneva, Yu.I. Ragino, Yu.P. Nikitin

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

Abstract

The aim of the study was to investigate Klotho protein levels in men with type 2 diabetes blood and its associations with several cardiometabolic risk factors. **Material and methods.** The study included 37 men with diabetes and 141 men without diabetes. Fasting blood samples were collected to measure Klotho protein levels and some biochemical parameters. **Results and its discussion.** The Klotho protein level in men with diabetes was significantly lower than in men without diabetes (374 [117; 500] and 515 [315; 1009] pg/dl, $p < 0.0001$). Among the examined men with diabetes with a glomerular filtration rate of less than 60 ml/min/1.73 cm², the concentration of Klotho protein was 4 times lower than in the comparison group (104 [93; 118] and 413 [147; 535] pg/dl, $p = 0.014$). In men with diabetes, the Klotho protein was inversely correlated with the ratio of waist to hip circumference (-0.329 ; $p = 0.047$). But with multivariate analysis, only a tendency towards a negative association of the Klotho protein with abdominal obesity was determined

(-0.385 , $p = 0.078$). **Conclusion.** The content of Klotho protein in men with diabetes is significantly lower, especially in middle-aged men and in those with a reduced glomerular filtration rate. In men with diabetes, the Klotho protein has a negative correlation with the presence of abdominal obesity. In a multivariate analysis among men with diabetes, the Klotho protein tends to be inversely associated with the presence of abdominal obesity.

Key words: protein Klotho, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, risk factors.

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

Correspondence author: Timoshchenko O.V., e-mail: lentis@yandex.ru

Citation: Timoshchenko O.V., Stakhneva E.M., Ragino Yu.I., Nikitin Yu.P. Klotho protein in men with type 2 diabetes mellitus blood and its association with cardiometabolic risk factors. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (2): 21–27. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210203

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД) является глобальной проблемой здравоохранения, которая связана с широким спектром сосудистых осложнений, обуславливающих высокую заболеваемость и смертность. По данным ВОЗ, в течение последних десятилетий число случаев диабета неуклонно растет. Так, глобальная распространенность СД среди лиц старше 18 лет увеличилась с 4,7 % в 1980 г. до 8,5 % в 2014 г. [1, 2].

Около 20 лет назад учеными был открыт белок Клото – гормон, выделяемый клетками головного мозга и почек, известной способностью замедлять процессы старения организма [3]. В некоторых исследованиях описано, что белок Клото можно рассматривать как важный гуморальный фактор в системном метаболизме глюкозы *in vitro* и *in vivo* [4, 5]. Хотя молекулярные механизмы данных физиологических процессов до конца не определены, в опытах на животных установлено, что ген и белок Клото экспрессируются в островках поджелудочной железы. Белок Клото ингибирует активность инсулина, в том числе влияя на рецепторы адипоцитов, и обуславливает невосприимчивость клеток к глюкозе [4, 6].

Экспериментальные и клинические исследования показали, что снижение уровня белка Клото может увеличить риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при сахарном диабете, что позволяет использовать данный показатель в качестве биомаркера сердечно-сосудистого риска. Так, Н.С. Рап с соавторами, обследовав 252 пациента с диабетом 2 типа, средний возраст 57,2 года, определили, что возрастание содержания белка Клото связано с уменьшением риска макроангиопатий в течение 7-летнего периода наблюдения [7]. А. Inci с соавторами установили, что повышение показателя способствует подавлению окислительного стресса у пациентов с диабетической нефропатией и улучшает сердечно-сосудистые исходы [8]. F.J. Amaro-Gahete с соавторами показали наличие обратной зависимости между уровнем белка Клото в крови и кардиометаболическим риском и инсулинрезистент-

ностью как у мужчин, так и у женщин среднего возраста (40–65 лет), ведущих малоподвижный образ жизни, независимо от возраста, физической подготовки и питания [9]. Некоторые исследователи предположили, что белок Клото может выступать в качестве потенциальной терапевтической мишени для лечения СД [10, 11].

Исходя из вышесказанного, исследование роли белка Клото при СД заслуживает особого внимания, в том числе для оценки терапевтической значимости этого белка. В этой связи целью настоящего исследования послужило изучение содержания белка Клото в крови у мужчин с СД 2 типа и его ассоциаций с некоторыми кардиометаболическими факторами риска.

Материал и методы

В период с 2016 по 2018 г. мы обследовали 37 мужчин, больных СД 2 типа (средний возраст $62,9 \pm 10,3$ года) и 141 мужчину контрольной группы, не страдающих диабетом (средний возраст $66,7 \pm 13,5$ года). Испытуемые были разделены на возрастные подгруппы: 50–65 лет и старше 80 лет. Пациенты были набраны в терапевтическом отделении клиники НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН) и ГБУЗ НСО Госпиталь ветеранов войн № 3. Отбор осуществлялся на основании выставленного ранее в медицинском учреждении диагноза и приема гипогликемической терапии. Пациентам назначалась комбинированная терапия, согласно современным рекомендациям и стандартам.

Критерии исключения из исследования: возраст менее 50 лет и от 66 до 79 лет; женский пол; наличие тяжелой сопутствующей патологии в острой стадии (хронические инфекционно-воспалительные заболевания, дыхательная недостаточность, печеночная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса), активных онкологических заболеваний, патологии паращитовидной и щитовидной желез; скорость клубочковой филь-

трации (СКФ) менее 30 мл/мин; прием витамина D, глюкокортикостероидов, препаратов кальция. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТГПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, добровольное информированное согласие на участие в нем подписали все пациенты.

Обследование выполнялось по единому протоколу, согласно которому собраны анамнестические и демографические данные, информация о семейном анамнезе развития ССЗ в молодом возрасте (<55 лет для мужчин и <65 лет для женщин), употреблении алкоголя и курении, медикаментозном лечении, проведен физикальный осмотр, клинично-инструментальное обследование, осуществлен забор крови утром натощак. Регулярная физическая нагрузка в анкете подразумевала умеренные нагрузки не менее 150 мин/нед. (30 мин/день, 5 дней/нед.) или интенсивные нагрузки не менее 75 мин/нед. (15 мин/день, 5 дней/нед.). Измерены антропометрические параметры, рассчитаны отношение окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) и индекс массы тела (ИМТ). Абдоминальное ожирение диагностировали при $ОТ > 94$ см и/или $ОТ/ОБ > 0,94$, ожирение – при $ИМТ \geq 30$ кг/м². Трижды измеряли систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений с регистрацией среднего значения. Определены липидные показатели (содержание в сыворотке крови общего холестерина (ОХС), ХС липопротеинов высокой (ХС ЛПВП), низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой (ХС ЛПОНП) плотности, триглицеридов (ТГ)), глюкозы и креатинина; рассчитаны коэффициент атерогенности (КА) и СКФ. Концентрация белка Клото в сыворотке крови измерена с помощью иммуноферментного метода с использованием моноклональных антител к циркулирующей форме человеческого протеина Клото согласно инструкции изготовителя.

Для оценки характера распределения признаков применяли тест Колмогорова – Смирнова. Полученные данные в статье представлены как абсолютные (*n*) и относительные (%) величины, в виде средней арифметической величины (*M*) и стандартного отклонения (*SD*) ($M \pm SD$); медианы (*Me*) и 25-го и 75-го квартилей (*Me* [*Q*₁; *Q*₃]). Для сравнения параметров использовали критерий Стьюдента (при наличии нормального распределения) и критерий Манна–Уитни (при распределении, отличном от нормального). Выполнен корреляционный анализ по Спирмену. Оценка ассоциаций признаков проведена с помощью множественного линейного регрессионного анализа. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (*p*) принимали равным 0,05.

Результаты

Анализ основных клинично-анамнестических характеристик показал (табл. 1), что пациенты ос-

новной группы и группы сравнения не имели различий по возрасту, статусу курения, употреблению алкоголя, отягощенной наследственности по ССЗ, величине систолического и диастолического АД и частоте сердечных сокращений, наличию ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и СКФ. Для мужчин с СД была менее характерна регулярная физическая нагрузка, они имели более высокие ИМТ и соотношение ОТ/ОБ, у них чаще была дислипидемия, чем у мужчин без диабета (см. табл. 1).

В группе мужчин с СД в I и II возрастную подгруппу вошли соответственно 30 (средний возраст $58,5 \pm 4,5$ года) и 7 ($82,1 \pm 2,5$ года) человек, в группе сравнения – соответственно 85 ($56,2 \pm 4,5$ года) и 56 ($82,5 \pm 2,9$ года) человек. В целом уровень белка Клото у страдающих диабетом оказался значительно ниже, чем у мужчин без диабета ($p < 0,0001$) (рисунок), так же как и в первой возрастной подгруппе ($p < 0,01$); в старшей возрастной группе различия были статистически не значимыми ($p = 0,104$). Внутри изучаемых групп значимых различий в зависимости от возраста не обнаружено (см. рисунок).

Концентрация белка Клото в сыворотке крови обследованных с СД, у которых СКФ была менее 60 мл/мин/1,73 см², оказалась в 4 раза меньше, чем у лиц с СД при СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 см² (соответственно 104 [93; 118] и 413 [147; 535] пг/л, $p = 0,014$). Других значимых изменений содержания белка Клото в зависимости от остальных изученных нами факторов риска ССЗ (курение, употребление алкоголя, абдоминальное ожирение, липидные нарушения, гипертензия и сниженная СКФ) в группе мужчин с СД не обнаружено.

В группе сравнения у лиц без регулярных физических нагрузок концентрация белка Клото была меньше, чем у мужчин, у которых они присутствовали (428 [244; 626] и 978 [587; 1502] пг/мл, $p = 0,0001$), так же как и у обследованных с ожирением (401 [122; 716] пг/мл при $ИМТ \geq 30$ кг/м² и 540 [354; 1077] пг/мл при $ИМТ < 30$ кг/м², $p = 0,021$) и нормальным КА (501 [290; 775] пг/мл при КА менее 3,5 и 676 [358; 1300] пг/мл при КА 3,5 и более, $p = 0,044$). Других значимых изменений концентрации белка Клото, зависящих от факторов риска ССЗ (курение, употребление алкоголя, абдоминальное ожирение, липидные нарушения, гипертензия и сниженная СКФ) в группе сравнения не обнаружено.

Установлена отрицательная корреляционная связь между содержанием белка Клото и ОТ/ОБ в группе мужчин с СД ($-0,329$; $p = 0,047$). У лиц без СД обнаружена положительная корреляционная связь между концентрацией белка Клото и наличием регулярной физической нагрузки ($0,429$; $p = 0,0001$), уровнем ТГ ($0,209$; $p = 0,014$) и ХС ЛПОНП ($0,211$; $p = 0,013$), а также обратная за-

висимость между уровнем белка Клото и ИМТ ≥ 30 кг/м² ($-0,195$; $p=0,020$), ОТ/ОБ ($-0,186$; $p=0,027$).

Выполнив многофакторный линейный регрессионный анализ среди всех обследованных мужчин ($n=178$) с зависимой переменной «содержание белка Клото», мы обнаружили ее прямую ассоциацию с регулярной физической

нагрузкой и обратную – с наличием СД, абдоминального ожирения и уровнем ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, вне зависимости от возраста, концентрации ОХС ≥ 5 ммоль/л и ХС ЛПВП < 1 ммоль/л. В группе мужчин с СД выявлена тенденция к отрицательной ассоциации содержания белка Клото с абдоминальным ожирением (табл. 2).

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинико-anamnestических данных пациентов с СД и группы сравнения
Table 1. Comparative characteristics of clinical and anamnetic data of patients with diabetes mellitus and the comparison group

Параметр	Группа с СД ($n=37$)	Группа без СД ($n=141$)	p	
Возраст, лет	62,9 \pm 10,3 61,0 [56,0; 64,5]	66,7 \pm 13,5 61,0 [54,0; 81,0]	0,496	
Курение, n (%)	8 (22)	30 (21)	0,576	
Употребление алкоголя, n (%)	13 (35)	54 (38)	0,439	
Семейный анамнез ранних ССЗ, n (%)	8 (22)	33 (23)	0,476	
Регулярная физическая нагрузка, n (%)	4 (11)	49 (35)	0,003	
Систолическое АД, мм рт. ст.	129,8 \pm 15,1 130,0 [120,0; 140,0]	129,3 \pm 15,6 130,0 [119,0; 140,0]	0,811	
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80,3 \pm 9,2 80,0 [75,0; 86,0]	80,6 \pm 11,3 80,0 [70,0; 90,0]	0,999	
Частота сердечных сокращений, уд/мин	66,8 \pm 5,1 66,0 [64,0; 69,5]	68,8 \pm 8,9 68,0 [64,0; 72,0]	0,455	
ОТ, см	95,3 \pm 10,8 93,0 [86,5; 103,0]	93,2 \pm 12,1 92,0 [85,0; 101,0]	0,358	
ОБ, см	94,3 \pm 9,2 92,0 [89,0; 100,0]	95,2 \pm 9,6 94,0 [88,5; 104,0]	0,634	
ОТ/ОБ	1,04 \pm 0,12 1,03 [0,96; 1,07]	0,97 \pm 0,09 0,97 [0,93; 1,05]	0,033	
ОТ > 94 см, n (%)	17 (46)	60 (43)	0,892	
ОТ/ОБ > 0,94, n (%)	33 (89)	101 (72)	0,631	
ИМТ, кг/м ²	28,7 \pm 4,2 29,1 [25,9; 31,1]	26,2 \pm 4,2 25,9 [23,3; 28,9]	0,001	
Избыточная масса тела, n (%)	20 (54)	57 (40)	0,368	
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²), n (%)	12 (32)	27 (19)	0,284	
Дислипидемия, n (%)	33 (89)	87 (62)	0,001	
Артериальная гипертония, n (%)	32 (86)	102 (72)	0,055	
СКФ, n (%)	≥ 90 мл/мин/1,73м ²	6 (16)	33 (23)	0,148
	60–89 мл/мин/1,73 см ²	20 (54)	71 (50)	0,372
	< 60 мл/мин/1,73 см ²	4 (11)	26 (18)	0,157
	45–59 мл/мин/1,73 см ²	2 (5)	24 (17)	0,745
	30–44 мл/мин/1,73 см ²	2 (5)	2 (1)	0,333
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	23 (62)	75 (53)	0,215	
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	17 (46)	56 (40)	0,308	
Стенокардия напряжения, n (%)	19 (51)	70 (49)	0,500	
Реваскуляризация коронарных артерий в анамнезе, n (%)	18 (49)	60 (43)	0,507	

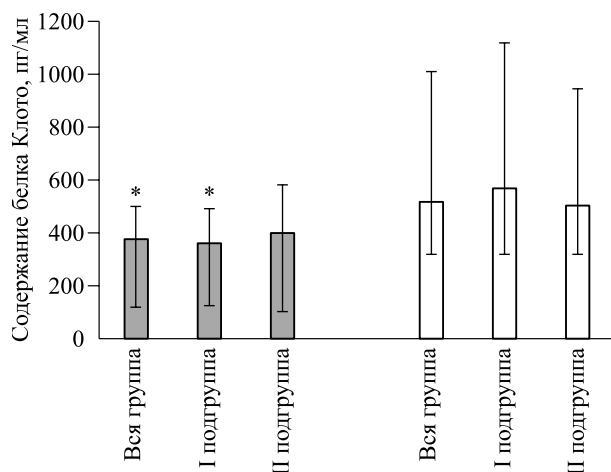


Рис. Уровень белка Клото в крови у мужчин с СД (серые столбцы) и в группе сравнения (белые столбцы) в зависимости от возраста; * – отличие от величины соответствующего показателя группы сравнения статистически значимо при $p < 0,05$

Fig. Klotho protein content in the blood in men with diabetes (grey bars) and in comparison group (white bars), depending on age; * – difference from the value of the corresponding indicator of the comparison group is statistically significant at $p < 0.05$

Таблица 2. Зависимость между содержанием белка Клото и кардиометаболическими факторами среди всех обследованных мужчин и в группе мужчин с СД

Table 2. Dependence of Klotho protein content and cardiometabolic factors among all surveyed men and in the group of men with diabetes

Показатель	Все обследованные, $n = 178$		Группа с СД, $n = 37$	
	Коэффициент Бета	p	Коэффициент Бета	p
Возраст, лет	0,003	0,972	- 0,066	0,728
Регулярная физическая нагрузка	0,375	0,0001	0,152	0,439
Сахарный диабет	-0,158	0,029	-	-
ОТ/ОБ	-0,217	0,002	- 0,385	0,078
ОХС ≥ 5 ммоль/л	0,031	0,651	- 0,157	0,435
ХС ЛВП < 1 ммоль/л	0,009	0,908	0,063	0,758
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л	-0,145	0,050	- 0,093	0,634

Обсуждение

Полученные результаты показали, что у обследованных нами мужчин с СД более высокие ИМТ и соотношение ОТ/ОБ, они реже занимаются физическими упражнениями. Это согласуется с ранее полученными сведениями, ведь ожирение – один из наиболее распространенных факторов риска при СД, а верхний тип распределения жира у мужчин является самостоятельным фактором риска по сердечно-сосудистой патологии вне зависимости от ИМТ [12].

Мы определили, что содержание белка Клото в крови у мужчин с СД в 1,4 раза меньше, чем у лиц без СД (см. рисунок). Наши результаты согласуются с данными других исследователей, которые отмечают низкий уровень белка Клото при диабете. Так, например, L. Zhang и соавторы, обследовав более восьмисот пациентов обоего пола, выявили, что у лиц без диабета он почти в 2 раза больше, чем у пациентов с СД 2 типа

($716,0 \pm 16,5$ и $398,2 \pm 36,7$ пг/мл, $p < 0,001$) [13]. Согласно данным литературы, содержание белка Клото в крови начинает снижаться на ранних стадиях хронической болезни почек, таким образом, данный показатель может служить ранним и чувствительным маркером снижения функции почек [12, 14, 15]. В нашем исследовании получены более низкие значения белка Клото у мужчин с диабетом, у которых СКФ составляет менее 60 мл/мин/ $1,73$ см², в то время как в контрольной группе в данной ситуации наблюдалась лишь тенденция к уменьшению показателя (446 [239; 758] и 609 [359; 1112] пг/мл, $p=0,068$) несмотря на отсутствие различий по СКФ исследуемых групп. Вероятно, это обусловлено другими особенностями выборки пациентов. Так, например, мужчины без СД чаще занимались регулярными физическими упражнениями, что может способствовать повышению содержания белка Клото. S.J. Tan с соавторами выявили увеличение концентрации белка Клото с 483 [423; 766] пг/мл до 602 [514;

831] пг/мл ($p < 0,01$) сразу после физической нагрузки [16].

Как среди всех обследованных мужчин, так и среди лиц с СД мы выявили обратную корреляцию содержания белка Клото и абдоминального ожирения. М. Amitani с соавторами определили, что уровень белка Клото в крови значительно ниже у лиц с ожирением, чем у обследованных с нормальной массой тела [17]. F.J. Amaro-Gahete с соавторами обнаружили положительную связь между уровнем белка Клото в крови и индексом мышечной массы, но не выявили значимой связи с индексом жировой массы у людей среднего возраста, ведущих малоподвижный образ жизни [18]. Механизм *in vivo*, с помощью которого белок Клото может влиять на ожирение, требует дальнейшего изучения. Недавние исследования показали, что PPAR- γ , главный фактор транскрипции в дифференцировке адипоцитов, может индуцировать экспрессию белка Клото [19].

Таким образом, наши результаты демонстрируют, что содержание белка Клото связано с наличием СД, ожирением и функцией почек. Необходимы дополнительные исследования, в том числе по определению молекулярных взаимодействий, чтобы определить эффекты белка Клото на эти процессы.

Заключение

Содержание белка Клото у мужчин с СД значительно снижено, особенно у мужчин среднего возраста и у лиц, у которых СКФ составляет менее 60 мл/мин/1,73 см². У мужчин с СД концентрация белка Клото имеет отрицательную корреляцию с наличием абдоминального ожирения, многофакторный анализ свидетельствует лишь о тенденции такой ассоциации.

Список литературы / References

- Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., Kaptoge S., di Angelantonio E., Ingelsson E., Lawlor D.A., Selvin E., Stampfer M., Stehouwer C.D., Lewington S., Pennells L., Thompson A., Sattar N., White I.R., Ray K.K., Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010; 375 (9733): 2215–2222. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9
- Диабет. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. [In Russian].
- Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H., Kawaguchi H., Suga T., Utsugi T., Ohyama Y., Kurabayashi M., Kaname T., Kume E., Iwasaki H., Iida A., Shiraki-Ii-

da T., Nishikawa S., Nagai R., Nabeshima Y.I. Mutation of the mouse Klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997; 390 (6655): 45–51. doi: 10.1038/36285

- Hasannejad M., Samsamshariat S.Z., Esmaili A., Jahanian-Najafabadi A. Klotho induces insulin resistance possibly through interference with GLUT4 translocation and activation of Akt, GSK3 β , and PFKf β 3 in 3T3-L1 adipocyte cells. *Res. Pharm. Sci.* 2019; 14 (4): 369–377. doi: 10.4103/1735-5362.263627

- Ohnishi M., Kato S., Akiyoshi J., Atfi A., Razzaque M.S. Dietary and genetic evidence for enhancing glucose metabolism and reducing obesity by inhibiting Klotho functions. *FASEB J.* 2011; 25: 2031–2039. doi: 10.1096/fj.10-167056

- Lin Y., Sun Z. *In vivo* pancreatic β -cell-specific expression of antiaging gene Klotho: a novel approach for preserving β -cells in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2015; 64 (4): 1444–1458. doi: 10.2337/db14-0632

- Pan H.C., Chou K.M., Lee C.C., Yang N.I., Sun C.Y. Circulating Klotho levels can predict long-term macrovascular outcomes in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2018; (276): 83–90. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.006

- Inci A., Olmaz R., Sari F., Coban M., Ellidag H.Y., Sarikaya M. Increased oxidative stress in diabetic nephropathy and its relationship with soluble Klotho levels. *Hippokratia*. 2016; 20 (3): 198–203.

- Amaro-Gahete F.J., Jurado-Fasoli L., Sanchez-Delgado G., Garcia-Lario J.V., Castillo M.J., Ruiz J.R. Relationship between plasma S-Klotho and cardiometabolic risk in sedentary adults. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12 (3): 2698–2710. doi: 10.18632/aging.102771

- Gu H., Jiang W., You N., Huang X., Li Y., Peng X., Dong R., Wang Z., Zhu Y., Wu K., Li J., Zheng L. Soluble Klotho improves hepatic glucose and lipid homeostasis in type 2 diabetes. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2020; (18): 811–823. doi: 10.1016/j.omtm.2020.08.002

- Śłomiński B., Ryba-Stanisławowska M., Skrzypkowska M., Gabig-Cimińska M., Myśliwiec M. A new potential mode of cardiorenal protection of KLOTTHO gene variability in type 1 diabetic adolescents. *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2020; 98 (7): 955–962. doi:10.1007/s00109-020-01918-7

- Янковская С.В., Новикова Е.Г., Епанчинцева Е.А., Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г. Ассоциация коморбидной соматической патологии с индексом массы тела и типами распределения жира у мужчин. *Сиб. науч. мед. ж.* 2020; 40 (4): 70–77. doi: 10.15372/SSMJ20200410

- Iankovskaia S.V., Novikova E.G., Epanchintseva E.A., Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G. Association of comorbid somatic pathology with fat distribution type and body mass index in men. *Sibirskiy*

nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal. 2020; 40 (4): 70–77. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200410

13. Zhang L., Liu T. Clinical implication of alterations in serum Klotho levels in patients with type 2 diabetes mellitus and its associated complications. *J. Diabetes Complications*. 2018; 32 (10): 922–930. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.06.002

14. Jerin A., Mosa O.F., Kališnik J.M., Žibert J., Skitek M. Serum Klotho as a marker for early diagnosis of acute kidney injury after cardiac surgery. *J. Med. Biochem*. 2020; 39 (2): 133–139. doi:10.2478/jomb-2019-0024

15. Neyra J.A., Hu M.C. Potential application of klotho in human chronic kidney disease. *Bone*. 2017; (100): 41–49. doi: 10.1016/j.bone.2017.01.017

16. Sven-Jean T., Chu M.M., Toussaint N.D., Cai M.M.X., Hewitson T.D., Holt S.G. High-intensity physical exercise increases serum α -klotho lev-

els in healthy volunteers. *J. Circ. Biomark*. 2018; (7): 1849454418794582. doi: 10.1177/1849454418794582

17. Amitani M., Asakawa A., Amitani H., Kaimoto K., Sameshima N., Koyama K., Haruta I., Tsai M., Nakahara T., Ushikai M., Cheng K., Hamada S., Inui A. Plasma Klotho levels decrease in both anorexia nervosa and obesity. *Nutrition*. 2013; 29 (9): 1106–1109. doi: 10.1016/j.nut.2013.02.005

18. Amaro-Gahete F.J., De-la-O A., Jurado-Fasoli L., Espuch-Oliver A., de Haro T., Gutiérrez Á., Ruiz J.R., Castillo M.J. Body composition and s-klotho plasma levels in middle-aged adults: a cross-sectional study. *Rejuvenation Res*. 2019; 22 (6): 478–483. doi: 10.1089/rej.2018.2092

19. Zhang H., Li Y., Fan Y., Wu J., Zhao B., Guan Y., Chien S., Wang N. Klotho is a target gene of PPAR- γ . *Kidney Int*. 2008; 74 (6): 732–739. doi: 10.1038/ki.2008.244

Сведения об авторах:

Ольга Владимировна Тимощенко, ORCID: 0000-0002-6584-2060, e-mail: lentis@yandex.ru

Елена Михайловна Стахнева, к.б.н., ORCID: 0000-0003-0484-6540, e-mail: stahneva@yandex.ru

Юлия Игоревна Рагино, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Юрий Петрович Никитин, д.м.н., профессор, академик РАН, ORCID: 0000-0002-3932-2299, e-mail: yu.p.nikitin@gmail.com

Information about the authors:

Olga V. Timoshchenko, ORCID: 0000-0002-6584-2060, e-mail: lentis@yandex.ru

Elena M. Stakhneva, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-0484-6540, e-mail: stahneva@yandex.ru

Yulia I. Ragino, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the RAS, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Yuri P. Nikitin, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0002-3932-2299, e-mail: yu.p.nikitin@gmail.com

Поступила в редакцию 17.11.2020

Принята к публикации 04.02.2021

Received 17.11.2020

Accepted 04.02.2021

Особенности и количественные характеристики взаимодействия бензо[а]пирена с фракциями липопротеинов плазмы крови человека

Л.М. Поляков, Р.А. Князев, М.В. Котова, Е.И. Соловьёва, А.В. Рябченко

*НИИ биохимии ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

Резюме

В работе рассмотрены особенности и количественные характеристики взаимодействия липопротеинов низкой (ЛПНП), очень низкой (ЛПОНП) и высокой (ЛПВП) плотности с полициклическим ароматическим углеводородом бензо[а]пиреном (Б[а]П). **Материал и методы.** Исследования выполнены с использованием препаративного ультрацентрифугирования фракций липопротеинов плазмы крови человека и флуоресцентной спектроскопии. **Результаты.** Приведены спектральные характеристики триптофановой флуоресценции фракций ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП при титровании раствором Б[а]П. Взаимодействие фракций ЛП с Б[а]П сопровождалось тушением флуоресценции триптофанилов: наибольшее снижение флуоресценции при насыщающих концентрациях Б[а]П отмечено для фракции ЛПВП – свыше 80 % от исходного уровня, слабее эффект Б[а]П был выражен для ЛПНП (65–74 %) и для ЛПОНП (50–60 %). На основании результатов кривых тушения триптофановой флуоресценции и с учетом молекулярных масс получены количественные характеристики взаимодействия фракций ЛП с Б[а]П: константы ассоциации были порядка $(1,3–2,5) \times 10^{-6}$ М, а количество мест связывания для Б[а]П на частицах ЛП составило от 19 для ЛПВП и до 43 для ЛПОНП. **Заключение.** Полученные для комплексов ЛП с Б[а]П количественные характеристики взаимодействия позволяют считать ЛП плазмы крови реальными транспортными формами для Б[а]П и других гидрофобных соединений в клетки органов и тканей организма.

Ключевые слова: бензо[а]пирен, липопротеины очень низкой плотности, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, плазма крови, флуоресцентная спектрометрия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Автор для переписки: Поляков Л.М., e-mail: plm@niibch.ru

Для цитирования: Поляков Л.М., Князев Р.А., Котова М.В., Соловьёва Е.И., Рябченко А.В. Особенности и количественные характеристики взаимодействия бензо[а]пирена с фракциями липопротеинов плазмы крови человека. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (2): 28–32. doi: 10.18699/SSMJ20210204

Features and quantitative characteristics of the interaction of benzo[a]pyrene with fractions of the human blood plasma lipoproteins

L.M. Polyakov, R.A. Knyasev, M.V. Kotova, E.I. Coloveva, A.V. Ryabchenko

*Institute of Biochemistry of Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

Abstract

The paper considers the features and quantitative characteristics of the interaction of human blood plasma low (LDL), very low (VLDL) and high density lipoproteins (HDL) with a polycyclic aromatic hydrocarbon benzo[a]pyrene (B[a]P). **Material and methods.** The studies were performed using preparative ultracentrifugation of human plasma lipoprotein fractions and fluorescence spectroscopy. **Results.** The spectral characteristics of tryptophan fluorescence of VLDL, LDL and HDL fractions during titration with B[a]P solution are presented. The interaction of LP fractions with B[a]P was accompanied by quenching of tryptophanil fluorescence: the greatest decrease in fluorescence at saturating concentra-

tions of B[a]P was noted for the HDL fraction — over 80 %; the effect of B[a]P was weaker for LDL (65–74 %) and for VLDL (50–60 %) of the initial level. Based on the results of the tryptophan fluorescence quenching curves and taking into account the molecular weights, quantitative characteristics of the interaction of the LP fractions with B[a]P were obtained: the association constants were of the order of $(1.3 - 2.5) \times 10^{-6}$ M, and the number of binding sites for B[a]P on LP particles ranged from 19 for HDL and up to 43 for VLDL. **Conclusion.** The quantitative characteristics of the interaction obtained for the complexes of LP with B[a]P allow us to consider the LP of blood plasma as real transport forms for B[a]P and other hydrophobic compounds into the cells of organs and tissues of the body.

Key words: benzo[a]pyrene, very low density lipoproteins, low density lipoproteins, high density lipoproteins, blood plasma, fluorescence spectroscopy.

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

Correspondence author: Polyakov L.M., e-mail: plm@niibch.ru

Citation: Polyakov L.M., Knyasev R.A., Kotova M.V., Soloveva E.I., Ryabchenko A.V. Features and quantitative characteristics of the interaction of benzo[a]pyrene with fractions of the human blood plasma lipoproteins. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (2): 28–32. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210204

Введение

Полициклические ароматические углеводороды являются опасными стойкими загрязнителями окружающей среды, большинство из них обладает мутагенными, канцерогенными и тератогенными свойствами [1]. К ним относится и полициклический ароматический углеводород бензо[а]пирен (Б[а]П), который образуется при неполном сгорании древесины, каменного угля, автомобильного топлива [2, 3], а также в процессе термической обработки пищи, включая жарку, копчение и т.д. [4]. Существует представление, что из плазмы крови Б[а]П и его липофильные метаболиты путем пассивной диффузии легко проникают в клетку [5, 6], где могут взаимодействовать с лиганд-активируемым транскрипционным фактором – арил-гидрокарбонным рецептором [7].

Однако следует заметить, что существует и другая точка зрения. По разным источникам, основная часть Б[а]П в плазме крови связана с ЛП [7, 8]. По нашим данным, в плазме крови крыс более 80 % радиоактивности гидрофобных соединений (бензантрацен, Б[а]П) транспортируется в составе различных фракций ЛП [9]. Все это свидетельствует о том, что в отличие от пассивной диффузии через клеточную мембрану Б[а]П может попадать в клетку посредством рецепторно-обусловленного эндоцитоза в составе комплексов с ЛП-фракциями плазмы крови [10–12]. В настоящей работе представлены особенности и количественные характеристики взаимодействия Б[а]П с фракциями ЛП плазмы крови человека.

Материал и методы

В работе использовали Б[а]П в виде порошка (Sigma-Aldrich, США). Маточный раствор Б[а]П

готовили в ацетонитриле (250 мг/л), рабочие растворы получали путем последовательных разведений в концентрации от 1000 до 100 мкг/л. Фракции ЛП из плазмы крови человека выделяли методом препаративного ультрацентрифугирования в растворах КВг в присутствии 3 мМ ЭДТА-Na₂ на центрифуге OptimaL-90К (Beckman-Coulter, Австрия) с использованием ротора 70.1Ti [13]. Получали три основные фракции липопротеинов: очень низкой (ЛПОНП, $0,94 < d < 1,006$ г/мл), низкой (ЛПНП, $1,006 < d < 1,063$ г/мл), высокой (ЛПВП, $1,063 < d < 1,21$ г/мл) плотности и фракцию инфранатанта с плотностью более 1,21 г/мл.

Расчет констант образования (ассоциации) комплексов ЛП-Б[а]П осуществляли методом тушения триптофановой флуоресценции [14]. Титрование проводили в термостатируемой кювете при температуре 20 °С с добавлением аликвот раствора (1 мМ) Б[а]П (по 2 мкл) к 2 мл фракции ЛП. При расчетах учитывали средние молекулярные массы ЛП-частиц плазмы крови человека: ЛПВП – 300×10^3 Да, ЛПНП – 3×10^6 Да, ЛПОНП – 6×10^6 Да. Содержание белка в данных фракциях принимали за 50, 20 и 10 % соответственно. Измерения проводили на спектрофлуориметре RF-5301PC (Shimadzu, Япония) при длине волны возбуждения 285 нм и эмиссии в диапазоне от 300 до 600 нм. Концентрацию белка определяли с использованием спектрофотометра Evolution 300 («Thermo Fisher Scientific», США). Спектрометрические измерения проводили с использованием оборудования ЦКП «Спектрометрические измерения» (НИИ биохимии ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск).

Результаты

Из рисунка, на котором приведены спектральные характеристики триптофановой флу-

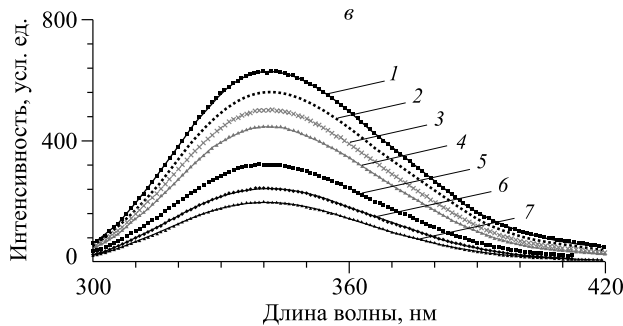
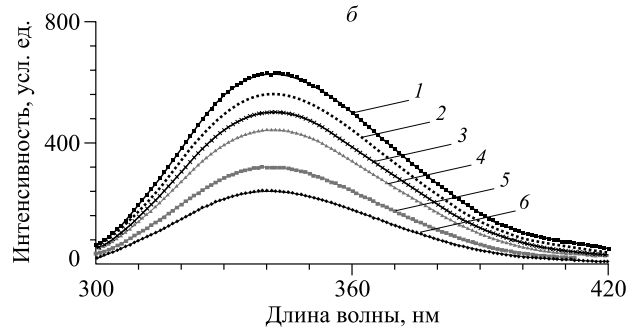
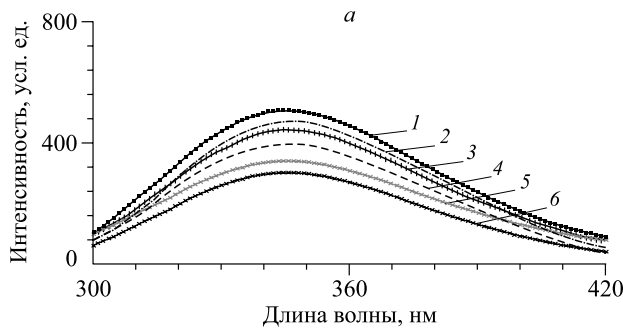


Рис. Кривые спектра триптофановой флуоресценции ЛПОНП (а), ЛПНП (б) и ЛПВП (в) при титровании раствором Б[а]П. 1 – исходная величина флуоресценции; 2–7 – величины флуоресценции после добавления аликвот Б[а]П

Fig. Curves of VLDL (a), LDL (б) and HDL (в) tryptophan fluorescence spectrum when titrated with a solution of B[a]P. 1 – initial value of fluorescence; 2–7 – values of fluorescence after adding aliquots of B[a]P

оресценции фракций ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП при титровании раствором Б[а]П, видно, что их взаимодействие с Б[а]П сопровождалось тушением флуоресценции триптофанилов. При этом форма спектров, их полуширина практически не изменялись. Наблюдался небольшой сдвиг в длинноволновую область спектра, что объясняется локальными конформационными перестройками белкового компонента ЛП после взаимодействия его с Б[а]П. Следует отметить, что наибольшее снижение флуоресценции при насыщающих концентрациях Б[а]П отмечено для фракции ЛПВП – около 80 %. Несколько слабее этот эффект был выражен для ЛПНП и ЛПОНП (на 65–74 и 50–60 % от исходного уровня).

Изучение временной зависимости тушения флуоресценции при одномоментном добавлении насыщающих количеств Б[а]П к фракциям ЛП показало, что практически полное насыщение связывающих областей ЛП-фракций лигандом наблюдалось через 30 мин инкубации. При анализе кривых тушения триптофановой флуоресценции и с учетом молекулярных масс получены количественные характеристики взаимодействия фракций ЛП с Б[а]П: величины констант ассоциации (K_{acc}) и число центров связывания (таблица). Молекулярные массы ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП принимались за 300, 3000 и 6000 кДа соответственно. Константы ассоциации были порядка $(1,3–2,5) \times 10^{-6}$ М, а количество мест связывания для Б[а]П на частицах ЛП составило от 19 (для ЛПВП) до 43 (для ЛПОНП).

Таблица. Константы ассоциации (K_{acc}) и количество мест связывания для фракций ЛП плазмы крови человека при взаимодействии с Б[а]П

Table. Association constants (K_{acc}) and the number of binding sites (n) for fractions of human plasma LP when interacting with B[a]P

Класс ЛП	K_{acc}	Число мест связывания
ЛПОНП	$(1,7 \pm 0,43) \times 10^{-6}$	43
ЛПНП	$(1,3 \pm 0,28) \times 10^{-6}$	27
ЛПВП	$(2,5 \pm 0,72) \times 10^{-6}$	19

Примечание. Приведены средние значения после серии из четырех измерений.

Обсуждение

Характер распределения многих липофильных ксенобиотиков между фракциями ЛП, а также связывание их с альбумином сыворотки крови зависят от целого ряда факторов, в том числе от жирорастворимости вводимого соединения: чем оно липофильнее, тем в большей степени связывается фракциями ЛП и в меньшей степени – альбумином [12]. При этом вклад белкового и липидного компонента во взаимодействие с гидрофобными лигандами может различаться в зависимости от класса ЛП, индивидуальных характеристик входящих в их состав белковых молекул, состава липидной фазы и, конечно, от свойств самих ли-

гандов. Константы взаимодействия Б[а]П с ЛП, близкие к обнаруженным в настоящем исследовании, установлены нами ранее для фракций ЛП сыворотки крови крыс [9]. Полученные величины K_{acc} свидетельствуют, что данные комплексы характеризуются недостаточно высоким сродством, и поэтому такое взаимодействие нельзя характеризовать как высокоспецифическое. Однако следует заметить, что на сегодняшний день имеются данные о возможности реализации биологически значимых эффектов комплексов ЛП и стероидных гормонов с K_{acc} аналогичного порядка [15]. Основываясь на этом, можно предположить, что и в данном случае связанный с ЛП Б[а]П попадает в клетки органов и тканей путем рецептор-обусловленного эндоцитоза, а невысокая специфичность образованных комплексов будет даже способствовать «освобождению» Б[а]П внутри клетки и дальнейшей реализации его патогенного эффекта.

В настоящей работе мы представили особенности и количественные характеристики взаимодействия Б[а]П с фракциями ЛП плазмы крови человека в представлении «рецептор – лиганд». В связи с вышесказанным следует обратить внимание и на обратную сторону такого взаимодействия – на непосредственное воздействие самого Б[а]П на липидный обмен, в частности, через влияние на метаболизм ЛП путем ингибирования экспрессии мРНК рецепторов ЛПНП, липолиз-стимулирующего рецептора и АТФ-связанного рецептора АВСА1 в печени [16]. Полученные в настоящей работе результаты, на наш взгляд, требуют дальнейшего продолжения исследования в данном направлении. Непосредственное участие ЛП и их белковых компонентов во внутриклеточном транспорте и метаболизме Б[а]П и других липофильных полициклических ароматических углеводородов позволяет расширить представление о механизмах регуляции ферментов микросомальной системы окисления, а также глубже понять патогенетические механизмы возникновения и развития химически индуцированных опухолей.

Список литературы / References

1. Page D., Boehm P.D., Douglas G.S., Bence A.E., Burns W.A., Mankiewicz P.J. Pyrogenic polycyclic aromatic hydrocarbons in sediments record past human activity: a case study in Prince William Sound, Alaska. *Mar. Pollut. Bul.* 1999; 38 (4): 247–260.
2. Bostrom C.E., Gerde P., Hanberg A., Jernstrom B., Johansson C., Kyrklund T., Rannug A., Törnqvist M., Victorin K., Westerholm R. Cancer risk assessment, indicators, and guidelines for polycyclic

aromatic hydrocarbons in the ambient air. *Environ. Health Perspect.* 2002; 110 (3): 451–488. doi: 10.1289/ehp.110-1241197

3. Brevik A., Lindeman B., Rusnakova V., Olsen A.K., Brunborg G., Duale N. Paternal benzo[a]pyrene exposure affects gene expression in the early developing mouse embryo. *Toxicol. Sci.* 2012; 129 (1): 157–165. doi: 10.1093/toxsci/kfs187

4. Moffat I., Chepelev N., Labib S., Bourdon-Lacombe J., Kuo B., Buick J.K., Lemieux F., Williams A., Halappanavar S., Malik A., Luijten M., Aubrecht J., Hyduke D.R., Fornace A.J. Jr, Swartz C.D., Recio L., Yauk C.L. Comparison of toxicogenomics and traditional approaches to inform mode of action and points of departure in human health risk assessment of benzo[a]pyrene in drinking water. *Crit. Rev. Toxicol.* 2015; 45 (1): 1–43. doi: 10.3109/10408444.2014.973934

5. Castelli F., Librando V., Sarpietro M.G. Calorimetric approach of the interaction and absorption of polycyclic aromatic hydrocarbons with model membranes. *Environ. Sci. Technol.* 2002; 36 (12): 2717–2723. doi: 10.1021/es010260w

6. Verma N., Pink M., Petrat F., Rettenmeier A.W., Schmitz-Spanke S. Exposure of primary porcine urothelial cells to benzo(a)pyrene: in vitro uptake, intracellular concentration, and biological response. *Arch. Toxicol.* 2012; 86 (12): 1861–1871. doi: 10.1007/s00204-012-0899-y

7. Safe S., Lee S.O., Jin U.H. Role of the arylhydrocarbon receptor in carcinogenesis and potential as a drug target. *Toxicol. Sci.* 2013; 135 (1): 1–16. doi: 10.1093/toxsci/kft128

8. Vauhkonen M., Kuusi T., Kinnunen P.K. Serum and tissue distribution of benzo[a]pyrene from intravenously injected chylomicrons in rat *in vivo*. *Cancer Lett.* 1980; 11 (2): 113–119. doi: 10.1016/0304-3835(80)90101-9

9. Polyakov L.M., Chasovskikh M.I., Panin L.E. Binding and treatment of benzo(a)pyrene by blood plasma lipoproteins: The possible role of apolipoprotein B in this process. *Bioconjug. Chem.* 1996; 7 (4): 396–400. doi: 10.1021/bc960005e

10. Поляков Л.М., Князев Р.А., Рябченко А.В., Котова М.В., Трифонова Н.В. Липопротеины крови как платформа для транспорта гидрофильных и гидрофобных соединений. *Сиб. науч. мед. ж.* 2019; 39 (4): 30–36. doi: 10.15372/SSMJ20190404

- Polyakov L.M., Knyazev R.A., Ryabchenko A.V., Kotova M.V., Trifonova N.V. Blood lipoproteins as a platform for transport of hydrophilic and hydrophobic compounds. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2019; 39 (4): 30–36. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190404

11. Brown M.S., Goldstein J.L. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by

proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell*. 1997, 89 (3): 331–340. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80213-5

12. Shu H.P., Bymun E.N. Systemic excretion of benzo(a)pyrene in the control and microsomally induced rat: the influence of plasma lipoproteins and albumin as carrier molecules. *Cancer Res*. 1983; 43 (2): 485–90.

13. Busbee D.L., Norman J.O., Ziprin R.L. Comparative uptake, vascular transport, and cellular internalization of aflatoxin-B1 and benzo(a)pyrene. *Arch. Toxicol*. 1990; 64: 285–290. doi: 10.1007/bf01972988

14. Hatch F.T., Lees R.S. Practical method for plasma lipoprotein analysis. *Adv. Lipid Res*. 1968; 6: 2–68. doi: 10.1016/B978-1-4831-9942-9.50008-5

15. Поляков Л.М., Суменкова Д.В., Князев Р.А., Панин Л.Е. Анализ взаимодействия липопротеинов

и стероидных гормонов. *Биомед. химия*. 2011; 57 (3): 308–313. doi: 10.18097/pbmc20115703308

Polyakov L.M., Sumenkova D.V., Knyazev R.A., Panin L.E. The analysis of interaction lipoproteins and steroid hormones. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry*. 2011; 57 (3): 308–313. [In Russian]. doi: 10.18097/pbmc20115703308

16. Layeghkhavidaki H., Lanhers M.-C., Akbar S., Lynn G-P., Thierry O., Grova N., Appenzeller B., Jasniewski J., Feidt C., Corbier C., Yen F.T. Inhibitory action of benzo[*a*]pyrene on hepatic lipoprotein receptors *in vitro* and on liver lipid homeostasis in mice. *PLoS One*. 2014; 9 (7): e102991. doi: 10.1371/journal.pone.0102991

Сведения об авторах:

Лев Михайлович Поляков, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5905-8969, e-mail: plm@niibch.ru

Роман Александрович Князев, к.б.н., ORCID: 0000-0003-2678-8783, e-mail: Knjazev_roman@mail.ru

Мария Владимировна Котова, ORCID: 0000-0001-6276-9630, e-mail: zerokiri@mail.ru

Елена Игоревна Соловьёва, e-mail: klena01@gmail.com

Александр Владимирович Рябченко, к.б.н., ORCID: 0000-0002-1658-4982, e-mail: borrelia@mail.ru

Information about the authors:

Lev M. Polyakov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5905-8969, e-mail: plm@niibch.ru

Roman A. Knyazev, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2678-8783, e-mail: Knjazev_roman@mail.ru

Marya V. Kotova, ORCID: 0000-0001-6276-9630, e-mail: zerokiri@mail.ru

Elena I. Soloveva, e-mail: klena01@gmail.com

Aleksandr V. Ryabchenko, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-1658-4982, e-mail: borrelia@mail.ru

Поступила в редакцию 17.10.2020

После доработки 13.10.2020

Принята к публикации 05.11.2020

Received 17.10.2020

Revision received 13.10.2020

Accepted 05.11.2020

Нейропротекторное действие нейроглобина при гипоксии/ишемии

Е.В. Узлова, С.М. Зиматкин

Гродненский государственный медицинский университет
Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80

Резюме

Нейроглобин, представитель группы глобинов, является кислородсвязывающим белком, экспрессирующимся преимущественно в нервной системе. Несмотря на большое количество проведенных исследований, роль нейроглобина до сих пор мало ясна. Предполагается, что нейроглобин способен регулировать жизнедеятельность клетки в норме и при патологии: в норме он обеспечивает кислородный гомеостаз нейронов, а при патологии – связывает свободные радикалы и монооксид азота, блокирует митохондриальные факторы апоптоза и подавляет окислительный стресс. Более четкое понимание роли нейроглобина при патологии могло бы предложить новые подходы в лечении нейродегенеративных заболеваний. Особое внимание в литературе уделяется роли белка при церебральной ишемии, которая наряду с другими цереброваскулярными заболеваниями служит причиной инвалидизации и смертности населения во всем мире. В представленной статье приводится обзор имеющихся на сегодняшний день литературных данных об изучении нейропротекторного действия нейроглобина при гипоксии/ишемии: моделях, используемых для изучения действия *in vitro* и *in vivo*, эффектах увеличения или уменьшения его экспрессии, опосредованном нейроглобином нейропротекторном действии гемина, предполагаемых путях индукции нейроглобина и представлениях о механизмах его нейропротекторного действия.

Ключевые слова: нейроглобин, глобины, ишемия, гипоксия, головной мозг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Узлова Е.В., e-mail: uzlovaliza@gmail.com

Для цитирования: Узлова Е.В., Зиматкин С.М. Нейропротекторное действие нейроглобина при гипоксии/ишемии. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (2): 33–39. doi: 10.18699/SSMJ20210205

Neuroprotective effect of neuroglobin in hypoxia/ischemia

E.V. Uzlova, S.M. Zimatkin

Grodno State Medical University
Republic of Belarus, 230009, Grodno, Gorky str., 80

Abstract

Neuroglobin is a representative of the globin group, an oxygen-binding protein which is predominantly expressed in the nervous system. Despite the large amount of conducted research, its role is still poorly understood. It's assumed that neuroglobin is able to regulate cell activity in health and disease: in health it provides oxygen homeostasis of neurons, and in pathology it binds free radicals and nitrogen monoxide, blocks mitochondrial factors of apoptosis and suppresses oxidative stress. A clearer understanding of the role of neuroglobin in pathology can offer new approaches in the treatment of neurodegenerative diseases. Special attention in the literature is paid to the role of neuroglobin in cerebral ischemia, which among other cerebrovascular diseases is the cause of disability and mortality of the population all over the world. In the present article an overview of the literature data available to date on the study of the neuroprotective effect of neuroglobin in hypoxia/ischemia is provided: models used to study function *in vitro* and *in vivo*, the effects of its increased or decreased expression, neuroglobin-mediated neuroprotective action of hemin, estimated pathways of the induction of neuroglobin and views on the mechanisms of neuroprotection.

Key words: neuroglobin, globins, ischemia, hypoxia, brain.

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

Correspondence author: Uzlova E.V., e-mail: uzlovaliza@gmail.com

Citation: Uzlova E.V., Zimatkin S.M. Neuroprotective effect of neuroglobin in hypoxia/ischemia. *Sibirskiy nauchny meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (2): 33–39 [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210205

Введение

В течение долгого времени предполагалось, что к группе глобинов человеческого организма относятся два белка – гемоглобин (Hb) и миоглобин (Mb). Позже было обнаружено несколько новых представителей. В частности, в 2000 г. выявлен белок, экспрессирующийся преимущественно в нервной системе – нейроглобин (Ngb) [1]. В отличие от основных глобинов позвоночных животных – Hb, Mb и цитоглобина (Cgb), Ngb относится к иной филогенетической ветви [2, 3]. Он появился еще до дивергенции беспозвоночных и позвоночных животных и является наиболее древним глобином, наряду с андроглобином [3].

Физиологическая роль Ngb до сих пор достоверно неизвестна [4]. На основании имеющихся сведений о структуре Ngb предполагается, что он участвует в регуляции функций нервных клеток в норме, обеспечивая кислородный гомеостаз клеток, подобно Mb [5]. Ngb задействован и в патологических процессах: сообщается о его способности подавлять окислительный стресс, связывая активные формы кислорода и азота, блокировать митохондриальные факторы апоптоза [6]. Особое внимание в литературе уделяется роли Ngb при церебральной ишемии [7] – тяжелом нейродегенеративном состоянии, приводящем к необратимым структурным нарушениям и гибели нейронов, что влечет за собой утрату функций целыми структурами центральной нервной системы, поскольку предполагается, что активация экспрессии Ngb может открыть доступ к новым подходам в лечении нейродегенеративных заболеваний [8].

Ранее нами рассмотрены литературные данные о строении, функциях и локализации Ngb в норме и при патологии [4]. Но поскольку значительное внимание уделяется исследованиям Ngb при церебральной ишемии/гипоксии, целесообразным является подробное рассмотрение имеющихся данных о Ngb именно при этом патологическом состоянии. Цель настоящего обзора – рассмотреть существующие экспериментальные результаты изучения нейроглобина в условиях церебральной ишемии/гипоксии.

Сверхэкспрессия и дефицит Ngb как инструменты для изучения его нейропротекторных свойств

Для изучения значения Ngb используются трансгенные культуры клеток и организмы с его дефицитом или сверхэкспрессией [9], при этом подавляющее количество исследований проводится именно на последних. Наиболее крупной ранней работой, в которой описывались изменения количества Ngb при гипоксии и нейропро-

текторный эффект Ngb при гипоксии/ишемии и реперфузии, является исследование, проведенное в 2001 г. Sun et al. на клеточных культурах кортикальных нейронов 16-дневных эмбрионов мышей Charles River CD1, которых лишали кислорода путем помещения в модульную инкубационную камеру. При гипоксии количество мРНК и белка Ngb увеличивалось. Также к повышению экспрессии Ngb приводило добавление к культуре клеток хлорида кобальта и дефероксамина, которые, как известно, усиливают экспрессию генов, связанных с гипоксией, в том числе индуцируемого гипоксией фактора 1-альфа (HIF-1 α).

Для определения изменения уровня экспрессии Ngb *in vivo* оценивалась иммунореактивность белка у крыс, на которых моделировалась фокальная церебральная ишемия окклюзией средней церебральной артерии в течение 90 минут с последующей реперфузией от 4 до 24 часов. Иммунореактивность Ngb в цитоплазме нейронов возрастала на всех сроках, однако степень увеличения различалась топографически: менее выражено оно было в ишемическом ядре, более выражено – в ишемической полутени, т.е. экспрессия Ngb при ишемии избирательно повышается в тех нейронах, которым «суждено» выжить [10].

Нейропротекторный эффект Ngb исследовался также на культуре клеток HN33, «бессмертных» клетках гиппокампа, реакция которых на гипоксию хорошо изучена. Сверхэкспрессия в них Ngb привела к повышению жизнеспособности клеток HN33 при гипоксии, однако не наблюдалось нейропротекторного эффекта при воздействии на культуру стауроспорина и нитропруссид натрия (донор монооксида азота NO) [10].

Достоверно известно об усилении гипоксических повреждений при снижении экспрессии Ngb, и наоборот – об их уменьшении при увеличении экспрессии Ngb. Степень повреждений оценивалась с помощью тестов жизнеспособности культур: колориметрического теста МТТ (позволяет оценить функцию митохондрий), и/или ТВЕ (определение жизнеспособности клеток с помощью трипанового синего, неспособного проникнуть в клетку через неповрежденную мембрану). Установлено, что клетки со сниженной экспрессией Ngb синтезировали большее количество белков, типичных для клеток, погибающих в результате ишемии, чем клетки с нормальной экспрессией Ngb [10].

Нейропротекторная роль Ngb *in vivo* подробно демонстрировалась в исследовании Sun et al., 2003. Показано, что интрацеребровентрикулярное введение крысам антисмысловых олигонуклеотидов Ngb при церебральной фокальной ишемии, вызванной окклюзией средней мозговой

артерии, привело к дефициту Ngb, увеличению размера инфаркта и серьезным функциональным неврологическим нарушениям. Противоположный результат получен у крыс, которым при этом вводили Ngb-экспрессирующий аденовирусный вектор: и размер инфаркта, и неврологические нарушения у них были меньше [11], т.е. изменение экспрессии Ngb влияет на степень тяжести гистологических и функциональных нарушений.

Несколькими годами позже Khan et al. создали трансгенных мышей со сверхэкспрессией Ngb в нейронах и астроцитах мозга (где Ngb экспрессируется в том числе в норме) и в некоторых «нетипичных» органах, включая сердце. Вне зависимости от группы мышей – дикий тип или Ngb-сверхэкспрессирующие, при фокальной церебральной ишемии пострадали прежде всего полосатое тело и кора мозга. В целом результаты продемонстрировали снижение размера инфаркта на 30 % у группы Ngb-трансгенных мышей. При ишемии на гистологических препаратах мозга сверхэкспрессирующих трансгенных мышей, в отличие животных контрольной группы, наблюдались изменения, типичные для ишемического повреждения: пикнотические ядра и перинейрональная вакуолизация [12]. Замечено и то, что трансгенные мыши и животные дикого типа не различались по регионарному церебральному кровотоку, а в другом исследовании между такими же группами не обнаружено различия по церебральному кровотоку в покое и снижению уровней перфузии при ишемии/реперфузии, поэтому маловероятно, что защитное действие Ngb при фокальной церебральной ишемии связано с особенностями регионарного кровотока [12, 13].

В тканях сердечной мышцы экспрессия Ngb в норме (у мышей дикого типа) не наблюдается, но у Ngb-трансгенных мышей с окклюзией левой нисходящей коронарной артерии зарегистрировано снижение размера инфаркта приблизительно на 25 % в сравнении с мышами дикого типа. На гистологических срезах у мышей обеих групп обнаружены пикнотические ядра и интерстициальный отек [12]. Таким образом, был продемонстрирован цитопротекторный эффект Ngb в не типичных для него тканях.

Способность Ngb защищать нейроны от окислительного стресса при ишемии/реперфузии показана Li et al. на трансгенных мышах со сверхэкспрессией Ngb в гиппокампе. Авторами выявлены снижение интенсивности процессов перекисного окисления липидов (по содержанию малонового диальдегида), образования нитротирозина и продукции активных форм кислорода у Ngb-трансгенных мышей, что значительно уменьшало окислительный стресс и, следова-

тельно, индуцированные ишемией/реперфузией повреждения в целом. При этом отмечено отсутствие влияния сверхэкспрессии Ngb на эндогенную антиоксидантную систему, поскольку активности каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, измеренные до операции и через сутки, не отличались [14].

Связь между Ngb в структурах мозга и его нейропротекторными свойствами при ишемии описана Raida et al. на примере Ngb-сверхэкспрессирующих мышей JAX. Иммуногистохимически выявлены структуры с наибольшей Ngb-иммунореактивностью: кора, скорлупа хвостатого ядра, гиппокамп и мозжечок. В сравнении с мышами дикого типа, у трансгенных мышей особенно выделялись II–IV и VI слои по всей коре, а также пириформная кора в частности. Различия иммунореактивности у мышей дикого типа и Ngb-трансгенных наблюдались во всех полях гиппокампа и в зубчатой извилине, в гипоталамусе их не было, а наибольшая Ngb-иммунореактивность в обоих случаях выявлялась в нейронах латеродорсального тегментального ядра. Далее, после моделирования ишемии, область инфаркта определялась по кариопикнозу, кариолизису и кариорексису, и в области инфаркта и/или полутени Ngb-иммунореактивность не наблюдалась, поэтому авторы предположили, что при ишемии Ngb-положительные нейроны не являются предпочтительно выживающими. В то же время зона инфаркта у Ngb-трансгенных мышей оказалась значительно меньше [15], как это сообщалось и в других исследованиях [11, 12]. Однако авторами так и не были подробно описаны изменения, произошедшие в результате ишемии в областях с более высоким содержанием Ngb, на которые ими были обращено внимание ранее.

Отдельно изучен вопрос зависимости сенсорного исхода у Ngb-сверхэкспрессирующих крыс при гипоксии, вызванной травматическим повреждением мозга (ТПМ), которое было смоделировано путем контролируемого кортикального воздействия на область первичной и вторичной моторной коры, а также на первичную соматосенсорную кору. Гипоксия при ТПМ появляется как вторичная реакция на травму, что влечет за собой активацию гипоксия-индуцируемых генов и увеличивает выживаемость клеток [16]. Путем количественной ПЦР в реальном времени обнаружено значительное повышение экспрессии Ngb у крыс дикого типа, но только на 7-й день после ТПМ, причем количество Ngb значительно увеличилось в областях, расположенных возле повреждений. Возрастание содержания Ngb было подтверждено и иммуногистохимически: прежде всего, экспрессия Ngb повышается в течение по-

дострого периода. Также сверхэкспрессия Ngb нивелирует сенсомоторные повреждения после моделирования травматического повреждения мозга – у Ngb-трансгенных крыс наблюдался значительно меньший уровень сенсомоторных нарушений, чем у крыс дикого типа [16].

На сегодняшний день опубликовано лишь две работы по исследованию роли Ngb при гипоксии/ишемии на трансгенных животных с дефицитом Ngb. Их результаты значительно отличаются от того, о чем сообщалось в исследованиях со сверхэкспрессией. Так, Hundahl et al. сообщили, что при гипоксии не наблюдалось различий по выживаемости между группами мышей дикого типа и животных без экспрессии Ngb. Не обнаружено и значительного изменения иммунореактивности ко-экспрессирующихся с Ngb орексина А и Сgb в латеральном гипоталамусе и заднем мозге, даже в группах после 24–48 ч гипоксии. Кроме того, в обеих группах не обнаружена иммунореактивность маркера апоптотических механизмов – расщепленной каспазы-3 [17].

Во втором исследовании с мышами, дефицитными по Ngb, во всех группах с ишемией обнаружен колликативный некроз, у животных дикого типа (контрольная группа и группа с ишемией) выявлена незначительная экспрессия Ngb в некоторых структурах, в области ишемической полушария иммунореактивность Ngb не увеличивалась. Кроме того, Ngb-иммунореактивность не отмечалась в нейронах II и V слоя коры мышей дикого типа с ишемией, в отличие от мышей дикого типа без ишемии, и зона инфаркта у нокаутных по Ngb мышей была значительно меньше [18]. Эти результаты ставят под сомнение нейропротекторную роль Ngb при его нормальных количествах.

Среди небольшого количества исследований, проведенных на нормальных (нетрансгенных) крысах, выделяются работы двух исследовательских групп. Так, Schmidt-Kastner et al. сообщают о значительном увеличении экспрессии Ngb в культурах клеток NH33 и PC12 (нейроэндокринные клетки опухоли мозгового слоя надпочечников крысы) после тяжелой длительной гипоксии (0–1 % O₂ в течение 24 часов) и об отсутствии изменения содержания Ngb у крыс после глобальной транзиторной ишемии, несмотря на повышение экспрессии фактора роста эндотелия сосудов и глюкозного транспортера-1 [19]. Григорьев и др. не обнаружили увеличения экспрессии Ngb в нейронах структур переднего мозга (в зонах возле повреждения или в отдалении) после транзиторной ишемии. Более того, содержание Ngb снижалось в пораженном полушарии за счет дегенерации Ngb-положительных нейронов, тем самым демонстрируя неспособность Ngb препят-

ствовать их гибели при физиологических концентрациях. Таким образом, в обеих работах демонстрируется отсутствие увеличения содержания Ngb *in vivo* при их нормальных количествах [20].

Нейропротекторное действие, опосредованное повышением экспрессии Ngb

Отдельные исследования посвящены нейропротекторному действию гемина за счет увеличения экспрессии Ngb. Опираясь на данные о том, что гемин повышает продукцию клетками Hb и Mb, Zhu et al. предположили, что такой же эффект он будет оказывать на Ngb. В питательную среду клеток гиппокампа HN33 добавляли гемин в течение трех дней без замены культуральной среды на новую, что привело, согласно результатам ПЦР в реальном времени и Нозерн-блоттинга, к увеличению количества мРНК Ngb в 4 раза [21].

Опираясь на данные Zhu et al., в 2014 г. Song et al. и Xie et al. описали нейропротекторный эффект гемина за счет индуцирования экспрессии Ngb и их более эффективный нейропротекторный сочетанный эффект. Крыс подразделяли на следующие группы: контрольная, ишемия, ишемия + экзогенный Ngb, ишемия + гемин, ишемия + экзогенный Ngb + гемин. После фокальной церебральной ишемии уровень экспрессии Ngb оценивали различными методами, в том числе иммуногистохимически. Количество выявленных Ngb-положительных клеток было гораздо больше в коре мозга животных группы «ишемия + экзогенный Ngb + гемин», чем отдельных групп. У этих же крыс обнаружено наиболее выраженное уменьшение области ишемического повреждения мозга. Методом TUNEL-окрашивания выявлено снижение количества TUNEL-положительных (апоптотических) клеток в группе «Ngb + гемин» в сравнении с другими группами, а с помощью иммуногистохимического метода обнаружено наиболее значительное увеличение экспрессии регулятора апоптоза Bcl-2, обладающего антиапоптотическим эффектом [22, 23].

Чтобы лучше понять связь между Ngb, гемом и белком Bcl-2, был проведен Вестерн-блоттинг. У крыс с ишемией содержание Bcl-2 было таким же, как в контроле, но меньше, чем в группах «ишемия + экзогенный Ngb» и «ишемия + гемин», при этом в свою очередь у животных двух последних групп количество Bcl-2 было значимо меньше, чем в группе «ишемия + экзогенный Ngb + гемин». Таким образом, в сравнении с группами крыс, которым был введен Ngb или гемин по отдельности, совместное их действие давало лучший нейропротекторный эффект, существенно уменьшая количество апоптотических нейронов

и размер инфаркта [23]. Авторы отмечают также положительную корреляцию между областями экспрессии Ngb и их толерантностью к гипоксии [22], однако конкретные структуры не называются.

В 2018 г. Wen et al. сообщили об усилении нейропротекторной функции Ngb при гипоксическом прекодиционировании. Исследование проводилось на нейронах поля CA1 гиппокампа. У группы крыс с гипоксическим прекодиционированием иммунореактивность Ngb резко возросла после глобальной церебральной ишемии, в отличие от крыс без прекодиционирования, для которых иммунореактивность плавно уменьшалась в течение первых 26 ч после реперфузии, а к 50 ч возвращалась на исходный уровень [24].

Пути индукции экспрессии Ngb и механизмы его нейропротекторного действия

На сегодняшний день предполагается, что как минимум два сигнальных пути участвуют в индукции экспрессии Ngb. Связь с гипоксия-индуцируемыми сигнальными путями подтверждается тем, что к увеличению экспрессии Ngb приводит добавление агентов, усиливающих экспрессию гипоксических генов – хлорида кобальта и дефероксамина, в то время как стауроспорин и нитропруссид натрия (донор NO) такого эффекта не демонстрируют [10]. Индукция экспрессии Ngb через второй сигнальный путь, опосредованный растворимой гуанилатциклазой – протеинкиназой G (sGC-PKG), продемонстрирована при действии гемина: нейропротекторный эффект был нивелирован за счет ингибиторов гуанилатциклазы и протеинкиназы G (KT5823 и KY83583 соответственно). Различия в регуляции экспрессии Ngb при гипоксии и введении гемина показано блокированием гипоксия-индуцируемого увеличения количества Ngb под действием ингибитора митоген-активируемой протеинкиназы / внеклеточной сигнал-регулируемой киназы PD98059 [21].

Относительно нейропротекторного действия Ngb в литературе описано несколько возможных механизмов. Burmester et al. отмечали способность Ngb, подобно Mb, обратимо связывать кислород и облегчать его доставку к митохондриям с периферии клетки, т.е. облегчать внутриклеточную диффузию O₂. Однако имеется ряд факторов, ставящих такой механизм работы Ngb под сомнение. Во-первых, подобный механизм действия Mb возможен благодаря его относительно высокой концентрации в мышечной ткани [25], а концентрация Ngb в мозге очень мала. Исключение – сетчатка, где концентрация Ngb высока (примерно в 100 раз больше, чем в мозге, что сопоставимо с содержанием Mb в мышцах), а распределение Ngb коррелирует с субклеточной

локализацией митохондрий и потребностями отдельных структур в кислороде [26, 27]. Во-вторых, не обнаружено изменения потребления клетками мозга кислорода при изменении экспрессии Ngb. Несмотря на ранние сообщения о связи потребления нейронами кислорода с количеством в них Ngb [1], позже были получены иные результаты: используя электрод Кларка, Sun et al. не обнаружили различий в потреблении O₂ клетками с нормальной и повышенной экспрессией Ngb. Скорее всего, ограничением в данном случае является высокое сродство Ngb к кислороду, и при физиологических условиях он не может быть высвобожден [28].

Серьезный интерес представляют взаимодействия между Ngb и NO. Сообщалось, что Ngb, подобно Mb, может ингибировать молекулы NO, участвующие в гипоксическом/ишемическом повреждении нейронов [29]. Однако данное утверждение можно поставить под сомнение: ранее сообщалось, что сверхэкспрессия Ngb не защищала нейроны от действия донора NO нитропруссид натрия [10]. Большой вклад в понимание связи между Ngb и NO при патологии внесли Tiso et al. Оказалось, что Ngb может защищать митохондрии от активных форм кислорода не путем прямого взаимодействия с ними, а через ингибирование клеточного дыхания, связывая NO с цитохром с-оксидазой (IV комплекс электрон-транспортной цепи), при этом NO генерируется непосредственно Ngb за счет нитрит-редуктазной активности. Также Ngb регулирует внутриклеточную NO-сигнализацию при гипоксии за счет перехода из шестикоординатного состояния гема в пятикоординатное, что позволяет Ngb быстрее (в 2000 раз) восстанавливать нитрит до NO [30].

Другим механизмом нейропротекторного действия Ngb является его способность подавлять окислительный стресс. На модели со сверхэкспрессией Ngb Wang et al., изучая изменения уровня малонового диальдегида как маркера окислительного стресса при преходящей очаговой фокальной ишемии в полушариях мозга, обнаружили, что у Ngb-сверхэкспрессирующих мышей содержание малонового диальдегида после 8- и 22-часовой ишемии значительно меньше, чем у мышей дикого типа.

Нейропротекторный эффект Ngb при глобальной церебральной ишемии и гипоксическом прекодиционировании достигается за счет предотвращения работы Na⁺/K⁺-АТФаз. В различные сроки после реперфузии у крыс с гипоксическим прекодиционированием активность Na⁺/K⁺-АТФаз в нейронах поля гиппокампа CA1 была сохранена, у животных контрольной группы – снижена. Одновременно уменьшалась продукция

активных форм кислорода и снижался уровень глутатионилирования транспортной субъединицы бета-1 Na⁺/K⁺-АТФазы [24].

Относительно недавно Xiong et al. сообщили о новом механизме действия Ngb при патологии: оказалось, что Ngb накапливается в конусе роста нейронов, пострадавших от ишемии, и способствует регенерации аксонов во время реперфузии через активацию сигнального пути p38-МАРК (связывается с p38 и активирует его, что и приводит к регенерации) [31].

Заключение

Несмотря на большое количество проведенных исследований, данные о нейропротекторной роли Ngb противоречивы: сообщается как об увеличении экспрессии Ngb при церебральной ишемии, о выраженном нейропротекторном действии у трансгенных Ngb-сверхэкспрессирующих животных, так и об отсутствии изменения экспрессии Ngb и нейропротекторного эффекта. Наиболее вероятно, что столь разные результаты определяются недостаточностью эндогенного количества Ngb для выполнения им нейропротекторной функции, но при увеличении содержания белка его нейропротекторная функция достаточно выражена. Стимулировать эндогенный синтез Ngb можно, например, с помощью дефероксамина, коричной и вальпроевой кислот [32] или гемина [21]. Важно отметить, что прямое введение Ngb не является практическим решением, поскольку он не проникает через мембраны. Таким образом, отсутствие консенсуса по роли Ngb при церебральной гипоксии/ишемии определяет актуальность дальнейших исследований его распределения в норме и при патологии и корреляции степени повреждения нейронов структур мозга при гипоксии/ишемии с количеством в них Ngb.

Список литературы/References

- Burmester T., Weich B., Reinhardt S., Hankeln T. A vertebrate globin expressed in the brain. *Nature*. 2000; 407 (6803): 520–523. doi:10.1038/35035093
- Blank M., Burmester T. Widespread occurrence of N-terminal acylation in animal globins and possible origin of respiratory globins from a membrane-bound ancestor. *Mol. Biol. Evol.* 2012; 29 (11): 3553–3561. doi: 10.1093/molbev/mss164
- Storz J.F., Opazo J.C., Hoffman F.G. Gene duplication, genome duplication, and the functional diversification of vertebrate globins. *Mol. Phylogenet. Evol.* 2013; 66 (2): 469–478. doi: 10.1016/j.ympev.2012.07.013
- Узлова Е.В., Зиматкин С.М. Нейроглобин: строение, функции, локализация в мозге в норме и при патологии. *Новости мед.-биол. наук*. 2019; 19 (1): 91–96.
- Uzlova E.V., Zimatkin S.M. Neuroglobin: structure, function, localization in the brain in normal and pathological conditions. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk = News of Biomedical Sciences*. 2019; 19 (1): 91–96. [In Russian].
- Burmester T., Hankeln T. What is the function of neuroglobin? *J. Exp. Biol.* 2009; 212 (10): 1423–1428. doi: 10.1242/jeb.000729
- Wystub S., Ebner B., Fuchs C., Weich B., Burmester T., Hankeln T. Interspecies comparison of neuroglobin, cytoglobin and myoglobin: sequence evolution and candidate regulatory elements. *Cytogenet. Genome Res.* 2004; 105 (1): 65–78. doi: 10.1159/000078011
- Зиматкин С.М., Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Роль нейроглобина при церебральной ишемии/гипоксии и другой нейропатологии. *Ж. Гродненск. гос. мед. ун-та*. 2018; 16 (6): 643–647. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-6-643-647
- Zimatkin S.M., Bon' E.I., Maksimovich N.E. Role of neuroglobin in cerebral ischemia/hypoxia and other neuropathology. *Zhurnal Grodnenskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta = Journal of the Grodno State Medical University*. 2018; 16 (6): 643–647. [In Russian]. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-6-643-647
- Yu Z., Liu N., Liu J., Yang K., Wang X. Neuroglobin, a novel target for endogenous neuroprotection against stroke and neurodegenerative disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13 (6): 6995–7014. doi:10.3390/ijms13066995
- Luyckx E., van Acker Z.P., Ponsaerts P., Dewilde S. Neuroglobin expression models as a tool to study its function. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 2019: 5728129. doi: 10.1155/2019/5728129
- Sun Y., Jin K., Mao X.O., Zhu Y., Greenberg D.A. Neuroglobin is up-regulated by and protects neurons from hypoxic-ischemic injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001; 98 (26): 15306–15311. doi: 10.1073/pnas.251466698
- Sun Y., Jin K., Peel A., Mao X.O., Xie L., Greenberg D.A. Neuroglobin protects the brain from experimental stroke in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 100 (6): 3497–3500. doi: 10.1073/pnas.0637726100
- Khan A.A., Wang Y., Sun Y., Mao X.O., Xie L., Miles E., Graboski J., Chen S., Ellerby L.M., Jin K., Greenberg D.A. Neuroglobin-overexpressing transgenic mice are resistant to cerebral and myocardial ischemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103 (47): 17944–17948. doi: 10.1073/pnas.0607497103
- Wang X., Liu J., Zhu H., Tejima E., Tsuji K., Murata Y., Atochin D.N., Huang P.L., Zhang C., Lo E.H. Effects of neuroglobin overexpression on acute brain injury and long-term outcomes after focal cerebral ischemia. *Stroke*. 2008; 39 (6): 1869–1874. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.506022
- Li R.C., Guo S.Z., Lee S.K., Gozal D. Neuroglobin protects neurons against oxidative stress in global ischemia. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2010; 30 (11): 1874–1882. doi: 10.1038/jcbfm.2010.90

15. Raida Z., Hundahl C.A., Nyengaard J.R., Hay-Schmidt A. Neuroglobin over expressing mice: expression pattern and effect on brain ischemic infarct size. *PLoS One*. 2013; 8 (10): e76565. doi: 10.1371/journal.pone.0076565
16. Taylor J.M., Kelley B., Gregory E.J., Berman N.E. Neuroglobin overexpression improves sensorimotor outcomes in a mouse model of traumatic brain injury. *Neurosci. Lett*. 2014; 577: 125–129. doi: 10.1016/j.neulet.2014.03.012
17. Hundahl C.A., Luuk H., Ilmjärv S., Falktoft B., Raida Z., Vikesaa J., Friis-Hansen L., Hay-Schmidt A. Neuroglobin-deficiency exacerbates Hif1A and c-FOS response, but does not affect neuronal survival during severe hypoxia *in vivo*. *PLoS One*. 2011; 6 (12): e28160. doi: 10.1371/journal.pone.0028160
18. Raida Z., Hundahl C.A., Kelsen J., Nyengaard J.R., Hay-Schmidt A. Reduced infarct size in neuroglobin-null mice after experimental stroke *in vivo*. *Exp. Transl. Stroke Med*. 2012; 4 (1): 15. doi: 10.1186/2040-7378-4-15
19. Schmidt-Kastner R., Haberkamp M., Schmitz C., Hankeln T., Burmester T. Neuroglobin mRNA expression after transient global brain ischemia and prolonged hypoxia in cell culture. *Brain Res*. 2006; 1103 (1): 173–180. doi: 10.1016/j.brainres.2006.05.047
20. Гилерович Е.Г., Григорьев И.П., Кирик О.В., Алексеева О.С., Сухорукова Е.Г., Коржевский Д.Э. Распределение нейроглобина в структурах переднего мозга крыс после транзиторной ишемии. *Морфология*. 2014; 146 (4): 75–77.
- Gilerovich E.G., Grigor'ev I.P., Kirik O.V., Alekseeva O.S., Sukhorukova E.G., Korzhevskij D.J. Distribution of neuroglobin in the structures of the forebrain of rats after transient ischemia. *Morfologiya = Morphology*. 2014; 146 (4): 75–77. [In Russian].
21. Zhu Y., Sun Y., Jin K., Greenberg D.A. Hemin induces neuroglobin expression in neural cells. *Blood*. 2002; 100 (7): 2494–2498. doi: 10.1182/blood-2002-01-0280
22. Song X., Xu R., Xie F., Zhu H., Zhu J., Wang X. Hemin offers neuroprotection through inducing exogenous neuroglobin in focal cerebral hypoxic-ischemia in rats. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2014; 7 (5): 2163–2171.
23. Xie F., Xu R., Song X., Zhu H., Wang X., Zhu J. Joint protective effect of exogenous neuroglobin and hemin in rat focal ischemic brain tissues. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2014; 7 (8): 2009–2016.
24. Wen H., Liu L., Zhan L., Liang D., Li L., Liu D., Sun W., Xu E. Neuroglobin mediates neuroprotection of hypoxic postconditioning against transient global cerebral ischemia in rats through preserving the activity of Na⁺/K⁺ ATPases. *Cell Death. Dis*. 2018; 9 (6): 635. doi: 10.1038/s41419-018-0656-0
25. Conley K.E., Ordway G.A., Richardson R.S. Deciphering the mysteries of myoglobin in striated muscle. *Acta Physiol. Scand*. 2000; 168 (4): 623–634. doi: 10.1046/j.1365-201x.2000.00714.x
26. Schmidt M., Giesl A., Laufs T., Hankeln T., Wolfrum U., Burmester T. How does the eye breathe? Evidence for neuroglobin-mediated oxygen supply in the mammalian retina. *J. Biol. Chem*. 2003; 278 (3): 1932–1935. doi: 10.1074/jbc.M209909200
27. Hundahl C., Fago A., Dewilde S., Moens L., Hankeln T., Burmester T., Weber R.E. Oxygen binding properties of non-mammalian nerve globins. *FEBS J*. 2006; 273 (6): 1323–1329. doi: 10.1111/j.1742-4658.2006.05158.x
28. Trent J.T. 3rd, Watts R.A., Hargrove M.S. Human neuroglobin, a hexacoordinate hemoglobin that reversibly binds oxygen. *J. Biol. Chem*. 2001; 276 (32): 30106–30110. doi: 10.1074/jbc.C100300200
29. Brunori M., Giuffrè A., Nienhaus K., Nienhaus G.U., Scandurra F.M., Vallone B. Neuroglobin, nitric oxide, and oxygen: functional pathways and conformational changes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005; 102 (24): 8483–8488. doi: 10.1073/pnas.0408766102
30. Tiso M., Tejero J., Basu S., Azarov I., Wang X., Simplaceanu V., Frizzell S., Jayaraman T., Geary L., Shapiro C., Ho C., Shiva S., Kim-Shapiro D.B., Gladwin M.T. Human neuroglobin functions as a redox-regulated nitrite reductase. *J. Biol. Chem*. 2011; 286 (20): 18277–18289. doi: 10.1074/jbc.M110.159541
31. Xiong X.X., Pan F., Chen R.Q., Hu D.X., Qiu X.Y., Li C.Y., Xie X.Q., Tian B., Chen X.Q. Neuroglobin boosts axon regeneration during ischemic reperfusion via p38 binding and activation depending on oxygen signal. *Cell Death Dis*. 2018; 9 (2): 163. doi: 10.1038/s41419-017-0260-8
32. Jin K., Mao X.O., Xie L., John V., Greenberg D.A. Pharmacological induction of neuroglobin expression. *Pharmacology*. 2011; 87 (1-2): 81–84. doi: 10.1159/000322998

Сведения об авторах:

Елизавета Валентиновна Узлова, ORCID: 0000-0001-5916-4390, e-mail: uzlovaliza@gmail.com

Сергей Михайлович Зиматкин, д.б.н, профессор, ORCID: 0000-0001-5728-2588, e-mail: smzimatkin@mail.ru

Information about the authors:

Elizaveta V. Uzlova, ORCID: 0000-0001-5916-4390, e-mail: uzlovliza@gmail.com

Sergey M. Zimatkin, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5728-2588, e-mail: smzimatkin@mail.ru

Поступила в редакцию 06.11.2020

После доработки 18.12.2020

Принята к публикации 19.02.2021

Received 06.11.2020

Revision received 18.12.2020

Accepted 19.02.2021

Гранулоциты бронхов в развитии деструкции эпителия и окислительной модификации липидов у больных бронхиальной астмой с холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей

А.Б. Пирогов, А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

Резюме

Свободнорадикальное повреждение респираторного тракта у больных бронхиальной астмой (БА) приводит к деструкции паренхимы бронхов и генерации паренхиматозными клетками сигнальных молекул воспаления. Цель исследования – изучить роль структурно-функционального статуса гранулоцитов в развитии деструкции эпителия и окислительной модификации липидов в бронхах больных БА с гиперреактивностью дыхательных путей на холодовой и гиперосмолярный стимулы. **Материал и методы.** У 48 больных БА оценили уровень контроля астмы по вопроснику Asthma Control Test (АСТ), функцию легких, реакцию бронхов на пробы с 3-минутной изокапнической гипервентиляцией холодным ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) воздухом (ИГХВ) и с ультразвуковой ингаляцией гипертонического (4,5 %) раствора NaCl (ИГР); в индуцированной мокроте изучили клеточный состав, степень клеточной деструкции, в гранулоцитах выявили продукты реакции на ферменты из группы гем-содержащих пероксидаз (миелопероксидазу в нейтрофилах, пероксидазу в эозинофилах) с расчетом среднего цитохимического коэффициента; в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) – содержание продуктов перекисного окисления липидов по ультрафиолетовым спектрам поглощения липидных экстрактов. **Результаты.** Больные 1-й группы ($n=15$) с бронхиальной гиперреактивностью на пробы ИГХВ и ИГР по отношению ко 2-й группе ($n=33$) с отрицательной реакцией на пробы имели более низкий АСТ (соответственно $14,7\pm 1,4$ и $18,4\pm 0,8$ балла, $p=0,017$). В мокроте число нейтрофилов в 1-й и 2-й группах составило соответственно $41,8\pm 6,4$ и $33,6\pm 3,4$ %, эозинофилов – $23,5\pm 3,5$ и $14,9\pm 2,6$ %; средний цитохимический коэффициент пероксидазы равнялся $117,5\pm 12,5$ и $88,8\pm 8,9$ пикселей ($p=0,07$), индекс деструкции клеток (ИДК) бронхиального эпителия $0,56\pm 0,04$ и $0,39\pm 0,02$ усл. ед. ($p=0,0002$). В КВВ содержание диеновых конъюгатов (E233) в 1-й группе было выше, чем во 2-й ($0,07\pm 0,01$ и $0,05\pm 0,01$ ед. опт. пл., $p<0,05$). Найдена корреляционная связь между уровнем пероксидазы и ИДК, количеством totally разрушенных клеток (IV класс клеточной деструкции), между числом нейтрофилов в индуцированной мокроте и E233, отношением E233 к E206 (неокисленные липиды) в КВВ. **Заключение.** У больных БА с гиперреактивностью дыхательных путей на холодовой и гиперосмолярный стимулы изменения в структуре эпителия и структурно-функциональном профиле гранулоцитов сопряжены с активацией пероксидазной функции гранулоцитов и взаимосвязаны с перекисным окислением липидов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гиперреактивность дыхательных путей, гранулоциты бронхов, гем-содержащие пероксидазы, деструкция бронхиального эпителия, перекисное окисление липидов.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность: Авторы выражают благодарность к.м.н. Пироговой Наталье Алексеевне за помощь в анализе цитологического материала.

Финансирование: Исследование проводилось без участия спонсоров.

Автор для переписки: Перельман Ю.М., e-mail: jperelman@mail.ru

Для цитирования: Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Гранулоциты бронхов в развитии деструкции эпителия и окислительной модификации липидов у больных бронхиальной астмой с холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (2): 40–48. doi: 10.18699/SSMJ20210206

Bronchial granulocytes in the development of epithelial destruction and oxidative lipid modification in patients with bronchial asthma with cold and osmotic airway hyperresponsiveness

A.B. Pirogov, A.G. Prikhodko, Ju.M. Perelman

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration
675000, Blagoveshchensk, Kalinin str., 22

Abstract

Free radical damage to the respiratory tract in patients with asthma leads to the destruction of the bronchial parenchyma and the generation of signaling molecules of inflammation by parenchymal cells. Objective: to study the role of the structural and functional status of granulocytes in the development of epithelial destruction and oxidative lipid modification in the bronchi of asthma patients with airway hyperresponsiveness to cold and hyperosmolar stimuli. **Material and methods.** In 48 asthma patients, the level of asthma control was assessed according to the Asthma Control Test (ACT) questionnaire; lung function; bronchial response to 3-minute isocapnic hyperventilation with cold ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) air (IHCA) and with ultrasonic inhalation of hypertonic (4.5 %) NaCl solution (IHS). The cellular composition and the degree of cellular destruction in induced sputum (IS) were measured. Reaction products for enzymes from the group of heme-containing peroxidases (myeloperoxidase in neutrophils, peroxidase in eosinophils) with the calculation of the average cytochemical coefficient were studied. The content of lipid peroxidation products in according to ultraviolet absorption spectra of lipid extracts in exhaled breath condensate (EBC) was assessed. **Results.** Patients of group 1 ($n=15$) with airway hyperresponsiveness to IHCA and IHS in relation to group 2 ($n=33$) with a negative reaction had lower ACT (14.7 ± 1.4 vs. 18.4 ± 0.8 points, $p=0.017$). In sputum, the number of neutrophils in groups 1 and 2 was 41.8 ± 6.4 vs. 33.6 ± 3.4 %, eosinophils – 23.5 ± 3.5 vs. 14.9 ± 2.6 %; average cytochemical coefficient of peroxidase 117.5 ± 12.5 vs. 88.8 ± 8.9 pixels ($p=0.07$), cell destruction index (CDI) of bronchial epithelium 0.56 ± 0.04 vs. 0.39 ± 0.02 r.u. ($p=0.0002$). The content of diene conjugates (E233) in EBC in group 1 was higher than in group 2 (0.07 ± 0.008 vs. 0.05 ± 0.005 optical units, $p<0.05$). A correlation was found between peroxidase level and CDI, the number of totally destroyed cells (IV class of cell destruction), between the number of neutrophils in IS and E233, as well as the ratio of E233 to E206 (non-oxidized lipids) in EBC. **Conclusion.** In asthma patients with airway hyperresponsiveness to cold and hyperosmolar stimuli, changes in the structure of the epithelium and the structural and functional profile of granulocytes are associated with the activation of the peroxidase function of granulocytes and are interrelated with lipid peroxidation.

Key words: bronchial asthma, airway hyperresponsiveness, bronchial granulocytes, heme peroxidases, destruction of bronchial epithelium, lipid peroxidation.

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

Acknowledgments: The authors wish to thank N.A. Pirogova for her expert assistance in cytological research.

Funding: This study was not sponsored.

Correspondence author: Perelman Ju.M., e-mail: jperelman@mail.ru

Citation: Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Perelman Ju.M. Bronchial granulocytes in the development of epithelial destruction and oxidative lipid modification in patients with bronchial asthma with cold and osmotic airway hyperresponsiveness. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (2): 40–48. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210206

Введение

Свободнорадикальное повреждение респираторного тракта является типичным следствием окислительного стресса, характерного для заболеваний легких [1]. У пациентов с бронхиальной астмой (БА) оно приводит к деструкции паренхимы бронхов [2] и генерации паренхиматозными клетками сигнальных молекул воспаления,

модифицирующих активность ядерного фактора κB (NF- κB) [3, 4] – одного из главных транскрипционных факторов, ассоциированных с активностью воспаления при астме [5, 6]. Хроническое воспаление и гиперреактивность дыхательных путей при БА могут быть спровоцированы влиянием различных триггеров – индукторов генерации активных форм кислорода (АФК) и других медиаторов клеточного окисления, регулирую-

щих экспрессию NF-κB и провоспалительных цитокинов [5, 6]. Представляет интерес соотношение респираторного взрыва гранулоцитов и воспаления при тех видах гиперреактивности, молекулярно-генетический механизм развития которых установлен. В частности, в основе сочетания реакции бронхов на холодовой и осмотический стимулы лежит активация экспрессированных на эпителиальных и соединительнотканых клетках термо- и осмочувствительных TRP-рецепторов, стимулирующих секрецию провоспалительных цитокинов и активацию клеточных эффекторов воспаления [7].

Наряду с бронхиальной гиперреактивностью, ключевой характеристикой БА является ремоделирование бронхов, базирующееся на преобразовании слизистой оболочки: разрушении эпителия, утолщении ретикулярной базальной мембраны, ангиогенезе и эозинофильной инфильтрации собственной пластинки, что обнаруживается уже на самых ранних этапах течения болезни и прогрессирует по мере нарастания ее тяжести [2]. Ремоделирование бронхов при тяжелой астме сопровождается преобладанием содержания в воспалительном инфильтрате сегментоядерных нейтрофилов и приводит к атрофии эпителиальной выстилки [8]. Усиление апоптоза сочетается с низким уровнем экспрессии факторов антиоксидантной защиты, а именно супероксиддисмутазы, и с уязвимостью эпителия в отношении агрессивного действия прооксидантов [2].

Развитию экссудации и прогрессированию воспаления дыхательных путей при астме способствует запуск перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1], инициируемый не только метаболитами кислорода, но и высокорекреационноспособными гипогалоидными кислотами, образующимися при окислении галогенидов. Окисление галогенидов катализируется ферментами группы гемсодержащих пероксидаз млекопитающих, главным образом миелопероксидазой нейтрофилов и пероксидазой эозинофилов [9]. Гранулоцитарная пероксидаза как индуктор активных форм галогенов (АФГ), участвующих в окислительной модификации липидов и стимуляции экспрессии генов провоспалительных цитокинов, может рассматриваться в качестве связующего звена между ремоделированием бронхов и воспалением. Ввиду очевидной зависимости ремоделирования и воспаления от воздействия прооксидантов, актуальна оценка взаимосвязи между пероксидазной активностью гранулоцитов, развитием эпителиальной дисфункции, генерацией продуктов ПОЛ в дыхательных путях пациентов с БА и различными видами бронхиальной гиперреактивности.

Целью работы явилось изучение структурных особенностей и пероксидазной функции гранулоцитов в развитии деструкции эпителия и окислительной модификации липидов в бронхах больных БА с гиперреактивностью дыхательных путей к холодовому и гиперосмолярному стимулам.

Материал и методы

Исследование проводилось с разрешения и под надзором Локального комитета по биомедицинской этике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (протокол № 121 от 25.10.17), при соблюдении этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей [10]. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов при рассмотрении протокола исследования.

Основными критериями включения больных в исследование были: возраст от 20 до 60 лет; документально подтвержденный клинический диагноз персистирующей БА [11]; объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) на момент тестирования более 70 % должной величины; добровольное согласие пациента на участие в исследовании, заверенное подписью респондента и исследователя. Критерии исключения: наличие сопутствующей патологии, которая могла повлиять на результаты исследования; наличие острых респираторных заболеваний и обострения БА в течение предшествующих 4 четырех недель.

В одномоментном наблюдательном исследовании приняли участие 48 больных с ранее установленным диагнозом персистирующей БА легкой и средней тяжести, согласно критериям GINA [11].

Дизайн работы включал анкетирование больных с помощью вопросника Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002); исследование вентиляционной функции легких (ОФВ₁) при спирометрии (Easy on PC, ndd Medizintechnik AG, Швейцария); оценку реакции дыхательных путей (ΔОФВ₁) на бронхопровокационные пробы с 3-минутной изокапнической гипервентиляцией холодным (-20 °C) воздухом (ИГХВ) [12] и 3-минутной ультразвуковой ингаляцией гипертонического (4,5 %) раствора NaCl (ИГР) [13]; сбор и анализ конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ), образцов индуцированной мокроты по методике, описанной ранее [13]. Условия проведения функциональных исследований были соблюдены в соответствии с требованиями международных документов Американского торакального общества и Европейского респираторного общества (2005). Перед тестированием больных просили воздержаться от приема бронхолитических препаратов как минимум за 6–24 часов до предполагаемой процедуры.

Анализ индуцированной мокроты проводили не позднее 2 часов после ее получения. КВВ по окончании сбора немедленно помещали в морозильную камеру при температуре $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, где хранили до биохимических исследований. Микропрепараты изучали при помощи светооптической иммерсионной микроскопии, с подсчетом не менее 400 клеток в 100 полях зрения. Подсчитанное количество клеток выражали в процентах [14]. Продукты реакции на гем-содержащие пероксидазы млекопитающих (миелопероксидазу в нейтрофилах, пероксидазу в эозинофилах) в мазках мокроты выявляли по методу Грэхема – Кнолля [15] с докраской мазков после обработки бензидином и перекисью водорода водным раствором азур II.

Изображения микропрепаратов проходили цифровую обработку, для этих целей использовали компьютерные программы Image Tool и Optika Vision Pro (Италия), Mac Biophotonics Image S (США), далее по оптической плотности маркирующего фермент продукта в клетках рассчитывали средний цитохимический коэффициент пероксидазы (в пикселях). Структурную целостность клеток бронхиального эпителия оценивали путем определения степени деструкции и интенсивности цитолиза [14]. Клетки классифицировали по классам: 0 класс – нормальная структура; I – частичное (не более 1/2) деструктивное повреждение цитоплазмы, нормальная структура ядра; II – значительная (более 1/2), но неполная деструкция цитоплазмы, частичное повреждение ядра; III – полная деструкция цитоплазмы, значительная деструкция ядра; IV – полная деструкция с распадом цитоплазмы и ядра. Подсчитывали суммарный ИДК и индекс интенсивности цитолиза (отношение количества наиболее разрушенных клеток к содержанию остальных поврежденных клеток, ИЦ) используя формулы:

$$\text{ИДК} = (n_0 + n_I + n_{II} + n_{III} + n_{IV}) / 100;$$

$$\text{ИЦ} = n_{IV} / (n_0 + n_I + n_{II} + n_{III} + n_{IV}),$$

где 0, I, II, III, IV – класс деструкции; n_0 , n_I , n_{II} , n_{III} , n_{IV} – количество клеток соответствующего класса.

В КВВ определяли метаболиты ПОЛ по ультрафиолетовым спектрам поглощения липидных экстрактов, регистрацию которых проводили на спектрофотометре Unico 2804 (Unico, США) по двухлучевой схеме в диапазоне длин волн 200–500 нм против этанола. Содержание конъюгированных диенов в образцах КВВ выражали в единицах оптической плотности при 233 нм (E233), конъюгированных триенов (кетодиенов) – в единицах оптической плотности при 278 нм (E278). Максимум пика поглощения неокисленных липи-

дов приходился в анализируемых образцах на 206 нм (E206). Рассчитывали индекс окисленности липидов по первичным и вторичным продуктам ПОЛ – отношение поглощения при 233 нм к поглощению при 206 нм (233/206) и отношение поглощения при 278 нм к поглощению при 206 нм (278/206) соответственно [13].

Статистический анализ полученного материала проводили с использованием программы «Автоматизированная система диспансеризации» [16] на основе стандартных методов вариационной статистики. Оценку соответствия признака закону нормального распределения проводили при помощи критериев Колмогорова – Смирнова, Пирсона – Мизеса. При нормальном типе распределения использовали критерий t (Стьюдента), при распределении данных, отличном от нормального, применяли критерии Колмогорова – Смирнова и Манна – Уитни. Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью среднего арифметического, стандартной ошибки среднего арифметического ($M \pm m$), а также медианы и квартилей ($Me [Q1; Q3]$). Анализ распространенности признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводили по критерию χ^2 Пирсона для четырехпольной таблицы. С целью определения степени связи между двумя случайными величинами выполняли корреляционный анализ, рассчитывали коэффициент корреляции (r). Для всех величин принимались во внимание уровни значимости (p) менее 0,05.

Результаты

Все больные адекватно перенесли индукцию солевыми растворами, а также острую холодовую бронхопровокацию. По завершении обследования в анализ включены 48 пациентов, средний возраст $42,0 \pm 1,3$ года, обоюбого пола (31 мужчина и 17 женщин), ОФВ₁ $93,2 \pm 2,6$ %, Δ ОФВ₁_{ИНГХВ} $-4,9 [-12,0; -1,1]$ %, Δ ОФВ₁_{ИНГР} $-5,7 [-10,0; 2,2]$. Обращает на себя внимание, что, несмотря на получаемую противовоспалительную терапию (ингаляционные глюкокортикостероиды, бета-2-агонисты длительного действия), АСТ составил 17 [13,0; 21,5] баллов, 67 % больных имели низкий контроль над заболеванием (менее 20 баллов).

В 1-ю группу ($n=15$) были включены лица с гиперреактивностью дыхательных путей на оба провокационных триггера – холодовой и гиперосмолярный (Δ ОФВ₁ $-18,2 \pm 1,9$ и $-15,0 \pm 3,2$ % соответственно, $p > 0,05$), во 2-ю группу, сравнения ($n=33$), – с отсутствием холодовой и осмотической гиперреактивности бронхов (Δ ОФВ₁ $-2,5 \pm 0,77$ и $-1,8 \pm 1,3$ % соответственно, $p > 0,05$).

Больные 1-й и 2-й групп были сопоставимы по степени тяжести заболевания ($\chi^2=0,015$, $p>0,05$). Больные 1-й группы, по отношению ко 2-й, имели более низкий уровень контроля (АСТ) над заболеванием (соответственно $14,7\pm 1,4$ и $18,4\pm 0,8$ балла, $p=0,017$) и ОФВ₁ ($88,5\pm 5,8$ и $95,4\pm 2,6$ % соответственно, $p>0,05$), более выраженный прирост ОФВ₁ на введение короткодействующего бронхолитика (соответственно $19,9\pm 5,1$ и $8,2\pm 2,1$ %; $p=0,015$). Обращает на себя внимание тот факт, что в обеих группах большая часть больных курили на момент проведения обследования либо имели опыт курения ранее (соответственно 14 и 26 человек, $p>0,05$).

Установлено достоверное снижение количества макрофагов в мокроте больных 1-й группы в сочетании с тенденцией к более высокому по сравнению со 2-й группой содержанию нейтрофилов и эозинофилов (таблица).

Значимых межгрупповых различий в уровне цитоза и содержании клеток бронхиального эпителия в мокроте не выявлено. Рост количества нейтрофилов и эозинофилов у больных 1-й группы сопровождался тенденцией к увеличению

среднего цитохимического коэффициента пероксидазы по сравнению со 2-й группой ($117,5\pm 12,5$ и $88,8\pm 8,9$ пикселя соответственно, $p=0,07$), что свидетельствовало об эскалации синтеза и депонирования фермента в гранулоцитах. Аккумуляция гем-содержащих пероксидаз в лизосомных гранулах эозинофилов и главным образом нейтрофилов связана с возрастающей потребностью в ферменте в условиях окислительного и галогенирующего стресса после воздействия экзогенного триггера.

Реакцией окисления гем-содержащей пероксидазой бензидина в мазках индуцированной мокроты показано, насколько плотно, диффузно или зернисто, может распределяться в гранулоцитах окрашенный в черный цвет продукт реакции на гем-содержащую пероксидазу. В цитоплазме гранулоцитов локализовались как хорошо различимые отдельные гранулы, маркированные бензидином в виде крупных зерен (рис. 1), так и гранулы сливные, не дифференцируемые каждая в отдельности, заполняющие весь объем цитоплазмы и формирующие однородные глыбки бензидина интенсивной черной окраски (рис. 2, 3)

Таблица. Характеристика мокроты больных бронхиальной астмой

Table. Characteristics of sputum in patients with asthma

Параметр	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Цитоз, клеток в 1 мкл	4,4±0,38	3,5±0,27	>0,05
Количество клеток в мокроте, %			
Нейтрофилы, %	41,8±6,4	33,6±3,4	>0,05
Эозинофилы, %	23,5±3,5	14,9±2,6	>0,05
Макрофаги, %	30,7±6,4	46,7±3,6	0,027
Бронхиальный эпителий, %	1,68±0,80	1,71±0,81	>0,05
ИДК бронхиального эпителия, усл. ед	0,56±0,04	0,39±0,02	0,0002
ИЦ бронхиального эпителия, усл. ед	0,35±0,04	0,29±0,03	>0,05
Класс деструкции бронхиального эпителия, %			
0	43,6±3,8	61,0±1,9	0,002
I	13,6±2,1	7,1±1,5	0,043
II	5,1±0,8	2,6±0,5	0,025
III	2,4±0,4	1,34 ±0,4	>0,05
IV	35,3±3,1	28,4±2,3	>0,05

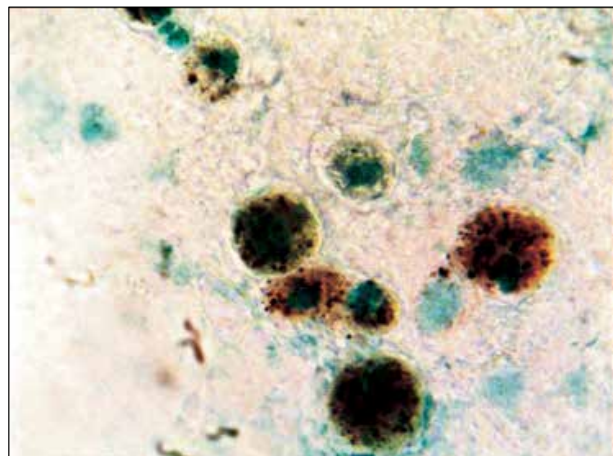


Рис. 1. Продукты реакции на гем-содержащую пероксидазу в лизосомных гранулах гранулоцитов и макрофагов маркируются отложением бензидина в виде зерен. Мазок индуцированной мокроты. Окраска бензидином. ×1250

Fig. 1. The products of reaction to peroxidase in lysosomal granules of granulocytes and macrophages are marked by the deposition of benzidine in the form of grains. Induced sputum smear. Stained with benzidine. ×1250

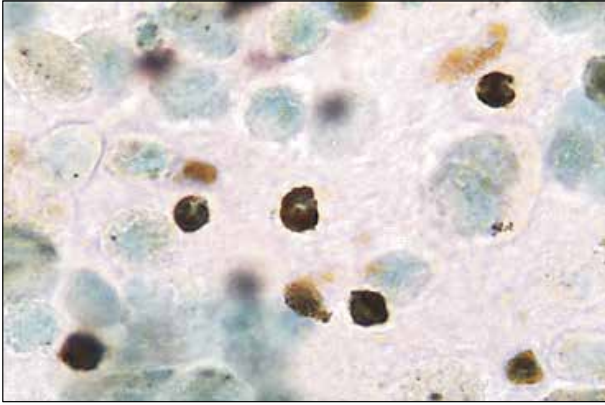


Рис. 2. Продукты реакции на гем-содержащую пероксидазу в гранулоцитах выявляются в виде сливных глыбок бензидаина, заполняющих цитоплазму. В макрофагах продукты реакции на пероксидазу отсутствуют. Мазок индуцированной мокроты. Окраска бензидином. $\times 1250$

Fig. 2. The products of the reaction to peroxidase in granulocytes are detected in the form of confluent benzidine lumps filling the cytoplasm. In macrophages, the reaction products for peroxidase are absent. There is no reaction to peroxidase in macrophages. Induced sputum smear. Stained with benzidine. $\times 1250$

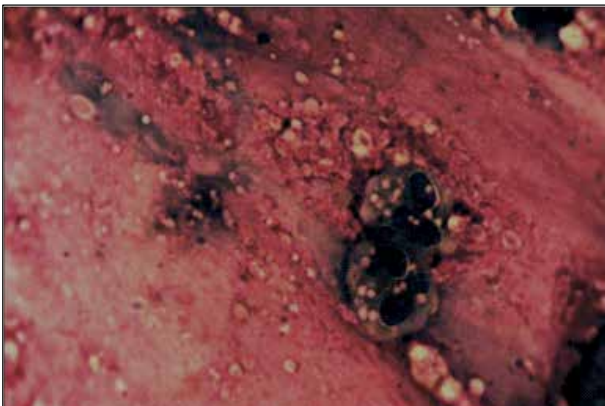


Рис. 3. Продукты реакции на гем-содержащую пероксидазу в гранулоцитах выявляются в виде сливных и зернистых отложений бензидаина. В макрофагах продукты реакции на пероксидазу отсутствуют. Мазок индуцированной мокроты. Окраска бензидином. $\times 1250$

Fig. 3. The products of the reaction to peroxidase in granulocytes are revealed in the form of confluent and granular benzidine deposits. There is no reaction to peroxidase in macrophages. Induced sputum smear. Stained with benzidine. $\times 1250$

Оценивая деструктивно-цитолитические изменения в эпителии бронхов, мы не нашли значимого различия ИЦ эпителия в 1-й и 2-й группах, между тем как ИДК в 1-й группе превышал величину аналогичного показателя во 2-й группе (см. таблицу). Обнаружена взаимосвязь между уровнем гем-содержащей пероксидазы и показателем деструктивно-цитолитических изменений в бронхиальном эпителии ИДК ($r=0,64$; $p=0,001$), а также IV классом клеточной деструкции ($r=0,51$; $p=0,01$).

Согласно результатам настоящего исследования, концентрация вторичных продуктов ПОЛ в КВВ была больше в 1-й группе. Так, содержание E206 у пациентов 1-й группы составило $0,29 \pm 0,04$ ед. опт. пл., 2-й группы – $0,15 \pm 0,01$ ед. опт. пл. ($p < 0,05$), диеновых конъюгатов (E233) – $0,07 \pm 0,01$ и $0,05 \pm 0,01$ ед. опт. пл. соответственно ($p < 0,05$). Как следствие, соотношение E233/206, отражающее индекс окисленности липидов для диеновых конъюгатов, у лиц 1-й группы имело тенденцию к более высоким значениям ($0,28 \pm 0,05$), чем у пациентов 2-й группы ($0,23 \pm 0,03$), так же как и конъюгированных триенов (E278 $0,02 \pm 0,006$ и $0,01 \pm 0,003$ ед. опт. пл. соответственно, $p > 0,05$). Достоверных межгрупповых различий величины соотношения E278/206 ($0,05 \pm 0,01$ и $0,08 \pm 0,03$ соответственно, $p > 0,05$) для конъюгированных триенов не найдено. Обнаружена прямая связь между числом нейтрофилов в индуцированной мокроте и содержанием диеновых конъюгатов (E233) в КВВ ($r=0,47$; $p=0,015$), а также E233/E206 ($r=0,46$; $p=0,018$).

Обсуждение

Генерация АФК и АФГ, обусловленная синтезируемыми в гранулоцитах и экспортируемыми в экстрацеллюлярное пространство пероксидазами и другими окислительными ферментами, может быть рассмотрена в качестве причины деструкции бронхиального эпителия. Отсюда логично предположить, что холод- и осмоиндуцированная мобилизация гранулоцитарных пероксидаз в бронхах больных БА является приоритетным фактором, потенцирующим деструкцию и цитолитиз эпителия.

Как следует из данных о текущих деструктивно-цитолитических процессах (см. таблицу), эпителиальные клетки бронхов больных 1-й группы характеризовались значительно более выраженной деструкцией, чем клетки больных 2-й группы. В 1-й группе насчитывалось большее количество эпителиоцитов I и II классов деструкции, а также обнаруживалась тенденция к более высокому, чем во 2-й группе, содержанию клеток со значительным повреждением ядра и полным

распадом цитоплазмы (III класс деструкции) и тотально разрушенных клеток (IV класс деструкции). Количество эпителиоцитов, сохранивших неповрежденную структуру ядра и цитоплазмы (0 класс деструкции), было больше во 2 группе.

Усиленная продукция гем-содержащих пероксидаз причастна не только к интенсификации деструкции бронхиального эпителия, но и к активации окислительной модификации липидов, что было найдено у больных с гиперреактивностью на холодовой и гиперосмолярный стимулы. Основанием для такого утверждения служит положение о свободнорадикальном механизме генерации продуктов ПОЛ путем образования диеновых конъюгатов и гидропероксидов, благодаря взаимодействию первичных АФГ с ненасыщенными связями ацильных цепей фосфолипидов [17]. Роль инициирующего звена АФГ-индуцированного ПОЛ отводится реакции хлорноватистой кислоты (HOCl) с гидропероксидной группой, всегда содержащейся в ненасыщенном липиде в результате его естественного окисления, с образованием пероксильных радикалов, трансформирующихся в алкоксильные радикалы [9, 17]. Доказано, что миелопероксидаза в присутствии своих субстратов (H_2O_2 и Cl^-) разрушает гидропероксид с образованием О-центрированных радикалов, идентифицированных как пероксильный и алкоксильный [9]. В случае с гидропероксидом жирной кислоты допущена возможность образования, помимо О-центрированных радикалов, некоторого количества синглетного кислорода [9]. Ингибиторный анализ с использованием «ловушек» HOCl, перехватчиков свободных радикалов и ингибиторов миелопероксидазы показал, что разрушение гидропероксидной группы в присутствии изолированной миелопероксидазы или активированных нейтрофилов обусловлено непосредственной работой фермента, что позволило сделать вывод о зависимом от пероксидазы HOCl-индуцированном ПОЛ [9, 18].

На основании полученных данных можно предположить, что активация пероксидазной функции гранулоцитов при реакции дыхательных путей на ИГХВ и ИГР потенцирует нейтрофильный респираторный взрыв, приводящий к персистенции воспаления, эпителиальной деструкции, ремоделированию бронхов, а также стимулирует ПОЛ, которое, осуществляя регуляцию мембранной структуры гранулоцитов и бронхиального эпителия, в свою очередь, способствует апоптозу эпителиоцитов и высвобождению медиаторов воспаления при разрушении клеточных мембран.

Известно, что с дезинтеграцией эпителиального пласта связано развитие бронхоспастической реакции вследствие стимуляции суб-

интраэпителиально расположенных нервных окончаний – С-волокон, координированных с неадренэргическими/нехолинэргическими ганглиями «третьей» сигнальной нервной системы (NANC), играющей особую роль при БА [2]. Проведение нервного импульса по С-волокам вызывает экзоцитоз субстанции Р и нейрокининов А и В – нейротрансмиттеров с бронхоконстрикторным и вазодилаторным эффектами. Последние активируют тучные клетки, макрофаги, Т- и В-лимфоциты, усиливают сосудистую адгезию, являются хемоаттрактантами для эозинофилов и нейтрофилов. Окислительное повреждение эпителия приводит к ингибированию синтезируемого нейросекреторными клетками вазоактивного интестинального пептида, нарушению выработки простагландина E₂, экспрессии поверхностных клеточных рецепторов, провоспалительных цитокинов, хемоаттрактантов, GM-CSF [2].

По данным ряда авторов, бронхоальвеолярная лаважная жидкость больных БА отличается, по сравнению со здоровыми лицами, повышенным содержанием особого фенотипа антиген-презентирующих дендритных клеток, характеризующегося высокой степенью экспрессии молекул MHC II класса, что свидетельствует об активации дендритных клеток, ассоциированной с гиперпродукцией IL-4 и IL-5 [2]. В иммунном ответе при аллергической астме прослеживается приверженность бронхиального эпителия к отдельной популяции дендритных клеток, избирательно направляющей дифференцировку Th0-лимфоцитов по Th2-пути с экспрессией рецептора тирозиновых киназ CD117 (c/kit) в качестве мембранного маркера [19, 20]. Вместе с тем доказано, что эпителиальные клетки из бронхобиоптатов, полученных от больных с БА, отличаются значительным усилением продукции GM-CSF и экспрессии провоспалительных IL-6, IL-8, резко возрастающей под воздействием поллютантов [21].

Заключение

У больных БА с холодовой и гиперосмолярной гиперреактивностью дыхательных путей изменения в структуре эпителия и структурно-функциональном профиле гранулоцитов сопряжены с активацией пероксидазной функции гранулоцитов и взаимосвязаны со стимулированным прооксидантами ПОЛ как в эпителии, так и в гранулоцитах. Рост количества гранулоцитов в воспалительном инфильтрате, признаки активации деструкции эпителия и накопление вторичных продуктов ПОЛ в дыхательных путях у этих больных сопровождаются более выраженными клинико-функциональными проявлениями болез-

ни – ограничением воздушного потока и утратой контроля над астмой.

Список литературы / References

1 Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания. *Пульмонология*. 2012; 22 (1): 5–10. doi: 10.18093/0869-0189-2012-0-1-5-10

Soodaeva S.K. Free radical mechanisms of injury in respiratory disease. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology*. 2012; 1: 5–10. [In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2012-0-1-5-10

2. Конищева А.Ю., Гервазиева В.Б., Лаврентьева Е.Е. Особенности структуры и функции респираторного эпителия при бронхиальной астме. *Пульмонология*. 2012; 22 (5): 85–91. doi: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-85-91

Konishcheva A.Yu., Gervazieva V.B., Lavrentyeva E.E. Changes in structure and function of respiratory epithelium in bronchial asthma. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology*. 2012; 22 (5): 85–91. [In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-85-91

3. Ofman G., Tipple T.E. Thiol-redox regulation in lung development and vascular remodeling. *Antioxid. Redox Signal*. 2019; 31 (12): 858–873. doi: 10.1089/ars.2018.7712

4. Wang Y., Mao G., Lv Y., Huang Q., Wang G. MicroRNA-181b stimulates inflammation via the nuclear factor- κ B signaling pathway *in vitro*. *Exp. Ther. Med*. 2015; 10 (4): 1584–1590. doi: 10.3892/etm.2015.2702

5. Маянский А.Н., Маянский Н.А., Заславская М.И. Нуклеарный фактор- κ B и воспаление. *Цитокины и воспаление*. 2007; 6 (2): 3–9.

Mayansky A.N., Mayansky N.A., Zaslavskaya M.I. Nuclear factor- κ B and inflammation: activation and regulation. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*. 2007; 6 (2): 3–9. [In Russian].

6. Куликов Е.С., Огородова Л.М., Фрейдin М.Б., Деев И.А., Селиванова П.А., Федосенко С.В., Кириллова Н.А. Молекулярные механизмы тяжелой бронхиальной астмы. *Молекул. мед*. 2013; 2: 24–32.

Kulikov E.S., Ogorodova L.M., Freidin M.B., Deev I.A., Selivanova P.A., Fedosenko S.V., Kirillova N.A. Molecular mechanisms of severe asthma. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine*. 2013; 2: 24–32. [In Russian].

7. Naumov D.E., Perelman J.M., Kolosov V.P., Potapova T.A., Maksimov V.N., Zhou X. Transient receptor potential melastatin 8 gene polymorphism is associated with cold-induced airway hyperresponsiveness in bronchial asthma. *Respirology*. 2015; 20 (8): 1192–1197. doi: 10.1111/resp.12605

8. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И., Огородова Л.М., Селиванова П.А., Дзюман А.Н. Цитоморфологический анализ ремоделирования бронхи-

альной стенки при различных типах бронхиальной астмы. *Клин. мед*. 2012; 90 (2): 24–27.

Gereng E.A., Sukhodolo I.V., Pleshko R.I., Ogorodova L.M., Selivanova P.A., Dzyuman A.N. Cytomorphological analysis of remodeling of the bronchial wall in different types of bronchial asthma. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Meditsine*. 2012; 90 (2): 24–27. [In Russian].

9. Панасенко О.М., Горудко И.В., Соколов А.В. Хлорноватистая кислота как предшественник свободных радикалов в живых системах. *Успехи биол. химии*. 2013; 53: 195–244.

Panasenko O.M., Gorudko I.V., Sokolov A.V. Hypochlorous acid as a precursor of free radicals in living systems. *Biochemistry (Moscow)*. 2013; 78: 1466–1489.

10. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2018. Available at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

11. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2019 update). Available at: www.ginasthma.org

12. Перельман Ю.М., Приходько А.Г. Методика комбинированной диагностики нарушений кондиционирующей функции и холодовой гиперреактивности дыхательных путей. *Бюл. физиол. и патол. дыхания*. 2002; (12): 22–28.

Perelman J.M., Prikhodko A.G. Combined diagnostics technique of assessing conditioning function and cold hyperreactivity of respiratory tract. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*. 2002; (12): 22–28. [In Russian].

13. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2016. 239 с.

Perelman J.M., Naumov D.E., Prikhodko A.G., Kolosov V.P. Mechanisms and manifestations of osmotic airway hyperresponsiveness. Vladivostok: Dal'nauka, 2016. 239 p. [In Russian].

14. Матвеева Л.А. Местная защита респираторного тракта у детей. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1993. 276 с.

Matveeva L.A. Local protection of the respiratory tract in children. Tomsk, 1993. 276 p. [In Russian].

15. Хейхоу Ф.Г.Дж., Кваглино Д. Гематологическая цитохимия. М.: Медицина, 1983. 320 с.

Hauhoe F.G.J., Quagliano D. Hematologic cytochemistry. Moscow: Meditsina, 1983. 320 p. [In Russian].

16. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. 140 с.

Ul'yanychev N.V. Systematic research in medicine. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. 140 p. [In Russian].

17. Kawai Y., Kiyokawa H., Kimura Y., Kato Y., Koichiro Ts., Terao J. Hypochlorous acid-derived modification of phospholipids: characterization of aminophospholipids as regulatory molecules for lipid peroxidation. *Biochemistry*. 2006; 45: 14201–14211. doi: 10.1021/bi0610909

18. Snelgrove R.J., Patel D.F., Patel T., Lloyd C.M. The enigmatic role of the neutrophil in asthma: Friend, foe or indifferent? *Clin. Exp. Allergy*. 2018; 48 (10): 1275–1285. doi: 10.1111/cea.13191

19. Krishnamoorthy N., Oriss T. B., Paglia M., Fei M., Yarlagadda M., Vanhaesebroeck B., Ray A., Ray P. Activation of c-Kit in dendritic cells regulates T helper cell differentiation and allergic asthma. *Nat. Med.* 2008; 14 (5): 565–573. doi: 10.1038/nm1766

20. Lim H.F., Nair P. Airway inflammation and inflammatory biomarkers. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 39 (1): 56–63. doi: 10.1055/s-0037-1606217

21. Hashimoto S., Matsumoto K., Gon Y., Takahashi N. Update on airway inflammation and remodeling in asthma. *Allergy Clin. Immunol. Int.* 2007; 19 (5): 178–174. doi: 10.1027/0838-1925.19.5.178

Сведения об авторах:

Алексей Борисович Пирогов, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5846-3276, e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Анна Григорьевна Приходько, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2847-7380, e-mail: prih-anya@ya.ru

Юлий Михайлович Перельман, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-9411-7474, e-mail: jperelman@mail.ru

Information about the authors:

Aleksey B. Pirogov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5846-3276, e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Anna G. Prikhodko, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2847-7380, e-mail: prih-anya@ya.ru

Juliy M. Perelman, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0002-9411-7474, e-mail: jperelman@mail.ru

Поступила в редакцию 08.10.2020

После доработки 09.11.2020

Принята к публикации 06.02.2021

Received 08.10.2020

Revision received 09.11.2020

Accepted 06.02.2021

Прогностическая значимость данных магнитно-резонансной томографии при патологии органов таза у женщин

Т.А. Берген¹, И.А. Соинов¹, В.А. Фокин², Г.Е. Труфанов²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России

630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2

Резюме

Цель исследования – оценить прогностическую значимость перфузионных и диффузионных методик магнитно-резонансной томографии (МРТ) в системной оценке перифокальных изменений при онкологических заболеваниях таза у женщин. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов МРТ органов таза у женщин, выполненных на МР-томографах с напряженностью магнитного поля 1,5 Т (Philips Achieva, Нидерланды). В исследование включено 530 результатов МРТ органов таза у женщин: 265 случаев (50 %) со злокачественными новообразованиями органов таза и 265 случаев (50 %) – с неопухоловой патологией органов таза (группа сравнения). Рассматривались часто встречающиеся опухолевые патологии: рак прямой кишки ($n=61$), рак яичника ($n=62$), рак тела матки ($n=65$), рак шейки матки ($n=77$). Группа сравнения включала в себя воспалительные изменения (абсцесс), спаечный процесс и другие неопухоловые структуры органов таза (псевдокисты брюшины, геморрагические кисты, эндометриоз). Во всех случаях использована катушка для тела с расположением на область таза. Протоколы сканирования в рамках одного исследования включали в себя T2- и T1-взвешенные изображения, диффузионно-взвешенные изображения, постконтрастные T1-взвешенные изображения. **Результаты и их обсуждение.** При межгрупповом сравнении при системной оценке МРТ с использованием дисперсионного анализа выявлено, что ограничение диффузии, значение измеряемого коэффициента диффузии являются потенциально значимыми для прогнозирования исхода. **Заключение.** Применение МРТ не ограничивается оценкой локальной распространенности, широкими возможностями дифференциального диагноза и использованием метода как биомаркера при некоторых патологиях: такие показатели, как ограничение диффузии, значение измеряемого коэффициента диффузии и тип динамической кривой от перифокальных изменений, могут иметь значение для возможности использования результатов МРТ при прогнозировании течения заболевания.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, рак шейки матки, рак тела матки, рак яичников, рак прямой кишки, прогноз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Берген Т.А., e-mail: tbergen@yandex.ru

Для цитирования: Берген Т.А., Соинов И.А., Фокин В.А., Труфанов Г.Е. Прогностическая значимость данных магнитно-резонансной томографии при патологии органов таза у женщин. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021; 41 (2): 49–55. doi: 10.18699/SSMJ20210207

Magnetic resonance imaging prospects of prognostic value in women pelvic pathology

T.A. Bergen¹, I.A. Soynov¹, V.A. Fokin², G.E. Trufanov²

¹ Meshalkin National Medical Research Center of Minzdrav of Russia 630055, Novosibirsk, Rechkunovskaya str., 15

² Almazov National Medical Research Centre of Minzdrav of Russia 197341, Saint-Petersburg, Akkuratov str., 2

Abstract

Aim of the study was to estimate the prognostic value of perfusion and diffusion magnetic resonance imaging (MRI) methods in systemic evaluation of perifocal changes of malignant masses in women's pelvis. **Material and methods.** A retrospective analysis of MRI of the pelvic organs in women was performed on MRI scanners with a magnetic field of 1.5 T (Philips Achieva, Netherlands). The retrospective study included 1,5 T MRI of 530 women with pelvis pathology. It consists of 50 % (265 cases) of malignant pelvic mass and 50 % (265 cases) of non tumor pathologies. The most common malignant pathologies were regarded: rectum cancer ($n=61$), ovarian cancer ($n=62$), uterine cancer ($n=65$), cervical cancer ($n=77$). Group with non-tumor pathology was taken as comparison group and included inflammation (abscess), adhesions and other non-tumor pelvic pathologies (pseudocyst of peritoneum, hemorrhagic cyst, endometriosis). In all cases a body coil was used on pelvic region. MRI protocols included T2-, T1 – weighted imaging, diffusion weighted imaging, postcontrast T1 – weighted imaging. apparent diffusion coefficient value and perfusion value were estimated. **Results and discussion.** In intergroup comparison with systemic evaluation of MRI with ANOVA we revealed that the diffusion restriction and the apparent diffusion coefficient bear potential value for disease prognosis. **Conclusions.** MRI can be of value not only for evaluation of local spread, as well as providing wide opportunities for differential diagnosis and use of MRI as biomarker in some diseases. Such indications as restricted diffusion, apparent diffusion coefficient value and type of dynamic curve from perifocal lesion can benefit disease prognosis.

Key words: magnetic resonance imaging, uterine cervical cancer, uterine corpus malignancy, ovarian cancer, rectal cancer, prognosis.

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

Correspondence author: Bergen T.A., e-mail: tbergen@yandex.ru

Citation: Bergen T.A., Soynov I. A., Fokin V.A., Trufanov G.E. Magnetic resonance imaging prospects of prognostic value in women pelvic pathology. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (2): 49–55. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210207

Введение

В последние 10 лет различные новые технологии и технологические инновации получили быстрое развитие, методики МРТ не являются исключением. На настоящий момент в литературе имеется много работ, посвященных роли МРТ в дифференциальной диагностике новообразований [1–3] и патологических состояний [4], оценке локальной распространенности процессов [5], диагностике рецидивов [6] и ответе на лечение [7] при злокачественных заболеваниях. Таким образом, можно принять тот факт, что МРТ имеет высокую диагностическую ценность при злокачественных новообразованиях органов таза [8], в подтверждение этому в литературе имеется достаточное количество работ. Учитывая быстрое технологическое совершенствование МР-аппаратов, возникает вопрос о возможной прогностической значимости МРТ при той или иной патологии, однако мы нашли очень мало работ, посвященных прогностической значимости МРТ при патологии органов таза.

Цель исследования – оценить прогностическую значимость перфузионных и диффузионных методик МРТ в системной оценке перифокальных изменений при онкологических заболеваниях органов малого таза у женщин.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных МРТ органов таза у женщин, выполненной на МР-томографах с напряженностью магнитного поля 1,5 Т (Philips Achieva, Нидерланды). Во всех случаях использована катушка для тела с расположением на область таза.

Протоколы сканирования в рамках одного МР-исследования содержали повсеместно используемые последовательности, в том числе Т2-взвешенные изображения (турбо спин-эхо) в сагиттальной, косоаксиальной и косококоронарной плоскостях, разрешение в плоскости среза составляло во всех случаях не менее единицы, толщина среза 3 мм. В каждом протоколе выполнялись Т1-взвешенные изображения (ВИ) в аксиальной плоскости (толщина среза 5 мм). Кроме этого выполнялись диффузионно-взвешенные изображения (максимальный b-фактор составил 800 с/мм²) в аксиальной плоскости с толщиной среза 0,5–0,6 см с построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). Далее выполнялось динамическое контрастное усиление (Т1-ВИ на основе градиентного эха) с временем сбора данных одного блока не более 10 с (суммарное время сбора данных во всех случаях составило не более 4 мин) и построением динамической кривой. В ряде случаев в завершение были исполь-

Таблица 1. Степень дифференцировки опухоли, n (%)
Table 1. Degree of tumor differentiation, n (%)

Степень	Рак яичников	Рак тела матки	Рак прямой кишки	Рак шейки матки
1	3 (4,8)	3 (4,6)	5 (8,2)	4 (5,2)
2	38 (62,3)	42 (64,6)	29 (47,5)	53 (68,8)
3	21 (32,9)	20 (30,8)	27 (44,3)	20 (26)
4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

зованы постконтрастные T1-ВИ на основании спинового эхо с подавлением сигнала жира.

Всего в настоящее исследование включено 530 протоколов сканирования органов таза у женщин: 265 случаев (50 %) со злокачественными новообразованиями органов таза (основная группа) и 265 (50 %) – с неопухолевой патологией органов таза (группа сравнения). Рассматривались часто встречающиеся опухолевые патологии: рак прямой кишки ($n=61$), рак яичника ($n=62$), рак тела матки ($n=65$), рак шейки матки ($n=77$). Степень дифференцировки опухоли представлена в табл. 1

Группа сравнения включала в себя воспалительные изменения (абсцесс), спаечный процесс и другие неопухолевые структуры органов таза (такие как псевдокисты брюшины, геморрагические кисты, эндометриоз).

Нормальность распределения признака оценивали с помощью гистограммы, а также критериев Колмогорова – Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро – Уилка. Количественные переменные представлены в виде медианы (25; 75 процентиль), качественные – в виде относительных частот объектов исследования (n , %). При сравнении трех независимых групп по одному количественному признаку использовали методы непараметрической статистики (ранговый анализ вариаций по Краскелу – Уоллису). При выявлении статистически значимых различий в группах проводили парное сравнение групп с применением непараметрического теста Манна – Уитни с поправкой Бонферрони для преодоления проблем множественных сравнений. Различия при $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты и их обсуждение

При анализе результатов исследования важно уделять внимание диффузионно-взвешенным изображениям, значению ИКД и типу динамической кривой не только от основного патологического очага, но и от перифокальных изменений. В настоящей работе при межгрупповом сравнении

при системной оценке МРТ выявлены показатели, которые являются потенциально значимыми для прогнозирования течения и исхода заболевания.

При анализе размеров основного очага выявлено, что наибольшие размеры имел очаг воспалительного процесса, однако по величине данного параметра он не отличался от размера очага поражения при раке яичников (табл. 2). Этот факт демонстрирует сложности при диагностике опухолевого и воспалительного процессов по визуальным признакам. Ограничение диффузии от основного очага статистически значимо чаще наблюдалось при опухолевой патологии, чем в группе сравнения. Однако в качестве единственного признака злокачественной патологии данный параметр неприменим: так, ограничение диффузии встречалось одинаково часто как при воспалительных изменениях, так и при раке яичников ($p=0,06$) (рис. 1).

Анализ числовых показателей диффузии показал, что ИКД при спаечном процессе значительно отличается от величины показателя при всех других патологиях (как опухолевых, так и неопухолевых) ($p < 0,001$) (рис. 2), что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике выявленной патологии. Не обнаружено различий между значением ИКД при воспалительных изменениях, раке яичников, раке прямой кишки ($p > 0,999$). Данный факт ограничивает применение МРТ для дифференциальной диагностики воспалительных и злокачественных новообразований.

Перифокальные изменения встречались чаще всего при воспалительных процессах (в 100 % случаев) в группе неопухолевой патологии и при раке прямой кишки (91,8 %) в группе опухолевой патологии, по их размеру группы не различались (см. табл. 2). Ограничение диффузии от перифокальных изменений было одинаковым при воспалительных изменениях и при раке прямой кишки ($p > 0,999$). Данный факт в очередной раз обращает наше внимание на сложности дифференциальной диагностики по МРТ опухолевого и воспалительного генеза патологии.

Величина ИКД от перифокальных изменений (см. табл. 2) достоверно не различалась при воспалительных изменениях и раке тела, шейки матки, раке прямой кишки ($p > 0,999$), в то время как различия при спаечном процессе, другой неопухолевой патологии, раке яичника были статистически значимыми ($p < 0,01$). Величина ИКД была одинаковой в подгруппах рака яичников и рака шейки матки ($p=0,085$), рака прямой кишки и рака тела матки ($p > 0,999$), рака прямой кишки и рака шейки матки ($p > 0,999$) и различалась в под-

Таблица 2. Сравнение патологий органов таза
Table 2. Comparison of pathologies of the pelvic organs

Характеристика	Неопухолевая группа			Опухолевая группа				p
	Воспалительные изменения	Спаечный процесс	Другая неопухолевая патология	Рак яичников	Рак тела матки	Рак прямой кишки	Рак шейки матки	
Максимальный размер зоны поражения, см	3,3 (2,5; 3,8)	1,6 (1,3; 2,1)	1,3 (1,1; 1,5)	3 (1,7; 3,8)	1,7 (1,3; 2,9)	2,4 (1,5; 3,1)	2,5 (1,7; 3,5)	0,0001
Основной очаг								
Ограничение диффузии, n (%)	65 (98,5)	62 (46,2)	3 (4,6)	47 (75,8)	34 (52,3)	49 (80,3)	33 (42,8)	0,0001
Значение ИКД, $\times 10^{-3}$ мм ² /с	0,71 (0,65; 0,75)	0,52 (0,25; 1,8)	0,27 (0,23; 0,33)	0,65 (0,49; 0,73)	0,42 (0,28; 0,67)	0,65 (0,47; 0,71)	0,37 (0,3; 0,62)	0,0001
Перифокальные изменения								
Наличие перифокальных изменений, n (%)	66 (100)	71 (53)	59 (90,7)	47 (75,8)	42 (64,6)	56 (91,8)	67 (87)	0,0001
Размер, см	1,2 (1,1; 1,5)	0,8 (0,5; 1,1)	0,6 (0,5; 0,8)	1,1 (0,8; 1,5)	0,8 (0,7; 1,1)	1,1 (0,8; 1,3)	1,1 (0,7; 1,3)	0,0001
Ограничение диффузии, n (%)	61 (92,4)	37 (28,3)	3 (4,6)	29 (44,6)	26 (40)	47 (77)	43 (55,8)	0,0001
Значение ИКД, $\times 10^{-3}$ мм ² /с	0,71 (0,52; 1,1)	0,32 (0,23; 0,49)	0,25 (0,23; 0,33)	0,63 (0,28; 0,72)	0,67 (0,27; 1,39)	0,74 (0,67; 1,15)	0,63 (0,37; 1,17)	0,0001
Показатели динамического контрастирования от зоны перифокальных изменений								
0	0 (0)	66 (49,2)	0 (0)	16 (25,8)	23 (32,8)	6 (9,8)	8 (10,4)	
1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	17 (27,5)	1 (1,4)	2 (3,2)	0 (0)	
2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11 (17,7)	5 (7,1)	15 (24,6)	5 (6,5)	0,0001
3	28 (42,4)	10 (7,4)	0 (0)	3 (4,8)	7 (10)	11 (18)	17 (22)	
4	38 (57,6)	58 (43,4)	65 (100)	15 (24,2)	34 (48,7)	27 (44,2)	47 (61,1)	
Результаты								
Улучшение, n (%)	44 (66,7)	57 (42,5)	5 (7,7)	17 (27,5)	31 (44,3)	20 (32,8)	40 (52)	
Без изменений, n (%)	3 (4,5)	65 (48,5)	59 (90,7)	18 (29)	17 (22,2)	14 (23)	26(33,7)	0,0001
Ухудшение, n (%)	19 (28,8)	12 (9)	1 (1,6)	27 (43,5)	48 (33,5)	27 (44,2)	27 (44,2)	

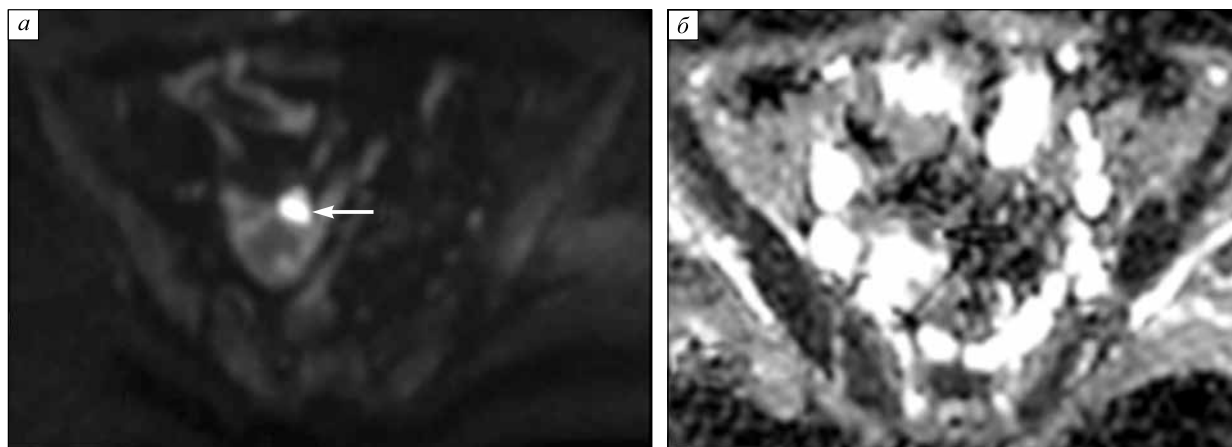


Рис. 1. Рак яичников (аденокарцинома, умеренно дифференцированная): диффузионно-взвешенные изображения, ограничение диффузии от тканного компонента основного очага в левом яичнике (стрелка) (а); карта ИКД, значение ИКД от тканного компонента основного очага $0,7 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ (стрелка) (б)
Fig. 1. Ovarian cancer (moderately differentiated adenocarcinoma): diffusion-weighted images, restriction diffusion from the tissue component of the lesion in the left ovary (arrow) (a); the ADC map, the ADC value from the tissue component of the lesion $0,7 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (arrow) (b)

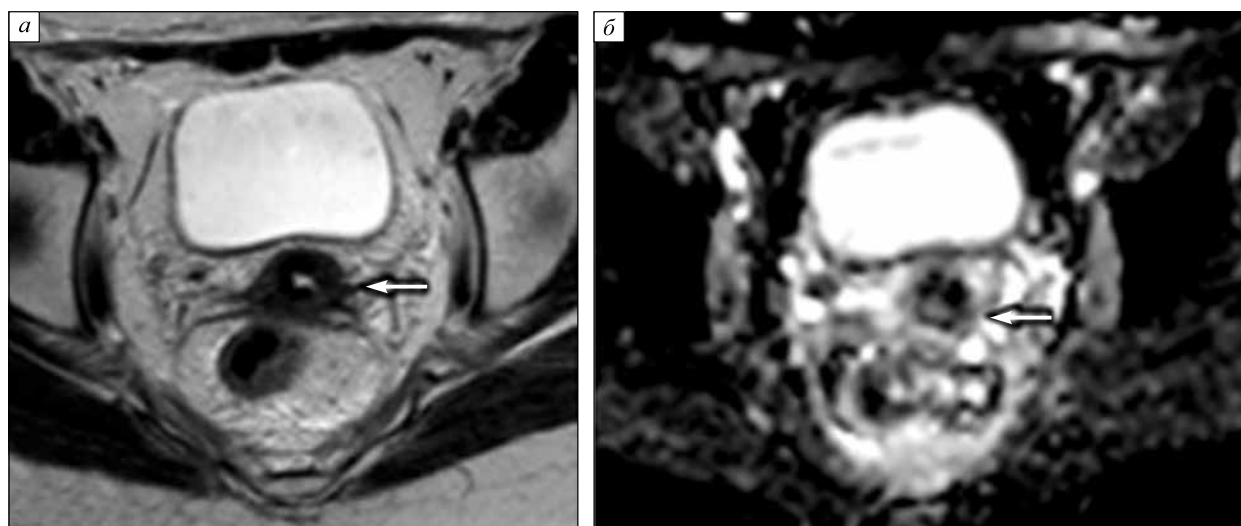


Рис. 2. Спаечный процесс: T2-ВИ, наличие перифокальных изменений в параметрии слева (стрелка) (а); карта ИКД, значение ИКД от перифокальных изменений в параметрии слева $1,6 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ (стрелка) (б)
Fig. 2. Adhesion process: T2-weighted imaging, the perifocal changes in the left parametrium (arrow) (a); the ADC map, the ADC value from perifocal changes in the parametrium on the left is $1,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (arrow) (b)

группах рака тела матки и рака прямой кишки ($p < 0,01$).

При анализе динамической кривой от перифокальных изменений получены следующие результаты (см. табл. 2): так называемый нулевой тип динамической кривой (отсутствие какого-либо накопления контрастного вещества) реже встречается при неопухолевой патологии в сравнении с группой новообразований ($p < 0,01$).

Был проведен анализ исхода и течения заболевания по итогам лечения (см. табл. 2). Улучшение при воспалительных изменениях, раке тела

матки, раке шейки матки наступало одинаковым образом ($p = 0,3$ и $p > 0,999$ соответственно), в группах спаечного процесса, другой неопухолевой патологии, рака яичника и рака прямой кишки выявлены достоверные различия ($p < 0,01$). Группа спаечного процесса отличалась от группы другой неопухолевой патологии ($p = 0,008$) и не отличалась от групп рака яичника, прямой кишки, шейки и тела матки ($p > 0,999$). Группа другой неопухолевой патологии отличалась от групп рака прямой кишки, тела и шейки матки ($p < 0,001$) и не отличалась от группы рака яичника ($p = 0,33$).

Группа рака яичников отличалась от группы рака шейки матки ($p=0,038$) и не отличалась от групп рака тела матки и рака прямой кишки ($p>0,999$). Группа рака тела матки не отличалась от групп рака прямой кишки и рака тела матки ($p>0,999$), группа рака прямой кишки не отличалась от группы рака шейки матки ($p>0,999$).

По отсутствию изменений группы воспалительных изменений, рака тела матки и рака прямой кишки достоверно не различались ($p=0,075$ и $p=0,3$ соответственно), в то время как группы спаечного процесса, неопухолевой патологии, рака яичника и рака шейки матки статистически значимо различались ($p<0,01$). Группы спаечного процесса и доброкачественных опухолей отличались от всех других групп ($p<0,01$). Не обнаружено различий между группой рака яичников и группами рака шейки матки, рака тела матки и рака прямой кишки ($p>0,999$), между группой рака тела матки и группами рака прямой кишки и рака тела матки ($p>0,999$), между группой рака прямой кишки и группой рака шейки матки ($p>0,999$).

По показателю «ухудшение результатов» не различались пациенты с воспалительными изменениями и спаечным процессом ($p=0,054$), раком яичников ($p=0,71$), раком тела матки ($p>0,999$), раком прямой кишки и раком шейки матки ($p=0,5$). Группа спаечного процесса отличалась от групп рака яичников и рака прямой кишки ($p<0,01$) и не отличалась от групп доброкачественных опухолей, раком тела и шейки матки ($p>0,999$); группа другой неопухолевой патологии отличалась от групп рака тела матки, яичников, прямой кишки ($p<0,001$) и не отличалась от группы рака шейки матки ($p>0,999$). Группа рака яичников не отличалась от групп рака шейки матки, рака прямой кишки ($p=0,26$ и $p>0,999$ соответственно) и отличалась от группы рака шейки матки ($p<0,001$). Группа рака тела матки не отличалась от групп рака прямой кишки ($p=0,2$) и рака шейки матки ($p>0,999$), две последние группы различались ($p<0,001$). Смертельных случаев не было ни в одной группе.

Подобный межгрупповой анализ проведен впервые, что обуславливает спектр патологий и подгрупп в исследовании. На настоящий момент МРТ становится все доступнее и поэтому все больше используется в клинической практике, где является необходимым методом для оценки локальной распространенности процесса при раке шейки матки, раке прямой кишки [7]. При верификации рецидива рака яичников МРТ может выступить биомаркером. В настоящей работе продемонстрировано, что МРТ служит перспективным методом для прогнозирования течения заболевания при условии мультифакторной оцен-

ки как самого патологического очага, так и перифокальных изменений. При учете подобных результатов становится очевидным необходимость внедрения МРТ в широкую клиническую практику как при опухолевой, так и при неопухолевой патологии органов таза у женщин.

Однако, как и любой другой метод диагностики, МРТ имеет ограничения, к которым относятся отсутствие стандартизированных протоколов сканирования, а также зависимость результатов исследования от квалификации врача, выполняющего исследование. Также на данный момент в Российской Федерации отсутствуют алгоритмы МРТ-диагностики при часто встречающихся злокачественных новообразованиях органов таза у женщин, есть препятствия для реализации мультидисциплинарного подхода в лечебных учреждениях при диагностике и лечении заболеваний органов таза. Комплексно оценивая результаты работ, необходимо сказать, что для качественного и безопасного оказания медицинской помощи видится необходимым включение МРТ в комплекс диагностических процедур при таких патологических состояниях, как рак шейки и тела матки, рак прямой кишки, при дифференциальной диагностике образований яичников и при неопухолевой патологии органов таза для планирования оперативного лечения.

Говоря о протоколе сканирования, при патологии органов таза у женщин нельзя исключать этап получения диффузионно-взвешенных изображений с построением карт ИКД, поскольку оценка ограничения диффузии и оценка карт ИКД имеет диагностическую значимость в плане дифференциальной диагностики при оценке перифокальных изменений и является важным фактором в оценке изменений костного мозга в случае лучевой терапии. Помимо этого при использовании диффузионно-взвешенных изображений в рамках протокола сканирования органов таза необходимо выполнять построение карт ИКД с последующей их оценкой не только для исключения эффекта «T2-просвечивания», но и в качестве одного из предикторов течения и исхода заболевания.

К числу ограничений данного исследования относится то, что оно является ретроспективным и одноцентровым. Помимо этого, несмотря на то что в исследовании использована псевдорандомизация, проспективное исследование выполнить затруднительно ввиду этических проблем.

Заключение

В нашей работе продемонстрировано, что возможности МРТ не ограничиваются оценкой локальной распространенности патологического

процесса. Данные МРТ не только могут быть использованы в качестве дифференциально-диагностических критериев и биомаркеров некоторых заболеваний, но и быть полезными для прогноза заболевания (ограничение диффузии, значение ИКД и тип динамической кривой от перифокальных изменений).

Список литературы / References

1. Micco M., Sala E., Lakhman Yu., Hricak H., Vargars H. Imaging features of uncommon gynecologic cancers. *Am. J. Roentgenol.* 2015; 205 (6): 1346–1359. doi: 10.2214/AJR.14.12695
2. Багненко С.С., Труфанов Г.Е., Железняк И.С. Магнитно-резонансная томография в диагностике очаговых поражений печени. *Вестн. хирургии.* 2016; 175 (3): 68–72. doi: 10.24884/0042-4625-2016-175-3-68-72
Bagnenko S.S., Trufanov G.E., Zheleznyak I.S. MR-imaging in diagnostics of focal liver lesions. *Vestnik khirurgii imeni Ivana Ivanovicha Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery.* 2016; 175 (3): 68–72. [In Russian]. doi: 10.24884/0042-4625-2016-175-3-68-72
3. Рубцова Н.А., Новикова Е.Г., Сыченкова И.Ю. Современные возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике рака яичников. *Исслед. и практ. в мед.* 2017; 4 (1): 40–48. doi: 10.17709/2409-2231-2017-4-1-5
Rubtsova N.A., Novikova E.G., Sychenkova I.Yu. Current possibilities of magnetic – resonance imaging in detection of ovarian cancer. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal.* 2017; 4 (1): 40–48. [In Russian]. doi: 10.17709/2409-2231-2017-4-1-5
4. Сергиеня О.В., Юхно Е.А., Павловская Е.А., Фокин В.А., Труфанов Г.Е. Возможности магнитно-резонансной томографии в визуализации структурных изменений органов малого таза у женщин репродуктивного возраста при бесплодии. *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2018; 8 (1): 119–128. doi:10.21569/2222-7415-2018-8-1-119-128
Sergienya O.V., Ukhno E.A., Pavlovskaya E.A., Fokin V.A., Trufanov G.E. Magnetic resonance imaging in visualization of structural changes in the pelvic organs in women of reproductive age with infertility. *Rossiyskiy elektronnyy zhurnal luchevoj diagnostiki = Russian Electronic Journal of Radiation Diagnostics.* 2018; 8 (1): 119–128. [In Russian]. doi: 10.21569/2222-7415-2018-8-1-119-128
5. Balleyguier C., Sala E., da Cunha T., Bergman A., Brkljacic B., Danza F., Forstner R., Hamm B., Kubik-Huch R., Lopez C., Manfredi R., McHugo J., Oleaga L., Togashi K., Kinkel K. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur. Radiol.* 2011; 21 (5): 1102–1110. doi: 10.1007/s00330-010-1998-x
6. Taylor F.G., Quirke P., Heald R.J., Moran B.J., Blomqvist L., Swift I.R., Sebag-Montefiore D., Tekkis P., Brown G., Magnetic Resonance Imaging in Rectal Cancer European Equivalence Study Study Group. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (1): 34–43. doi: 10.1200/JCO.2012.45.3258
7. Märkl B., Rößle J., Arnholdt H.M. The clinical significance of lymph node size in colon cancer. *Mod. Pathol.* 2012; 25 (10): 1413–1422. doi: 10.1038/modpathol.2012.92
8. Мищенко А.В., Дубицкий Д.Л., Носов А.К., Петров С.Б. Основы использования магнитно-резонансной томографии при раке предстательной железы. *Луч. диагност. и терапия.* 2014; (3): 12–26. doi: 10.22328/2079-5343-2014-3-12-26
Mishchenko A.V., Dubitskii D.L., Nosov A.K., Petrov S.B. The basics of MRI of prostate cancer. *Luchevaya diagnostika i terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2014; (3): 12–26. [In Russian]. doi: 10.22328/2079-5343-2014-3-12-26

Сведения об авторах:

Татьяна Андреевна Берген, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1530-1327; e-mail: tbergen@yandex.ru
Илья Александрович Соинов, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3691-2848; e-mail: i_soynov@mail.ru
Владимир Александрович Фокин, д.м.н., ORCID: 0000-0002-2937-6322; e-mail: vladfokin@mail.ru
Геннадий Евгеньевич Труфанов, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1611-5000; e-mail: trufanovge@mail.ru

Information about the authors:

Tatyana A. Bergen, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1530-1327; e-mail: tbergen@yandex.ru
Ilya A. Soynov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3691-2848; e-mail: i_soynov@mail.ru
Vladimir A. Fokin, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2937-6322; e-mail: vladfokin@mail.ru
Gennady E. Trufanov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1611-5000; e-mail: trufanovge@mail.ru

Поступила в редакцию 15.01.2021
Принята к публикации 03.03.2021

Received 15.01.2021
Accepted 03.03.2021

Результаты чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в различных возрастных группах

И.С. Бессонов, В.А. Кузнецов, Е.А. Горбатенко, С.С. Сапожников, И.П. Зырянов

Тюменский кардиологический научный центр Томского национального исследовательского медицинского центра РАН
625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Резюме

Учитывая общемировую тенденцию старения населения, закономерным является увеличение количества чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), выполняемых у больных старших возрастных групп. **Цель** исследования состояла в сравнении результатов ЧКВ при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМПСТ) в различных возрастных группах пациентов и определение предикторов госпитальной летальности. **Материал и методы.** В анализ включено 1649 больных, вошедших в госпитальный регистр ЧКВ при ОИМПСТ с 2006 по 2017 г. Пациенты были разделены на три возрастные группы согласно современной классификации ВОЗ. В первую группу вошли 850 человек в возрасте от 18 до 59 лет, во вторую – 620 больных в возрасте от 60 до 74 лет, третью группу составили 179 пациентов в возрасте 75 лет и старше. **Результаты.** При анализе результатов лечения установлено, что в более молодых возрастных группах частота госпитальной летальности была статистически значимо ниже (группа 1 – 2,2 %, группа 2 – 5,8 %, группа 3 – 16,2 %; $p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,001$). По результатам бинарной логистической регрессии независимыми предикторами госпитальной летальности явились возраст (отношение шансов (ОШ)=1,08; 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,05–1,11, $p < 0,001$), инфаркт миокарда передней локализации (ОШ=2,03; 95 % ДИ 1,15–3,59, $p=0,015$), количество баллов по шкале SYNTAX (ОШ=1,05; 95 % ДИ 1,02–1,09, $p=0,001$), развитие желудочковых нарушений ритма (ОШ=4,98; 95 % ДИ 2,49–9,96, $p < 0,001$), уровень гликемии при поступлении (ОШ=1,06; 95 % ДИ 1,01–1,13, $p=0,040$), неуспешное ЧКВ (ОШ=5,05; 95 % ДИ 2,47–10,3, $p < 0,001$), острая сердечная недостаточность Killip III–IV (ОШ=6,01; 95 % ДИ 3,12–11,6, $p < 0,001$), общее время ишемии миокарда более 180 минут (ОШ=4,39; 95 % ДИ 1,78–10,8, $p=0,001$). **Заключение.** Проведение ЧКВ при ОИМПСТ в старших возрастных группах характеризуется менее благоприятными госпитальными результатами. Наряду с возрастом, предикторами госпитальной летальности являлись: инфаркт миокарда передней локализации, количество баллов по шкале SYNTAX, развитие желудочковых нарушений ритма, уровень гликемии при поступлении, неуспешное ЧКВ, острая сердечная недостаточность Killip III–IV, увеличение общего времени ишемии миокарда более 180 минут.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, чрескожные коронарные вмешательства, возраст, пожилые пациенты.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Бессонов И.С., e-mail: IvanBessnv@gmail.ru

Для цитирования: Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Горбатенко Е.А., Сапожников С.С., Зырянов И.П. Результаты чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в различных возрастных группах. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021; 41 (2): 56–65. doi: 10.18699/SSMJ20210208

Percutaneous coronary interventions for ST elevation myocardial infarction in different age groups

I.S. Bessonov, V.A. Kuznetsov, E.A. Gorbatenko, S.S. Sapozhnikov, I.P. Zyryanov

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of RAS
625026 Tyumen, Melnikaite str., 111

Abstract

Given the global trend of population aging, it is natural to see an increase in the number of percutaneous coronary interventions (PCI) performed in patients of older age groups. The **aim** of this study was to compare the results of percutaneous coronary interventions (PCI) in different age groups and find a predictors of hospital mortality. **Methods.** Data were collected from 1649 patients with STEMI who were admitted to the coronary care unit and underwent PCIs from 2006 to 2017. Patients were divided into 3 age groups according to World Health Organization classification. The first group consisted of 850 patients aged from 18 to 59 years, the second group consisted 620 patients aged from 60 to 74 years, and third group consisted of 179 patients aged from 75 years and older. **Results.** The rate of in-hospital death was statistically significant lower in younger groups (groups 1–2: 2.2 % vs 5.8 %, $p<0.001$; groups 1–3: 2.2 % vs 16.2 %, $p<0.001$; 2–3: 5.8 % vs 16.2 %, $p<0.001$). After multivariate adjustment the independent predictor of death were age (odds ratio (OR)=1.08; 95 % confidence interval (CI) 1.05–1.11, $p<0.001$), anterior myocardial infarction (OR=2.03; 95 % CI 1.15–3.59, $p=0.015$), Syntax score (OR=1.05; 95 % CI 1.02–1.09, $p=0.001$), ventricular arrhythmias (OR=4.98; 95 % CI 2.49–9.96, $p<0.001$), blood glucose level at admission (OR=1.06; 95 % CI 1.01–1.13, $p=0.040$), PCI failure (OR=5.05; 95 % CI 2.47–10.3, $p<0.001$), Killip class III–IV (OR=6.01; 95 % CI 3.12–11.6, $p<0.001$), total ischemia time >180 minutes (OR=4.39; 95 % CI 1.78–10.8, $p=0.001$). **Conclusions.** PCIs for STEMI in older age groups were associated with worse in-hospital outcomes. Age, anterior myocardial infarction, Syntax score, ventricular arrhythmias, blood glucose level at admission, PCI failure, Killip class III–IV, total ischemia time >180 minutes were the independent predictor of death.

Key words: myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, elderly patients, age.

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

Correspondence author: Bessonov I.S., e-mail: IvanBessnv@gmail.ru

Citation: Bessonov I.S., Kuznetsov V.A., Gorbatenko E.A., Sapozhnikov S.S., Zyryanov I.P. Percutaneous coronary interventions for ST elevation myocardial infarction in different age groups. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (2): 56–65. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210208

Введение

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является приоритетным методом реперфузии у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпСТ) и ассоциируется со снижением смертности как от инфаркта миокарда (ИМ), так и от сердечно-сосудистых заболеваний в целом [1, 2]. Современные рекомендации по реваскуляризации миокарда подчеркивают необходимость своевременного проведения ЧКВ всем больным вне зависимости от возраста [1]. Учитывая общемировую тенденцию старения населения, закономерным является увеличение количества ЧКВ, выполняемых у больных старших возрастных групп [3, 4]. При этом проведение реваскуляризации у пациентов пожилого возраста ассоциируется с развитием осложнений, что во многом обусловлено более частым наличием у их сопутствующей патологии и тяжестью поражения коронарного русла [5]. В последние годы количество ЧКВ в Российской Федерации увеличивается [6]. При этом в российской популяции сохраняется описанный ранее феномен «treatment-risk paradox», когда из-за опасения развития осложнений клинически более тяжелые пациенты и лица старших возрастных групп с ОИМпСТ оказываются дискриминированы в отношении инвазивного лечения [7, 8]. Учиты-

вая вышеизложенное, целью настоящей работы явилось сравнение результатов ЧКВ в различных возрастных группах пациентов и определение предикторов госпитальной летальности.

Материал и методы

В анализе использованы данные пациентов, включенных в госпитальный регистр ЧКВ при ОИМпСТ Тюменского кардиологического научного центра в период с 2006 по 2017 г. Тюменский кардиологический научный центр в круглосуточном режиме принимает пациентов из двух административных округов г. Тюмени с общим населением около 330 000 человек.

В анализ включено 1649 пациентов. Критериями включения были: наличие длительного ангинозного приступа, начавшегося не более чем за 12 часов (до 24 часов при сохраняющейся ишемии) до госпитализации, подъем сегмента ST на электрокардиограмме ≥ 1 мм в двух и более последовательных отведениях от конечностей и/или ≥ 2 мм в грудных отведениях, проведение эндоваскулярной реваскуляризации в сроки не более 12 часов от начала болевого синдрома или до 24 часов при сохраняющейся ишемии. Для подтверждения диагноза «ОИМ» у всех пациентов определялись биохимические маркеры повреждения кардиомиоцитов в соответствии с акту-

альными стандартами лечения. Пациенты были разделены на три возрастные группы согласно современной классификации ВОЗ [9]. В первую группу вошли 850 человек в возрасте от 18 до 59 лет, во вторую – 620 больных в возрасте от 60 до 74 лет, третью группу составили 179 пациентов в возрасте от 75 лет и старше. Дополнительно оценивали показатель летальности в группе старше 85 лет. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Все ЧКВ до 2011 г. выполнялись с использованием трансфеморального доступа, а начиная с 2011 г. – преимущественно трансрадиальным доступом (2011 г. — 77,3 %, 2012 г. — 90 %, 2013–2017 гг. — 99 %). У всех больных анализировался ряд временных показателей. Общее время ишемии миокарда рассчитывалось как временной интервал от начала болевого синдрома до проведения коронарного проводника в инфаркт-связанную артерию [1]. В структуре общего времени ишемии миокарда рассчитывали длительность болевого синдрома до поступления в стационар, время от поступления в стационар до реканализации артерии. В статистическом анализе использовались результаты первого забора крови, проведенного в приемном отделении.

До и после вмешательств у всех пациентов оценивали степень коронарного кровотока в инфаркт-связанной артерии по шкале TIMI. Непосредственный ангиографический успех определялся как TIMI 3 восстановление коронарного кровотока, отсутствие пристеночных тромбов в артерии, окклюзии боковых ветвей, 3-я степень миокардиального свечения (по шкале myocardial blush grade). При оценке результатов вмешательств анализировали такие показатели, как летальность, частота рецидива ИМ, тромбоза стента, развития феномена no-reflow, который определялся как отсутствие адекватной перфузии (myocardial blush grade 0-2 и/или кровотоков менее TIMI 3) миокарда после восстановления проходимости коронарной артерии, развитие постпункционных гематом. Анализировали частоту осложнений ИМ, таких как развитие желудочковых нарушений ритма, острой постинфарктной аневризмы левого желудочка, разрыва миокарда, перикардита, тромбэндокардита. Также оценивали частоту развития основных неблагоприятных кардиальных событий (MACE), включающих в себя смерть, рецидив ИМ, тромбоз стента на госпитальном этапе.

Результаты представлены в виде среднего арифметического (M) и среднеквадратичного отклонения (SD) (M±SD) при нормальном рас-

пределении, при распределении, отличном от нормального значения – медианой (Me) с интерквартильным размахом в виде (Me [25 %; 75 %]). Распределение количественных переменных определяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. В зависимости от распределения для сравнения групп использовали дисперсионный анализ (ANOVA) или критерий Краскела – Уоллиса с поправкой на множественные сравнения. Для сопоставления качественных переменных использовали критерий χ^2 , точный критерий Фишера с применением поправки Бонферрони: скорректированный уровень статистической значимости считался $p \leq 0,017$. В остальных случаях различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для определения предикторов летальности и развития основных неблагоприятных кардиальных событий (MACE) применяли мультивариантный анализ – бинарную логистическую регрессию. Для оценки качества модели определяли ее чувствительность, специфичность и площадь под ROC-кривой (AUC).

Результаты

Средний возраст пациентов в первой группе составил $50,6 \pm 6,8$ года, во второй – $66,1 \pm 4,4$ года, в третьей – $79,7 \pm 3,9$ года. При анализе клинико-демографической характеристики (табл. 1) установлено, что в старших возрастных группах преобладали женщины и больные с коморбидной патологией. В более молодых возрастных группах было больше курильщиков. По количеству больных с кардиогенным шоком группы статистически значимо не различались. Для пациентов старших возрастных групп было характерно увеличение продолжительности временного интервала от начала болевого синдрома до поступления в стационар, а также возрастание общего времени ишемии миокарда.

При анализе ангиографической характеристики между группами не выявлено статистически значимых различий по локализации инфаркт-связанной коронарной артерии (табл. 2). Больные старших возрастных групп характеризовались более тяжелым поражением коронарного русла, у них чаще применялся трансрадиальный доступ, реже использовались стенты с антипролиферативным покрытием. Пациентам более молодых возрастных групп чаще назначались эноксапарин натрия, бета-блокаторы (как внутривенно, так и перорально), ингибиторы АПФ, лицам старших возрастных групп – блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, по частоте назначения дезагрегантной терапии и статинов статистически значимых различий не было (табл. 3).

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Показатель	Группа 1 (n = 850)	Группа 2 (n = 620)	Группа 3 (n = 179)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}	
Мужской пол, n (%)	735 (86,5)	404 (65,2)	71 (39,7)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
Курящие, n (%)	435 (51,2)	149 (24,1)	13 (7,3)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
ИБС в анамнезе, n (%)	215 (25,3)	239 (38,5)	105 (58,7)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
ЧКВ в анамнезе, n (%)	97 (11,4)	56 (9,0)	8 (4,5)	0,140	0,005	0,048	
Коронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	4 (0,5)	5 (0,8)	–	0,505	1,000	0,593	
Сахарный диабет в анамнезе, n (%)	105 (12,4)	143 (23,1)	47 (26,3)	< 0,001	< 0,001	0,377	
Уровень гликемии при поступлении, ммоль/л	8,1±3,4	9,2±4,1	9,4±3,3	< 0,001	< 0,001	0,058	
Артериальная гипертония в анамнезе, n (%)	619 (72,8)	540 (87,1)	165 (92,2)	< 0,001	< 0,001	0,063	
Хроническая болезнь почек, n (%)	38 (4,5)	73 (11,8)	45 (25,1)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
ИМ в анамнезе, n (%)	128 (15,1)	112 (18,1)	36 (20,1)	0,124	0,093	0,535	
Тромболизис на догоспитальном этапе, n (%)	181 (21,3)	117 (18,9)	18 (10,1)	0,254	0,001	0,006	
Острая сердечная недостаточность (по Killip), n (%)	I	789 (92,8)	534 (86,1)	153 (85,5)	< 0,001	< 0,001	0,824
	II	23 (2,7)	31 (5)	14 (7,8)	0,021	0,001	0,149
	III	12 (1,4)	29 (4,2)	7 (3,9)	0,001	0,033	0,867
	IV	26 (3,1)	29 (4,7)	5 (2,8)	0,106	0,850	0,271
Передняя локализация инфаркта миокарда, n (%)	403 (47,4)	287 (46,3)	79 (44,1)	0,670	0,424	0,610	
Длительность от начала болевого синдрома до поступления в стационар, мин	120 [80; 210]	140 [85; 240]	180 [115,5; 309]	0,003	< 0,001	< 0,001	
Общее время ишемии миокарда, мин	211 [135; 385]	229 [150; 433,8]	330 [190; 700]	0,023	< 0,001	< 0,001	

Таблица 2. Ангиографическая характеристика обследованных пациентов и характеристика выполненных вмешательств

Table 2. Angiographic and percutaneous coronary interventions characteristics

Показатель	Группа 1 (n = 850)	Группа 2 (n = 620)	Группа 3 (n = 179)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}	
1	2	3	4	5	6	7	
Локализация инфаркт-связанной артерии, n (%)	Ствол левой коронарной артерии	8 (0,9)	8 (1,3)	3 (1,7)	0,551	0,417	0,717
	Передняя межжелудочковая артерия	382 (45,0)	282 (45,6)	82 (45,8)	0,809	0,842	0,966
	Огибающая ветвь левой коронарной артерии	110 (13)	71 (11,5)	21 (11,7)	0,399	0,655	0,929
	Правая коронарная артерия	321 (37,8)	239 (38,7)	72 (40,2)	0,737	0,546	0,708
	Диагональные ветви	13 (1,5)	8 (1,3)	2 (1,1)	0,706	1,000	0,851
	Ветви тупого края	20 (2,4)	12 (1,9)	2 (1,1)	0,592	0,402	0,747
	Интермедиарная артерия	9 (1,1)	8 (1,3)	0	0,679	0,373	0,210

1		2	3	4	5	6	7
Характер поражения коронарного русла, <i>n</i> (%)	Однососудистое	513 (60,4)	306 (49,5)	73 (40,8)	< 0,001	< 0,001	0,039
	Двухсосудистое	161 (19,0)	116 (18,8)	37 (20,7)	0,926	0,599	0,570
	Многососудистое	175 (20,6)	196 (31,7)	69 (38,5)	< 0,001	< 0,001	0,088
Количество баллов по шкале SYNTAX		13,2±7,4	14,4±8,0	17,1±9,4	0,003	< 0,001	0,002
Окклюзия инфаркт-связанной артерии, <i>n</i> (%)		535 (63,0)	389 (62,9)	116 (64,8)	0,978	0,652	0,649
Прямое стентирование инфаркт-связанной артерии, <i>n</i> (%)		477 (58,2)	303 (52,3)	83 (48)	0,028	0,013	0,315
Среднее количество имплантированных стентов		1,1±0,4	1,1±0,5	1,1±0,5	0,600	0,235	0,460
Стенты с антипролиферативным покрытием, <i>n</i> (%)	1-е поколение	56 (6,8)	24 (4,1)	2 (1,2)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	2-е поколение	343 (41,9)	188 (32,5)	29 (16,8)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Использование трансрадиального доступа, <i>n</i> (%)		565 (66,5)	426 (68,7)	146 (81,6)	0,366	< 0,001	0,001
Время «дверь-баллон», мин		70 [50; 115]	75 [50; 125]	80 [52; 135]	0,163	0,055	0,337

Таблица 3. Характеристика медикаментозной терапии на госпитальном этапе в зависимости от возраста пациентов

Table 3. In-hospital medical therapy in different age groups

Группа препаратов, <i>n</i> (%)		Группа 1 (<i>n</i> = 850)	Группа 2 (<i>n</i> = 620)	Группа 3 (<i>n</i> = 179)	<i>P</i> ₁₋₂	<i>P</i> ₁₋₃	<i>P</i> ₂₋₃
Анти-коагулянты	Эноксапарин натрия	550 (64,7)	412 (66,6)	92 (51,4)	0,487	< 0,001	< 0,001
	Нефракционированный гепарин	296 (34,8)	196 (31,6)	76 (42,5)	0,198	0,053	0,007
	Фондапаринукс	2 (0,2)	10 (1,6)	8 (4,5)	0,004	< 0,001	0,040
Блокаторы P2Y12 рецепторов тромбоцитов		23 (2,7)	28 (4,5)	7 (3,9)	0,061	0,384	0,727
Бета-блокаторы, внутривенно		486 (57,2)	302 (48,7)	74 (41,3)	0,001	< 0,001	0,082
Бета-блокаторы, перорально		800 (94,1)	558 (90)	152 (84,9)	0,003	< 0,001	0,057
Ингибиторы АПФ		713 (83,9)	477 (76,8)	133 (74,5)	0,001	0,002	0,465
Блокаторы рецепторов ангиотензина II		92 (10,8)	108 (17,4)	35 (19,6)	< 0,001	0,001	0,512
Диуретики		342 (40,2)	330 (53,2)	117 (65,4)	< 0,001	< 0,001	0,004
Аспирин		836 (98,4)	607 (97,9)	177 (98,9)	0,415	1,000	0,541
Клопидогрель		713 (83,9)	527 (85)	159 (88,8)	0,560	0,095	0,196
Тикагрелор		135 (15,9)	92 (14,8)	19 (10,6)	0,584	0,073	0,150
Статины		829 (97,5)	610 (98,4)	176 (98,3)	0,258	0,522	1,000

Таблица 4. Госпитальные результаты лечения и осложнения

Table 4. In-hospital outcomes and complications

Показатель	Группа 1 (n = 850)	Группа 2 (n = 620)	Группа 3 (n = 179)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
Длительность госпитализации, дней	11 [9; 13]	11 [10; 14]	12 [10; 14]	0,198	0,008	0,071
Непосредственный ангиографический успех, n (%)	797 (93,8)	553 (89,2)	154 (86,0)	0,002	< 0,001	0,243
Смерть, n (%)	19 (2,2)	36 (5,8)	29 (16,2)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Тромбоз стента, n (%)	10 (1,2)	11 (1,8)	1 (0,6)	0,340	0,700	0,318
Рецидив ИМ, n (%)	10 (1,2)	14 (2,3)	2 (1,1)	0,166	1,000	0,545
Феномен no-reflow, n (%)	38 (4,5)	49 (7,9)	18 (10,1)	0,006	0,003	0,360
МАСЕ (смерть, рецидив ИМ, тромбоз стента), n (%)	31 (3,6)	51 (8,2)	31 (17,3)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Желудочковые нарушения ритма, n (%)	81 (9,5)	64 (10,3)	9 (5)	0,615	0,053	0,030
Острая постинфарктная аневризма, n (%)	47 (5,5)	49 (7,9)	9 (5,0)	0,069	0,788	0,192
Разрыв миокарда, n (%)	2 (0,2)	6 (1,0)	6 (3,4)	0,059	0,001	0,032
Перикардит, n (%)	4 (0,5)	3 (0,5)	2 (1,1)	1,000	0,281	0,312
Тромбэндокардит, n (%)	3 (0,4)	1 (0,2)	–	0,643	1,000	1,000
Осложнения в месте пункции, n (%)	32 (3,8)	38 (6,1)	10 (5,6)	0,036	0,264	0,788

Таблица 5. Независимые предикторы госпитальной летальности

Table 5. Independent predictors of in-hospital death

Показатель	Отношение шансов	95 %-й доверительный интервал	p
Возраст	1,08	1,05–1,11	<0,001
ИМ передней локализации	2,03	1,15–3,59	0,015
Количество баллов по шкале SYNTAX	1,05	1,02–1,09	0,001
Желудочковые нарушения ритма	4,98	2,49–9,96	<0,001
Уровень гликемии при поступлении, ммоль/л	1,06	1,01–1,13	0,040
Неуспешное ЧКВ	5,05	2,47–10,3	<0,001
Острая сердечная недостаточность по Killip III–IV	6,01	3,12–11,6	<0,001
Общее время ишемии миокарда более 180 минут	4,39	1,78–10,81	0,001

В более молодых возрастных группах частота госпитальной летальности была статистически значимо ниже (табл. 4). Время госпитализации в третьей группе пациентов было достоверно больше, чем в первой. Частота непосредственного ангиографического успеха ЧКВ в первой группе пациентов была выше, чем во второй и третьей. По частоте тромбоза стента, рецидива ИМ, развития острой постинфарктной аневризмы, перикардита и тромбэндокардита группы статистически зна-

чимо не различались. Чаше, чем в первой группе пациентов, во второй и третьей группах развивались феномен no-reflow и основные неблагоприятные кардиальные события (МАСЕ), в третьей группе – разрыв миокарда. В группе старше 85 лет, которую составили 27 пациентов, госпитальная летальность составила 33,3 %.

Для выявления предикторов летальности на госпитальном этапе была построена модель бинарной логистической регрессии (табл. 5). Ее

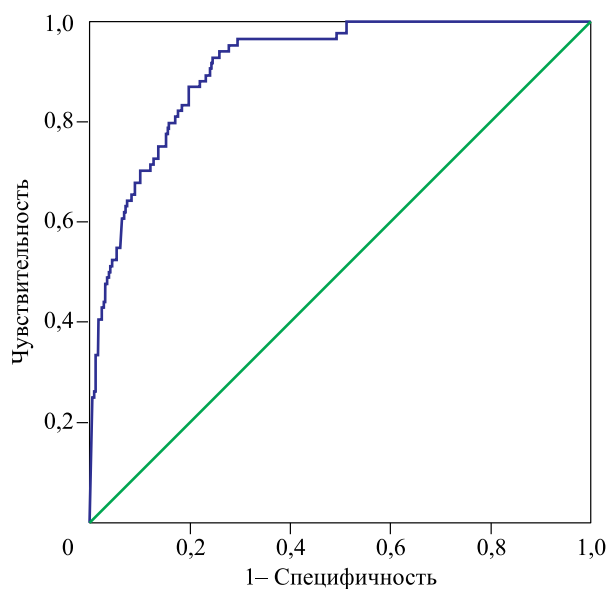


Рис. ROC-кривая модели бинарной логистической регрессии (предикторы летальности на госпитальном этапе)

Fig. ROC curve of the binary logistic regression model for the prediction of in-hospital death

чувствительность составила 81,4 %, специфичность – 82,9 %, площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,912 (рисунок). При этом с увеличением возраста на каждый год вероятность летального исхода возрастала на 8 %

Обсуждение

Полученные в нашем исследовании результаты продемонстрировали увеличение госпитальной летальности и частоты развития основных неблагоприятных кардиальных событий (MACE) у пациентов с ОИМПСТ в старших возрастных группах. Несмотря на то что это соотносится с данными ряда проведенных ранее исследований, обращают на себя внимание значительные различия в показателях летальности у больных старших возрастных групп. Так, в европейской популяции частота летальности для пациентов с ОИМПСТ старше 75 лет составила 14,3 %, что сопоставимо с полученными нами данными [10]. Однако по результатам китайского регистра САМІ (Chinese Acute Myocardial Infarction) частота госпитальной летальности у пациентов с ОИМПСТ старше 75 лет – 7,7 % [11]. Исследование, проведенное в Австралии, продемонстрировало частоту летальности 13 % среди пациентов с ОИМПСТ старше 85 лет, в то время как среди больных сопоставимого возраста в европейской популяции этот показатель был выше (19,6 %) [10, 12]. При этом в нашем исследовании госпитальная летальность у пациентов старше 85 лет составила более 30 %.

Причины таких значительных различий непонятны и требуют дальнейшего изучения.

Закономерным объяснением увеличения госпитальной летальности у пациентов старших возрастных групп представляется снижение частоты непосредственного ангиографического успеха вмешательств [10]. Так, согласно полученным нами данным, одним из ее независимых предикторов являлось неуспешно выполненное ЧКВ. В свою очередь снижение успеха ЧКВ у пациентов старших возрастных групп во многом обусловлено более частым развитием у них феномена невосстановленного коронарного кровотока (no-reflow) [13, 14]. Это подтверждают полученные нами данные, согласно которым частота развития данного осложнения выше в старших возрастных группах, чем у пациентов моложе 60 лет. Учитывая это, важным представляется своевременная профилактика развития феномена no-reflow, особенно у лиц старших возрастных групп [13, 14].

Некоторые авторы отмечают, что с увеличением возраста у пациентов с ОИМПСТ возрастает время задержки выполнения первичных ЧКВ [1, 15]. В ряде случаев это объясняется сложностью своевременной установки диагноза из-за частого наличия атипичных симптомов у пожилых больных [16]. Данные наблюдения подтверждены в нашем исследовании. Так, в старших возрастных группах время от начала симптомов до поступления в стационар было статистически значимо выше, чем у пациентов моложе 60 лет, а время «дверь-баллон» имело тенденцию к увеличению. Учитывая, что общее время ишемии миокарда является одним из независимых предикторов летальности, снижение временных показателей до проведения реваскуляризации является важной точкой приложения усилий в оптимизации лечения пожилых пациентов. Также положительный эффект сокращения необоснованной задержки проведения реваскуляризации может реализовываться при отдаленном наблюдении и выражаться в улучшении функционального состояния левого желудочка и уменьшении симптомов сердечной недостаточности.

Ранее было отмечено, что в лечении пожилых больных чаще используются стандартные голометаллические стенты без антипролиферативного покрытия [5]. Результаты нашего исследования подтверждают эту закономерность. Зачастую использование таких стентов обусловлено желанием врачей сократить время приема двойной дезагрегантной терапии и, таким образом, снизить вероятность развития геморрагических осложнений. Однако эта стратегия является неверной и не имеет доказанной эффективности. В современных европейских рекомендациях по реваску-

ляризации миокарда обоснована необходимость применения стентов с антипролиферативным покрытием во всех случаях [1]. При этом использование покрытых лекарством стентов у пациентов старших возрастных групп характеризуется лучшими результатами лечения [17, 18].

Для больных пожилого возраста характерно увеличение количества гемморагических осложнений, преимущественно связанных с местом пункции [19]. Это подтверждает выявленную в нашем исследовании тенденцию увеличения частоты осложнений места пункции у пациентов первой группы по сравнению с лицами второй группы, в то время как частота использования трансрадиального доступа у них была одинаковой и составила чуть больше 65 %. При этом у больных самой старшей возрастной группы количество осложнений не возрастало, что, вероятно, обусловлено более частым (> 80 %) использованием у них трансрадиального доступа. Данное наблюдение подтверждает результаты подгруппового анализа исследования RIVAL, в котором у пожилых больных частота осложнений места пункции при использовании трансрадиального доступа была статистически значимо меньше, чем при трансфеморальном подходе [19].

Важно отметить, что проведение чрескожных коронарных вмешательств остается приоритетной стратегией реперфузии у пациентов пожилого возраста несмотря на худшие результаты в сравнении с более молодыми пациентами [1, 12, 20]. Учитывая выявленные особенности лечения больных старших возрастных групп, потенциальными способами оптимизации результатов их лечения могут являться сокращение времени необоснованной задержки ЧКВ, использование трансрадиального доступа, имплантация стентов с антипролиферативным покрытием, своевременная профилактика развития феномена no-reflow.

Наше исследование имеет ряд ограничений. В первую очередь они связаны с ретроспективным характером проведенного анализа. При этом количество пациентов в выделенных группах несколько различалось.

Заключение

Проведение ЧКВ при ОИМ/ИСТ в старших возрастных группах характеризуется менее благоприятными госпитальными результатами. Наряду с возрастом предикторами госпитальной летальности являлись ИМ передней локализации, количество баллов по шкале SYNTAX, развитие желудочковых нарушений ритма, уровень глике-

мии при поступлении, неуспешное ЧКВ, острая сердечная недостаточность Killip III-IV, увеличение общего времени ишемии миокарда более 180 минут.

Список литературы / References

1. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Juni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019; 40 (2): 87–165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394
2. Кузнецов В.А., Ярославская В.И., Пушкарев Г.С., Зырянов И.П., Бессонов И.С., Горбатенко Е.А., Нямцу А.М. Взаимосвязь чрескожных коронарных вмешательств при острых формах ишемической болезни сердца и показателей смертности населения Тюменской области. *Рос. кардиол. ж.* 2014; 110 (6): 42–46. doi: 10.15829/1560-4071-2014-6-42-46
3. Kuznetsov V.A., Yaroslavskaya V.I., Pushkarev G.S., Zyryanov I.P., Bessonov I.S., Gorbatenko E.A., Nyamtsu A.M. Interrelation of transcatheter coronary interventions for acute forms of coronary heart disease and mortality parameters in tyumen region inhabitants. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2014; 110 (6): 42–46. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2014-6-42-46
4. Viana-Tejedor A., Loughlin G., Fernandez-Aviles F., Bueno H. Temporal trends in the use of reperfusion therapy and outcomes in elderly patients with first ST elevation myocardial infarction. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2015; 4 (5): 461–467. doi:10.1177/2048872614565928
5. Tisminetzky M., Erskine N., Chen H.-Y., Gore J., Gurwitz J., Yarzebski J., Joffe S., Shaw P., Goldberg R. Changing trends in, and characteristics associated with, not undergoing cardiac catheterization in elderly adults hospitalized with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2015; 63 (5): 925–931. doi: 10.1111/jgs.13399
6. Haller P.M., Jager B., Farhan S., Christ G., Schreiber W., Weidinger F., Stefanelli T., Delle-Karth G., Kaff A., Maurer G., Huber K. Impact of age on short and long-term mortality of patients with ST-elevation myocardial infarction in the VIENNA STEMI network. *Wien Klin. Wochenschr.* 2018; 130 (5-6): 172–181. doi: 10.1007/s00508-017-1250-7
7. Алекаян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2016 год. М.: Ла График, 2017. 220 с.
8. Alekyan B.G., Grigor'yan A.M., Staferov A.V. X-ray endovascular diagnostics and treatment of heart

and vascular diseases in the Russian Federation – 2016 year. Moscow: La Grafik, 2017. 220 p. [In Russian].

7. Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Кочергина А.М., Леонова В.О., Эрлих А.Д. Ведение пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в инвазивных стационарах. Результаты регистрового исследования РЕКОРД-3. *Фундам. и клин. мед.* 2016; 1 (3): 6–13.

Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Kochergina A.M., Leonova V.O., Erlikh A.D. Management of patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome in interventional cardiology units: record-3 registry data. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina = Fundamental and Clinical Medicine.* 2016; 1 (3): 6–13. [In Russian].

8. Vasiljevic-Pokrajcic Z., Mickovski N., Davidovic G., Asanin M., Stefanovic B., Krljanac G., Radosavljevic-Radovanovic M., Radovanovic N., Lasica R., Milanovic S., Bjekic J., Majstorovic-Stakic M., Trifunovic D., Karadzic A., Rajic D., Milosevic A., Zdravkovic M., Saric J., Bugiardini R. Sex and age differences and outcomes in acute coronary syndromes. *Int. J. Cardiol.* 2016; 217 Suppl: 27–31. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.217

9. Naja S., Makhlouf M.M.E.D., Chehab M.A.H. An ageing world of the 21st century: a literature review. *Int. J. Commun. Med. Public Health.* 2017; 4 (12): 4363–4369. doi: 10.18203/2394-6040.ijcmph20175306

10. Fach A., Bunger S., Zabrocki R., Schmucker J., Conradi P., Garstka D., Fiehn E., Hambrecht R., Wienbergen H. Comparison of outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention analyzed by age groups (<75, 75 to 85, and >85 years); (Results from the Bremen STEMI Registry). *Am. J. Cardiol.* 2015; 116: 1802–1809. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.09.022

11. Peiyuan H., Jingang Y., Haiyan X., Xiaojin G., Ying X., Yuan W., Wei L., Yang W., Xinran T., Ruohua Y., Chen J., Lei S., Xuan Z., Rui F., Yunqing Y., Qiuting D., Hui S., Xinxin Y., Runlin G., Yuejin Y., CAMI Registry study group. The comparison of the outcomes between primary PCI, fibrinolysis, and no reperfusion in patients ≥ 75 years old with ST-segment elevation myocardial infarction: results from the Chinese Acute Myocardial Infarction (CAMI) Registry. *PLoS One.* 2016; 11 (11): e0165672. doi: 10.1371/journal.pone.0165672

12. Yudi M.B., Jones N., Fernando D., Clark D.J., Ramchand J., Jones E., Dakis R., Johnson D., Chan R., Islam A., Farouque O., Horrigan M. Management of patients aged ≥ 85 years with ST-elevation myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2016; 118 (1): 44–48. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.04.010

13. Cenko E., Ricci B., Kedev S., Kalpak O., Calmac L., Vasiljevic Z., Knezevic B., Dilic M., Milicic D., Manfrini O., Koller A., Dorobantu M., Badimon L., Bugiardini R. The no-reflow phenomenon

in the young and in the elderly. *Int. J. Cardiol.* 2016; 222: 1122–1128. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.209

14. Wang J.W., Zhou Z.Q., Chen Y.D., Wang C.H., Zhu X.L. A risk score for no reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Clin. Cardiol.* 2015; 38 (4): 208–215. doi: 10.1002/clc.22376

15. Nielsen C.G., Laut K.G., Jensen L.O., Ravkilde J., Terkelsen C.J., Kristensen S.D. Patient delay in patients with ST-elevation myocardial infarction: time patterns and predictors for a prolonged delay. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2017; 6 (7): 583–591. doi: 10.1177/2048872616676570

16. Brieger D., Eagle K.A., Goodman S.G., Steg P.G., Budaj A., White K., Montalescot G., GRACE Investigators. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest.* 2004; 126 (2): 461–469. doi: 10.1378/chest.126.2.461

17. Varenne O., Cook S., Sideris G., Ke-dev S., Cuisset T., Carrie D., Hovasse T., Garot P., Mahmoud R.E., Spaulding C., Helft G., Diaz Fernandez J.F., Brugaletta S., Pinar-Bermudez E., Mauri Ferre J., Commeau P., Teiger E., Bogaerts K., Sabate M., Morice M.C., Sinnaeve P.R., SENIOR investigators. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomized single-blind trial. *Lancet.* 2018; 391 (10115): 41–50. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32713-7

18. Kheiri B., Osman M., Abdalla A., Haykal T., Chahine A., Gwinn M., Ahmed S., Hassan M., Bachuwa G., Bhatt D.L. Drug-eluting versus bare-metal stents in older patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2019; 20 (9): 744–751. doi: 10.1016/j.carrev.2018.11.005

19. Cantor W.J., Mehta S.R., Yuan F., Dzavik V., Worthley M., Niemela K., Valentin V., Fung A., Cheema A.N., Widimsky P., Natarajan M. Radial versus femoral access for elderly patients with acute coronary syndrome undergoing coronary angiography and intervention: insights from the RIVAL trial. *Am. Heart J.* 2015; 170 (5): 880–886. doi: 10.1016/j.ahj.2015.08.011

20. Киреев К.А., Фокин А.А., Киреева Т.С. Снижение госпитальной летальности при инфаркте миокарда в «проблемных группах» – акцент на пациентов старше 75 лет. *Комплекс. пробл. серд.-сосуд. забол.* 2017; 6 (1): 71–78. doi: 17802/2306-1278-2017-1-71-78

Kireev K.A., Fokin A.A., Kireeva T.S. The reduction of hospital mortality of myocardial infarction in «problem groups» – focus on patients over 75 years. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2017; 6 (1): 71–78. [In Russian]. doi: 17802/2306-1278-2017-1-71-78

Сведения об авторах:

Иван Сергеевич Бессонов, к.м.н., ORCID: 0000-0003-0578-5962, e-mail: IvanBessnv@gmail.com

Вадим Анатольевич Кузнецов, д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-0246-9131,

e-mail: vdmkuznetsov@gmail.com

Елена Александровна Горбатенко, ORCID: 0000-0003-3675-1503, e-mail: Elena@infarkta.net

Станислав Сталикович Сапожников, ORCID: 0000-0001-8265-7425, e-mail: stas_ss@bk.ru

Игорь Павлович Зырянов, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4346-6671, e-mail: zip@infarkta.net

Information about the authors:

Ivan S. Bessonov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0578-5962, e-mail: IvanBessnv@gmail.com

Vadim A. Kuznetsov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-0246-9131, e-mail: vdmkuznetsov@gmail.com

Elena A. Gorbatenko, ORCID: 0000-0003-3675-1503, e-mail: Elena@infarkta.net,

Stanislav S. Sapozhnikov, ORCID: 0000-0001-8265-7425, e-mail: stas_ss@bk.ru,

Igor P. Zyryanov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4346-6671, e-mail: zip@infarkta.net

Поступила в редакцию 16.09.2020

После доработки 22.10.2020

Принята к публикации 12.02.2021

Received 16.09.2020

Revision received 22.10.2020

Accepted 12.02.2021

Возможности ультразвукового исследования с внутривенным контрастированием в диагностике рака предстательной железы

М.З. Хасанов^{1,2}, М.Г. Тухбатуллин¹, Н.А. Савельева^{1,2}, В.А. Хачатурян²

¹ *Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России*
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 36

² *Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан*
420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29

Резюме

Цель исследования – изучить возможности контрастно-усиленного УЗИ (КУУЗИ) предстательной железы в диагностике злокачественных образований путем анализа форм кривых «время – интенсивность». **Материал и методы.** Обследованы 66 пациентов с подозрением на рак предстательной железы (РПЖ). По данным КУУЗИ оценивались формы кривых «время – интенсивность» с выделением четырех типов, полученные результаты сопоставлялись с данными гистологического исследования. **Результаты.** Для злокачественных очаговых изменений ПЖ чаще был характерен I тип кривой «время – интенсивность» – быстрое нарастание контрастирования с первых секунд с последующим быстрым вымыванием в течение исследования (85 %). Чувствительность, специфичность, точность данного признака в диагностике РПЖ составили 85, 89 и 86 % соответственно. **Заключение.** Оценка формы кривой «время – интенсивность» при проведении КУУЗИ ПЖ позволяет проводить дифференциальную диагностику очаговых изменений в ней и определять зону для прицельной биопсии.

Ключевые слова: контрастно-усиленное УЗИ, рак предстательной железы, кривая «время – интенсивность», форма кривой.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена при благотворительной поддержке ПАО «Лукойл» – ООО «РИТЭК»

Автор для переписки: Хасанов М.З., e-mail: marat_khasan@rambler.ru

Для цитирования: Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г., Савельева Н.А., Хачатурян В.А. Возможности ультразвукового исследования с внутривенным контрастированием в диагностике рака предстательной железы. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021; 41 (2): 66–73. doi: 10.18699/SSMJ20210209

Possibilities of intravenous contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer

M.Z. Khasanov^{1,2}, M.G. Tukhbatullin¹, N.A. Savelyeva^{1,2}, V.A. Khachatryan²

¹ *Kazan State Medical Academy – Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education*

420012, Kazan, Butlerova str., 36

² *Republican Clinical Oncological Dispensary of Minzdrav of the Republic of Tatarstan*
420029, Kazan, Siberian path, 29

Abstract

Aim of the study was to investigate the possibilities of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of the prostate gland in the diagnosis of malignant tumors by analyzing the shapes of the «time – intensity» curves. Material and methods. Sixty six patients with suspected prostate cancer were examined. According to CEUS data, the shapes of «time – intensity» curves were estimated with the selection of 4 types, the results were compared with the histology data. Results. For malignant focal changes in the pancreas, type I time-intensity curve was more often characteristic – a rapid increase in contrast

from the first seconds, followed by rapid washout during the study (85 %). The sensitivity, specificity, and accuracy of this feature in the diagnosis of prostate cancer were 85, 89 and 86 %, respectively. Conclusion. Evaluation of the shape of the curve «time – intensity» during the CEUS of the prostate gland allows for differential diagnosis of focal changes in the prostate gland and determine the area for targeted biopsy.

Key words: contrast enhanced ultrasound, prostate cancer, time-intensity curve, curve shape.

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

Acknowledgments. The work was carried out with the charitable support of «Lukoil» – ООО «РИТЕК»

Correspondence author: Khasanov M.Z., e-mail: marat_khasan@rambler.ru

Citation: Khasanov M.Z., Tukhbatullin M.G., Savelyeva N.A., Khachaturyan V.A. Possibilities of intravenous contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (2): 66–73. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210209

Введение

Ввиду распространенности рака предстательной железы (РПЖ) заболевание является важнейшей проблемой мирового здравоохранения [1]. Развитие РПЖ в клинически значимую болезнь сопровождается патологическим ангиогенезом, приводящим к увеличению плотности микрососудов [2]. В настоящее время васкуляризация ПЖ чаще оценивается с помощью ультразвуковых доплерографических режимов: цветового и энергетического доплеровского картирования. Эти методы имеют технические ограничения при визуализации кровотока в сосудах с диаметром менее 1 мм [3]. УЗИ с использованием эхоконтрастных препаратов (ЭКП) позволяет оценить кровотоки в сосудах малого размера. Значимость контрастно-усиленного УЗИ (КУУЗИ) в диагностике РПЖ отмечена многими исследованиями [4]. Однако Европейская федерация ассоциаций по ультразвуку в медицине и биологии в текущих рекомендациях считает, что КУУЗИ ПЖ в настоящее время не может быть использована для клинического применения [5]. По литературным данным известен способ анализа формы кривой «время – интенсивность» КУУЗИ в дифференциальной диагностике очаговых образований молочных желез [6]. Для опухолевых образований мочевого пузыря отмечена зависимость профиля кривой «время – интенсивность» КУУЗИ от гистологического строения опухоли [7]. Таким образом, изучение возможностей КУУЗИ в диагностике РПЖ является актуальной задачей.

Цель исследования – изучить возможности КУУЗИ ПЖ в диагностике злокачественных образований путем анализа форм кривых «время – интенсивность».

Материал и методы

Работа проводилась на базе ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ Республики Татарстан при благотвори-

тельной поддержке ПАО «Лукойл» – ООО «РИТЭК». В исследование включено 66 пациентов с подозрением на РПЖ согласно следующим критериям: уровень общего простат-специфического антигена (ПСА) более 4 нг/мл, уплотнения по данным пальцевого ректального исследования, очаговые изменения периферической зоны ПЖ по данным УЗИ. Критерии исключения: содержание общего ПСА более 50 нг/мл, наличие генерализованных опухолевых процессов, отказ пациента.

Всем пациентам был сделан анализ крови на общий ПСА, трансректальное УЗИ ПЖ, включающее в себя использование серошкального режима, цветового и энергетического доплеровского картирования, внутривенного контрастирования на ультразвуковых аппаратах Resona 7 (Mindray, Китай), S 40 (Sonoscape, Китай). Учитывая цель исследования, акцент в обследовании ПЖ делался на периферическую зону. По данным серошкального режима оценивались объем ПЖ, размеры очаговых образований периферической зоны ПЖ, их экзогенность, количество и контуры.

С помощью цветового и энергетического доплеровского картирования осуществляли качественную оценку васкуляризации ПЖ. После определения зон интереса проводилось УЗИ с внутривенным контрастным усилением с использованием ЭКП серы гексафторида в количестве 2,4 мл готовой смеси на исследование в одной проекции. ЭКП вводили по стандартной методике, согласно рекомендациям производителя. Визуализация зоны интереса осуществлялась в поперечной плоскости ПЖ. Исследование проводилось на протяжении 180 с при неподвижном положении внутривенного преобразователя без оказания компрессии на ПЖ. Результаты сохраняли в цифровом формате с последующим анализом, который включал в себя автоматическое построение кривых «время – интенсивность» при помощи программного обеспечения ультразвукового аппарата, где по оси абсцисс отображается время от начала исследования в секундах, а по

оси ординат – интенсивность отраженного эхо-сигнала в децибелах.

У каждого пациента кривые «время – интенсивность» строились в двух зонах интереса (в очаговом образовании периферической зоны и в симметричном участке периферической зоны без видимых изменений), которые выделялись окнами запроса одинакового диаметра (5 мм). Оценивались формы кривых с выделением четырех типов (рис. 1):

I тип – быстрое нарастание контрастирования с первых секунд с последующим быстрым вымыванием в течение исследования;

II тип – быстрое нарастание контрастирования с первых секунд с последующим умеренно выраженным вымыванием в течение исследования;

III тип – умеренно выраженное нарастание контрастирования с первых секунд с последующим умеренно выраженным вымыванием в течение исследования;

IV тип – умеренно выраженное нарастание контрастирования с первых секунд с последующей фазой плато в течение исследования.

В завершение всем пациентам была сделана мультифокальная системная биопсия из 12 точек, дополненная при необходимости прицельными заборами ткани. В последующем результаты анализа форм кривых «время – интенсивность» сопоставлялись с данными гистологического исследования.

Выполнено межгрупповое сравнение анализируемых типов кривых «время – интенсивность» с использованием точного критерия Фишера, произведен анализ информативности в диагностике РПЖ с расчетом стандартных параметров (чувствительность, специфичность, предсказательное значение положительного теста, предсказательное значение отрицательного теста, точность). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

По данным биопсии пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – больные с ве-

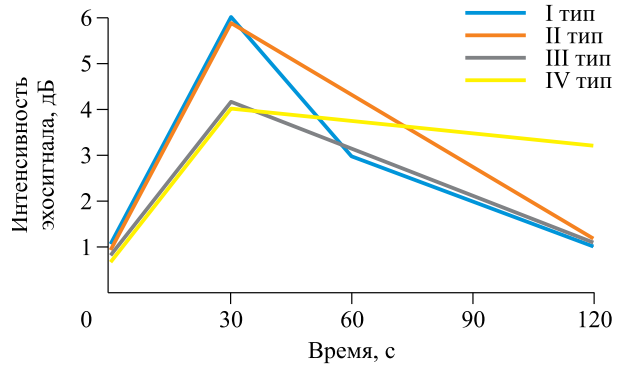


Рис. 1. Схема типов анализируемых кривых
Fig. 1. Scheme of the types of analyzed curves

рифицированным РПЖ ($n=40$), 2-я группа (сравнения) – лица с неподтвержденным РПЖ ($n=26$). Из представленных в табл. 1 данных видно, что пациенты исследуемых групп были сопоставимы по объему ПЖ и возрасту. Значимое различие уставлено по максимальным линейным размерам очагов периферических зон и уровню общего ПСА, в 1-й группе они были больше на 5 мм и 3,3 нг/мл соответственно.

Выявлено значимое различие частоты встречаемости форм кривых I, II, III типов, построенных с очаговых образований периферических зон ПЖ. Так, в 1-й группе доминировал I тип кривой «время – интенсивность» (85 %) (рис. 2), в группе сравнения данная форма кривой отмечалась в трех случаях (11,5 %). Для каждого второго очага группы сравнения была характерна форма кривой «время – интенсивность», соответствующая II типу, чуть реже отмечался III тип кривой (31 %) (рис. 3). Для 1-й группы II и III типы кривых были не характерны – 10 и 2 % соответственно (рис. 4). IV тип анализируемых кривых в 1-й группе не отмечался, в группе сравнения обнаружен в двух случаях.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

Параметр	Группа сравнения			Группа РПЖ			p
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	
Возраст	66,5	58,0	70,0	68,0	60,5	72,5	0,187
Содержание ПСА, нг/мл	6,5	4,9	8,8	9,8	7,0	17,9	0,005
Объем ПЖ, мл	45,5	35,0	65,0	38,0	33,0	47,0	0,092
Максимальный линейный размер очага периферической зоны (мм)	9,0	7,0	11,0	14,0	10,0	22,0	0,000

Примечание: Me – медиана; Q1 – нижний квартиль; Q3 – верхний квартиль; p – значимость различий.

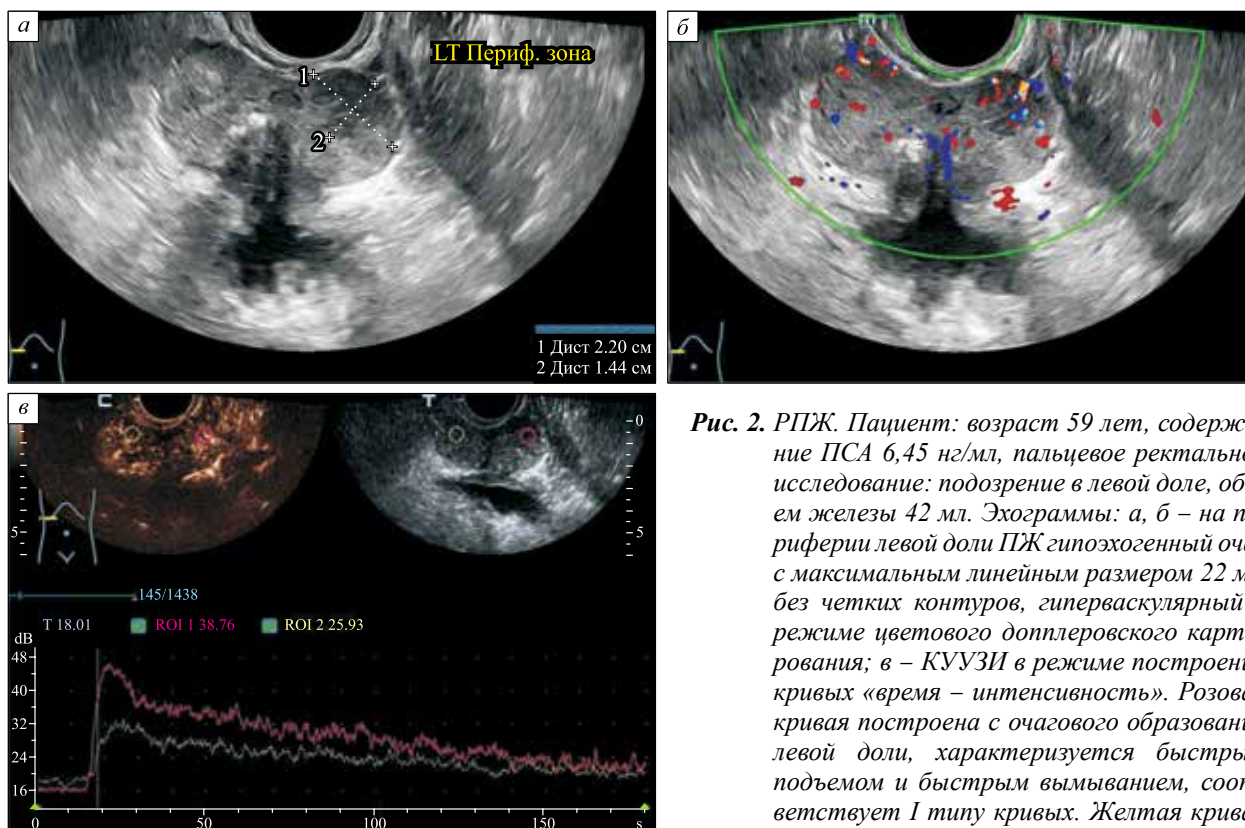


Рис. 2. РПЖ. Пациент: возраст 59 лет, содержание ПСА 6,45 нг/мл, пальцевое ректальное исследование: подозрение в левой доле, объем железы 42 мл. Эхограммы: а, б – на периферии левой доли ПЖ гипоэхогенный очаг с максимальным линейным размером 22 мм без четких контуров, гипervasкулярный в режиме цветового доплеровского картирования; в – КУУЗИ в режиме построения кривых «время – интенсивность». Розовая кривая построена с очагового образования левой доли, характеризуется быстрым подъемом и быстрым вымыванием, соответствует I типу кривых. Желтая кривая построена с интактной периферической

зоны правой доли, характеризуется умеренным подъемом и умеренным вымыванием, соответствует III типу кривых. Гистологический результат системной и прицельной биопсий: в левой доле Глисон 4+4

Fig. 2. Prostate cancer. Patient: age 59 years, PSA content 6,45 ng/ml, digital rectal examination: suspicion of the left lobe, gland volume 42 ml. Echograms: a, b – on the periphery of the left lobe of the prostate gland, a hypoechoic focus with a maximum linear size of 22 mm without clear contours, hypervasкулярный in the color Doppler mapping mode; c – CEUS in the mode of plotting time-intensity curves. The pink curve is built from a focal formation of the left lobe, characterized by a rapid rise and rapid washout, corresponds to type I curves. The yellow curve is plotted from the intact peripheral zone of the right lobe, characterized by moderate rise and moderate washout, corresponds to type III of curves. Histological result of systemic and targeted biopsies: in the left lobe Gleason 4 + 4

Таблица 2. Частота типов кривых «время – интенсивность» и доплерографических признаков очаговых образований периферической зоны ПЖ

Table 2. Frequency of time-intensity curve types and Doppler signs of lesions in the peripheral zone of the prostate

Параметр		Очаги периферической зоны (n=66)		
		Злокачественные (n=40)	Доброкачественные (n=26)	p
Типы кривых «время – интенсивность»	I	34 (85 %)	3 (11,5 %)	< 0,001
	II	4 (10 %)	13 (50 %)	0,001
	III	2 (5 %)	8 (31 %)	0,006
	IV	0 (0 %)	2 (7,5 %)	0,084
Гиперваскуляризация		14	6	0,303

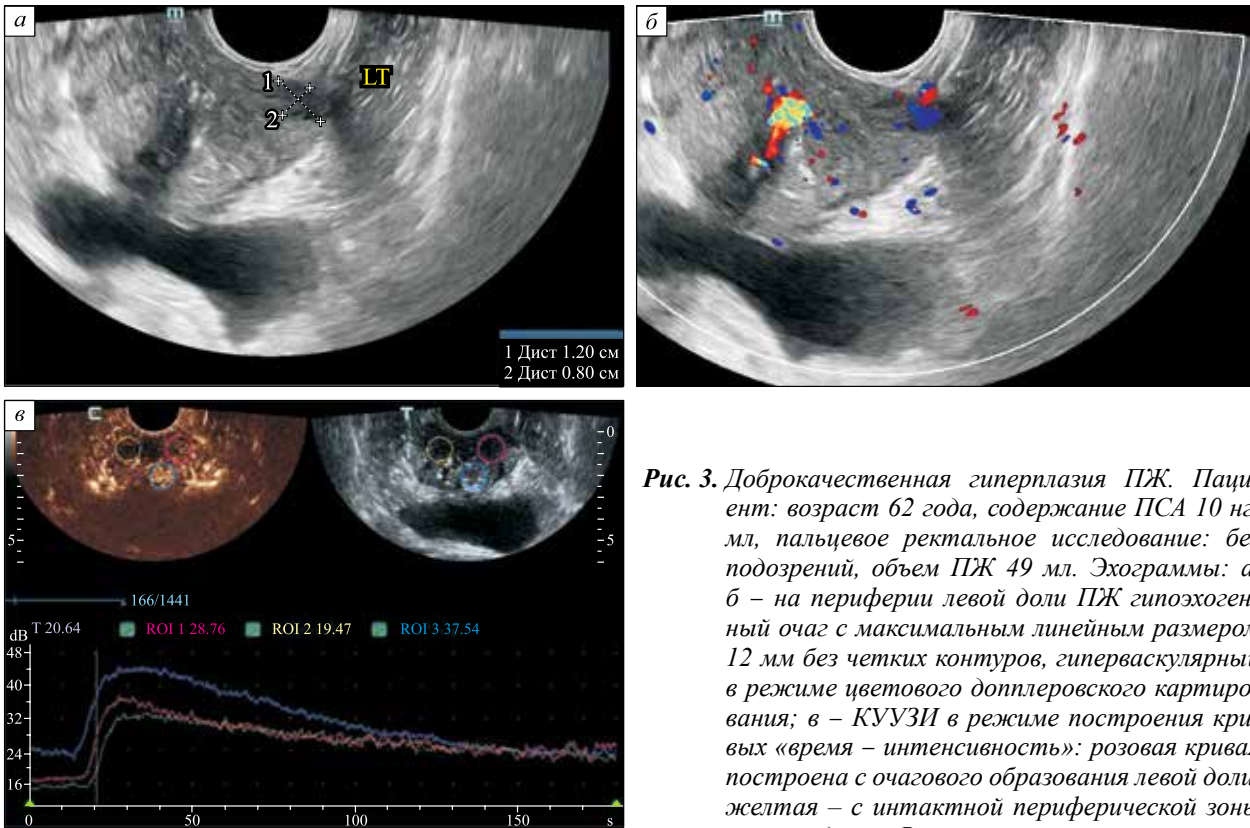


Рис. 3. Доброкачественная гиперплазия ПЖ. Пациент: возраст 62 года, содержание ПСА 10 нг/мл, пальцевое ректальное исследование: без подозрений, объем ПЖ 49 мл. Эхограммы: а, б – на периферии левой доли ПЖ гипоэхогенный очаг с максимальным линейным размером 12 мм без четких контуров, гипervasкулярный в режиме цветового доплеровского картирования; в – КУУЗИ в режиме построения кривых «время – интенсивность»: розовая кривая построена с очагового образования левой доли, желтая – с интактной периферической зоны правой доли. Все кривые характеризуются умеренным подъемом и умеренным вымыванием, соответствуют III типу кривых. Гистологический результат системной и прицельной биопсий: признаки железисто-стромальной гиперплазии

Fig. 3. Benign prostatic hyperplasia. Patient: age 62, PSA content 10 ng/ml, digital rectal examination: no suspicion, gland volume 49 ml. Echograms: a, b – on the periphery of the left lobe of the prostate gland, a hypoechoic focus with a maximum linear size of 12 mm without clear contours, hypervasculard in the color Doppler mapping mode; echogram c – CEUS in the mode of plotting time-intensity curves: the pink curve is plotted from the focal formation of the left lobe, the yellow curve is plotted from the intact peripheral zone of the right lobe. All curves are characterized by moderate rise and moderate washout and correspond to type III curves. Histological result of systemic and targeted biopsies: signs of glandular-stromal hyperplasia

Таблица 3. Информативность I типа кривой «время – интенсивность» и доплеровских режимов в диагностике РПЖ

Table 3. Informative value of type I time-intensity curve and Doppler modes in the diagnosis of prostate cancer

Критерий злокачественности	Se, %	Sp, %	Ac, %	PVP, %	PVN, %
I тип кривой – быстрое нарастание контрастирования с первых секунд с последующим быстрым вымыванием в течение исследования	85,0	88,5	86,0	91,9	79,3
Гипervasкуляризация по данным доплеровских режимов	35,0	76,9	51,5	70,0	43,5

Примечание: Se – чувствительность; Sp – специфичность; Ac – точность; PVP – прогностичность положительного результата; PVN – прогностичность отрицательного результата.

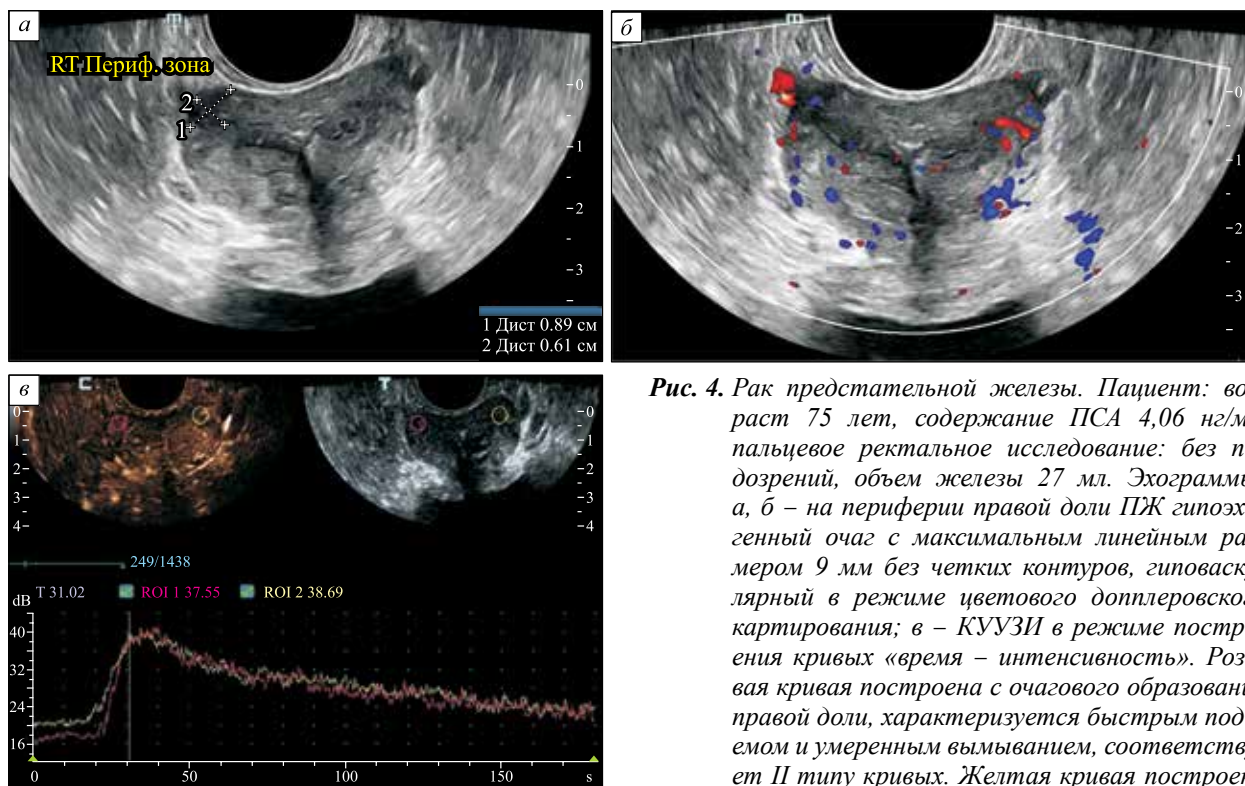


Рис. 4. Рак предстательной железы. Пациент: возраст 75 лет, содержание ПСА 4,06 нг/мл, пальцевое ректальное исследование: без подозрений, объем железы 27 мл. Эхограммы: а, б – на периферии правой доли ПЖ гипоехогенный очаг с максимальным линейным размером 9 мм без четких контуров, гиповаскулярный в режиме цветового доплеровского картирования; в – КУУЗИ в режиме построения кривых «время – интенсивность». Розовая кривая построена с очагового образования правой доли, характеризуется быстрым подъемом и умеренным вымыванием, соответствует II типу кривых. Желтая кривая построена

с интактной периферической зоны левой доли, характеризуется умеренным подъемом и умеренным вымыванием, соответствует III типу кривых. Гистологический результат системной и прицельной биопсий: в правой доле Глисон 4+5

Fig. 4. Prostate cancer. Patient: age 75 years, PSA content 4.06 ng/ml, digital rectal examination: no suspicion, gland volume 27 ml. Echograms: a, b – on the periphery of the right lobe of the prostate gland, a hypoechoic focus with a maximum linear size of 9 mm without clear contours, hypovascular in the mode of color Doppler mapping; c – CEUS in the mode of plotting time-intensity curves. The pink curve is built from the focal formation of the right lobe, is characterized by a rapid rise and moderate washout, corresponds to type II curves. The yellow curve is built from the intact peripheral zone of the left lobe, is characterized by moderate rise and moderate washout, corresponds to type III curves. Histological result of systemic and targeted biopsies: in the right lobe Gleason 4+5

При оценке информативности критериями злокачественности очагового образования периферической зоны считали (табл. 2) I тип кривой «время – интенсивность» (быстрое нарастание контрастирования с первых секунд с последующим быстрым вымыванием в течение исследования) и наличие трех и более сосудистых сигналов по данным доплеровских режимов в участке периферической зоны, соответствующих или не соответствующих данным В-режима. Как видно из табл. 3, показатели чувствительности и специфичности I типа кривой в диагностике злокачественных очаговых образований периферической зоны ПЖ были относительно сбалансированы, специфичность несколько выше за счет вклада ложноположительных результатов (3 узла). Из вспомогательных критериев информативности обращают на себя внимание высокие показатели прогностичности положительного результата

за счет большого вклада истинно отрицательных результатов. Малая чувствительность признака гиперваскуляризации по данным доплеровских режимов (35 %) обусловлена вкладом ложноотрицательных результатов (26 узлов). Уровень специфичности почти 77 % обусловлен вкладом ложноположительных результатов (6 узлов). Диагностические критерии гиперваскуляризации по данным доплеровских режимов были малоинформативны.

В нашем исследовании использовался ЭКП серы гексафторид, представляющий собой суспензию микропузырьков, по размерам сопоставимых с эритроцитами (1,9–2,5 мкм), благодаря чему они свободно проходят микроциркуляторное русло. ЭКП циркулирует исключительно в крови и не выходит за пределы сосудистого русла. Учитывая мелкий размер интрапаренхиматозных сосудов ПЖ, визуальная оценка перфузии

во время КУУЗИ носит субъективный характер. Количественный анализ перфузии путем построения кривых «время – интенсивность» повышает точность КУУЗИ и уменьшает операторзависимость в интерпретации результатов. Благодаря анатомическим особенностям опухолевых сосудов для раковых очагов ПЖ при КУУЗИ, как правило, характерно быстрое накопление ЭКП и быстрое его вымывание [8]. Этот факт нашел подтверждение в нашем исследовании – для РПЖ был характерен I тип кривой «время – интенсивность» (85 %). Однако размер выборки в настоящей работе не позволяет сделать однозначных выводов и требует подтверждения на большем количестве наблюдений. Окончательный прогноз развития РПЖ основывается на гистологических результатах с оценкой по шкале Глисона [9]. Для злокачественных очагов ПЖ отмечена связь увеличения васкуляризации с более высокими оценками по шкале Глисона и, соответственно, с агрессивностью заболевания [10, 11]. Таким образом, развитие методик визуализации опухолевого ангиогенеза на основе КУУЗИ позволяет произвести прицельный забор, точнее оценить агрессивность опухоли, принять корректное клиническое решение.

Заключение

Проведение КУУЗИ ПЖ позволяет получить специфические формы кривых «время – интенсивность» для РПЖ, позволяющие проводить дифференциальную диагностику очаговых изменений ПЖ и определять зону для прицельной биопсии, в том числе с использованием методик совмещения. Для РПЖ характерен I тип кривой «время – интенсивность» – быстрое нарастание контрастирования с первых секунд с последующим быстрым вымыванием в течение исследования (85 %). Чувствительность, специфичность, точность оценки формы кривой «время – интенсивность» в диагностике РПЖ составили 85, 89 и 86 % соответственно. Для доброкачественных очаговых изменений периферической зоны ПЖ чаще был характерен II тип кривой «время – интенсивность» – быстрое нарастание контрастирования с первых секунд с последующим умеренно выраженным вымыванием в течение исследования (50 %).

Список литературы / References

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality

worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68 (6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492

2. Russo G., Mischi M., Scheepens W., de la Rosette J.J., Wijkstra H. Angiogenesis in prostate cancer: onset, progression and imaging. *BJU Int.* 2012; 110 (11): 794–808. doi: 10.1111/j.1464-410x.2012.11444.x

3. Postema A., Mischi M., de la Rosette J., Wijkstra H. Multiparametric ultrasound in the detection of prostate cancer: a systematic review. *World J. Urology.* 2015; 33 (11): 1651–1659. doi: 10.1007/s00345-015-1523-6

4. Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г. Мультипараметрическая ультразвуковая диагностика рака предстательной железы: обзор литературы. *Поволж. онкол. вестн.* 2018; 33 (1): 68–78.

Khasanov M.Z., Tikhbatullin M.G. Multiparameter ultrasound diagnostics of prostate cancer: literature review. *Povolzhskiy onkologicheskii vestnik = Oncology Bulletin of the Volga Region.* 2018; 33 (1): 68–78. [In Russian].

5. Sidhu P., Cantisani V., Dietrich C., Gilja O., Saftoiu A., Bartels E., Bertolotto M., Calliada F., Clevert D.-A., Cosgrove D., Deganello A., D’Onofrio M., Drudi F.M., Freeman S., Harvey C., Jensen C., Jung E.-M., Klauser A.S., Lassau N., Meloni M.F., Leen E., Nicolau C., Nolsoe C., Piscaglia F., Prada F., Prosch H., Radzina M., Savelli L., Weskott H.-P., Wijkstra H. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: update 2017 (long version). *Ultraschall. Med.* 2017; 39 (2): 2–44. doi: 10.1055/a-0586-1107

6. Бусько Е.А., Мищенко А.В., Семиглазов В.В., Криворотко П.В., Зиновьев Г.В. Способ дифференциальной диагностики образований молочной железы и мягких тканей. Пат. 2634783 РФ; Опубл. 03.11.2017.

Busko E.A., Mishchenko A.V., Semiglazov V.V., Krivorotko P.V., Zinoviev G.V. Method for differential diagnosis of breast and soft tissue formations. Patent 2634783 RF; published 03.11.2017. [In Russian].

7. Drudi F.M., di Leo N., Malpassini F., Antonini F., Corongiu E., Iori F. CEUS in the differentiation between low and high-grade bladder carcinoma. *J. Ultrasound.* 2012; 15 (4): 247–251. doi:10.1016/j.jus.2012.09.002

8. Seitz M., Gratzke C., Schlenker B., Buchner A., Karl A., Roosen A., Bernhard B.S., Patrick J.B., Süleyman E., Christian G.S., Reich O., Tilki D. Contrast-enhanced transrectal ultrasound (CE-TRUS) with cadence-contrast pulse sequence (CPS) technology for the identification of prostate cancer. *Urol. Oncol.* 2011; 29 (3): 295–301. doi:10.1016/j.urolonc.2009.03.032

9. Pierorazio P.M., Walsh P.C., Partin A.W., Epstein J.I. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU*

Int. 2013; 111 (5): 753–760. doi:10.1111/j.1464-410x.2012.11611.x

10. Wilson N.M., Masoud A.M., Barsoum H.B., Refaat M.M., Moustafa M.I., Kamal T.A. Correlation of power Doppler with microvessel density in assessing prostate needle biopsy. *Clin. Radiol.* 2004; 59 (10): 946–950. doi:10.1016/j.crad.2004.03.021

11. Шатылко Т.В., Седова Л.Н., Королев А.Ю. Применение энергетической доплерографии при

подозрении на рак предстательной железы. *Вестн. урол.* 2016; (3): 17–27. doi: 10.21886/2308-6424-2016-0-3-17-27

Shatylo T.V., Sedova L.N., Korolev A.Yu. Power Doppler imaging in patients with suspected prostate cancer. *Vestnik urologii = Urology Bulletin.* 2016; (3): 17–27. [In Russian]. doi: 10.21886/2308-6424-2016-0-3-17-27

Сведения об авторах

Марат Зуфарович Хасанов, ORCID: 0000-0001-5164-4648, e-mail: marat_khasan@rambler.ru

Мунир Габдулфатович Тухбатуллин, д.м.н., профессор, e-mail: Munir.Tuhbatullin@tatar.ru

Наталья Александровна Савельева, к.м.н. e-mail: n_savelieva@mail.ru

Виктория Александровна Хачатурян, e-mail: torya9578@mail.ru

Information about the authors:

Marat Z. Khasanov, ORCID: 0000-0001-5164-4648, e-mail: marat_khasan@rambler.ru

Munir G. Tuhbatullin, doctor of medical sciences, professor, e-mail: Munir.Tuhbatullin@tatar.ru

Natalia A. Savelyeva, candidate of medical sciences, e-mail: n_savelieva@mail.ru

Viktoriya A. Khachatryan, e-mail: torya9578@mail.ru

Поступила в редакцию 09.10.2020

После доработки 29.12.2020

Принята к публикации 17.02.2021

Received 09.10.2020

Revision received 29.12.2020

Accepted 17.02.2021

Характеристика пристеночной кишечной микробиоты при раке толстой кишки

С.В. Волков, С.Л. Лобанов

Читинская государственная медицинская академия Минздрава России
672090, г. Чита, ул. Горького, 39а

Резюме

Рак толстой кишки клинически проявляет себя на поздних стадиях, поэтому ранняя диагностика заболевания представляет значительные трудности. В толстой кишке человека существует много видов микроорганизмов, образующих симбиоз с клетками кишечника для поддержания его нормальной функции. Цель исследования – определить состав пристеночной микрофлоры толстой кишки в условиях опухолевого процесса и оценить возможность использования полученных данных в диагностике рака толстой кишки. **Материал и методы.** Основная группа включала 63 человек, оперированных по поводу рака (аденокарциномы) левой половины ободочной кишки (нисходящий, сигмовидный, ректосигмоидный отделы) с I T1-2N0M0, II T3-4aN0M0, III T1-2N1M0 стадиями опухолевого процесса. Среди них 32 мужчины и 31 женщина в возрасте от 20 до 75 лет ($57,7 \pm 3,8$ года). У всех пациентов до госпитализации опухоль была подтверждена посредством колоноскопии с последующим гистологическим исследованием. Группу клинического сравнения в количестве 25 человек составили лица с хроническим геморроем вне обострения, которым проводилась колоноскопия. Забор материала основной группы, биоптаты опухолевой ткани и визуально неизменной слизистой оболочки толстой кишки осуществлялся интраоперационно во время удаления опухоли. У пациентов группы клинического сравнения забор материала осуществлялся в процессе колоноскопии. Состав кишечной микробиоты определялся бактериологическим методом. **Результаты и их обсуждение.** Анализ микробиоты толстой кишки онкологических больных и группы клинического сравнения выявил статистически значимые различия количественного состава *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Enterococcus* spp., *Escherichia coli* (типичные), *Escherichia coli* (лактозонегативные), *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp. (CNS), *Candida* spp. Впервые установлено, что *Bifidobacterium* spp., *Enterococcus* spp. и возраст пациента могут быть дополнительно использованы в диагностике злокачественного процесса. **Заключение.** Созданная аддитивная модель может быть использована в качестве дополнительного скринингового критерия в ранней диагностике рака толстой кишки.

Ключевые слова: диагностика рака, опухолевая ткань, рак толстой кишки, кишечная микробиота, биоптат толстой кишки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Волков С.В., e-mail: vsv_19@mail.ru

Для цитирования: Волков С.В., Лобанов С.Л. Характеристика пристеночной кишечной микробиоты при раке толстой кишки. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (2): 74–78. doi: 10.18699/SSMJ20210210

Characterization of the parietal intestinal microbiota in colon cancer

S.V. Volkov, S.L. Lobanov

Chita State Medical Academy of Minzdrav of Russia
672090, Chita, Gorkogo str., 39a

Abstract

Introduction. Colon cancer (RCC) clinically manifests itself in the late stages, therefore, early diagnosis presents significant difficulties. There are many types of microorganisms in the human colon that form symbiosis with intestinal cells to maintain normal function. Aim of the study was to determine the composition of the parietal microflora of the colon under conditions of a tumor process and to assess the possibility of using these data in the diagnosis of colon cancer. **Material and methods.** The main group included 63 patients operated on for cancer (adenocarcinoma) of the left

half of the colon (descending, sigmoid, rectosigmoid regions) with I T1-2N0M0, II T3-4aN0M0, III T1-2N1M0 stages of the tumor process. Among them are 32 men and 31 women aged 20 to 75 years (57.7 ± 3.8 years). In all patients, before hospitalization, the tumor was confirmed by colonoscopy followed by histological examination. The group of clinical comparison in the amount of 25 people consisted of patients with chronic hemorrhoids without exacerbation, who underwent colonoscopy. Material from the main group, biopsies of tumor tissue and visually unchanged colon mucosa, were taken intraoperatively during tumor removal. In patients of the clinical comparison group, the material was taken during the colonoscopy process. The composition of the intestinal microbiota was determined by a bacteriological method. **Results and discussion.** As a result of comparing the colon microbiota of cancer patients and the clinical comparison group, statistically significant differences in the quantitative composition of *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Enterococcus* spp., *Escherichia coli* (typical), *Escherichia coli* (lactose-negative), Enterobacteriaceae, *Staphylococcus* spp. (CNS), *Candida* spp. It was established for the first time that *Bifidobacterium* spp., *Enterococcus* spp. and the age of the patient can be further used in the diagnosis of a malignant process. **Conclusion.** The created additive model can be used as an additional screening criterion in the early diagnosis of colon cancer.

Key words: cancer diagnostics, tumor tissue, colon cancer, intestinal microbiota, colon biopsy.

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

Correspondence author: Volkov S.V., e-mail: vsv_19@mail.ru

Citation: Volkov S.V., Lobanov S.L. Characterization of the parietal intestinal microbiota in colon cancer. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (2): 74–78. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210210

Введение

Рак толстой кишки (РТК) клинически проявляется себя на поздних стадиях, поэтому ранняя диагностика заболевания представляет значительные трудности. В толстой кишке человека существует много видов микроорганизмов, образующих симбиоз с клетками кишечника для поддержания его нормальной функции. Известно, что некоторые бактерии обладают собственным канцерогенным потенциалом. Например, *Enterococcus faecalis* разрушает ДНК, индуцируя образование активных форм кислорода и азота [1]. Злокачественной трансформации толстокишечного эпителия способствует ETBF – токсин, выделяемый *Bacteroides fragilis*. У пациентов с РТК значительно повышено содержание антител IgA и IgG к *Fusobacterium* [2]; более того, бактерии *Salmonella enterica* могут модулировать иммунный ответ хозяина, способствуя злокачественной трансформации за счет повреждения ДНК. *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, напротив, проявляют антиканцерогенную активность. Выявлены особые физиологические механизмы, специфичные для конкретных штаммов, благодаря которым осуществляется их защитная функция [3].

Канцерогенная активность некоторых бактерий совершенно очевидна и может осуществляться разными путями. Их взаимодействия и комбинации, вероятно, являются важным фактором в развитии РТК. Вместе с тем вопрос о взаимосвязи развития опухолевого процесса в толстой кишке и состава кишечной микробиоты остается малоизученным. Многочисленные, часто противоре-

чивые сведения послужили поводом к настоящему исследованию.

Цель работы – определить состав пристеночной микрофлоры толстой кишки в условиях опухолевого процесса и оценить возможность использования этих данных в диагностике рака толстой кишки.

Материал и методы

Основная группа включала 63 человека, оперированных по поводу рака (аденокарциномы) левой половины ободочной кишки (нисходящий, сигмовидный, ректосигмоидный отделы) с I T1-2N0M0, II T3-4aN0M0, III T1-2N1M0 стадиями опухолевого процесса. Только у пяти пациентов выявлен метастаз в одном регионарном лимфоузле, у остальных регионарного метастазирования не наблюдалось. У всех больных до госпитализации опухоль была подтверждена посредством колоноскопии с последующим гистологическим исследованием. Среди них 32 мужчины и 31 женщина в возрасте от 20 до 75 лет ($57,7 \pm 3,8$ года). Пациенты не получали какого-либо лечения в предоперационном периоде. Группу клинического сравнения составили 25 человек с хроническим геморроем вне обострения, которым проводилась колоноскопия. Пациенты обеих групп дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Забор материала основной группы осуществлялся интраоперационно во время удаления опухоли: первый биоптат был представлен опухолевой тканью, второй – визуально неизменной слизистой оболочкой толстой кишки прокси-

мальнее опухоли на 10 см. У пациентов группы клинического сравнения забор материала выполнялся в процессе колоноскопии. Состав кишечной микробиоты определялся бактериологическим методом с использованием стандартных тест-систем StaphyTest, StreptoTest, и EnteroTest (LaChema, Чехия).

Проверка нормальности распределения значений переменных в группах наблюдения проводилась с использованием критерия Шапиро – Уилка. Переменные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Me [Q1—Q3]). Для оценки значимости статистических различий между исследуемыми группами в силу отсутствия нормального распределения переменных

использовали непараметрический ранговый критерий Краскела – Уоллиса. Для анализа корреляционной связи между исследуемыми признаками применялся коэффициент корреляции Спирмена, сила корреляционной связи оценивалась как статистически значимая при $p < 0,05$. При помощи регрессионного логистического анализа дана оценка влияния возраста пациента и определенных бактерий толстой кишки на формирование возможных групп риска по развитию рака толстой кишки. Значимые факторы вынесены в прогностическую модель, данные которой представлены в табл. 1. Чувствительность и специфичность построенной аддитивной модели определяли при помощи ROC-анализа.

Таблица 1. Составляющие аддитивной модели

Table 1. Components of the additive model

Предиктор	Коэффициент	Отношение шансов [95%-й доверительный интервал]	Wald χ^2	p
Константа	10,29		3,329	0,0681
Возраст	0,1756	1,19 [1,09–1,36]	10,553	0,00116
<i>Bifidobacterium</i> spp.	-1,876	0,153 [0,0312–0,414]	8,748	0,0031
<i>Enterococcus</i> spp.	-1,283	0,277 [0,0833–0,67]	6,208	0,0127

Таблица 2. Состав кишечной микробиоты больных РТК и группы клинического сравнения (количество микроорганизмов в 1 г биоптата ($\lg = 10^1$ КОЕ/г))

Table 2. The composition of the parietal microflora of the colon under conditions of a tumor process and clinical comparison group

Микроорганизмы	Больные РТК		Группа клинического сравнения (3)	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
	Неизменная слизистая оболочка (1)	Опухолевая ткань (2)				
<i>Lactobacillus</i> spp.	6,6 [6,0–8,0]	5,5 [5,0–6,0]	8,2 [7,0–9,0]	0,003	0,003	0,002
<i>Bifidobacterium</i> spp.	6,9 [6,0–8,0]	5,6 [5,0–7,0]	7,6 [6,0–8,0]	0,001	0,026	0,001
<i>Clostridium</i> spp.	2,9 [2,0–3,0]	3,7 [2,0–5,0]	2,2 [2,0–3,0]	0,004	0,001	0,001
<i>E. coli</i> (типичные)	5,4 [5,0–6,0]	4,6 [3,0–6,0]	6,1 [6,0–7,0]	0,001	0,049	0,009
<i>E. coli</i> (гемолитические)	3,1 [3,0–4,0]	3,3 [3,0–6,0]	3,0 [3,0–3,0]	0,003	>0,05	0,042
<i>E. coli</i> (лактозонегативные)	3,3 [3,0–4,0]	3,7 [3,0–4,0]	3,1 [3,0–4,0]	0,004	>0,05	0,002
Enterobacteriaceae	5,4 [4,0–6,0]	5,8 [3,0–6,0]	5,8 [5,0–6,0]	0,001	0,001	0,029
<i>Pseudomonas</i> spp.	3,0 [3,0–3,0]	3,2 [3,0–4,0]	3,0 [3,0–3,0]	0,008	>0,05	>0,05
<i>Staphylococcus</i> spp. (CNS)	3,0 [3,0–3,0]	3,0 [3,0–3,0]	3,3 [3,0–4,0]	>0,05	0,002	0,002
<i>Candida</i> spp.	2,8 [2,0–3,0]	3,2 [3,0–4,0]	3,0 [3,0–4,0]	0,002	<0,0001	0,002

Результаты

В ходе исследования у пациентов в толстой кишке выявлены следующие микроорганизмы: *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Enterococcus* spp., *Escherichia coli* (типичные), *E. coli* (гемолитические), *E. coli* (лактозонегативные), *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* spp. (CNS), *Candida* spp., *Pseudomonas* spp., *Helicobacter pylori*. Анализ микробиоты толстой кишки онкологических больных и группы клинического сравнения выявил статистически значимые различия количественного состава *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Enterococcus* spp., *E. coli* (типичные), *E. coli* (лактозонегативные), *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp. (CNS), *Candida* spp. (табл. 2).

При детальном анализе установлено, что возраст пациента не имел статистически значимых корреляционных связей с уровнем каждого конкретного микроорганизма, но его значение при комплексной оценке совершенно очевидно. В результате получено сочетание данных (*Bifidobacterium* spp., *Enterococcus* spp. и возраст пациента), которое позволило создать аддитивную модель (чувствительность 92 %, специфичность 95,2 %) для формирования возможных групп риска по развитию рака толстой кишки (см. табл. 1, рисунок):

$$B = B_0 + B_1 \times X_1 + \dots + B_n \times X_n$$

$$B = 10,29 + 0,1756 \times \text{Возраст} - 1,876 \times$$

$$\times \text{Bifidobacterium} - 1,283 \times \text{Enterococcus}$$

$$p(\text{ИСХОД}) = 1/(1+e^{-B})$$

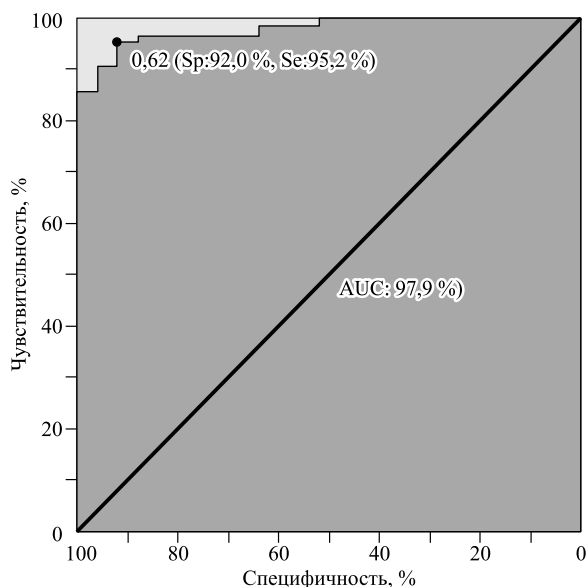


Рис. Результаты ROC-анализа аддитивной модели
Fig. ROC analysis results of the additive model

Обсуждение

На современном этапе развития науки совершенно очевидно, что ранняя диагностика РТК, основанная на исследовании кишечной микробиоты, является перспективной и требует детального изучения. По данным современной научной литературы неоднократно подтверждено, что микроорганизмы как стимулируют канцерогенез (*Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus bovis* / *Streptococcus gallolyticus*, *Fusobacterium nucleatum*, *H. pylori*, *Salmonella enterica*), так и препятствуют (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*) канцерогенным воздействиям на эпителий толстой кишки при непосредственном или опосредованном влиянии на организм [3–5]. В подобных исследованиях брались за основу количественный и качественный состав кишечной микробиоты и выделяемые микроорганизмами биологические вещества [2, 6, 7]. При исследовании биопсийного материала у пациентов с РТК выявлено, что 10 микробов (*Escherichia* / *Shigella*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Prevotella*, *Oribacterium*, *Corynebacterium*, *Enterococcus*, *Neisseria*, *Porphyromonas* и *Akkermansia*) имеют значимую связь с РТК ($p < 0,05$) [8, 9]. В нашем исследовании проведено сравнение количественного и качественного состава микробиоты толстого кишечника относительно здоровых людей и больных РТК (биоптаты опухолевой ткани и неизменной слизистой оболочки). Впервые установлено, что *Bifidobacterium* spp., *Enterococcus* spp. и возраст пациента при их комплексной оценке могут быть дополнительно использованы в диагностике злокачественного процесса. Более того, полученные результаты позволяют систематизировать выявленные закономерности в конкретную универсальную аддитивную модель для максимально раннего выявления потенциальной группы риска и последующих диагностических мероприятий.

Выводы

1. При РТК происходит изменение количественного и качественного состава кишечной микробиоты. Наиболее значимые различия выявлены для *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Enterococcus* spp., *E. coli* (типичные), *E. coli* (лактозонегативные), *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp. (CNS), *Candida* spp.

2. Созданная аддитивная модель может быть использована в качестве одного из скрининговых критериев в комплексной диагностике рака толстой кишки, что позволит оптимизировать лечебную тактику и использовать хирургический

метод лечения РТК в качестве основного и единственного.

Список литературы / References

1. Dai Z., Zhang J., Wu Q., Chen J., Liu J., Wang L., Chen C., Xu J., Zhang H., Shi C., Li Z., Fang H., Lin C., Tang D., Wang D. The role of microbiota in the development of colorectal cancer. *Int. J. Cancer*. 2019; 145 (8): 2032–2041. doi: 10.1002/ijc.32017
2. Hernández-Luna M.A., López-Briones S., Luria-Pérez R. The four horsemen in colon cancer. *J. Oncol*. 2019; 2019: 5636272. doi: 10.1155/2019/5636272
3. Bahmani S., Azarpira N., Moazamian E. Anti-colon cancer activity of Bifidobacterium metabolites on colon cancer cell line SW742. *Turk. J. Gastroenterol*. 2019; 30 (9): 835–842. doi: 10.5152/tjg.2019.18451
4. Sivan A., Corrales L., Hubert N., Williams J.B., Aquino-Michaels K., Earley Z.M., Benyamin F.W., Lei Y.M., Jabri B., Alegre M.L., Chang E.B., Gajewski T.F. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*. 2015; 350 (6264): 1084–1089. doi: 10.1126/science.aac4255
5. Wei Y., Li F., Li L., Huang L., Li Q. Genetic and biochemical characterization of an exopolysaccharide with in vitro antitumoral activity produced by *Lactobacillus fermentum* YL-11. *Front. Microbiol*. 2019; 10: 2898. doi: 10.3389/fmicb.2019.02898
6. Dai Z., Zhang J., Wu Q., Chen J., Liu J., Wang L., Chen C., Xu J., Zhang H., Shi C., Li Z., Fang H., Lin C., Tang D., Wang D. The role of microbiota in the development of colorectal cancer. *Int. J. Cancer*. 2019; 145 (8): 2032–2041. doi: 10.1002/ijc.32017
7. Zamani S., Taslimi R., Sarabi A., Jasemi S., Sechi L.A., Feizabadi M.M. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a possible etiological candidate for bacterially-induced colorectal precancerous and cancerous lesions. *Front. Cell Infect. Microbiol*. 2020; 9: 449. doi: 10.3389/fcimb.2019.00449
8. Sheng Q.S., He K.X., Li J.J., Zhong Z.F., Wang F.X., Pan L.L., Lin J.J. Comparison of gut microbiome in human colorectal cancer in paired tumor and adjacent normal tissues. *Oncotargets Ther*. 2020; 13: 635–646. doi: 10.2147/OTT.S218004
9. Zorron Cheng Tao Pu L., Yamamoto K., Honda T., Nakamura M., Yamamura T., Hattori S., Burt A.D., Singh R., Hirooka Y., Fujishiro M. Microbiota profile is different for early and invasive colorectal cancer and is consistent throughout the colon. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2019; 35 (3): 433–437. doi: 10.1111/jgh.14868

Сведения об авторах

Степан Владимирович Волков, ORCID: 0000-0002-8696-9562; e-mail: vsv_19@mail.ru

Сергей Леонидович Лобанов, д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-1665-3754; e-mail: slobanov15@mail.ru

Information about the authors:

Stepan V. Volkov, ORCID: 0000-0002-8696-9562; e-mail: vsv_19@mail.ru

Sergey L. Lobanov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-1665-3754; e-mail: slobanov15@mail.ru

Поступила в редакцию 08.12.2020

Принята к публикации 11.03.2021

Received 08.12.2020

Accepted 11.03.2021

Заболееваемость населения Республики Бурятия злокачественными новообразованиями

Т.Н. Чимитдоржиева

*Бурятский государственный университет
670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а*

Резюме

Проанализирована степень заболеваемости населения Республики Бурятия злокачественными новообразованиями (ЗНО) без подразделения на локализации с 1996 по 2019 г. по данным Республиканского клинического онкологического диспансера. **Материал и методы.** Материалом для анализа послужили данные заболеваемости ЗНО населения муниципальных образований Бурятского республиканского клинического онкологического диспансера, выраженные в интенсивных («грубых») показателях на 100 тыс. населения (ИП, 0/0000). В основе районирования заболеваемости населения использован подход медико-географической типизации территории. Интервал показателей заболеваемости населения ЗНО послужил основой для выделения четырех типов территорий по уровням раковой патологии: низкий, средний, высокий и очень высокий. Динамика заболеваемости анализировалась по средним показателям четырех пятилеток (1996–2000, 2001–2005, 2006–2010, 2011–2015 гг.) и одной четырехлетки (2016–2019 гг.). Картографическая обработка материала выполнялась с использованием программы Paint.NET. Проведено сравнение заболеваемости по 21 муниципальному округу. **Результаты.** В первый период с низкой патологией (90–134 случая) были районы Окинский, Муйский, Тункинский и Закаменский, с очень высокой (225–277 случаев) – Прибайкальский, Кабанский, Заиграевский и Баунтовский, во второй период – соответственно Окинский, Тункинский, Джидинский (100–158 случаев) и Северо-Байкальский, Иволгинский, Селенгинский, Курумканский, Мухоршибирский (257 и более). В третий период низкая заболеваемость (100–150 случаев) наблюдалась в Муйском и Кижингинском районах, очень высокая (274–331 случай) – в Баунтовском, Кабанском, Заиграевском и Тарбагатайском, в четвертый период – соответственно в Окинском, Закаменском, Муйском, Еравнинском, Иволгинском (155–212 человек), очень высокая – в Баунтовском (329 случаев). В последнюю четырехлетку низкий уровень патологии (138–204 случая) наблюдался только в Окинском районе, очень высокий (339–405 человек) – в 5 районах, к традиционно Баунтовскому, Кабанскому, Прибайкальскому добавились северные районы – Северо-Байкальский и Баргузинский; к территориям с высокими показателями ЗНО отнесены Прибайкальский ($393,5 \pm 39,9 \text{ ‰}$), Кабанский ($397,5 \pm 21,9 \text{ ‰}$), Заиграевский ($318,2 \pm 13,6 \text{ ‰}$), Баунтовский ($403,6 \pm 51,6 \text{ ‰}$), с пониженными – Закаменский ($241,1 \pm 17,4 \text{ ‰}$), Тункинский ($215,9 \pm 6,8 \text{ ‰}$), Еравнинский ($214,3 \pm 16,5 \text{ ‰}$), Окинский ($137,8 \pm 6,1 \text{ ‰}$) районы. Заболеваемость населения республики высокая, причем растет с каждым годом.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, Республика Бурятия, уровни заболеваемости.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Чимитдоржиева Т.Н., e-mail: chtn2008@mail.ru

Для цитирования: Чимитдоржиева Т.Н. Заболеваемость населения Республики Бурятия злокачественными новообразованиями. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (2): 79–84. doi: 10.18699/SSMJ20210211

The Republic of Buryatia population malignant neoplasms rate

T.N. Chimitdorzhieva

*Buryat State University
670002, Ulan-Ude, Oktyabrskaya str., 36a*

Abstract

The degree of morbidity of the population of the Republic of Buryatia with malignant neoplasms without subdivision by localization from 1996 to 2019 was analyzed according to the data of the Republican Clinical Oncological Dispensary. Material and methods. The data on the incidence of malignant neoplasms in the population of municipalities of the

Buryat Republican Clinical Oncological Dispensary, expressed in intensive («rough») indicators (PI) per 100 thousand population (ppm, 0/0000) have been analyzed. The zoning of the incidence of the population has been based on the approach of medico-geographical typification of the territory. The range of indicators of the incidence of cancer in the population served as the basis for identifying four types of territories by the levels of cancer pathology: low – medium – high – very high. The dynamics of morbidity was analyzed by the average indicators of four 5-year periods (1996–2000, 2001–2005, 2006–2010, 2011–2015) and one 4-year period (2016–2019). Cartographic processing of the material was performed using Paint.NET. The comparison of morbidity in 21 municipal districts has been carried out. In period 1, there were 4 districts with low pathology (90–134 people): Okinsky, Muisky, Tunkinsky, Zakamensky districts, and with very high pathology (225–277 cases) – 4 districts: Pribaikalsky, Kabansky, Zaigraevsky, Bauntovsky. In the second period, the Okinsky, Tunkinsky, Dzhidinsky districts had low rates (100–158 cases), and the North-Baikalsky, Ivolginsky, Selenginsky, Kurumkansky, Mukhorshibirsky districts had very high level (257 and more). In the third period: low incidence rate (100–150 cases) has been determined in Muisky, Kizhinginsky districts, very high rate (274–331 cases) – in Bauntovsky, Kabansky, Zaigraevsky, Tarbagataisky districts. In the fourth period: low pathology rate (155–212 people) was in Okinsky, Zakamensky, Muisky, Eravinsky, Ivolginsky districts, very high level (329 cases) was in Bauntovsky district. In the last four years: low case rate (138–204) was only in Okinsky district, very high pathology level (339–405 people) was in 5 districts, to Bauntovsky, Kabansky, Pribaikalsky districts were added the northern districts: Severo-Baikalsky and Barguzinsky. Territories with high indicators of malignant neoplasms include: Pribaikalsky ($393.5 \pm 39.9 \text{ ‰}$), Kabansky ($397.5 \pm 21.9 \text{ ‰}$), Zaigraevsky ($318.2 \pm 13.6 \text{ ‰}$), Bauntovsky ($403.6 \pm 51.6 \text{ ‰}$); with reduced ones – Zakamensky ($241.1 \pm 17.4 \text{ ‰}$), Tunkinsky ($215.9 \pm 6.8 \text{ ‰}$), Eravinsky ($214.3 \pm 16.5 \text{ ‰}$), Okinsky ($137.8 \pm 6.1 \text{ ‰}$) districts. The malignant neoplasms incidence of the population of the Republic Buryatia is high, and it is growing every year.

Key words: malignant neoplasms, Republic of Buryatia, incidence rates.

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

Correspondence author: Chimitdorzhieva T.N., e-mail: chtn2008@mail.ru

Citation: Chimitdorzhieva T.N. The Republic of Buryatia population malignant neoplasms rate. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (2): 79–84. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210211

Введение

Согласно данным Международного агентства по изучению рака, в 2018 г. в мире было зарегистрировано более 18,1 млн новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) (на 4 млн больше, чем в 2012 г.). К 2030 г. ожидается увеличение числа заболевших до 24,1 млн [1]. В Российской Федерации в 2018 г. впервые выявлено около 625,0 тыс. случаев ЗНО, прирост по сравнению с 2008 г. составил 27,3 % [2–4]. В Республике Бурятия также установлен значительный рост онкопатологии, с 2008 по 2018 г. прирост заболеваемости всеми новообразованиями составил 31,5 %. Несмотря на большое количество работ по данной проблеме, остаются недостаточно изученными эпидемиологические аспекты современного состояния и основные тенденции заболеваемости в отдельных регионах, тогда как высокий уровень распространенности онкологической патологии, относящейся к группе социально-значимых заболеваний, прогноз дальнейшего роста ЗНО определяет актуальность проблемы для населения Республики Бурятия. Анализ динамики заболеваемости ЗНО является необходимым этапом для оценки эффективности противораковой борьбы и ее планирования [5, 6].

Целью исследования явилось изучение пространственно-временной динамики онкологической заболеваемости населения Республики Бурятия по муниципальным образованиям с 1996 по 2019 г. без подразделения на отдельные локализации.

Материал и методы

Материалом для анализа послужили данные заболеваемости ЗНО населения муниципальных образований Бурятского республиканского клинического онкологического диспансера, выраженные в интенсивных («грубых») показателях на 100 тыс. населения (ИП, ‰): формы № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» за 1996–2019 гг., № 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями» за 1996–2016 гг. В основе районирования по степени заболевания населения ЗНО использован подход медико-географической типизации территории республики, под которым понимается пространственно интегрируемая совокупность природных комплексов отдельных районов, формирующая определенный уровень здоровья и свидетельствующая о степени подверженности его онкологической патологии. В результате применения сравнительного географического анализа интервал зафиксированных показателей заболеваемости

населения ЗНО по муниципальным образованиям республики послужил основой для выделения четырех типов территорий по уровням раковой патологии: низкий, средний, высокий и очень высокий. Динамика онкологической заболеваемо-

сти населения анализировалась по средним показателям четырех пятилеток (1996–2000, 2001–2005, 2006–2010, 2011–2015 гг.) и одной 4-летки (2016–2019 гг.). Картографическая обработка данных проводилась с использованием программы Paint.NET.

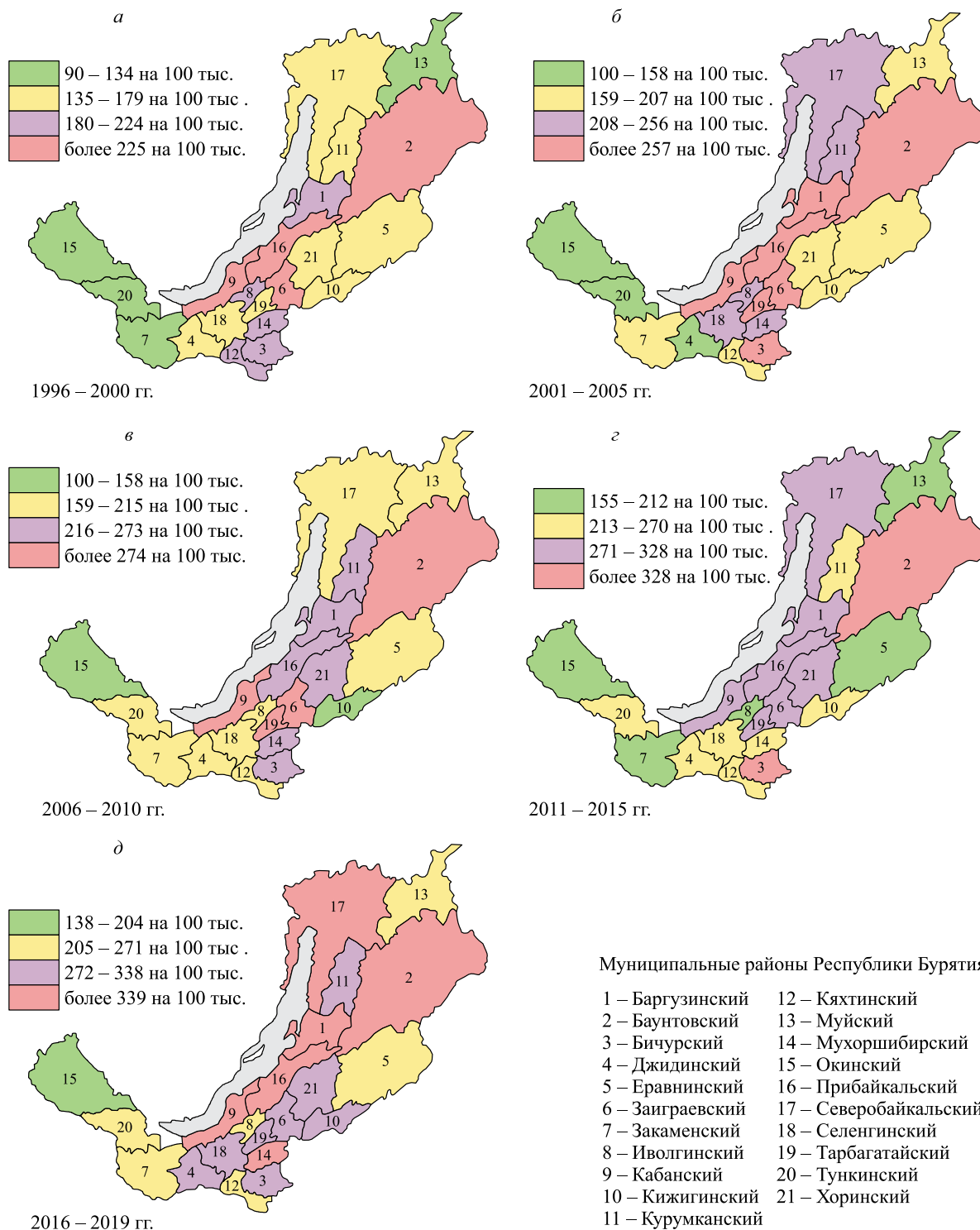


Рис. 1. Динамика заболеваемости ЗНО населения муниципальных районов Бурятии за 1996–2019 гг., 0/0000
Fig. 1. Dynamics of the incidence of malignant neoplasms in the population of Buryatia municipal districts in 1996–2019, 0/0000

Результаты

В первый период (1996–2000 гг.) по шкале ранжирования к территориям с низкой заболеваемостью (от 90,0 до 134,0 случаев на 100 тыс. населения, рис. 1, а) отнесены Муйский (90,0±17,4) Окинский (105,4±16,6), Тункинский (108,9±5,2), Закаменский (123,1±11,1) районы. Среднюю группу, с показателями от 135 до 179 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$, составили Джидинский (139,4±10,5 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Хоринский (141,2±18,0 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Кижингинский (156,7±12,7 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Курумканский (158,7±14,7 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Селенгинский (165,2±7,8 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Северо-Байкальский (167,8±21,8 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Тарбагатайский (173,5±47,0 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Еравнинский (179,0±11,0 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$) районы. В группу с высокой частотой встречаемости ЗНО, от 180 до 224 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$, вошли Баргузинский (182,6±14,1 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Кяхтинский (191,9±22,3 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Мухоршибирский (195,6±17,8 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Иволгинский (203,1±20,4 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Бичурский (206,1±17,7 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$) районы. Очень высокая заболеваемость (более 225 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$) зафиксирована в Прибайкальском (225,1±12,8 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Кабанском (229,3±21,9 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Заиграевском (236,0±18,0 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Баунтовском (277,0±20,6 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$) районах. Средний показатель заболеваемости по районам за этот период составил 179,5±10,1 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$. Коэффициент вариации (Сv) (27,1 %) свидетельствует о значительной изменчивости вариационного ряда: максимальный показатель, 277,0±20,6 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$ (Баунтовский район), в 3,1 раза больше минимального, 90,0±17,4 (Муйский район).

Во второй период (2001–2005 гг.) средняя заболеваемость по районам составила 227,0±1,2 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$ (рис. 1, б), превысив прежний уровень на 26,5 %. В первой группе по-прежнему были Окинский (109,2±19,6 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Тункинский (114,7±13,9 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$) районы, к ним добавился Джидинский (151,9±16,7 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$). В результате роста ЗНО Муйский (162,8±26,3 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$) и Закаменский (195,1±16,0 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$) районы из группы с низкими показателями переместились в среднюю группу, в которую наряду с вышеуказанными вошли Еравнинский (177,9±12,0 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Кижингинский (186,0±6,2 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Кяхтинский (194,4±16,2 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Хоринский (196,6±12,0 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$). Группу с высокой заболеваемостью составили Северо-Байкальский (215,1±29,4 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Иволгинский (216,3±13,7 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Селенгинский (223,2±9,7 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Курумканский (223,4±20,0 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Мухоршибирский (247,0±21,9 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$) районы. Возросло число территорий с очень высокими показателями ЗНО (257 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$ и более). Наряду с районами с традиционно высоким уровнем заболеваемости (Кабанским (228,9±50,7 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Заиграевским (264,9±13,8 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Баунтовским (298,9±25,0 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Прибайкальским

(301,5±12,6 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$)) в группу вошли Баргузинский (261,3±7,0 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Бичурский (276,3±10,5 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Тарбагатайский (338,0±33,8 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), в последнем прирост заболеваемости составил 94,8%, в результате в районе был зафиксирован максимальный показатель, превысивший самую низкую заболеваемость (109,2±19,6 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$, Окинский район) в 3,1 раза. Сохранилась значительная изменчивость вариационного ряда (Сv 27,3 %).

В третьем периоде (2006–2010 гг.) в группу с низкой заболеваемостью (от 100,0 до 158,0 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), в которой сохранил свой статус Окинский район (101,1±14,9 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), вошел Кижингинский (157,1±18,0 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$) (рис. 1, в). Тункинский (167,7±17,2 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Иволгинский (188,2±8,7 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Северо-Байкальский (241,1±13,8 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Селенгинский (252,0±5,3 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$) районы перешли в среднюю группу, которая ранее была сформирована Закаменским (167,6±12,4 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Муйским (176,4±20,8 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Еравнинским (186,9±12,6 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Кяхтинским (198,1±8,8 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Джидинским (190,8±12,0 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$). В группу с высокой заболеваемостью к Мухоршибирскому (228,7±21,4 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$) и Курумканскому (253,4±25,4 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$) районам присоединились Хоринский (228,2±13,8 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Бичурский (234,7±24,5 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Прибайкальский (252,5±10,1 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$) и Баргузинский (254,1±24,8 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$). Очень высокая заболеваемость, более 274 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$, зафиксирована в Заиграевском (272,1±17,0 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Кабанском (282,1±17,3 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Тарбагатайском (312,9±17,3 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Баунтовском (327,1±30,2 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$) районах. Средний показатель заболеваемости по районам за этот период составил 230,7±6,8 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$. Величина Сv (24,7 %) свидетельствует о значительной изменчивости вариационного ряда: максимальный показатель (327,1±30,2 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$ (Баунтовский) в 3,2 раза больше минимального (101,1±14,9 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$, Окинский).

В четвертом периоде (2011–2015 гг.) темпы распространенности ЗНО снизились, средняя заболеваемость по районам составила 259,7±5,4 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$ (рис. 1, г), превысив прежний уровень (2006–2010 гг.) на 12,6 %. В группу с низкой заболеваемостью вошли Окинский (155,0±36,4 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Закаменский (176,8±9,0 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Еравнинский (188,4±22,1 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Муйский (208,3±24,7 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Иволгинский (213,0±22,4 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$) районы. В средней группе сохранили свой статус Джидинский (214,4±15,7 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Тункинский (224,0±19,3 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Кяхтинский (244,8±7,3 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Селенгинский (270,1±10,4 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$) районы, к ним присоединились Кижингинский (250,9±32,4 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Курумканский (258,1±10,9 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Мухоршибирский (270,1±25,5 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$). Группу с высоким уровнем заболеваемости составили Заиграевский (275,9±14,1 $\frac{\text{‰}}{\text{‰}}$), Хоринский

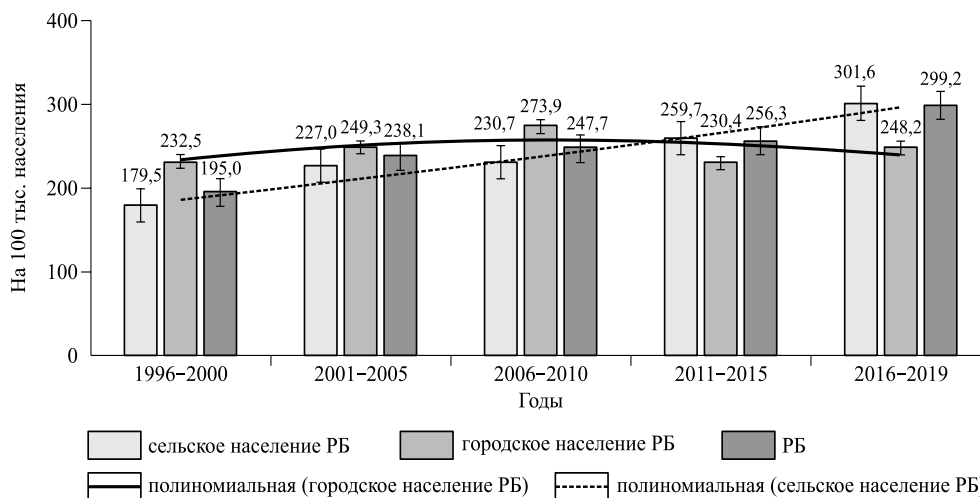


Рис. 2. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями сельского, городского и всего населения Бурятии с 1996 по 2019 г. (по пятилеткам), ИП на 100 тыс. населения, ‰

Fig. 2. Dynamics of the incidence of malignant neoplasms in Buryatia rural, urban and entire population from 1996 to 2019 (for 5-year periods), intensive rates per 100 thousand population, ‰

(278,4±16,7 ‰), Бичурский (281,5±13,9 ‰), Прибайкальский (290,4±26,5 ‰), Северо-Байкальский (300,8±25,6 ‰), Баргузинский (304,8±17,7 ‰), Кабанский (305,0±20,0 ‰), Тарбагатайский (316,0±26,6 ‰) районы. Самая высокая частота встречаемости ЗНО зарегистрирована в Баунтовском районе (382,9±49,0 ‰). Согласно величине C_v (20,8 %), изменчивость вариационного ряда невелика: максимальный показатель (382,9±49,0 ‰, Баунтовский район) в 2,5 раза больше минимального (155,0±36,4, Окин-ский).

За последний период (2016–2019 гг.) наблюдалось увеличение заболеваемости в среднем по районам на 16,2 %, до 301,6±8,6 ‰ (рис. 1, д). Стабильно низкая заболеваемость отмечена в Окинском районе (137,8±6,1 ‰), за весь период исследования прирост составил 30,7 %. Средняя группа образована Еравнинским (214,3±16,5 ‰), Тункинским (215,9±6,8 ‰), Закаменским (241,1±17,4 ‰), Кяхтинским (249,2±13,7 ‰), Иволгинским (262,6±18,8 ‰), Муйским (268,5±25,1 ‰) районами. Последний за годы исследования характеризовался самым высоким приростом заболеваемости – 198,3 %, Еравнинский – самым низким, на 19,7 %. Высокий уровень раковой патологии зарегистрирован в Джидинском (279,6±24,6 ‰), Кижингинском (285,0±37,0 ‰), Селенгинском (285,5±17,1 ‰), Тарбагатайском (313,6±40,1 ‰), Курумканском (314,7±29,4 ‰), Заиграевском (318,2±13,6 ‰), Хоринском (318,7±32,1 ‰), Бичурском (319,5±21,8 ‰) районах. Наиболее значительный прирост заболеваемости в этой группе отмечен в Тар-

багатайском районе – 106,0 %. Самые высокие показатели заболеваемости были в Мухоршибирском (343,6±14,4 ‰), Северо-Байкальском (369,6±31,9 ‰), Прибайкальском (393,5±39,9 ‰), Кабанский (397,5±21,9 ‰), Баргузинском (401,4±26,2 ‰), Баунтовском (403,6±51,6 ‰) районах. Последний отличается стабильно высоким уровнем онкопатологии, поэтому за весь период наблюдения прирост заболеваемости сравнительно невысокий и составил 45,7 %. C_v 23,1 %: максимальный показатель (403,6±51,6 ‰, Баунтовский район) в 2,9 раза больше минимального (137,8±6,1 ‰, Окин-ский).

Сравнение динамики заболеваемости населения исследуемых объектов с 1996 по 2019 г. (рис. 2) показало рост раковой патологии на всей территории Республики Бурятия: для сельского населения увеличение составило 68,0 %, для городского – 6,7 %. И если среди сельского населения наблюдался стабильный рост показателей, то полиномиальный тренд заболеваемости горожан свидетельствует о тенденции снижения темпов роста встречаемости ЗНО. Так, в первой пятилетке в среднем заболеваемость городского населения была больше, чем сельского, на 29,5 %, однако в последующем темпы роста частоты ЗНО в городе уменьшались, на селе – увеличивались, в результате в четвертой пятилетке средняя заболеваемость сельских жителей была на 12,7 % выше, чем городских.

Прирост заболеваемости в целом по Республике Бурятия составил 53,5 %, следовательно, рост ЗНО на территории республики происходит

главным образом за счет роста показателей в муниципальных районах.

Заключение

Онкологические заболевания представляют собой серьезную медико-социальную проблему, поэтому большое значение имеют онкоэпидемиологические исследования пространственных и временных закономерностей распространения ЗНО, позволяющие определять динамику и прогноз заболеваемости в зависимости от мест проживания, формировать группы повышенного риска, проводить организационные мероприятия, направленные на раннюю диагностику и профилактику, способствующие снижению уровней заболеваемости и смертности от ЗНО.

Заболеваемость ЗНО в муниципальных районах Республики Бурятия характеризовалась значительной вариабельностью как по годам, так и территориально. Коэффициент вариации за все время исследования (24,6 %) свидетельствует об однородной совокупности данных, поскольку C_v не превышает 33,0 %. Наиболее частая встречаемость раковых заболеваний выявлена в северных и центральных муниципальных районах, к югу и юго-западу показатели ЗНО снижались. К территориям с высокими показателями развития ЗНО отнесены Прибайкальский, Кабанский, Заиграевский, Баунтовский районы, к территориям с пониженными показателями заболеваемости – Закаменский, Тункинский, Еравнинский и Окинский.

Список литературы / References

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68 (6): 394–424. doi:10.3322/caac.21492

2. Заридзе Д.Г., Каприн А.Д., Стилиди И.С. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в России. Режим доступа: <http://www.pror.ru/news/post/dinamika-zabolevaemosti-i-smertnosti-ot-zlokachestvennyh-novoobrazovaniy-v-rossii>

Zaridze D.G., Kaprin A.D., Stilidi I.S. Dynamics of morbidity and mortality from malignant neoplasms in Russia. Available at: <http://www.pror.ru/news/post/dinamika-zabolevaemosti-i-smertnosti-ot-zlokachestvennyh-novoobrazovaniy-v-rossii> [In Russian].

3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.Н. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИ-ОИ им. П.А. Герцена, 2019. 250 с.

Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.N. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow, 2019. 250 p. [In Russian].

4. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.Н. Злокачественные новообразования в России в 2006 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИ-ОИ им. П.А. Герцена, 2008. 244 с.

Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.N. Malignant neoplasms in Russia in 2006 (morbidity and mortality). Moscow, 2008. 244 p. [In Russian].

5. Моторов В.Р. Эпидемиологические особенности распространенности злокачественных новообразований в Республике Бурятия. *Актуальные вопросы фундаментальной и клинической онкологии: сб. тр. конф., Томск, 27–28 апреля 2017 г.* Томск: 2017. 86–88.

Motorov V.R. Epidemiological features of the prevalence of malignant neoplasms in the Republic of Buryatia. *Actual issues of fundamental and clinical oncology: proc. conf., Tomsk, April 27–28, 2017.* Tomsk, 2017. 86–88. [In Russian].

6. Чимитдоржиева Т.Н., Ляхова Н.П., Чимитдоржиева Г.Д. Заболеваемость населения Республики Бурятия злокачественными новообразованиями и анализ экологического состояния ее территории. *Рос. онкол. ж.* 2018; 23 (1): 35–42. doi:10.18821/1028-9984-2018-23-1-35-42

Chimitdorzhieva T.N., Lyakhova N.P., Chimitdorzhieva G.D. Morbidity of the population of the Republic of Buryatia with malignant neoplasms and analysis of the ecological state of its territory. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Oncology.* 2018; 23 (1): 35–42. [In Russian]. doi:10.18821/1028-9984-2018-23-1-35-42

Сведения об авторе:

Татьяна Намжиловна Чимитдоржиева, к.м.н, ORCID: 0000-0002-2376-0200; e-mail: chtn2008@mail.ru

Information about the author:

Tatyana N. Chimitdorzhieva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2376-0200; e-mail: chtn2008@mail.ru

Поступила в редакцию 08.09.2020

После доработки 15.01.2020

Принята к публикации 08.02.2021

Received 08.09.2020

Revision received 15.01.2020

Accepted 08.02.2021

Гендерные особенности циркадного ритма углеводного обмена

Б.Б. Пинхасов, М.Ю. Сорокин, С.В. Янковская, Н.И. Михайлова, В.Г. Селятицкая

*ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

Резюме

Цель исследования – изучить гендерные особенности циркадного ритма углеводного обмена у мужчин и женщин с нормальной массой тела. **Материал и методы.** В исследовании участвовали 15 мужчин и 22 женщины в возрасте от 18 до 56 лет; выполнено общеклиническое, антропометрическое, биохимическое и гормональное обследование; стандартный пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) проводили в утреннее и вечернее время. **Результаты и их обсуждение.** При утреннем проведении ПТТГ различий в исходном уровне глюкозы крови у мужчин и женщин не выявлено, но более высокое содержание глюкозы на 120-й минуте теста у мужчин свидетельствует об относительном замедлении у них утилизации глюкозы в это время суток. Более высокая концентрация глюкозы на 120-й минуте ПТТГ в вечернее время и у мужчин, и у женщин относительно исходных значений, а также более высокое содержание глюкозы на 120-й минуте ПТТГ в вечернее время относительно утреннего указывают на снижение толерантности к глюкозе. У мужчин в утреннее время величина отношения содержания инсулина к глюкозе была больше, чем у женщин. Величины отношения содержания инсулина к уровню глюкозы во всех точках ПТТГ у мужчин оказались одинаковыми в утреннее и вечернее время, а у женщин вечерние значения были больше утренних. **Заключение.** В вечернее время и у мужчин, и у женщин с нормальной массой тела снижена скорость утилизации глюкозы в периферических тканях, что отражает циркадный ритм углеводного обмена. Циркадный ритм углеводного обмена имеет гендерные различия: у мужчин толерантность к глюкозе в утреннее время меньше, чем у женщин, что ассоциировано с большей величиной отношения окружности талии к окружности бедер, характеризующего накопление висцеральной жировой ткани. Можно предположить, что именно с большим количеством висцеральной жировой ткани у мужчин связаны более выраженные проявления инсулинрезистентности в утреннее время.

Ключевые слова: мужчины, женщины, антропометрия, нормальная масса тела, утро, вечер, пероральный тест толерантности к глюкозе, инсулин, инсулинрезистентность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Пинхасов Б.Б., e-mail: pin@centercem.ru

Для цитирования: Пинхасов Б.Б., Сорокин М.Ю., Янковская С.В., Михайлова Н.И., Селятицкая В.Г. Гендерные особенности циркадного ритма углеводного обмена. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021; 41 (2): 85–91. doi: 10.18699/SSMJ20210212

Gender characteristics of the circadian rhythm of carbohydrate metabolism

B.B. Pinkhasov, M.Yu. Sorokin, S.V. Iankovskaia, N.I. Mikhaylova, V.G. Selyatitskaya

*Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

Abstract

Aim of the study was to explore the gender characteristics of the circadian rhythm of carbohydrate metabolism in men and women with normal body weight. **Materials and methods.** 15 men and 22 women aged 18 to 56 entered the study and underwent clinical, antropometric, biochemical and hormonal examination. Standard oral glucose tolerance test (OGTT) was also performed in the morning and in the evening. **Results and discussion.** During OGTT performed in morning time there were no differences in mean baseline blood glucose levels between men and women. However higher glucose levels at 120th minute of the test in men demonstrated relative deceleration of glucose utilization in the

morning in this group. Higher glucose levels at 120th minute during OGTT in the evening both in men and women comparing with baseline results, and also higher glucose levels at 120th minute of the test in the evening comparing with morning test, indicate decreased glucose tolerance. Insulin to glucose ratio values in men at all timepoints during OGTT were comparable in the morning and in the evening, but in women they were found to be higher in the evening than in the morning. **Conclusion.** In evening time both in men and women with normal body weight reduced rate of glucose utilization in peripheral tissues reflects circadian rhythm of carbohydrate metabolism. Gender differences of the circadian rhythm of carbohydrate metabolism consist in reduced glucose tolerance in the morning in men comparing to women that is associated with higher waist to hip circumference ratio in men which in turn is related to cumulation of visceral adipose tissue. Presumably greater amount of visceral adipose tissue in men determines more pronounced manifestations of insulin resistance in the morning.

Key words: men, women, anthropometry, normal body weight, morning, evening, oral glucose tolerance test, insulin, insulin resistance.

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

Correspondence author: Pinkhasov B.B., e-mail: pin@centercem.ru

Citation: Pinkhasov B.B., Sorokin M.Yu., Iankovskaia S.V., Mikhaylova N.I., Selyatitskaya V.G. Gender characteristics of the circadian rhythm of carbohydrate metabolism. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (2): 85–91. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210212

Введение

У млекопитающих на организменном уровне основной водитель циркадного ритма, расположенный в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, и периферические циркадные часы оказывают значительное влияние на многие физиологические функции. К настоящему времени выявлено более 300 функций и процессов, имеющих окологлобальную ритмику, к их числу относятся процессы обмена веществ, энергетического и пластического обеспечения клеток, тканей и органов; содержание различных веществ в тканях и органах тела, а также в биологических жидкостях; двигательная активность, температура тела, чувствительность организма к факторам внешней среды и т.д. [1–3]. Циркадные часы у человека также играют важную роль в поддержании массы тела, влияя на экспрессию синтеза и секрецию гормонов, участвующих в регуляции метаболизма [4], и имеют гендерные различия [5].

Экспериментальные исследования на животных и сведения, полученные при обследовании здоровых людей, указывают на существование устойчивых циркадного и ультрадианного ритмов динамики уровня глюкозы в крови, сложившихся в ходе эволюционного развития, а также под действием особенностей функционирования организма в окружающей среде. Сформировавшаяся в процессе филогенеза циркадная модель нейрогуморальной регуляции углеводного обмена обладает высокой надежностью, поскольку представляет собой многоуровневую и саморегулирующуюся систему [2]. В регулировании гомеостаза глюкозы ключевую роль играют как основные биологические часы, так и циркадные часы в периферических органах и тканях, таких как печень, мышцы, жировая ткань и под-

желудочная железа. Гомеостаз глюкозы можно рассматривать как модель циркадного контроля энергетического метаболизма, поскольку в период активности находящаяся в крови глюкоза имеет в основном пищевое происхождение, а в период отдыха она постепенно рекрутируется из гликогена печени для поддержания в относительно узком диапазоне концентраций в крови [6].

Нарушение циркадных часов может вызывать серьезные нарушения эндокринных ритмов, играющих ключевую роль практически во всех аспектах нашей жизни. Возникающие в результате гормональные дисфункции приводят, в частности, к метаболическим заболеваниям, таким как диабет и ожирение, частично именно из-за воздействия на гомеостаз глюкозы [4, 6]. На фоне ожирения происходит изменение суточных колебаний базальной температуры тела, гликемии натощак, частоты сердечных сокращений, а при развитии ранних нарушений углеводного обмена и сахарного диабета 2 типа усугубление метаболических нарушений приводит к изменению структуры циркадианных ритмов в организме [7]. Ранее нами было показано, что при разных типах ожирения у женщин нарушаются суточные ритмы углеводного обмена. При гиноидном ожирении глюкозная нагрузка сопровождается гиперинсулинемией и гипогликемией, а при андронидном – гиперинсулинемией, инсулинрезистентностью и гипергликемией, вне зависимости от времени суток [8].

Пол человека является важным фактором, определяющим региональное распределение жировой ткани в организме и тип ожирения при ее избыточном накоплении, а также взаимосвязь ожирения с кардиометаболическими факторами риска [9]. Однако во многих исследованиях осо-

бенностей ритмов углеводного обмена в норме и при ожирении гендерные различия не принимают в расчет, обследуя смешанные по полу группы [7], хотя, по мнению специалистов, роль пола является фундаментальной проблемой в возникновении и развитии диабета, ожирения и метаболического синдрома [10].

Целью работы было изучить гендерные особенности циркадного ритма углеводного обмена у мужчин и женщин с нормальной массой тела.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 15 мужчин и 22 женщины в возрасте от 18 до 56 лет, его проведение одобрено локальным Комитетом по биомедицинской этике ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (заключение № 32 от 16.10.2020) и соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и приказами Минздрава РФ. С пациентами проводили беседу, объясняющую цель и задачи исследования; от них получено информированное согласие на участие в исследовании. Всем участникам выполняли антропометрическое обследование с измерением массы тела (кг), роста (м), окружности талии (ОТ) (см) и бедер (ОБ) (см). Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) как отношение массы тела к росту ($\text{кг}/\text{м}^2$). Относительное и абсолютное содержание жировой ткани определяли с использованием биоимпедансометрии на аппарате OMRON (Япония). Критериями исключения были нарушения углеводного обмена и величина ИМТ, превышающая $25 \text{ кг}/\text{м}^2$. Перед обследованием участники исследования не менее трех дней получали общий вариант стандартной диеты.

Стандартный пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) проводили в утреннее (от 08:30 до 10:30 ч) и вечернее (от 20:30 до 22:30 ч) время. Обследованию предшествовало 12-часовое воздержание от приема пищи. При выполнении ПТТГ участники принимали 75 г глюкозы, растворенной в 200 мл воды и подкисленной лимонной кислотой. Образцы крови из пальца брали до приема глюкозы (0 мин), через 60 и 120 мин после приема глюкозы. Последовательность проведения утреннего и вечернего ПТТГ была произвольной, промежуток времени между ними составлял не менее двух суток.

В цельной крови определяли содержание глюкозы ферментативным методом, в сыворотке – содержание иммунореактивного инсулина (ИРИ) иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов.

Результаты представлены как среднее арифметическое величины показателя и стандартное

отклонение ($M \pm SD$). Сравнительный анализ проводили с использованием критерия Манна – Уитни для парных сравнений. Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5 % уровне значимости ($p < 0,05$).

Результаты

Результаты антропометрического обследования представлены в табл. 1. Величины индекса массы тела как у мужчин, так и у женщин, указывают на то, что все обследованные лица имели нормальную массу тела. У обследованных женщин выявлена значимо большая величина относительного содержания жировой ткани в организме; в абсолютном выражении величины этого показателя разница между женщинами и мужчинами была на уровне тенденции. Мужчины имели достоверно большую ОТ при сопоставимой ОБ, в итоге величина отношения ОТ/ОБ у мужчин была больше, чем у женщин.

При проведении ПТТГ в утреннее время различий в исходном уровне глюкозы крови у мужчин и женщин не обнаружено (табл. 2). Через 60 мин после нагрузки как у мужчин, так и у женщин наблюдали значительное увеличение содержания в крови глюкозы, при этом у мужчин оно было более выраженным. Через 120 мин концентрация глюкозы в группе женщин достоверно уменьшалась относительно 60-й минуты, у мужчин на эти сроки ПТТГ данный эффект был на уровне тенденции. У женщин уровень глюкозы через 120 мин от начала теста снизился до исходных величин, а у мужчин он оставался выше исходного (см. табл. 2).

Таблица 1. Сравнительный анализ возраста и величин антропометрических показателей у мужчин и женщин с нормальной массой тела

Table 1. Comparative analysis of age and anthropometric variables in men and women with normal weight

Показатель	Мужчины	Женщины	<i>p</i>
Возраст, лет	45,7 ± 8,1	47,7 ± 12,3	0,5852
Рост, см	174,1 ± 5,7	161,5 ± 5,9	0,0001
Масса тела, кг	70,0 ± 3,8	58,7 ± 7,5	0,0001
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	23,1 ± 1,3	22,5 ± 2,2	0,3503
Жир, %	21,4 ± 8,6	29,8 ± 6,4	0,0017
Жир, кг	15,0 ± 6,1	17,8 ± 5,4	0,1506
ОТ, см	81,2 ± 3,0	73,5 ± 9,4	0,0043
ОБ, см	92,0 ± 4,5	92,5 ± 6,2	0,7907
ОТ/ОБ	0,88 ± 0,02	0,80 ± 0,08	0,0001

Таблица 2. Динамика содержания глюкозы крови во время утреннего и вечернего ПТТГ у мужчин и женщин

Table 2. Dynamics of blood glucose during the morning and evening oral glucose tolerance test in men and women

Группа	Временная точка	Содержание глюкозы, ммоль/л		p
		Утро	Вечер	
Мужчины	0 мин	4,58–0,74	5,64–0,99	0,003
	60 мин	7,35–1,67	9,03–1,89	0,015
	120 мин	5,04–0,96	7,57–1,55	0,000
p	0–60	0,001	0,001	
	0–120	0,073	0,001	
	60–120	0,115	0,003	
Женщины	0 мин	4,41 ± 0,52	4,81 ± 0,56**	0,018
	60 мин	6,23 ± 1,24*	8,44 ± 1,83	0,000
	120 мин	4,25 ± 0,84**	6,34 ± 1,77*	0,000
p	0–60	0,000	0,000	
	0–120	0,486	0,000	
	60–120	0,000	0,005	

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4 обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей мужчин: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,005$.

Более высокое содержание глюкозы на 120-й минуте теста у мужчин по сравнению с женщинами свидетельствует об относительном замедлении у них утилизации глюкозы в утреннее время.

При проведении ПТТГ в вечернее время исходный уровень глюкозы в крови у мужчин был достоверно выше, чем у женщин (см. табл. 2); у тех и у других он был значимо больше, чем в утреннем тесте. В ответ на нагрузку (через 60 мин) содержание глюкозы в крови мужчин и женщин также увеличивалось (без гендерных различий). При этом повышение уровня глюкозы в крови на 60-й минуте ПТТГ в вечернее время в обеих группах было выражено в большей степени относительно утреннего теста. На 120-й минуте ПТТГ концентрация глюкозы в крови уменьшалась, но исходных величин в обеих группах не достигла, при этом в конце теста у мужчин она была достоверно больше, чем у женщин. Значимо более высокое содержание глюкозы на 120-й минуте относительно исходных значений можно трактовать как снижение толерантности к глюкозе в вечернее время. Об этом же свидетельствует и тот

факт, что содержание глюкозы на 120-й минуте ПТТГ в вечернее время было существенно выше, чем в утреннее, как у мужчин, так и у женщин.

В табл. 3 представлены результаты определения уровня ИРИ. В целом динамики инсулиновых и гликемических кривых совпадали (см. табл. 3). Следует отметить, что исходный уровень ИРИ у мужчин в утреннем тесте был достоверно выше, чем у женщин, но в вечернем тесте разница между группами была на уровне тенденции. В ответ на нагрузку в утреннем и вечернем тестах через 60 мин наблюдали повышение уровня ИРИ в сыворотке крови обследованных лиц. Увеличение содержания ИРИ на 60-й минуте в вечернем тесте относительно утреннего у женщин было в 1,84, а у мужчин – только в 1,38 раза. На 120-й минуте утреннего теста у женщин концентрация ИРИ снизилась до исходной, а у мужчин несколько превышала исходные значения. В вечернем тесте в группах мужчин и женщин уровень ИРИ был выше утреннего в обеих группах.

В табл. 4 представлены расчетные величины отношения содержания инсулина к уровню глюкозы во всех точках ПТТГ у мужчин и женщин.

Таблица 3. Динамика содержания ИРИ в крови во время утреннего и вечернего ПТТГ у мужчин и женщин

Table 3. Dynamics of blood immunoreactive insulin levels during the morning and evening oral glucose tolerance test in men and women

Группа	Временная точка	Содержание инсулина, МЕ/мл		p
		Утро	Вечер	
Мужчины	0 мин	7,10–3,60	8,62–3,75	0,269
	60 мин	13,54–6,04	18,75–7,28	0,042
	120 мин	8,21–4,80	12,44–6,19	0,046
p	0–60	0,001	0,000	
	0–120	0,479	0,192	
	60–120	0,012	0,006	
Женщины	0 мин	4,75 ± 1,59**	6,90 ± 2,11	0,001
	60 мин	8,65 ± 2,72***	15,95 ± 3,36	0,000
	120 мин	4,52 ± 1,48***	10,23 ± 3,25	0,000
p	0–60	0,000	0,000	
	0–120	0,622	0,004	
	60–120	0,000	0,165	

Таблица 4. Отношение содержания инсулина к уровню глюкозы во время утреннего и вечернего ПТТГ у мужчин и женщин

Table 4. Insulin to glucose ratio during the morning and evening oral glucose tolerance test in men and women

Группа	Временная точка	Отношение содержания инсулина к уровню глюкозы, усл. ед.		p
		Утро	Вечер	
Мужчины	0 мин	1,57 ± 0,26	1,53 ± 0,29	0,694
	60 мин	1,79 ± 0,34	2,11 ± 0,43	0,370
	120 мин	1,63 ± 0,30	1,64 ± 0,34	0,935
Женщины	0 мин	1,08 ± 0,19***	1,45 ± 0,31	0,001
	60 мин	1,40 ± 0,24***	1,92 ± 0,54	0,001
	120 мин	1,05 ± 0,17***	1,63 ± 0,46	0,001

У мужчин величина этого показателя оказалась одинаковой в утреннее и вечернее время, а у женщин во всех трех точках ПТТГ была в вечернее время значительно выше. Гендерное сравнение показало, что в утреннее время у мужчин величина отношения содержания инсулина к глюкозе была выше, чем у женщин.

Обсуждение

Полученные результаты позволяют говорить о том, что в вечернее время и у мужчин, и у женщин с нормальной массой тела снижена скорость утилизации глюкозы в периферических тканях, что можно трактовать как «физиологическую инсулинрезистентность». Этот факт согласуется со сведениями из научной литературы [11]. В основе указанного явления лежит механизм регуляции преимущественного использования того или иного субстрата в энергетическом обмене в разное время суток [12, 13]. Можно говорить о том, что и у мужчин, и у женщин с нормальной массой тела в утреннее время суток углеводы являются основным энергетическим субстратом, а вечером энергетический обмен у них переключается на преимущественное использование жиров, что вызывает снижение скорости утилизации глюкозы в периферических тканях. Значение переключения с углеводного на преимущественно жировой об-

мен в вечернее время состоит в необходимости восстановления структуры и функции соматических клеток, избавлении их от запасов жира [14].

У мужчин в утреннее время, в отличие от женщин, величина отношения содержания инсулина к уровню глюкозы во всех точках ПТТГ не отличалась от соответствующего значения в вечернее время, но концентрация глюкозы при этом в утреннее время была достоверно меньше. Это указывает на необходимость больших количеств инсулина для нормализации уровня глюкозы в крови мужчин после ее приема, т.е. на наличие у них умеренно выраженной инсулинрезистентности также и в утреннее время.

Проведенное нами антропометрическое обследование мужчин и женщин показало, что даже при нормальной массе тела у мужчин величина отношения ОТ/ОБ достоверно больше, чем у женщин. Этот показатель характеризует выраженность абдоминального ожирения. Ранее он был использован экспертами ВОЗ при разработке критериев метаболического синдрома, в патогенезе которого инсулинрезистентность играет ведущую роль [15]. По современным представлениям абдоминальное ожирение характеризуется накоплением не только подкожного жира в области талии, но и висцерального интраабдоминального жира, ассоциированного с развитием инсулинрезистентности [16]. Поскольку в работе были обследованы лица с нормальной массой тела без ожирения, можно предположить, что имеются гендерные различия в накоплении разных типов жировой ткани у зрелых лиц разного пола: у женщин накапливается преимущественно подкожная жировая клетчатка в глутеофеморальной области, что эволюционно связано с вынашиванием и рождением ребенка [17, 18], а у мужчин – с накоплением метаболически более активного висцерального жира, что обеспечивает большую физическую активность [19]. Это предположение подтверждается литературными сведениями, указывающими, что по данным компьютерной томографии мужчины имеют большее содержание висцеральной жировой ткани в абдоминальной области [20]. Можно также полагать, что именно с указанным гендерным отличием связано развитие более чем у 70–80 % мужчин абдоминального ожирения при избыточном поступлении пищи [21].

На важную роль именно абдоминального ожирения в развитии инсулинрезистентности и нарушений циркадных ритмов углеводного обмена указывают также полученные нами ранее сведения, что у женщин с абдоминальным типом ожирения в отличие от женщин с нормальной массой тела или с гиноидным типом ожирения

глюкозная нагрузка сопровождается гиперинсулинемией, инсулинрезистентностью и гипергликемией вне зависимости от времени суток [8].

Заключение

В вечернее время и у мужчин, и у женщин с нормальной массой тела снижена скорость утилизации глюкозы в периферических тканях, что отражает циркадный ритм углеводного обмена [6, 22]. Гендерные различия циркадного ритма углеводного обмена заключаются в сниженной у мужчин относительно женщин толерантности к глюкозе в утреннее время, что ассоциировано у мужчин с большей величиной отношения окружности талии к окружности бедер, характеризующего накопление висцеральной жировой ткани. Можно предположить, что именно с большим количеством висцеральной жировой ткани у мужчин связаны более выраженные проявления инсулинрезистентности в утреннее время и более высокий кардиометаболический риск даже при нормальной массе тела [9, 23].

Список литературы / References

1. Пятин В.Ф., Романчук Н.П., Булгакова С.В., Романов Д.В., Сиротко И.И., Давыдкин И.Л., Волобуев А.Н. Циркадианный стресс *Homo Sapiens*: новые нейрофизиологические, нейроэндокринные и психонейроиммунные механизмы. *Бюл. науки и практик.* 2020; 6 (6): 115–135. doi: 10.33619/2414-2948/55/16
2. Pyatin V.F., Romanchuk N.P., Bulgakova S.V., Romanov D.V., Sirotko I.I., Davydkin I.L., Volobuev A.N. Circadian stress of *Homo sapiens*: new neurophysiological, neuroendocrine and psychoneuroimmune mechanisms. *Byulleten' nauki i praktiki = Bulletin of Science and Practice.* 2020; 6 (6): 115–135. [In Russian]. doi: 10.33619/2414-2948/55/16
3. Кицышин В.П., Салухов В.В., Демидова Т.А., Сардинов Р.Т. Циркадная модель регуляции углеводного обмена в норме. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (4): 38–42.
4. Kitsyshin V.P., Salukhov V.V., Demidova T.A., Sardinov R.T. Circadian model of carbohydrate metabolism regulation in normal. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (4): 38–42. [In Russian].
5. Perelis M., Ramsey M.K., Marcheua B., Bass J. Circadian transcription from beta cell function to diabetes pathophysiology. *J. Biol. Rhythms.* 2016; 31 (4): 323–336. doi: 10.1177/0748730416656949
6. Froy O. Metabolism and circadian rhythms-implications for obesity. *Endocr. Rev.* 2010; 31 (1): 1–24. doi: 10.1210/er.2009-0014
7. Randler C., Engelke J. Gender differences in chronotype diminish with age: a meta-analysis based on morningness/chronotype questionnaires. *Chronobiol. Int.* 2019; 36 (7): 888–905. doi: 10.1080/07420528.2019.1585867
8. Kalsbeek A., Fleur S., Fliers E. Circadian control of glucose metabolism. *Mol. Metab.* 2014; (3): 372–383. doi: 10.1016/j.molmet.2014.03.002
9. Южакова А.Е., Нелаева А.А., Хасанова Ю.В. Развитие нарушений углеводного обмена с позиций хронобиологии. *Мед. сов.* 2018; (4): 42–47. doi: 10.21518/2079-701X-2018-4-42-47
10. Yuzhakova A.E., Nelaeva A.A., Khasanova Yu.V. Development of carbohydrate metabolism disorder from the respective of chronobiology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018; (4): 42–47. [In Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2018-4-42-47
11. Pinkhasov B.B., Selyatinskaya V.G., Astrakhantseva E.L., Anufrienko E.V. Circadian rhythms of carbohydrate metabolism in women with different types of obesity. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016; 161 (3): 323–326. doi: 10.1007/s10517-016-3406-2
12. Kaess B.M., Pedley A., Massaro J.M., Murabito J., Hoffmann U., Fox C.S. The ratio of visceral to subcutaneous fat, a metric of body fat distribution, is a unique correlate of cardiometabolic risk. *Diabetologia.* 2012; (55): 2622–2630. doi: 10.1007/s00125-012-2639-5
13. Mauvais-Jarvis F. Sex differences in metabolic homeostasis, diabetes, and obesity. *Biol. Sex Differ.* 2015; (6): 14. doi: 10.1186/s13293-015-0033-y
14. Poggiogalle E., Jamshed H., Peterson C.M. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism.* 2018; (84): 11–27. doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.017
15. Bandin C., Scheer F., Luque A.J., Ávila-Gandía V., Zamora S., Madrid J., Gómez-Abellán P., Garaulet M. Meal timing affects glucose tolerance, substrate oxidation and circadian-related variables: A randomized, crossover trial. *Int. J. Obes. (Lond).* 2015; 39 (5): 828–833. doi: 10.1038/ijo.2014.182
16. Garaulet M., Ordovas J.M., Madrid J.A. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *Int. J. Obes. (Lond).* 2010; 34 (12): 1667–1683. doi: 10.1038/ijo.2010.118.18
17. Schrauvena P., Schrauven-Hinderlinge V., Hoeksa J., Hesselink M. Mitochondrial dysfunction and lipotoxicity. *Biochim. Biophys. Acta.* 2010; 1801 (3): 266–271. doi: 10.1016/j.bbali.2009.09.011
18. Balkau B., Charles M., Drivsholm T., Borch-Johnsen K., Wareham N., Yudkin J.S., Morris R., Zavaroni I., van Dam R., Feskings E., Gabriel R., Diet M., Nilsson P., Hedblad B., European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab.* 2002; 28 (5): 364–376.
19. Hocking S., Samocho-Bonet D., Milner K.L., Greenfield J.R., Chisholm D.J. Adiposity and insulin resistance in humans: The role of the different tissue

- and cellular lipid depots. *Endocr. Rev.* 2013; 34 (4): 463–500. doi: 10.1210/er.2012–1041
17. Rebuffé-Scrive M., Enk L., Crona N., Lönnroth P., Abrahamsson L., Smith U., Björntorp P. Fat cell metabolism in different regions in women. Effect of menstrual cycle, pregnancy and lactation. *J. Clin. Invest.* 1985; 75 (6): 1973–1976. doi: 10.1172/JCI111914
18. McCarthy E.A., Strauss B.J.G., Walker S.P., Permezel M. Determination of maternal body composition in pregnancy and its relevance to perinatal outcomes. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2004; 59 (10): 731–742. doi: 10.1097/01.ogx.0000140039.10861.91
19. Hochberg Z. An evolutionary perspective on the obesity epidemic. *Trends Endocrinol. Metab.* 2018; 29 (12): 819–826. doi: 10.1016/j.tem.2018.09.002
20. Пиманов С.И., Бондаренко В.М., Марчук В.П., Михайлова Н.А., Сапего А.Л., Макаренко Е.В. Оценка результатов измерения количества висцеральной жировой ткани при ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии. *Ультразвук. и функц. диагност.* 2016; (4): 59–72.
- Pimanov S.I., Bondarenko V.M., Marchuck V.P., Mikhailava N.A., Sapaha A.L., Makarenko E.V. Ultrasound and computed tomography in visceral adipose tissue assessment. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2016; (4): 59–72. [In Russian].
21. White U.A., Tchoukalova Y.D. Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1842 (3): 377–392. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.05.006
22. Stenvers D.J., Scheer F.J.L., Schrauwen P., Fleur S.E., Kalsbeek A. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019; 15 (2): 75–89. doi: 10.1038/s41574-018-0122-1
23. Кологривова И.В., Винницкая И.В., Косельская О.А., Сулова Т.Е. Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции. *Ожирение и метаболизм.* 2017; 14 (3): 3–10. doi: 10.14341/OMET201733-10
- Kologrivova I.V., Vinnitskaya I.V., Koshelskaya O.A., Suslova T.E. Visceral obesity and cardiometabolic risk: features of hormonal and immune regulation. *Ozhireniye i metabolizm = Obesity and Metabolism.* 2017. 14 (3): 3–10. [In Russian]. doi: 10.14341/OMET201733-10

Сведения об авторах:

Борис Борисович Пинхасов, д.м.н., ORCID: 0000-0002-4579-425X, e-mail: pin@centercem.ru

Максим Юрьевич Сорокин, e-mail: biokvant@bk.ru

Светлана Валерьевна Янковская, ORCID: 0000-0001-8486-3185, e-mail: svetlanaiankovskaia@gmail.com

Надежда Игоревна Михайлова, ORCID: 0000-0002-4288-4479, e-mail: n.kutuzova@ngs.ru

Вера Георгиевна Селятицкая, д.б.н., профессор, ORCID: 0000-0003-4534-7289, e-mail: ccem@centercem.ru

Information about the authors:

Boris B. Pinkhasov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4579-425X, e-mail: pin@centercem.ru

Maxim Yu. Sorokin, e-mail: biokvant@bk.ru

Svetlana V. Iankovskaia, ORCID: 0000-0001-8486-3185, e-mail: svetlanaiankovskaia@gmail.com

Nadezhda I. Mikhaylova, ORCID: 0000-0002-4288-4479, e-mail: n.kutuzova@ngs.ru

Vera G. Selyatitskaya, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4534-7289, e-mail: ccem@centercem.ru

Поступила в редакцию 08.12.2020

Принята к публикации 25.02.2021

Received 08.12.2020

Accepted 25.02.2021

Аэробная физическая работоспособность здоровых молодых мужчин с феноменом ранней реполяризации

М.В. Кабанов¹, В.Н. Носов¹, М.М. Галагудза², Е.А. Демченко²

¹ Государственный научно-исследовательский институт прикладных проблем
191167, г. Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, 29

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России
197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Резюме

Данные о работоспособности лиц с феноменом ранней реполяризации (ФРП) противоречивы. Цель исследования – изучение аэробной физической работоспособности лиц с ФРП. **Материал и методы.** В исследование включены 536 здоровых мужчин в возрасте 18–45 лет, не имеющих противопоказаний к выполнению нагрузочного теста по данным физикального, лабораторного и инструментального обследования (ЭКГ, спирометрия, эхокардиография, клинический анализ крови) и достигших максимального потребления кислорода при проведении спирометрии. Сравнительный анализ показателей физической работоспособности проводился в группах, сформированных на основании данных ЭКГ: основная (113 человек с ФРП) и контрольная (423 лица без ФРП). **Результаты.** В группе с ФРП максимальное потребление кислорода, минутный объем кровообращения, кислородный пульс и ударный объем на пике нагрузки были ниже, чем в группе без ФРП, соответственно на 5,8 % ($p=0,03$), 9,2 % ($p=0,05$), 7,2 % ($p=0,01$) и 8,9 % ($p=0,04$). Сравнение данных эхокардиографии показало, что у людей с ФРП конечный систолический размер левого желудочка оказался на 12,6 % больше, чем в группе без ФРП ($p=0,03$). Описанные различия были выявлены только после устранения влияния антропометрических, спирометрических и лабораторных показателей. **Заключение.** У лиц с ФРП выявлено снижение минутного объема кровообращения во время физической нагрузки, что может быть связано с относительным ухудшением систолической функции левого желудочка.

Ключевые слова: кардиопульмональное нагрузочное тестирование, спирометрия, феномен ранней реполяризации, аномалии J-волны, аэробная физическая работоспособность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Кабанов М.В., e-mail pallidum@mail.ru

Для цитирования: Кабанов М.В., Носов В.Н., Галагудза М.М., Демченко Е.А. Аэробная физическая работоспособность здоровых молодых мужчин с феноменом ранней реполяризации. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021; 41 (2): 92–100. doi: 10.18699/SSMJ20210213

Aerobic exercise capacity of healthy young men with the early repolarization phenomenon

M.V. Kabanov¹, V.N. Nosov¹, M.M. Galagudza², E.A. Demchenko²

¹ State Science Research Institute of Applied Problems
191167, Saint-Petersburg, Obvodnogo kanala emb., 27

² Almazov National Medical Research Centre of Minzdrav of Russia
197341, Saint-Petersburg, Akkuratov str., 2

Abstract

Data on the performance of individuals with the early repolarization phenomenon (ERP) are contradictory. Aim of the study was to investigate the aerobic physical performance of individuals with ERP. Material and methods. 536 healthy men aged 18–45 years, who do not have contraindications to perform a load test according to physical, laboratory and instrumental examination (ECG, spirometry, echocardiography, clinical blood analysis), and who reached the VO_{2max}

during cardiopulmonary exercise testing were included in the study. We compared physical performance of groups formed on the basis of ECG data: the main group - persons with ERP (113 people) and the control group - persons without ERP (423 people). Results. In the group with ERP, the VO_2 max, cardiac output, oxygen pulse and stroke volume at peak load were lower than in the group without ERP, by 5.8 % ($p=0.03$), 9.2 % ($p=0.05$), 7.2 % ($p=0.01$) and 8.9 % ($p=0.04$). When compared to echocardiography data, the final systolic size of the left ventricle in the group with ERP was 12.6 % larger than in the group without ERP ($p=0.03$). Conclusion. In individuals with ERP, a decrease in cardiac output was detected, which may be associated with a relative deterioration in left ventricle systolic function and may affect the aerobic physical performance. The described differences were revealed only after removing the influence of anthropometric, spirometric and laboratory indicators.

Key words: cardio-pulmonary exercise testing, cardiopulmonary exercise testing, early repolarization phenomenon, J-wave abnormalities, aerobic exercise capacity.

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

Correspondence author: Kabanov M.V., e-mail pallidum@mail.ru

Citation: Kabanov M.V., Nosov V.N., Galagudza M.M., Demchenko E.A. Aerobic exercise capacity of healthy young men with the early repolarization phenomenon. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (2): 92–100. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210213

Введение

Частота встречаемости феномена ранней реполяризации (ФРП) в общей популяции составляет 2–10 %. Чаще он обнаруживается у мужчин, чем у женщин (например, в возрастной группе от 18 до 30 лет – соответственно в 21,8 и 8,4 % случаев), у молодых людей (в возрастных группах 15–20 и старше 60 лет – соответственно в 25,3 и 2,1 % случаев) и у лиц с высоким тонусом парасимпатической нервной системы [1–3].

Возможными причинами ФРП считаются дисфункция вегетативной нервной системы [4], неравномерная гипертрофия слоев миокарда [5], аномально глубокое внедрение волокон Пуркинье в субэпикардальный слой миокарда [6], генетически обусловленные нарушения работы ионных каналов мембран кардиомиоцитов. С J-волной – волной Осборна (Osborn wave), одним из возможных ЭКГ-проявлений ФРП, наиболее часто ассоциированы полиморфизмы генов кальциевых каналов L-типа (*CACNA1C*, *CACNB2*, *CACNA2D*, *CACNB2b*), сопровождающиеся изменениями структуры кодируемых белков и снижением количества ионов Ca^{2+} , входящих в клетку во время потенциала действия [7, 8]; поступая в саркоплазму по каналам L-типа при деполяризации мембраны, они служат триггером для высвобождения из саркоплазматического ретикулума миоцитов через рианодиновые рецепторы основного, существенно большего количества ионов Ca^{2+} , которые и запускают сокращение. Уменьшение количества ионов Ca^{2+} , поступающих по каналам L-типа, может приводить к мобилизации меньшего количества саркомеров и снижению силы сокращений. Токи через кальциевые каналы L-типа усиливаются адреналином и адренемиме-

тиками [9]. В 2001 г. А.Л. Бобров и С.А. Бойцов обнаружили, что у лиц с ФРП по сравнению с лицами без него отмечается «относительное ухудшение функции расслабления левого желудочка и снижение показателей систолической функции на фоне гипердинамического состояния миокарда» [10].

Аэробная физическая работоспособность (АФР) может быть определена двумя путями. Во-первых, АФР можно трактовать как выносливость – способность длительно выполнять повторяющиеся движения против сопротивления. Во-вторых, под АФР нередко понимают кардиореспираторные возможности – способность дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также системы крови длительно обеспечивать доставку кислорода к большим группам скелетных мышц [11]. Сердечно-сосудистая, дыхательная системы и система крови могут быть объединены в единую кислородтранспортную систему. Снижение эффективности работы любого из ее звеньев, например, ухудшение систолической функции левого желудочка (ЛЖ), способно отрицательно сказываться на АФР [11].

Исследования АФР лиц с ФРП немногочисленны, при этом, по мнению большинства ученых, при физической нагрузке его проявления становятся менее выраженными или исчезают [12]. Подробно изучавшие влияние ФРП на АФР М. Копорка et al. выявили, что, несмотря на одинаковый спортивный стаж, спортсмены с ФРП смогли добиться более высоких показателей АФР – большего максимального потребления кислорода (МПК) в пересчете на килограмм массы тела по сравнению со спортсменами без ФРП [13]. Однако в данной работе не учитывалась концентрация гемоглобина (одного из звеньев кис-

лородтранспортной системы) и масса жировой ткани, что могло обусловить выявленные различия в МПК.

Таким образом, в литературе, с одной стороны, имеются данные об относительном снижении систолической функции ЛЖ у лиц с ФРР [10], что, как сказано выше, может отрицательно сказываться на АФР, а с другой – данные М. Копорка et al. [13] об увеличении АФР спортсменов при наличии у них ФРР. Таким образом, данные об АФР у лиц с ФРР противоречивы и нуждаются в уточнении, во-первых, в связи с высокой частотой его встречаемости среди мужчин работоспособного возраста; во-вторых, для ответа на вопрос о необходимости и объеме дообследования и динамического наблюдения лиц с ФРР; в-третьих, для корректного отбора претендентов на выполнение работ, связанных с высоким или экстремальным физическим напряжением, допуска спортсменов к тренировкам и соревнованиям.

Цель исследования – изучение влияния ФРР на АФР молодых физически активных мужчин.

Материал и методы

С целью отбора для выполнения работы, связанной с предельными физическими нагрузками, на базе ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт прикладных проблем» в период с 2013 по 2017 г. обследовано 594 здоровых физически активных мужчины в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $25,7 \pm 4,3$ года). Критериями включения были: мужской пол, возраст от 18 до 45 лет, высокий уровень физической активности (по данным опроса), физиологические показатели сердечно-сосудистой и дыхательной систем, определенные в покое и при нагрузочном тестировании, нормативные показатели длительности и амплитуды зубцов, интервалов и сегментов ЭКГ, отсутствие острых и хронических заболеваний, препятствующих тестированию АФР, подписанное информированное согласие на участие в исследовании и использование персональных и медицинских данных в научных целях. Критериями исключения из исследования были: отказ от участия в нем, наличие вредных привычек (курение, употребление алкоголя, наркотических и психотропных веществ), профессиональные вредности (работа с пылью, дымом, летучими химическими веществами), недостижение МПК при спироэргометрическом тестировании.

Во время обследования все участники после осмотра врачами (кардиологом и терапевтом), инструментального и лабораторного обследования (ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), спирометрия, клинический анализ крови) выполняли макси-

мальное спироэргометрическое тестирование на беговой дорожке. Исследование продолжалось до отказа испытуемого от его дальнейшего выполнения. Для анализа использовались только данные лиц, достигших МПК и выполнявших нагрузку на этом уровне не менее 30 с; в связи с несоответствием этому условию результаты обследования 58 участников были исключены из анализа. На основании ЭКГ покоя всех включенных в исследование лиц (536 человек) разделили на две группы: основная группа – с ФРР (113 человек) и группа контроля – без ФРР (423 человека). Анализ межгрупповых различий проводился в два этапа. На первом этапе было выполнено сравнение антропометрических и спироэргометрических показателей всех участников основной и контрольной групп. На втором этапе сравнение спироэргометрических показателей и эхокардиографических данных производилось в группах, сформированных путем псевдорандомизации – методом подбора пар (matching) [14]: каждому из участников основной группы была подобрана «пара» – участник контрольной группы, соответствующий по антропометрическим, спирометрическим и гематологическим показателям, а также показателям физической подготовленности, оцененной не только по результатам нагрузочного тестирования, но и с учетом данных о повседневной физической активности, включая профессиональную и рекреационную деятельность. Было сформировано 18 пар участников (две группы по 18 участников в каждой). Для анализа ЭхоКГ были доступны данные только 9 пар участников – две группы по 9 участников в каждой.

Всем включенным в исследование выполнены физикальное обследование, антропометрия, клинический анализ крови, ЭКГ, ЭхоКГ, спирометрия, тест с физической нагрузкой. ЭКГ регистрировали в положении обследуемого лежа на спине после трехминутного отдыха, в 12 общепринятых отведениях с помощью системы «Валента» (Компания «Нео», РФ). Амплитуда зубцов, длительность интервалов и сегментов оценивались автоматически с последующим контролем врачом. ФРР диагностировали согласно рекомендациям «Международной конференции экспертов в области синдромов J-волны при участии APHRS/EHRA/HRS/SOLAECE» [15] и классифицировали по [16] («наличие волны-зубрины в конце QRS комплекса как минимум в двух отведениях»). ЭхоКГ выполняли на аппарате «Mindray MD5» (Mindray, КНР) датчиком 4,5 МГц через парастернальный доступ по короткой оси сердца в затемненном помещении. Систоли-

ческую функцию миокарда оценивали по формуле Тейхольца [17].

Спирометрию и нагрузочное тестирование выполняли с использованием спирометрической системы «Охусон Про» (ErichJaeger, ФРГ), сопряженной с беговой дорожкой «HrCosmos LE 300 C» (CareFusion, ФРГ). Перед каждым тестированием систему калибровали. Все участники исследования были подробно проинструктированы о запрете тяжелых физических нагрузок, кофеинсодержащих продуктов накануне и легком завтраке утром в день тестирования. По прибытии в лабораторию они выполняли спирометрию с маневрами определения жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ).

Нагрузочное тестирование на тредмиле проводили с использованием специально разработанного для данного исследования протокола, составленного на основании разработанных ранее методических подходов [18]. Тестирование начинали с 3-минутной фазы покоя в положении стоя на дорожке, во время которой регистрировали фоновые показатели вентиляции и газообмена, а также ЭКГ. В последующей одноминутной фазе разминки угол подъема полотна дорожки автоматически увеличивался до 10 %, а скорость движения ленты дорожки возрастала до 5 км/ч. Далее следовала фаза нагрузки с постоянным углом подъема полотна дорожки 10 % и скорости, нарастающей на 0,5 км/ч каждые 30 с. Тестирование продолжалось до отказа испытуемого от продолжения нагрузки.

Оценивались следующие показатели: время выполнения нагрузки, общий объем выполненной работы, объем кислорода, потребленный за период нагрузки, МПК, газообменный порог (определялся по методу – V-slope), точка вентиляторной компенсации, кислородный пульс нагрузки в состоянии максимального потребления кислорода (отношение скорости потребления кислорода к частоте сердечных сокращений (ЧСС)), ЧСС на пике нагрузки (ЧСС_{макс}), максимальный минутный объем дыхания (МОД_{макс}), дыхательный объем на пике нагрузки, частота дыхательных движений на пике нагрузки, вентиляторный эквивалент углекислого газа, рассчитывавшиеся программным обеспечением в автоматическом режиме по стандартным методикам [19–21]. Минутный объем кровообращения в состоянии максимального потребления кислорода (МОК_{макс}, л/мин) рассчитывался по упрощенному методу Фика в модификации К. Wasserman et al. [19], базирующемуся на том, что артериовенозная разница по кислороду и насыщение венозной крови кислородом у молодых здоровых мужчин на уровне МПК

являются достаточно постоянными величинами и могут быть рассчитаны по формуле [19]:

$$\text{МОК}_{\text{макс}} = \text{ПО}_2 / [(\text{SaO}_2 \times 1,34 \times [\text{Hb}]) - (0,2 \times 1,34 \times [\text{Hb}])],$$

где ПО_2 – скорость потребления кислорода, мл/мин; SaO_2 – насыщение крови кислородом по данным фотоплетизмограммы, %; 1,34 – максимальное количество кислорода, которое может связать 1 г гемоглобина, мл; 0,2 – насыщение венозной крови кислородом, % (табличное значение из [19]); $[\text{Hb}]$ – концентрация гемоглобина в крови, г/дл.

Ударный объем рассчитывался путем деления МОК на ЧСС, коэффициент эффективности потребления кислорода (КЭПК, OUES) – путем построения графика отношения ПО_2 к десятичному логарифму МОД, после чего выполнялась линейная экстраполяция с построением прямой, описываемой уравнением:

$$\text{ПО}_2 = a \times \lg \text{МОД} + b,$$

где a – КЭПК, отн. ед.; b – константа, соответствующая виртуальному значению потребления кислорода при отсутствии вентиляции.

Результаты тестов оценивались с использованием наборов референсных значений [19, 21], рассчитывали индивидуальное значение нормативных показателей и границы допустимых отклонений от них.

Тип распределения полученных данных определяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для оценки различий показателей в случае нормального распределения использовали однонаправленный дисперсионный анализ, в противном случае – критерий Манна – Уитни; различия считали статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты

ФРР выявлен у 113 (26 %) участников исследования, у 72 (64 %) из них зарегистрирован ФРР 1-го типа, у 41 (36 %) – ФРР 2-го типа; случаи ФРР 3-го типа не обнаружены. По антропометрическим показателям группы значимо не различались (табл. 1). Как видно из приведенных в табл. 2 данных, статистически значимых межгрупповых различий прямых показателей АФР (время выполнения нагрузки, выполненная работа) и кардиореспираторных показателей (МПК, газообменный порог, точка вентиляторной компенсации, МОД_{макс}, КЭПК) не выявлено.

Группы, сформированные на 2-м этапе анализа, не различались по антропометрическим, спирометрическим и лабораторным показателям (табл. 3). Среди лиц основной группы, включен-

Таблица 1. Антропометрические показатели участников исследования

Table 1. Anthropometrical indicators of participants

Показатель	Группа с ФРП	Группа контроля	Значимость различий, <i>p</i>
Возраст, лет	24,0±2,9	23,4±2,9	0,76
Рост, см	178,9±5,3	177,6±6,8	0,26
Масса тела, кг	75,7±9,3	75,8±9,8	0,59

Таблица 2. Спироэргометрические показатели групп 1 этапа анализа

Table 2. Cardiopulmonary exercise testing indicators of groups of first analysis stage

Показатель	Группа с ФРП	Группа контроля	Значимость различий, <i>p</i>
Время выполнения нагрузки, мин	8,3±1,2	8,4±1,1	0,26
Выполненная работа общая, (Вт×мин)/кг	2523,6±584,2	2517,7±447,2	0,92
Максимальное потребление кислорода, мл/мин	4188,4±588,9	4204,3±540,6	0,79
Газообменный порог, мл/мин	3043,5±654,8	3083,0±662,9	0,57
Точка вентилаторной компенсации, (мл/мин)/кг	3897,4±628,1	3899,6±670,4	0,97
Дыхательный объем на пике нагрузки, л	3,0±1,1	3,0±0,5	0,52
Минутный объем дыхания на пике нагрузки, л/мин	159,4±23,5	159,7±23,7	0,89
Дыхательный коэффициент на пике нагрузки, отн. ед.	1,3±0,1	1,3±0,1	0,78
Коэффициент эффективности потребления кислорода, отн. ед.	4217,0±2268,2	4192,3±893,6	0,90

Таблица 3. Результаты обследования пациентов, включенных во 2-й этап анализа данных

Table 3. Results of evaluation of the patients included in the 2nd analysis stage

Показатель	Группа с ФРП	Группа контроля	Значимость различий, <i>p</i>	Группа с ФРП	Группа контроля	Значимость различий, <i>p</i>
Количество участников	18	18	1,00	9	9	1,00
Возраст, лет	23,4±2,9	23,8±3,0	0,73	23,6±3,8	23,5±3,4	0,89
Рост, см	178,9±5,3	177,4±6,6	0,45	176,9±6,5	178,4±8,9	0,64
Масса тела, кг	75,7±9,3	75,4±9,7	0,91	74,7±8,2	74,4±7,6	0,92
ЖЕЛ, л	5,9±0,7	5,6±0,5	0,80	5,8±0,6	5,6±0,3	0,86
ФЖЕЛ, л	5,6±0,7	5,6±0,6	0,40	5,5±0,9	5,4±0,5	0,77
ОФВ1, л	4,6±0,5	4,8±0,4	0,19	4,3±0,3	4,5±0,2	0,42
Время выполнения нагрузки, мин	8,5±1,2	8,4±1,1	0,82	8,3±0,8	8,2±1,1	0,96
Выполненная работа общая, (Вт×мин)/кг	2499,1±345,2	2468,9±381,5	0,94	2569,2±276,3	2367,1±285,0	0,991
Концентрация гемоглобина в крови, г/л	150 [139–59] *	151 [140–150] *	0,56	151±1,1	150,9±1	0,75
Гематокрит	43,9±2,7	43,7±2,8	0,83	44,1±3,1	43,7±3,4	0,79

Примечание. Здесь и в табл. 4 * – данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

Таблица 4. Спироэргометрические показатели групп 2-го этапа анализа
Table 4. Cardiopulmonary exercise testing indicators of groups 2 analysis stages

Показатель	ФРП	Группа контроля	Значимость различий, <i>p</i>
Объем потребленного кислорода за период нагрузки, л	1,4 [1,2–1,4] *	1,4 [1,3–1,5] *	0,94
Максимальное потребление кислорода, мл/мин	4103,3±399,5	4354,3±305,1	0,03
МОК в состоянии максимального потребления кислорода, л/мин	57,0±7,9	61,0±7,4	>0,05
Газообменный порог, мл/мин/кг	2971,3±579,8	3102,3±490,8	0,42
Точка вентилаторной компенсации, мл/мин/кг	3876,6 [3448,2–4416,9]*	4097,0 [3859,3–4242,1]*	0,23
Кислородный пульс на пике нагрузки, мл	21,4±2,3	23,07±1,7	0,01
Ударный объем на пике нагрузки, мл	294±5	223±4	0,04
Частота сердечных сокращений на пике нагрузки, мин ⁻¹	194 [189–197]*	189 [182–194]*	0,01
Дыхательный объем на пике нагрузки, л	2,8±0,4	2,8±0,3	0,93
Частота дыхательных движений на пике нагрузки, мин ⁻¹	61,7±4,1	57,7±6,5	0,04
Минутный объем дыхания на пике нагрузки, л/мин	173,4±19,2	161,4±13,9	0,07
Вентилаторный эквивалент углекислого газа, отн. ед.	25,8±3,0	24,7±2,5	0,19
Коэффициент эффективности потребления кислорода, отн. ед.	3887,0 [3498,3–4638,0]*	4265,0 [3887,0–5036,0]*	>0,05

Таблица 5. ЭхоКГ групп 2-го этапа анализа
Table 5. Echocardiographic indicators of groups of 2nd analysis stage

Показатель	ФРП	Группа контроля	Значимость различий, <i>p</i>
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	64,1±8,7	65,6±10,5	0,60
Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, мм	0,7±0,1	0,7±0,1	0,29
Диаметр левого желудочка, диастолический, мм	5,5±0,3	5,2±0,5	0,38
Толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, мм	0,7±0,1	0,7±0,1	0,48
Толщина межжелудочковой перегородки в систолу, мм	1,5±0,2	1,4±0,3	0,34
Конечный систолический размер ЛЖ, мм	3,3±0,4	2,9±0,3	0,03
Толщина задней стенки ЛЖ систолическая, мм	1,4±0,3	1,4±0,3	0,73
Ударный объем, мл	103,9±15,3	99,8±25,0	0,60
Фракция выброса, %	70,1±6,8	75,0±5,0	0,06

ных во второй этап анализа, 12 (67 %) испытуемых имели ФРП 1-го типа, 6 (33 %) – ФРП 2-го типа.

Из приведенных в табл. 4 данных видно, что часть показателей физической подготовленности (время выполнения нагрузки, общий объем выполненной работы) в основной и контрольной группах были сопоставимы. Однако по сравнению с группой контроля, у лиц с ФРП МПК было

меньше на 5,8 % ($p=0,03$), а МОК_{макс} – на 9,2 % ($p=0,05$); одновременно с этим отмечены более низкие значения кислородного пульса нагрузки и ударного объема в состоянии максимального потребления кислорода, а также КЭПК – на 8,9 % ($p=0,04$), 8,9 % ($p=0,047$) и 7,2 % ($p=0,01$) соответственно. В то же время в основной группе ЧСС и частота дыхательных движений на пике нагрузки

были больше на 3,6 % ($p=0,04$) и 2,6 % ($p=0,01$) соответственно.

Результаты ЭхоКГ лиц, включенных во второй этап анализа данных, представлены в табл. 5 (на этом этапе были доступны данные ЭхоКГ только 9 пар участников). Семь испытуемых основной группы имели ФРП 1-го типа, двое испытуемых – ФРП 2-го типа. Показатели ЭхоКГ представителей обеих групп находились в пределах референсных значений, однако в основной группе конечный систолический размер ЛЖ был статистически значимо больше, чем в группе контроля, на 12,6 % ($p=0,03$). Отмечена также тенденция к снижению фракции выброса (ФВ) ЛЖ на 6,6 % ($p=0,06$) по сравнению с группой контроля.

Обсуждение

В нашем исследовании ФРП выявлен у 26 % обследованных, что оказалось больше ожидаемого. Это может быть связано, с одной стороны, с полом и возрастом участников исследования, а с другой, с уровнем их тренированности (ФРП чаще встречается у мужчин, в молодом возрасте, у лиц, склонных к ваготонии, в том числе спортсменов). Более широкое распространение ФРП среди лиц с высоким тонусом парасимпатической нервной системы можно связать с чувствительностью кальциевых каналов L-типа к адреналину, увеличивающему кальциевый ток через них [9]. Этим же может объясняться исчезновение признаков ФРП во время физической нагрузки. Мы не выявили случаев ФРП 3-го типа (повышение точки J и сегмента ST в нижних, боковых, правых и левых грудных отведениях I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1-6), очевидно в связи с тем, что в исследование включались только люди без аритмий в анамнезе или же на момент исследования, а этот тип ФРП редок и высокоаритмогенен [15].

На первом этапе анализа данных при сравнении показателей АФР участников с ФРП и без него мы не обнаружили статистически значимых различий; очевидно, предполагаемое уменьшение сократительной способности миокарда при ФРП компенсируется работой других звеньев кислородтранспортной системы. Свое предположение мы основывали, в частности, на том, что в исследовании М. Конопка et al. [13] концентрация гемоглобина в крови участников исследования с ФРП была выше, что можно рассматривать как компенсаторный механизм.

На втором этапе анализа мы выполнили псевдорандомизацию, чтобы устранить влияние факторов, которые могли бы нивелировать различия групп по АФР. Это позволило выявить снижение АФР молодых здоровых физически активных мужчин с ФРП по сравнению с их сверстника-

ми без ФРП. Есть основания считать, что ухудшение АФР при ФРП обусловлено снижением ударного объема на пике нагрузки, которое, в свою очередь, может являться следствием нарушения систолической функции ЛЖ, что косвенно подтверждается выявленным увеличением конечного систолического размера и тенденцией к снижению ФВ ЛЖ. Описанные изменения удалось наблюдать только при устранении различий антропометрических, спирометрических и гематологических показателей участников, что может свидетельствовать о том, что снижение МОК_{макс} компенсируется активацией других звеньев кислородтранспортной системы.

Результаты выполненного нами сравнения данных ЭхоКГ основной группы (с ФРП) и контрольной (без ФРП) отличаются от представленных в литературных источниках. Так, в работе А.Л. Боброва и С.А. Бойцова [10] отмечалось снижение ФВ и нарушение функции расслабления, а в работе М. Конопка et al. [13] отмечался рост МПК, отнесенного к массе тела. Это может быть связано с различным контингентом обследованных – в исследованиях А.Л. Боброва и С.А. Бойцова [10] участвовали мужчины и женщины, находившиеся в стационаре по поводу различных соматических заболеваний, в то время как в наш анализ включены только результаты обследования мужчин молодого возраста, у которых не было выявлено острых заболеваний или обострений хронических заболеваний.

Результаты нашей работы отличаются от данных детального исследования М. Конопка et al. [13], в которое были включены только элитные спортсмены (гребцы – члены национальной сборной команды), в то время как участники нашего исследования имели различный, хотя и достаточно высокий, уровень АФР. Кроме того, особое внимание мы уделили идентичности гематологических показателей лиц, включенных в основную и контрольную группу, в то время как у участников исследования М. Конопка et al. концентрация гемоглобина (но не гематокрит) различалась. Увеличение гематокрита и концентрации гемоглобина влияют на потребление кислорода и могут его нормализовать, несмотря на сниженный МОК [19]. В перспективе целесообразна идентификация механизмов, потенциально ответственных за компенсацию снижения МОК у лиц с ФРП.

Проведенное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, все обследованные – это мужчины молодого возраста с уровнем АФР выше среднего. Во-вторых, имела место относительно небольшая численность участников 2-го этапа анализа, что, возможно, не позволило получить статистически значимых различий в МОД_{макс} и ФВ ЛЖ.

Заключение

При обследовании молодых здоровых мужчин с исходно сохраненной АФР (на уровне выше среднего) установлено, что у лиц с ФРР МПК, МОК, кислородный пульс и ударный объем на пике нагрузки меньше (по данным спироэргометрии), а конечный систолический размер ЛЖ (по данным ЭхоКГ) больше, чем у лиц без ФРР. Снижение МОК_{макс} может быть связано с уменьшением ударного объема вследствие нарушения систолической функции ЛЖ, о чем могут косвенно свидетельствовать больший конечный систолический размер ЛЖ и тенденция к снижению ФВ ЛЖ у лиц с ФРР. Эти изменения выявляются одновременно с ростом ЧСС и частоты дыхательных движений на пике нагрузки и тенденцией к росту МОД_{макс}, что может рассматриваться как компенсаторная реакция на снижение МОК_{макс}. Статистически значимые различия спироэргометрии и ЭхоКГ основной и контрольной групп были выявлены только после устранения возможного компенсирующего влияния антропометрических, спирометрических и лабораторных показателей. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что ФРР в отношении влияния на физическую работоспособность является своего рода «плохим вариантом нормы», при котором степень напряжения компенсаторных механизмов повышена, а резервы, соответственно, снижены.

Список литературы / References

1. Ахмедов Н.А. Синдром ранней реполяризации и функциональное состояние сердца у жителей Азии, Африки и Латинской Америки. *Кардиология*. 1986; 26 (6): 63–65.
Akhmedov N.A. Early repolarization syndrome and functional condition of heart at inhabitants of Asia, Africa and Latin America. *Kardiologiya = Cardiology*. 1986; 26 (6): 63–65. [In Russian]
2. Sethi K.K., Sethi K., Chutani S.K. Early repolarisation and J wave syndromes. *Indian Heart Journal*. 2014; 66 (4): 443–452. doi: 10.1016/j.ihj.2014.06.002
3. Чичкова М.А., Светличкина А.А., Ковалева Н.А. Электрокардиографический синдром ранней реполяризации желудочков как прогностический критерий аритмий сердца у профессиональных спортсменов. *Инновационные технологии в науке и образовании*. 2016; 1 (5): 83–86.
Chichkova M.A., Svetlichkina A.A., Kovaleva N.A. Electrocardiographic early repolarization syndrome as predictive criterion of arrhythmias of heart at professional athletes. *Innovatsionnye tekhnologii v nauke i obrazovanii*. 2016; 1 (5): 83–86.

nauke i obrazovanii = Innovative Technologies in Science and Education. 2016; 1 (5): 83–86. [In Russian]

4. Wasserburger R.D., Alt W.I. The normal RS-T segment elevation. *Am. J. Cardiol*. 1961; 8: 184–192. doi: 10.1016/0002-9149(61)90204-1
5. Ker J., du Toit L. The accessory papillary muscle with inferior J-waves – peculiarity or hidden danger? *Cardiovasc. Ultrasound*. 2009; 7: 50. doi: 10.1186/1476-7120-7-50
6. Boineau J.P. The early repolarization variant – normal or a marker of heart disease in certain subjects. *J. Electrocardiol*. 2007; 4 (1): 11–16. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2006.04.002
7. Burashnikov E., Pfeiffer R., Barajas-Martinez H., Delpón E., Hu D., Desai M., Borggrefe M., Häissaguerre M., Kanter R., Pollevick G.D., Guerchicoff A., Laiño R., Marieb M., Nademanee K., Nam G.B., Robles R., Schimpf R., Stapleton D.D., Viskin S., Winters S., Wolpert C., Zimmern S., Veltmann C., Antzelevitch C. Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated with inherited J-wave syndromes and sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2010; 7 (12): 1872–1882. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.08.026
8. Wanatabe H., Minamoto T. Role of mutation L-type calcium channel genes in Brugada Syndrome, early repolarization syndrome, and idiopathic ventricular fibrillation associated with right bundle branch block. *Circ. J*. 2013; 77 (7): 1689–1690. doi: 10.1253/circj.cj-13-0641
9. Mohrman D.E., Heller L. Cardiovascular physiology. 7-th ed. Philadelphia: The McGraw-Hill Companies, 2010. 304 p.
10. Бобров А.Л., Бойцов С.А. Состояние центральной гемодинамики при синдроме ранней реполяризации. *Вестн. аритмол.* 2001; (22): 30–33.
Bobrov A.L., Boytsov S.A. State of central hemodynamics in early repolarization syndrome. *Vestnik aritmologii = Journal of Arrhythmology*. 2001; (22): 30–33. [In Russian]
11. Exercise testing for primary care and sports medicine physicians. Eds. C.H. Evans, R.D. White. New York: Springer-Verlag, 2009. 240 p.
12. Obeyesekere M.N., Krahn A.D. Early repolarisation-what should the clinician do? *Arrhythm. Electrophysiol. Review*. 2015; 4 (2): 96–99. doi: 10.15420/aer.2015.04.02.96
13. Konopka M., Burkhard-Jagodzińska K., Anioł-Strzyżewska K., Kryl W., Klusiewicz A., Chwalbińska A., Pokrywka A., Sitkowski D., Dłużniewski M., Braksator W. Prevalence and determinants of the early repolarisation pattern in a group of young high endurance rowers. *Kardiol. Pol*. 2016; 74 (3): 289–299. doi: 10.5603/KP.a2015.0133
14. Guo S., Fraser M.W. Propensity score analysis: statistical methods and applications. 2nd ed. SAGE Publications, 2014. 448 p.

15. Antzelevitch C., Gan-Xin Y., Ackerman M.J., Borggrefe M., Corrado D., Guo J., Gussak I., Hasdemir C., Horie M., Huikuri H., Ma C., Morita H., Nam G.B., Sacher F., Shimizu W., Viskin S., Wilde A.M. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Heart Rhythm*. 2016; 13 (10): 295–324. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.05.024
16. Antzelevitch C., Yan G.X. J wave syndromes. *Heart Rhythm*. 2010; 7: 549–558. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.12.006
17. Badano L.P., Koliass T.J., Muraru D., Abraham T.P., Aurigemma G., Edvardsen T., D’Hooge J., Donal E., Fraser A.G., Marwick T., Mertens L., Popescu B.A., Sengupta P.P., Lancellotti P., Thomas J.D., Voigt J.-U. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry TaskForce to standardize deformation imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2018; 19 (6): 591–600 doi:10.1093/ehjci/jey042
18. Кротов С.П., Кабанов М.В., Мордовин И.С., Зайцева А.В., Головина А.С. Нагрузочные протоколы при тестировании физической работоспособности методом спирозргометрии. *Биотехносфера*. 2014; 31–32 (1-2): 12–17.
- Kropotov S.P., Kabanov M.V., Mordovin I.S., Zaytseva A.V., Golovina A.S. Workload protocols for CPET. *Biotechnosfera = Biotechnosphere*. 2014; 31–32 (1-2): 12–17.
19. Wasserman K., Hansen J.E., Sietsema K.E., Sue D.Y., Stringer W.W. Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. 572 p.
20. Stringer W., Hansen J., Wasserman K. Cardiac output estimated non-invasively from oxygen uptake (VO₂) during exercise. *J. Appl. Physiol*. 1997; 82 (3): 908–912. doi: 10.1152/jappl.1997.82.3.908
21. Cooper C.B., Storer T.W. Exercise testing and interpretation a practical approach. Cambridge: Cambridge university press, 2004. 278 p.

Сведения об авторах:

Михаил Владимирович Кабанов, ORCID: 0000-0001-8573-8167, e-mail: palidum@mail.ru

Виктор Николаевич Носов, д.м.н.

Михаил Михайлович Галагудза, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0001-5129-9944, e-mail: galagudza@almazovcentre.ru

Елена Алексеевна Демченко, д.м.н., ORCID: 0000-0002-7173-0575, e-mail: demchenko_ea@almazovcentre.ru

Information about the authors:

Mikhail V. Kabanov, ORCID: 0000-0001-8573-8167, e-mail: palidum@mail.ru

Victor N. Nosov, doctor of medical sciences

Mikhail M. Galagudza, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0001-5129-9944, e-mail: galagudza@almazovcentre.ru

Elena A. Demchenko, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7173-0575 email: demchenko_ea@almazovcentre.ru

Поступила в редакцию 16.10.2020

После доработки 07.11.2020

Принята к публикации 16.02.2021

Received 16.10.2020

Revision received 07.11.2020

Accepted 16.02.2021

Сравнительная характеристика параметров таламусов человека в первом периоде зрелого возраста и в старческом возрасте у мезоцефалов

А.А. Баландин¹, Л.М. Железнов², И.А. Баландина¹

¹ Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера
Минздрава России

414099, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26

² Кировский государственный медицинский университет Минздрава России

610027, г. Киров, ул. Карла Маркса, 112

Резюме

В научном обществе все чаще поднимается проблема нарастания интенсивности демографического старения. Пациенты, относящиеся к старческой возрастной группе, имеют ряд причин, снижающих качество их жизни, а также уменьшающих эффективность лечения и реабилитации. Важнейшим информационным узлом, участвующим в обеспечении таких функций, как интегративная роль в познании, начиная от обучения и памяти и завершая гибкой адаптацией, является структура промежуточного мозга – таламус. Целью исследования явилось проведение сравнительного анализа возрастных морфометрических характеристик таламусов человека в первом периоде зрелого возраста и в старческом возрасте по данным МРТ-исследования. **Материал и методы.** Выполнен анализ результатов морфометрического исследования таламусов 83 человек, которых разделили на две группы: в I группу включили 46 человек первого периода зрелого возраста, II группу составили 37 человек старческого возраста. У всех пациентов в анамнезе не было заболеваний и травм органов центральной/периферической нервной системы, алкогольной и наркотической зависимостей, правши. Определяли поперечный, продольный и вертикальный параметры таламусов в обоих полушариях большого мозга. **Результаты.** Выявили, что параметры таламусов превалируют в первом периоде зрелого возраста как у мужчин, так и у женщин ($p < 0,01$). При этом достоверного различия между морфометрическими показателями таламусов в полушариях не определили, однако отметили тенденцию к преобладанию линейных размеров в левом таламусе ($p > 0,05$). Установили тенденцию к незначительному превышению показателей таламусов у мужчин в сравнении с показателями, установленными у женщин ($p > 0,05$). **Заключение.** Полученные результаты могут послужить отправными точками в качестве эквивалента анатомической возрастной нормы таламусов человека в первом периоде зрелого возраста и старческом возрасте, что в дальнейшем позволит обеспечить персонализированный подход во врачебной практике.

Ключевые слова: таламус, возраст, морфометрия, МРТ, мезоцефалы.

Конфликт интересов: Авторы сообщают об отсутствии каких-либо конфликтов интересов.

Автор для переписки: Баландина И.А., e-mail: balandina_ia@mail.ru

Для цитирования: Баландин А.А., Железнов Л.М., Баландина И.А. Сравнительная характеристика параметров таламусов человека в первом периоде зрелого возраста и в старческом возрасте у мезоцефалов. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (2): 101–105. doi: 10.18699/SSMJ20210214

Comparative characteristics of human thalamus parameters in the first period of mature age and in senile age in mesocephals

А.А. Balandin¹, L.M. Zheleznov², I.A. Balandina¹

¹ Perm State Medical University Academician E.A. Wagner of Minzdrav of Russia
414099, Perm, Petropavlovskaya str., 26

² Kirov State Medical University of Minzdrav of Russia
610027, Kirov, Karl Marx str., 112

Abstract

The problem of demographic aging intensity growth is increasingly raised in the scientific community. Patients belonging to the senile age group have a number of reasons that reduce their quality of life, as well as reduce the effectiveness of treatment and rehabilitation. The most important information node involved in providing functions such as an integrative role in cognition, starting from learning and memory and ending with flexible adaptation is the structure of the intermediate brain – the thalamus. The aim of the study was to conduct a comparative analysis of age-related morphometric characteristics of human thalamuses in the first period of adulthood and in old age according to magnetic resonance imaging. **Material and methods.** The results of morphometric study of the thalamuses of 83 people were analyzed, which were divided into two groups based on their age. Group I included 46 people of the first period of Mature age, group II included 37 people of senile age. All patients had a history of diseases and injuries of the Central/peripheral nervous system, alcohol and drug addiction, and were right-handed. The transverse, longitudinal, and vertical parameters of the thalamuses in both hemispheres of the brain were determined. **Results.** It was found that the parameters of the thalamus prevail in the first period of adulthood in both men and women ($p < 0.01$). At the same time, there was no statistically significant difference between the morphometric parameters of the thalamuses in the hemispheres, but there was a tendency to a predominance of linear dimensions in the left thalamus ($p > 0.05$). We found a tendency to slightly exceed the indicators of the thalamus in men in comparison with the indicators established in women ($p > 0.05$). **Conclusion.** The results obtained can serve as starting points as the equivalent of the anatomical age norm of the human thalamus in the first period of adulthood and senile age, which in the future will allow for a personalized approach in medical practice.

Key words: thalamus, age, morphometry, magnetic-resonance imaging (MRI), mesocephals.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Correspondence author: Balandina I.A., e-mail: balandina_ia@mail.ru

Citation: Balandin A.A., Zheleznov L.M., Balandina I.A. Comparative characteristics of human thalamus parameters in the first period of mature age and in senile age in mesocephals. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (2): 101–105. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210214

Введение

В научном обществе все чаще поднимается проблема нарастания интенсивности демографического старения. Население старших возрастных групп в 2017 г. почти на 10 млн человек превысило численность детей и подростков [1]. Пациенты, относящиеся к старческой возрастной группе, имеют ряд причин снижения качества жизни, а также уменьшения эффективности лечения и реабилитации: когнитивные нарушения, шаткость походки, приводящая к падениям, низкая скорость социальной адаптации [2–3].

Важнейшим информационным узлом, участвующим в обеспечении таких функций, как интегративная роль в познании, начиная от обучения и памяти и завершая гибкой адаптацией, является структура промежуточного мозга – таламус. Также таламус осуществляет двигательный и координационный контроль, восприятие всех видов чувствительности и правильную работу циркадных ритмов [4–6]. Следует заметить, что в условиях развивающейся персонифицированной медицины крайне необходимы детальные знания о морфометрических особенностях таламусов человека с учетом возрастных его изменений.

Цель исследования – провести сравнительный анализ возрастных морфометрических характеристик таламуса в первом периоде зрелого

возраста и старческом возрасте по данным МРТ-исследования.

Материал и методы

Проведен анализ данных магнитно-резонансно-томографического исследования головного мозга 83 человек (43 мужчины и 40 женщин). Все лица проходили обследование в отделении лучевой диагностики ГАУЗ ПК Городская клиническая больница № 4 с 2019 по 2020 г. Согласно возрастной категории обследуемые были разделены на две группы. I группу составили 46 человек (25 мужчин и 21 женщина) первого периода зрелого возраста (22–26 лет включительно), II группу – 37 человек (18 мужчин и 19 женщин) старческого возраста (79–84 лет включительно). Исследования выполнены с разрешения локального этического комитета Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера (Протокол № 10 от 22.11.2017).

Мы разработали критерии включения обследуемых в данное исследование, позволяющие получить более объективную информацию: первый период зрелого возраста и старческий возраст, в анамнезе отсутствие у пациентов заболеваний и травм органов центральной и периферической нервной системы, а также алкогольной и/или наркотической зависимостей. Выбор состава

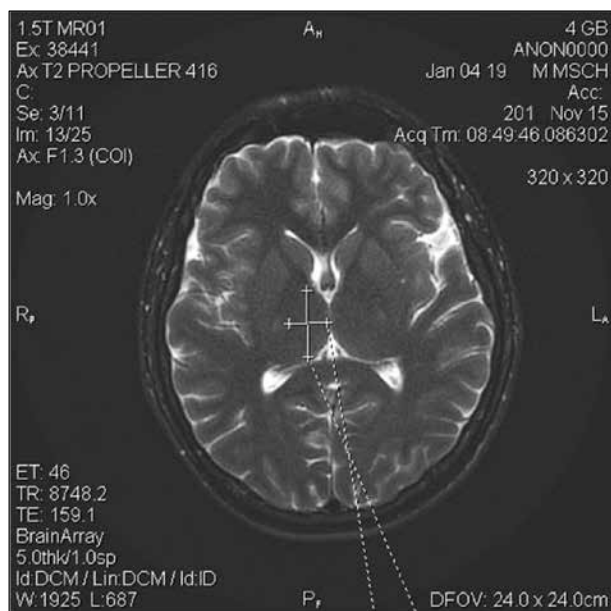


Рис. 1. Измерение поперечного и продольного размеров таламуса

Fig. 1. Measurement of the transverse and longitudinal dimensions of the thalamus

вили мезокраны, отмечено преобладание правой руки (правши). От каждого обследуемого получено согласие на МРТ-исследование, которое проводилось только по показаниям.

МРТ выполняли на аппарате 1,5T Brivo 335 (GE Healthcare, США). Сканирование осуществляли нативно с толщиной среза 5 мм, с последующими постпроцессорными реконструкциями в режиме T2 с использованием фильтров резкости. Измерение для расчета головного показателя краниометрии проводили по крайним выступающим точкам на аксиальном срезе и в режиме реконструкции 3D. Выборку исследования составили объекты с черепами средней формы – мезокраны, величина головного указателя которых варьировала от 75,0 до 79,9. Морфометрическое исследование таламусов включало определение их линейных размеров: поперечного – расстояние от наиболее удаленных точек (медиальной и латеральной) таламуса в аксиальной проекции, продольного – расстояние от наиболее удаленных точек (передней и задней) в аксиальной проекции и вертикального размера – расстояние от наиболее удаленных точек (верхней и нижней) во фронтальной проекции (рис. 1, 2).

Результаты представлены в виде средней арифметической величины (M), относительной ошибки (m), среднеквадратического отклонения σ , максимального (max) и минимального (min) значений, вариационного коэффициента (Cv), медианы (Me). Достоверность различий средних

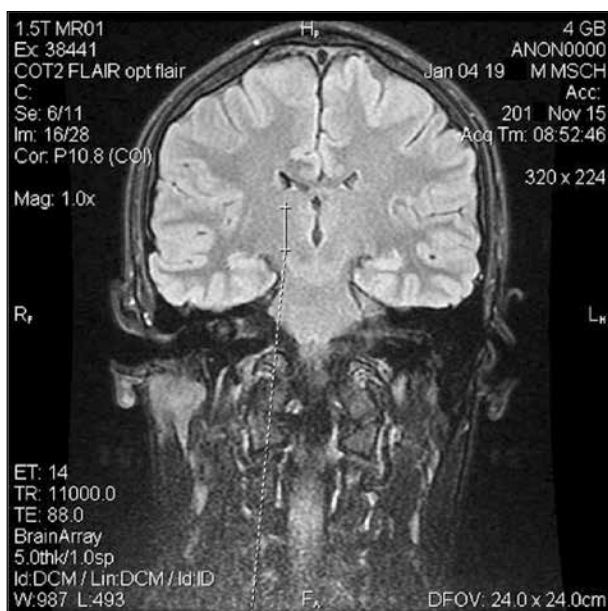


Рис. 2. Измерение вертикального размера таламуса

Fig. 2. Measuring the vertical size of the thalamus

значений оценивали с использованием параметрического t-критерия Стьюдента. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез считали равный 0,05, при этом определяли доверительный интервал, $p < 0,01$, свидетельствующий о различиях между относительными частотами значений признака.

Результаты и их обсуждение

Исследуемые параметры таламусов в обоих полушариях превалируют в первом периоде зрелого возраста в сравнении со старческим возрастом как у мужчин, так и у женщин ($p < 0,01$). При этом статистически достоверного различия между морфометрическими показателями таламусов в полушариях не выявлено, однако отмечена тенденция к преобладанию линейных размеров в левом таламусе ($p > 0,05$) (табл. 1, 2).

Полученные результаты перекликаются с ранее проведенными исследованиями, выполненными на других участках мозга с использованием методов прижизненного морфофункционального исследования тканей, в которых аналогично выявлено наличие межполушарной асимметрии с преобладанием линейных размеров в левом полушарии у правшей. Данный факт косвенно подтверждает функциональное участие таламуса в обеспечении как локомоторной деятельности, так и сложно координированных движений, таких как мелкая моторика кисти [4, 7, 8].

Таблица 1. Морфометрические характеристики таламусов мужчин-мезоцефалов в первом периоде зрелого возраста и в старческом возрасте по данным магнитно-резонансной томографии (n=43)

Table 1. Morphometric characteristics of the thalamuses of mesocephalic men in the first period of adulthood and in old age according to magnetic resonance imaging (n=43)

Таламус	Возрастной период	M±m	Max	Min	σ	Cv	Me
Поперечный размер таламуса, мм							
Правый	Первый период зрелого возраста	15,20±0,30	18,1	12,5	1,67	0,18	14,90
	Старческий возраст	13,40±0,40	16,3	10,2	1,95	0,28	12,95
Левый	Первый период зрелого возраста	15,20±0,30	18,2	12,5	1,67	0,18	14,95
	Старческий возраст	13,60±0,50	16,7	10,9	2,12	0,33	13,15
Продольный размер таламуса, мм							
Правый	Первый период зрелого возраста	21,90±0,40	24,8	18,1	2,05	0,19	21,80
	Старческий возраст	19,80±0,40	22,8	16,6	1,95	0,19	19,35
Левый	Первый период зрелого возраста	22,00±0,40	24,9	18,3	1,95	0,17	22,15
	Старческий возраст	20,10±0,40	23,6	16,9	1,95	0,19	19,35
Вертикальный размер таламуса, мм							
Правый	Первый период зрелого возраста	16,10±0,36	19,3	13,2	1,79	0,20	15,70
	Старческий возраст	15,50±0,41	18,5	11,8	1,95	0,25	15,15
Левый	Первый период зрелого возраста	16,30±0,40	19,5	13,1	1,79	0,20	15,75
	Старческий возраст	15,70±0,40	18,6	11,8	1,95	0,24	15,20

Таблица 2. Морфометрические характеристики таламусов женщин-мезоцефалов в первом периоде зрелого возраста и в старческом возрасте по данным магнитно-резонансной томографии (n=40)

Table 2. Morphometric characteristics of the thalamuses of mesocephalic women in the first period of adulthood and in old age according to magnetic resonance imaging (n=40)

Таламус	Возрастной период	M±m	Max	Min	σ	Cv	Me
Поперечный размер таламуса, мм							
Правый	Первый период зрелого возраста	14,90±0,30	17,8	12,1	1,64	0,18	14,70
	Старческий возраст	13,20±0,40	16,1	9,9	1,95	0,29	13,10
Левый	Первый период зрелого возраста	14,90±0,30	17,8	12,0	1,64	0,18	14,70
	Старческий возраст	13,50±0,40	16,4	10,9	1,95	0,28	13,15
Продольный размер таламуса, мм							
Правый	Первый период зрелого возраста	20,80±0,50	24,1	17,0	2,35	0,26	20,65
	Старческий возраст	18,70±0,30	20,6	16,7	1,22	0,08	18,60
Левый	Первый период зрелого возраста	21,40±0,40	24,1	17,0	1,79	0,15	20,60
	Старческий возраст	19,90±0,30	22,8	16,7	1,58	0,13	18,75
Вертикальный размер таламуса, мм							
Правый	Первый период зрелого возраста	15,70±0,36	18,9	12,8	1,82	0,21	15,25
	Старческий возраст	15,20±0,45	18,5	11,6	2,05	0,28	15,10
Левый	Первый период зрелого возраста	15,90±0,40	18,9	12,9	1,82	0,21	15,30
	Старческий возраст	15,50±0,50	18,5	11,8	2,05	0,27	15,20

Также при анализе результатов исследования отмечена тенденция без статистически достоверного различия к незначительному превышению показателей таламусов у мужчин в своей возрастной группе в сравнении с показателями, установленными у женщин ($p>0,05$). Данный факт можно объяснить тем, что у мужчин более крупные размеры черепа [9].

Заключение

Полученные результаты могут послужить отправными точками в качестве эквивалента возрастной анатомической нормы морфологических характеристик таламусов у мужчин и женщин в первом периоде зрелого возраста и в старческом возрасте, что позволит обеспечить персонализированный подход во врачебной практике и использовать эти данные в дальнейших фундаментальных и клинических исследованиях.

Список литературы / References

1. Доброхлеб В.Г. Старение населения России: региональный аспект. *Вопросы территориального развития*. 2018; (4): 102–108. doi: 10.15838/tdi.2018.4.44.4

Dobrokhleb V.G. Russian population ageing: regional aspect. *Voprosy territorial'nogo razvitiya = Spatial Development Issues*. 2018; (4): 102–108. [In Russian]. doi: 10.15838/tdi.2018.4.44.4

2. Натальская Н.Ю., Меринов А.В., Федотов И.А. К проблеме гериатрической деонтологии. *Клин. геронтол.* 2009; 15 (12): 41–43.

Natalskaya N.Yu., Merinov A.V., Fedotov I.A. To the issue of geriatric ethics. *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology*. 2009; 15 (12): 41–43. [In Russian].

3. Gazibara T., Kurtagic I., Kistic-Tepavcevic D., Nurkovic S., Kovacevic N., Gazibara T., Pekmezovic T. Falls, risk factors and fear of falling among persons older than 65 years of age. *Psychogeriatrics*. 2017; 17 (4): 215–223. doi: 10.1111/psyg.12217

4. Wijesinghe R., Protti D.A., Camp A.J. Vestibular interactions in the thalamus. *Front. Neural Circuits*. 2015; 2 (9): 79. doi: 10.3389/fncir.2015.00079

5. Gent T.C., Bassetti C., Adamantidis A.R. Sleep-wake control and the thalamus. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2018; (52): 188–197. doi: 10.1016/j.conb.2018.08.002

6. Wolff M., Vann S.D. The cognitive thalamus as a gateway to mental representations. *J. Neurosci.* 2019; 39 (1): 3–14. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0479-18.2018

7. Баландин В.А., Баландина И.А. Ширина прецентральной извилины у мужчин-мезоцефалов по данным рентгеновской компьютерной томографии. *Морфология*. 2018; 154 (6): 76–78.

Balandin V.A., Balandina I.A. Precentral gyrus width in mesocephalic males according to x-ray computed tomography. *Morfologiya = Morphology*. 2018; 154 (6): 76–78. [In Russian].

8. McCormick D.A., McGinley M.J., Salkoff D.B. Brain state dependent activity in the cortex and thalamus. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2015; 31: 133–140. doi: 10.1016/j.conb.2014.10.003

9. Бирюков А.Н., Медведева Ю.И., Хазов П.Д. Возрастно-половые аспекты МРТ-каллозомерии. *Вестн. С.-Петербурга. мед. акад. последиплом. образ.* 2011; 3 (4): 59–63.

Biryukov A.N., Medvedeva Yu.I., Khazov P.D. Age and gender aspects of mri callosometry. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy meditsinskoy akademii poslediplomnogo obrazovaniya = Herald of North-Western State Medical University*. 2011; 3 (4): 59–63. [In Russian].

Сведения об авторах:

Анатолий Александрович Баландин, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3152-8380, e-mail: balandinnauka@mail.ru

Лев Михайлович Железнов, д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-8195-099, e-mail: lzm-a@mail.ru

Ирина Анатольевна Баландина, д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4856-9066, e-mail: balandina_ia@mail.ru

Information about the authors:

Anatoly A. Balandin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3152-8380, e-mail: balandinnauka@mail.ru

Lev M. Zheleznov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-8195-099, e-mail: lzm-a@mail.ru

Irina A. Balandina, doctor of Medical Sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4856-9066, e-mail: balandina_ia@mail.ru

Поступила в редакцию 10.10.2020

После доработки 10.11.2020

Принята к публикации 07.02.2021

Received 10.10.2020

Revision received 10.11.2020

Accepted 07.02.2021

Подписаться на журнал можно по объединенному каталогу «Пресса России» и каталогу «Урал-Пресс», индекс 11224 или в Отделе маркетинга Издательства СО РАН, справки по тел. (383) 330-17-58

Журнал можно получить наложенным платежом или по предоплате. Заказы отправляйте:

- через интернет-магазин Издательства СО РАН: <http://www.sibran.ru>
- по почте: Издательство СО РАН, Отдел маркетинга, а/я 187, Морской просп., 2, г. Новосибирск, 630090
- по электронной почте: sprice@sibran.ru

Подписано в печать 21.04.2021. Выход в свет 30.04.2021. Формат 60×84/8.
Усл. печ. л. 12,32. Уч.-изд. л. 10,8. Тираж 62 экз. Заказ № 64. Цена свободная.

Оригинал-макет подготовлен в Издательстве СО РАН
630090, Новосибирск, Морской просп., 2
E-mail: psb@sibran.ru
Тел.: (383) 330-80-50
Отпечатано в Издательстве СО РАН
Интернет-магазин Издательства СО РАН
<http://www.sibran.ru>

© СО РАН, 2021