

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

Редакционная коллегия

Главный редактор

Рагино Ю.И. (Новосибирск, Россия)

Заместители главного редактора

Афтанас Л.И. (Новосибирск, Россия)

Воевода М.И. (Новосибирск, Россия)

Колчанов Н.А. (Новосибирск, Россия)

Климонтов В.В. (Новосибирск, Россия)

Ответственный секретарь

Меньщикова Е.Б. (Новосибирск, Россия)

Члены редакционной коллегии

Афонников Д.А. (Новосибирск, Россия)

Барбараш О.Л. (Кемерово, Россия)

Бобак М. (Лондон, Великобритания)

Вавилин В.А. (Новосибирск, Россия)

Васильев В.Б. (Санкт-Петербург, Россия)

Иванисенко В.А. (Новосибирск, Россия)

Козлов В.А. (Новосибирск, Россия)

Колесников С.И. (Москва, Россия)

Колосова Н.Г. (Новосибирск, Россия)

Коненков В.И. (Новосибирск, Россия)

Ланкин В.Э. (Москва, Россия)

Летягин А.Ю. (Новосибирск, Россия)

Ломиворотов В.В. (Новосибирск, Россия)

Покровский А.Г. (Новосибирск, Россия)

Полосухин В.В. (Нэшвилл, США)

Попов С.В. (Томск, Россия)

Пузырев В.П. (Томск, Россия)

Рубцов Н.Б. (Новосибирск, Россия)

Рычкова Л.В. (Иркутск, Россия)

Сафина А.Ф. (Буффало, США)

Степанов В.А. (Томск, Россия)

Уразова О.И. (Томск, Россия)

Хоппе Дж.Б. (Кливленд, США)

Чойнзонов Е.Л. (Томск, Россия)

Шабалина И.Г. (Стокгольм, Швеция)

Шестопалов А.М. (Новосибирск, Россия)

Редакционный совет

Председатели

Афтанас Л.И. (Новосибирск, Россия)

Колчанов Н.А. (Новосибирск, Россия)

Члены редакционного совета

Амтиславская Т.Г. (Новосибирск, Россия)

Барбараш Л.С. (Иркутск, Россия)

Беседнова Н.Н. (Владивосток, Россия)

Бохан Н.А. (Томск, Россия)

Власов В.В. (Новосибирск, Россия)

Дыгай А.М. (Томск, Россия)

Жданов В.В. (Томск, Россия)

Зельман В.Л. (Лос-Анжелес, США)

Карпов Р.С. (Томск, Россия)

Колесникова Л.И. (Иркутск, Россия)

Кочетов А.В. (Новосибирск, Россия)

Лебедев И.Н. (Томск, Россия)

Ляхович В.В. (Новосибирск, Россия)

Маркель А.Л. (Новосибирск, Россия)

Мерфи Н.Дж. (Анкоридж, США)

Одланд Й.Э. Тромсо, Норвегия)

Панов А.В. (Иркутск, Россия)

Раутио А. (Оулу, Финляндия)

Рукавишников В.С. (Ангарск, Россия)

Симонова Г.И. (Новосибирск, Россия)

Стассен Я. (Лювен, Бельгия)

Ткачук В.А. (Москва, Россия)

Труфакин В.А. (Томск, Россия)

Удуд В.В. (Томск, Россия)

Чэпмен Д. (Париж, Франция)

Шкурупиц В.А. (Новосибирск, Россия)

Штарк М.Б. (Новосибирск, Россия)

Щепеткин И.А. (Бозмен, США)

Эббессон С.О.Е. (Фэрбэнкс, США)

№ 3
ТОМ 41

МАЙ · ИЮНЬ

НОВОСИБИРСК
2021

Обзоры**Сапрыкин А.С., Гвоздев М.А., Рябинин М.В., Корнилов Н.Н.**

Причины ревизионных вмешательств после пластики передней крестообразной связки: систематический обзор 4

Фурсов А.Б., Оспанов О.Б., Фурсов Р.А.

Роль биоактивных липидов в метаболизме больных с ожирением и перспективы их применения в послеоперационном периоде 12

Медико-биологические науки**Храпов С.Е., Кожин П.М., Храпова М.В., Серых А.Е., Ромах Л.П., Павлов В.С., Чечушков А.В., Хольшин С.В., Венков Н.К., Меньщикова Е.Б.**

Повышение экспрессии генов аутофагии и Nrf2-зависимого сигнального пути новыми монофенольными антиоксидантами зависит от их структуры 25

Агаркова А.А., Покровский М.В., Колесниченко П.Д., Нестеров А.В.

Влияние новых производных 3-гидроксипиридина на развитие отека мозга при бактериальном гнойном менингите в экспериментальных условиях 32

Сотникова Н.Ю., Малышкина А.И., Куст А.В., Воронин Д.Н.

Анализ дифференцировки периферических В-лимфоцитов у женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем и привычным невынашиванием беременности в анамнезе 38

Физиология**Аверьянова И.В., Максимов А.Л.**

Особенности перестроек кардиогемодинамики и вариабельности сердечного ритма у европеоидов – мигрантов и уроженцев Севера первого и второго поколений при активной ортостатической пробе 45

Клиническая медицина**Фомичев Е.В., Ярыгина Е.Н., Кирпичников М.В., Саргсян К.А., Алимова А.Д., Кривенцев А.Е.**

Возможности использования нового ранорасширителя при хирургических операциях в полости рта в эксперименте 53

Макарова С.И., Митрофанов Д.В., Комова Е.Г., Калоскин И.В., Шинтяпина А.Б., Казначеева Л.Ф., Зеленская В.В., Кондюрина Е.Г., Батычко О.А., Вавилин В.А.

Роль мутаций гена филагтрина, ведущих к снижению количества белка, в развитии атопического дерматита и бронхиальной астмы у детей 58

Савченко С.В., Гребенщикова А.С., Бгатова Н.П., Таскаева Ю.С., Летягин А.Ю., Новоселов В.П.

Особенности аутофагии в цитоплазме эндотелиоцитов кровеносных капилляров при тяжелой ожоговой септикотоксемии 64

Савченко С.В., Ощепкова Н.Г., Бгатова Н.П., Таскаева Ю.С., Кузнецов Е.В., Новоселов В.П., Летягин А.Ю.

Ультроструктурный анализ изменений кровеносных микрососудов миокарда при тяжелом ожоговом шоке 71

Шубина А.Т., Бородулина Е.А., Герасимов А.Н., Яковлева Е.В.

Туберкулез легких в пульмонологической практике 78

Профилактическая медицина**Никольская М.В., Мельников В.Л., Курмаева Д.Ю., Воробьева Е.А., Афонин А.В., Афтаева Л.Н.**

Этиологическая структура нейроинфекций 85

Организация здравоохранения**Сабирова Э.Р., Низамов Р.Х., Бурыкин И.М.**

Вопросы модернизации мероприятий медицинской реабилитации инвалидов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, на современном этапе 91

Агиенко А.С., Цыганкова Д.П., Баздырев Е.Д., Мулерова Т.А., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В.

Распространенность вероятной ишемической болезни сердца в выборочном эпидемиологическом исследовании с учетом социально-экономических характеристик участников 99

Reviews

- Saprykin A.S., Gvozdev M.A., Rybinin M.V., Kornilov N.N.**
The reasons for revision surgery after reconstruction of the anterior cruciate ligament: a systematic review 4
- Fursov A.B., Ospanov O.B., Fursov R.A.**
Role of bioactive lipids in metabolism of obese patients and prospects for their use in the postoperative period 12

Medical-biological sciences

- Khrapov S.E., Kozhin P.M., Khrapova M.V., Serykh A.E., Romakh L.P., Pavlov V.S., Chechushkov A.V., Kholshin S.V., Zenkov N.K., Menshchikova E.B.**
Increased expression of autophagy and Nrf2-dependent signaling pathway genes by new monophenolic antioxidants depends on their structure 25
- Agarkova A.A., Pokrovsky M.V., Kolesnichenko P.D., Nesterov A.V.**
The effect of new derivatives of 3-hydroxypyridine on the development of brain edema in bacterial purulent meningitis in experimental conditions 32
- Sotnikova N.Yu., Malyshkina A.I., Kust A.V., Voronin D.N.**
Analysis of the differentiation of peripheral B-lymphocytes in pregnant women with a habitual miscarriage 38

Physiology

- Averyanova I.V., Maksimov A.L.**
Cardiohemodynamic and heart rate variability changes observed in the North newcomer Caucasians and people born to them in the 1st–2nd generations at active orthostatic test exposure 45

Clinical medicine

- Fomichev E.V., Yarygina E.N., Kirpichnikov M.V., Sargsyan K.A., Alimova A.D., Kriventsev A.E.**
The applicability of a new wound expander for surgical operations in the oral cavity in the experiment 53
- Makarova S.I., Mitrofanov D.V., Komova E.G., Kaloshkin I.V., Shintyapina A.B., Kaznacheeva L.F., Zelenskaya V.V., Kondyurina E.G., Batychko O.A., Vavilin V.A.**
The role of filaggrin mutations leading to a decrease in the amount of protein in the development of atopic dermatitis and bronchial asthma in children 58
- Savchenko S.V., Grebenshchikova A.S., Bgatova N.P., Taskaeva Yu.S., Letyagin A.Yu., Novoselov V.P.**
Features of autophagy in the cytoplasm of endotheliocytes of blood capillaries in severe burn septicotemia 64
- Savchenko S.V., Oshchepkova N.G., Bgatova N.P., Taskaeva Yu.S., Kuznetsov E.V. Novoselov V.P., Letyagin A.Yu.**
Ultrastructural analysis of changes in myocardial blood microvessels in severe burn shock 71
- Shubina A.T., Borodulina E.A., Gerasimov A.N., Yakovleva E.V.**
Pulmonary tuberculosis in clinical practice 78

Preventive medicine

- Nikolskaya M.V., Melnikov V.L., Kurmayeva D.Yu., Vorobyeva E.A., Afonin A.V., Aftaeva L.N.**
Etiological structure of neuroinfections 85

Public health

- Sabirova E.R., Nizamov R.Kh., Burykin I.M.**
Issues of improvement in medical rehabilitation of disabled people suffering from cardiovascular diseases at the present stage 91
- Agienko A.S., Tsygankova D.P., Bazdyrev E.D., Mulerova T.A., Indukaeva E.V. Artamonova G.V.**
Prevalence of CHD possibly presence in a sample epidemiological study, taking into account the socio-economic characteristics of the participants 99

Причины ревизионных вмешательств после пластики передней крестообразной связки: систематический обзор

А.С. Сапрыкин, М.А. Гвоздев, М.В. Рябинин, Н.Н. Корнилов

*НМИЦ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена Минздрава России
195427, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8*

Резюме

Реконструкция передней крестообразной связки (ПКС) является достаточно успешным оперативным вмешательством, которое позволяет достичь удовлетворительных результатов в 75–97 % случаев. С целью осветить основные категории факторов, которые могут влиять на функциональные исходы пациентов после реконструкции ПКС и приводить к неудовлетворительным исходам после операции, был проведен поиск публикаций в англо- и русскоязычных электронных базах данных PubMed и РИНЦ за период с 2000 по 2019 г. с использованием следующих ключевых слов: ПКС, ревизия, повторная реконструкция, повторная травма, повторный разрыв, несостоятельность трансплантата. Из 634 работ отобраны 113 статей с полным текстом. Критерии включения – более 50 случаев в сообщении; срок наблюдения более 2 лет; однородные группы пациентов; оценка функции коленного сустава; применение различных вариантов визуализации коленного сустава. Для более детального изучения в обзор были включены 26 публикаций. На основе проведенного анализа многочисленных причины неудачных исходов реконструкции ПКС были объединены в четыре основных группы: технические ошибки, допущенные как на этапе диагностики, так и во время операции (от 22 до 79 %); повторные травмы (от 18 до 79 %); биологические факторы (нарушение интеграции трансплантата и его лигаментизации) (до 17 %); ошибки реабилитации и другое (до 15 %). В целом проведенный обзор позволил систематизировать причины неудачных исходов реконструкции ПКС и выявить наиболее распространенные из них.

Ключевые слова: коленный сустав, передняя крестообразная связка, реконструкция, ревизионная хирургия, артроскопия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Сапрыкин А.С., e-mail: saprykin.a.s.93@gmail.com

Для цитирования: Сапрыкин А.С., Гвоздев М.А., Рябинин М.В., Корнилов Н.Н. Причины ревизионных вмешательств после пластики передней крестообразной связки: систематический обзор. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021; 41 (3): 4–11. doi: 10.18699/SSMJ20210301

The reasons for revision surgery after reconstruction of the anterior cruciate ligament: a systematic review

A.S. Saprykin, M.A. Gvozdev, M.V. Ryabinin, N.N. Kornilov

*Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopaedics of Minzdrav of Russia
195427, Saint-Petersburg, Akademik Baykov str., 8*

Abstract

Reconstruction of the anterior cruciate ligament (ACL) is a fairly successful surgical intervention that can achieve satisfactory results in 75–97 % of cases. In order to show the main categories of factors that can affect the functional outcomes of patients after ACL reconstruction and lead to unsatisfactory outcomes after surgery based on the literature data, we have run a search for English- and Russian-language publications in the electronic databases PubMed and RSCI for the period from 2000 to 2019 using the keywords: anterior cruciate ligament, ACL, revision, re-reconstruction, re-injury, re-rupture, graft failure. Out of 634 papers, 113 publications with the full text were selected. Inclusion criteria – more than 50 cases in the report; follow – up period of more than 2 years; the same groups of patients; assessment of knee joint function; application of various imaging options for the knee joint. 26 papers were included in

this review. Based on the analysis of the multiple causes of failed ACL reconstruction outcomes were merged into four main groups: technical mistakes diagnosis and surgery (from 22 % to 79 %); re-injury (18 % to 79 %); biological factors (violation of the integration of the graft and its ligamental) (17 %); errors of rehabilitation and other (15 %). Thus, the review made it possible to systematize the causes of unsuccessful outcomes of ACL reconstruction and identify the most frequent.

Key words: knee, anterior cruciate ligament, reconstruction, revision surgery, arthroscopy.

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

Correspondence author: Saprykin A.S., e-mail: saprykin.a.s.93@gmail.com

Citation: Saprykin A.S., Gvozdev M.A., Ryabinin M.V., Kornilov N.N. The reasons for revision surgery after reconstruction of the anterior cruciate ligament: a systematic review. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (3): 4–11. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210301

Введение

Повреждения коленного сустава были и остаются чрезвычайно распространенным видом травм опорно-двигательного аппарата человека. Разрыв передней крестообразной связки (ПКС) – одна из самых часто встречающихся спортивных травм коленного сустава [1–3] (от 36,9 до 60,9 случаев на 100 тыс. человек [4, 5]). К числу специфических жалоб у пациентов с разрывами ПКС относится наличие нестабильности коленного сустава. Подобное состояние ограничивает физические возможности пациентов, приводит к существенному снижению качества жизни и не позволяет заниматься активными видами спорта на привычном уровне [6].

Основной целью реконструкции ПКС у физически активных молодых людей является полноценное восстановление функции коленного сустава и возвращение к прежнему уровню спортивных нагрузок. Артроскопическая пластика ПКС представляет собой одно из самых распространенных ортопедических операций [1] и достаточно успешное вмешательство, позволяющее достичь удовлетворительных результатов в 75–97 % случаев [7, 8]. Не существует общепринятого и однозначного определения неудачного исхода реконструкции ПКС, тем не менее сюда, как правило, относят пациентов с наличием субъективной и/или объективной нестабильности, болью, а также ограничением амплитуды движений в коленном суставе [9–11].

Причины неудачных исходов реконструкции ПКС достаточно разнообразны, их детальному обзору с систематизацией актуальных научных данных и посвящена данная работа. С целью осветить основные категории факторов, которые могут влиять на функциональные исходы пациентов после реконструкции ПКС и приводить к неудовлетворительным исходам после операции, нами проведен поиск англо- и русскоязычных публикаций в электронных базах данных PubMed и e-LIBRARY за период с 2000 по 2019 г. с использованием следующих ключевых

слов: передняя крестообразная связка (ПКС), ревизия, повторная реконструкция, повторная травма, повторный разрыв, несостоятельность трансплантата. Отобраны 113 полнотекстовых публикаций: рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), метаанализы, систематические обзоры РКИ, проспективные или ретроспективные контролируемые исследования. Критерии включения: более 50 случаев в сообщении; срок наблюдения более двух лет; однородные группы пациентов; оценка функции коленного сустава при помощи артрометрии и специальных шкал (Lysholm score, Tegner activity score, International Knee Documentation Committee); применение различных вариантов визуализации коленного сустава с целью оценки корректности выполнения первичной реконструкции ПКС (магнитно-резонансная томография, компьютерная томография и рентгенография).

Согласно критериям включения было отобрано 26 сообщений для дальнейшего более детального обзора (рисунок). Следует подчеркнуть, что актуальных отечественных работ, соответствующих вышеперечисленным критериям, нами не обнаружено.

Основываясь на анализе изученной литературы, многочисленные причины неудачных исходов реконструкции ПКС можно объединить в четыре основных группы: технические ошибки, допущенные как на этапе диагностики, так и во время операции (от 22 до 79 %); повторные травмы (от 18 до 79 %); биологические факторы (нарушение интеграции трансплантата и его лигаментизации) (до 17 %); ошибки реабилитации и другое (до 15 %).

Технические факторы

Технические ошибки диагностического этапа и непосредственно операции наряду с повторной травмой преобладают в структуре причин рецидива передней нестабильности коленного сустава после реконструкции ПКС, и особое внимание, уделяемое им в научной

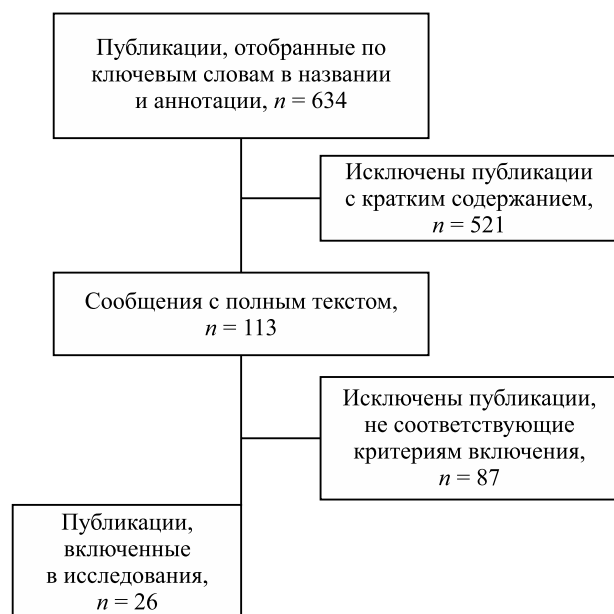


Рис. Процесс отбора публикаций по заданным критериям

Fig. The process of selecting publications according to specified criteria

литературе, объясняется желанием врачебного общества не только снизить число ревизионных реконструкций ПКС за счет минимизации ошибок во время первичного вмешательства, так или иначе связанных с действиями хирургов, но и предложить наиболее надежную методику операции [12, 13].

Среди технических ошибок наиболее часто встречаются неправильное позиционирование каналов в бедренной и большеберцовой костях, снижение прочностных характеристик аутотрансплантата ПКС из-за повреждения во время забора, недостижение должного натяжения трансплантата, а также отсутствие полноценной диагностики и лечения сопутствующих повреждений структур коленного сустава (мениски, суставной хрящ, задняя крестообразная связка, коллатеральные связки, задние отделы капсулы и т.д.) [14].

По данным большинства проанализированных публикаций, наиболее распространенной технической ошибкой во время пластики ПКС является некорректное позиционирование костных каналов. Расположение трансплантата вне анатомических точек прикрепления ПКС приводит к неправильному распределению нагрузок на его структуру и создает предпосылки к несостоятельности реконструкции [13]. Так, С. Trojani et al. при анализе 293 пациентов с ревизионной пластикой ПКС выявили неправильное расположение бедренного туннеля в 36 % случаев [15]. По данным MARS

(Multicenter ACL Revision Study), некорректное положение бедренного туннеля было одним из провоцирующих факторов неудачного исхода реконструкции ПКС в 47 % и единственной причиной – в 25 % случаев [16].

Смещение бедренного туннеля кпереди приводит к повышенному напряжению трансплантата во время сгибания. Подобное положение бедренного канала может стать причиной ограничения сгибания коленного сустава. В свою очередь, излишне заднее позиционирование бедренного туннеля будет вызывать чрезмерное повышение тонуса трансплантата при разгибании и ослабление при сгибании коленного сустава [17].

При вертикальном расположении бедренного канала во фронтальной плоскости трансплантату не удается устранить ротационный компонент нестабильности [18]. Излишнее переднее позиционирование большеберцового туннеля приводит к ущемлению трансплантата о межмышечковую вырезку и ограничивает разгибание коленного сустава (развитие «циклоп-синдрома»). Костный канал большеберцовой кости, расположенный слишком кзади, может привести к импинджменту трансплантата с задней крестообразной связкой (ЗКС) (симптом «тетивы лука»), что может стать причиной ограничения полного сгибания в коленном суставе и повреждения структуры ЗКС. Достигнутая полная амплитуда движений в суставе в данном случае может привести к потере необходимого тонуса трансплантата. При чрезмерном заднем позиционировании большеберцового канала уменьшается внутрисуставная длина трансплантата, что приводит к снижению ограничивающей функции от переднего смещения голени относительно бедра [19]. Медиальное или латеральное смещение большеберцового канала может привести к конфликту трансплантата с соответствующим мышечком бедренной кости, а также возможному повреждению хряща плато большеберцовой кости [17, 18].

К техническим ошибкам также относятся ситуации, когда не были в полной мере диагностированы повреждения других связок коленного сустава и не предприняты дополнительные хирургические манипуляции для их коррекции. Не полноценное функционирование этих структур может приводить к сохранению остаточной нестабильности коленного сустава, что повышает нагрузку на трансплантат и увеличивает риск его несостоятельности [20].

В последнее время в научном сообществе широко обсуждаются вопросы улучшения

клинических и функциональных результатов у пациентов после реконструкции ПКС за счет максимально анатомичного расположения трансплантата [21]. Для достижения этой цели хирурги применяют методику двухпучковой пластики ПКС, а также различные техники формирования бедренного канала [22]. По данным шведского регистра реконструкции ПКС риск повторного оперативного вмешательства в 2 раза выше при использовании однопучкового трансплантата по сравнению с двухпучковой методикой [23]. Однако этот вывод не удалось подтвердить на основании данных регистров Дании и Норвегии [24, 25].

Применение транспортальной техники (формирование бедренного туннеля через медиальный или дополнительный порт) позволяет осуществить более точное позиционирование бедренного туннеля [26]. Однако ряд исследований, основанных на материалах национальных регистров реконструкции ПКС, выявил меньший риск ревизионных вмешательств при использовании менее анатомичной (транстибиальной) методики формирования бедренного туннеля по сравнению с более анатомичной (транспортальной). Несмотря на достижение достаточно хорошей ротационной стабильности более анатомично расположенный трансплантат может испытывать чрезмерные нагрузки, что увеличивает риск повторного разрыва [27–29].

Фиксация трансплантата также является одним из ключевых факторов на пути к успешной реконструкции. Первичная фиксация должна быть достаточно надежной, чтобы обеспечить условия для последующей биологической интеграции трансплантата в костных каналах [30]. В частности, по данным литературы при использовании на костной подвешивающей системы фиксации увеличивается риск ревизии по сравнению с внутриканальной техникой. В настоящее время в научном обществе нет обоснованного объяснения данного факта, но высказывается предположение, что использование подвешивающих систем фиксации повышает вероятность расширения костного канала, что в свою очередь создает предпосылки для несостоятельности трансплантата [31].

Наиболее обсуждаемым в современном хирургическом обществе остается вопрос о типе трансплантата. Для пластического замещения ПКС чаще всего применяются ауто трансплантаты из связки надколенника с костными блоками (ВТВ), сухожилий подколенных сгибателей (полусухожильной и нежной мышц), сухожилия четырехглавой мышцы, сухожилия малоберцовых

мышц, а также сухожильные аллотрансплантаты и синтетические протезы [32].

Исследования, основанные на данных национальных регистров реконструкции ПКС Норвегии, Дании и Швеции, сообщают о более высоком риске ревизии после пластик с применением трансплантатов из сухожилия подколенных сгибателей по сравнению со связкой надколенника. Этот факт можно объяснить определенными свойствами трансплантата из связки надколенника, такими как короткое время биологической перестройки, прочность, достаточный размер и надежный метод применяемой фиксации [33, 34]. В ряде других исследований также выявлена более высокая частота необходимости ревизионной реконструкции ПКС при использовании аллотрансплантатов по сравнению с ауто трансплантатами, особенно среди молодых пациентов [35, 36].

Также следует принимать во внимание, что не только тип трансплантата, но и его морфологические параметры могут влиять на результат проведенной операции. При использовании сухожилия подколенных сгибателей одним из ключевых факторов успешной реконструкции ПКС является и диаметр сформированного трансплантата [37]. Исследование, основанное на данных национальных регистров, показало, что каждое постепенное увеличение диаметра трансплантата на 0,5 мм (в пределах 7–9 мм) приводит к значительному снижению риска ревизии. Данная связь может быть объяснена биомеханической зависимостью между диаметром трансплантата и его прочностью на растяжение [38].

Синтетические протезы ПКС обладают повышенной механической прочностью, легкой доступностью, а также упрощают и укорачивают время операции. Однако применение синтетических трансплантатов при реконструкции ПКС по данным научных публикаций характеризуется неоднозначными отдаленными результатами [39]. Поэтому вопрос о широком применении синтетических протезов при реконструкции ПКС на сегодняшний день остается открытым, и многие хирурги предпочитают рассматривать подобные материалы как альтернативный вариант в особых случаях [39].

Повторная травма

В большинстве случаев (около 58 %) несостоятельность трансплантата после повторной травмы в раннем послеоперационном периоде происходит из-за его растяжения и потери тонуса. При несостоятельности нативной ПКС

чаще характерна картина с полным отрывом от места анатомического прикрепления и формированием культи. В более позднем послеоперационном периоде повторная травма, аналогично первичной, чаще приводит к полному разрыву трансплантата [40]. У пациентов, которые возвращаются к привычному уровню физической активности после пластики ПКС, частота повторного разрыва трансплантата составляет 5–10 % [16]. Установлено, что повторная травма становится причиной рецидива нестабильности у 18–79 % больных [12, 41]. Преждевременное возвращение пациента к спортивным занятиям после пластики ПКС до полного восстановления мышечного координирования снижает его способность адаптироваться к условиям нагрузок и увеличивает риск повторной травмы [41].

Биологические факторы

Биологическую несостоятельность трансплантата ПКС можно подозревать у пациентов с рецидивирующей нестабильностью в коленном суставе при условии исключения других причин (до 17 % случаев) [42]. Биологическая интеграция трансплантата протекает через стадии асептического воспаления, включая этап реваскуляризации и ремоделирования его структуры [43]. Клеточный состав медленно возвращается к показателям интактной структуры к 3–6 месяцам, а равномерная сосудистая сеть по всему трансплантату формируется через 12 месяцев. Начиная с 12-й недели структура трансплантата непрерывно ремоделируется в направлении морфологии и механической прочности интактной ткани и достигает своих максимальных свойств примерно через один год [44]. К этому времени коллагеновые волокна восстанавливают свою организацию, однако гетерогенный состав коллагеновых волокон различного диаметра, который характерен для интактной ПКС, восстанавливается лишь частично. При этом ауто трансплантаты демонстрируют более устойчивую пролиферацию мелких коллагеновых волокон [45]. По сравнению с ауто трансплантатом инкорпорация аллотрансплантата происходит с аналогичной последовательностью стадий, но протекает медленнее [44].

Ошибки реабилитации и другие причины

Чрезмерная нагрузка на трансплантат или слишком агрессивная реабилитация могут привести к нарушению биологической интеграции трансплантата [13, 16]. Инфекция же выявляется менее чем в 1 % случаев [46]. В течение первого года по прочности и устойчивости трансплантат существенно уступает нативной

ПКС (30–50 %). Чрезмерные нагрузки в этот период могут привести к растяжению трансплантата и потере его функции [47, 48]. Программа реабилитации должна быть скорректирована на основании этого наблюдения: не будучи чрезмерно агрессивной, она в то же время должна предотвращать развитие ограничения движений и контрактуры коленного сустава.

К задачам реабилитационного лечения относится восстановление мышечного баланса, силы мышц конечности, проприорецепции и снижение риска повторной травмы [18, 49]. Адекватная сила четырехглавой мышцы бедра является ключевым фактором восстановления после реконструкции ПКС. Помимо этого недостаток силы четырехглавой мышцы может быть одним из ключевых факторов при возникновении повторной травмы ПКС и рецидива нестабильности коленного сустава [49].

Ранний этап послеоперационной реабилитации начинается в первую неделю после операции и состоит в том, чтобы способствовать активации четырехглавой мышцы, уменьшению отека и боли, обеспечению безопасного передвижения в быту. При этом главная роль отводится функции четырехглавой мышцы [49]. Вначале разрешаются изокинетические упражнения, затем к ним добавляются упражнения, направленные на восстановление объема движений в коленном суставе от 0 до 90°. Через 3–4 месяца после операции разрешаются занятия на беговой дорожке и в тренажерном зале, через 4–6 месяцев – сгибание в коленном суставе более 90° и прыжки при условии полного восстановления тонуса четырехглавой мышцы. Только в самом конце реабилитации, не ранее чем через 6–8 месяцев, разрешаются упражнения, включающие ротацию в коленном суставе при фиксированной стопе и бег по пересеченной местности. В этом периоде допустимы специфичные упражнения, свойственные для того вида спорта, который является приоритетным для пациента [49].

Заключение

Артроскопическая реконструкция ПКС представляет собой достаточно успешное оперативное вмешательство, которое позволяет улучшить функцию коленного сустава, устранить нестабильность и вернуть пациента к активной деятельности. В подавляющем большинстве случаев этого удается достичь, и результаты операции признаются удовлетворительными. Высокая эффективность методики создала условия для ее широкого и повсеместного распространения, однако полностью избежать

неудовлетворительных исходов операции невозможно. Причины подобных результатов после пластики ПКС разнообразны. На наш взгляд, наибольшее значение имеют технические факторы. В эту группу входят ошибки как диагностического этапа, так и непосредственно операции. При этом не стоит забывать о риске повторной травмы, некорректных реабилитационных мероприятиях и биологических факторах. Но вне зависимости от условий, которые привели к неудовлетворительному результату после пластики ПКС, в подобных случаях встает вопрос о необходимости выполнения ревизионной реконструкции. Ревизионная пластика ПКС является более сложным оперативным вмешательством и имеет ряд технических трудностей для хирурга. А принимая во внимание тот факт, что число выполняемых первичных пластик ПКС ежегодно увеличивается во всем мире, потребность в ревизиях также будет только возрастать.

Список литературы / References

1. Sanders T.L., Maradit Kremers H., Bryan A.J., Larson D.R., Dahm D.L., Levy B.A., Stuart M.J., Krych A.J. Incidence of anterior cruciate ligament tears and reconstruction: a 21-year population-based study. *Am. J. Sports Med.* 2016; 44 (6): 1502–1507. doi: 10.1177/0363546516629944
2. Mall N.A., Chalmers P.N., Moric M., Tanaka M.J., Cole B.J., Bach B.R. Jr, Paletta G.A. Jr. Incidence and trends of anterior cruciate ligament reconstruction in the United States. *Am. J. Sports Med.* 2014; 42 (10): 2363–2370. doi: 10.1177/0363546514542796
3. Zbrojkiewicz D., Vertullo C., Grayson J.E. Increasing rates of anterior cruciate ligament reconstruction in young Australians, 2000–2015. *Med. J. Aust.* 2018; 208 (8): 354–358. doi: 10.5694/mja17.00974
4. Kaeding C.C., Léger-St-Jean B., Magnussen R.A. Epidemiology and diagnosis of anterior cruciate ligament injuries. *Clin. Sports Med.* 2017; 36 (1): 1–8. doi: 10.1016/j.csm.2016.08.001
5. Dale K.M., Bailey J.R., Moorman C.T. 3rd. Surgical management and treatment of the anterior cruciate ligament/medial collateral ligament injured knee. *Clin. Sports Med.* 2017; 36 (1): 87–103. doi: 10.1016/j.csm.2016.08.005
6. Ахпашев А.А., Загородний Н.В., Канаев А.С., Кауркин С.Н., Скворцов Д.В. Функция коленного сустава во время ходьбы у больных с разрывом передней крестообразной связки коленного сустава до и после оперативного лечения. *Травматол. и ортопедия России.* 2016; (2): 15–24. doi: 10.21823/2311-2905-2016-0-2-15-24
7. Kraeutler M.J., Welton K.L., McCarty E.C., Bravman J.T. Revision anterior cruciate ligament reconstruction. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2017; 99 (19): 1689–1696. doi: 10.2106/JBJS.17.00412
8. Horvath A., Sponsorski E.H., Westin O., Karlsson J., Samuelsson K., Svantesson E. Outcome after anterior cruciate ligament revision. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* 2019; 12 (3): 397–405. doi: 10.1007/s12178-019-09571-5
9. Mouarbes D., Menetrey J., Marot V., Courtot L., Berard E., Cavaignac E. Anterior cruciate ligament reconstruction: A systematic review and meta-analysis of outcomes for quadriceps tendon autograft versus bone-patellar tendon-bone and hamstring-tendon autografts. *Am. J. Sports Med.* 2019; 47 (14): 3531–3540. doi: 10.1177/0363546518825340
10. Nagaraj R., Kumar M.N. Revision anterior cruciate ligament reconstruction in the nonathlete population. *Indian J. Orthop.* 2019; 53 (1): 154–159. doi: 10.4103/ortho.IJOrtho_673_17
11. Lowe W.R., Warth R.J., Davis E.P., Bailey L. Functional bracing after anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2017; 25 (3): 239–249. doi: 10.5435/JAAOS-D-15-00710
12. Grassi A., Kim C., Marcheggiani Muccioli G.M., Zaffagnini S., Amendola A. What is the mid-term failure rate of revision ACL reconstruction? A systematic review. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2017; 475 (10): 2484–2499. doi: 10.1007/s11999-017-5379-5
13. Paterno M.V., Rauh M.J., Schmitt L.C., Ford K.R., Hewett T.E. Incidence of second ACL injuries 2 years after primary ACL reconstruction and return to sport. *Am. J. Sports Med.* 2014; 42 (7): 1567–1573. doi: 10.1177/0363546514530088
14. Kondo E., Yasuda K., Kitamura N., Onodera J., Yokota M., Yagi T., Iwasaki N. Effects of initial graft tension on clinical outcome after anatomic double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction: comparison of two graft tension protocols. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2016; 17: 65. doi: 10.1186/s12891-016-0909-y
15. Trojani C., Sbihi A., Djian P., Potel J.F., Hulet C., Jouve F., Bussièrre C., Ehkirch F.P., Burdin G., Dubrana F., Beaufils P., Franceschi J.P., Chassaing V., Colombet P., Neyret P. Causes for failure of ACL reconstruction and influence of meniscectomies after revision. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2011; 19 (2): 196–201. doi: 10.1007/s00167-010-1201-6
16. MARS Group. Predictors of clinical outcome following revision anterior cruciate ligament reconstruction. *J. Orthop. Res.* 2020; 38 (6): 1191–1203. doi: 10.1002/jor.24562

17. Dhawan A., Gallo R.A., Lynch S.A. Anatomic tunnel placement in anterior cruciate ligament reconstruction. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2016; 24 (7): 443–454. doi: 10.5435/JAAOS-D-14-00465
18. LaBella C.R., Hennrikus W., Hewett T.E. Council on Sports Medicine and Fitness, and Section on Orthopaedics. Anterior cruciate ligament injuries: diagnosis, treatment, and prevention. *Pediatrics.* 2014; 133 (5): 1437–1450. doi: 10.1542/peds.2014-0623
19. Galdi B., Reyes A., Brabston E.W., Levine W.N. Autologous hamstring anterior cruciate ligament graft failure using the anteromedial portal technique with suspensory femoral fixation: a case series of 7 patients. *Orthop. J. Sports Med.* 2015; 3 (1): 2325967114566599. doi: 10.1177/2325967114566599
20. Murawski C.D., Wolf M.R., Araki D., Muller B., Tashman S., Fu F.H. Anatomic anterior cruciate ligament reconstruction: current concepts and future perspective. *Cartilage.* 2013; 4 (3 Suppl): 27–37. doi: 10.1177/1947603513486557
21. Schreiber V.M., van Eck C.F., Fu F.H. Anatomic double-bundle ACL reconstruction. *Sports Med. Arthrosc. Rev.* 2010; 18 (1): 27–32. doi: 10.1097/JSA.0b013e3181bf6634
22. Aga C., Kartus J.T., Lind M., Lygre S.H.L., Granan L.P., Engebretsen L. Risk of revision was not reduced by a double-bundle ACL reconstruction technique: results from the Scandinavian Registers. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2017; 475 (10): 2503–2512. doi: 10.1007/s11999-017-5409-3
23. Björnsson H., Andernord D., Desai N., Norrby O., Forssblad M., Petzold M., Karlsson J., Samuelsson K. No difference in revision rates between single- and double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction: a comparative study of 16,791 patients from the Swedish national knee ligament register. *Arthroscopy.* 2015; 31 (4): 659–664. doi: 10.1016/j.arthro.2014.11.030
24. Kato Y., Maeyama A., Lertwanich P., Wang J.H., Ingham S.J., Kramer S., Martins C.Q., Smolinski P., Fu F.H. Biomechanical comparison of different graft positions for single-bundle anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2013; 21 (4): 816–823. doi: 10.1007/s00167-012-1951-4
25. Araujo P.H., Asai S., Pinto M., Protta T., Middleton K., Linde-Rosen M., Irrgang J., Smolinski P., Fu F.H. ACL graft position affects in situ graft force following ACL reconstruction. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2015; 97 (21): 1767–1773. doi: 10.2106/JBJS.N.00539
26. Tejwani S.G., Prentice H.A., Wyatt R.W.B. Jr, Maletis G.B. Femoral tunnel drilling method: risk of reoperation and revision after anterior cruciate ligament reconstruction. *Am. J. Sports Med.* 2018; 46 (14): 3378–3384. doi: 10.1177/0363546518805086
27. Xu Y., Liu J., Kramer S., Martins C., Kato Y., Linde-Rosen M., Smolinski P., Fu F.H. Comparison of in situ forces and knee kinematics in anteromedial and high anteromedial bundle augmentation for partially ruptured anterior cruciate ligament. *Am. J. Sports Med.* 2011; 39 (2): 272–278. doi: 10.1177/0363546510383479
28. Desai N., Andernord D., Sundemo D., Alentorn-Geli E., Musahl V., Fu F., Forssblad M., Samuelsson K. Revision surgery in anterior cruciate ligament reconstruction: a cohort study of 17,682 patients from the Swedish National Knee Ligament Register. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2017; 25 (5): 1542–1554. doi: 10.1007/s00167-016-4399-0
29. Svantesson E., Sundemo D., Hamrin Senorski E., Alentorn-Geli E., Musahl V., Fu F.H., Desai N., Stålmán A., Samuelsson K. Double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction is superior to single-bundle reconstruction in terms of revision frequency: a study of 22,460 patients from the Swedish National Knee Ligament Register. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2017; 25 (12): 3884–3891. doi: 10.1007/s00167-016-4387-4
30. Mermerkaya M.U., Atay O.A., Kaymaz B., Bekmez S., Karaaslan F., Doral M.N. Anterior cruciate ligament reconstruction using a hamstring graft: a retrospective comparison of tunnel widening upon use of two different femoral fixation methods. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2015; 23 (8): 2283–2291. doi: 10.1007/s00167-014-3034-1
31. Eysturoy N.H., Nissen K.A., Nielsen T., Lind M. The influence of graft fixation methods on revision rates after primary anterior cruciate ligament reconstruction. *Am. J. Sports Med.* 2018; 46 (3): 524–530. doi: 10.1177/0363546517748924
32. Mohtadi N.G., Chan D.S., Dainty K.N., Whelan D.B. Patellar tendon versus hamstring tendon autograft for anterior cruciate ligament rupture in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 2011 (9): CD005960. doi: 10.1002/14651858.CD005960.pub2
33. Dhammi I.K., Rehan-Ul-Haq, Kumar S. Graft choices for anterior cruciate ligament reconstruction. *Indian J. Orthop.* 2015; 49 (2): 127–128. doi: 10.4103/0019-5413.152393
34. Maletis G.B., Inacio M.C., Desmond J.L., Funahashi T.T. Reconstruction of the anterior cruciate ligament: association of graft choice with increased risk of early revision. *Bone Joint J.* 2013; 95-B (5): 623–628. doi: 10.1302/0301-620X.95B5.30872
35. Wasserstein D., Khoshbin A., Dwyer T., Chahal J., Gandhi R., Mahomed N., Ogilvie-Harris D. Risk factors for recurrent anterior cruciate ligament reconstruction: a population study in Ontario, Canada, with 5-year follow-up. *Am. J. Sports Med.* 2013; 41 (9): 2099–2107. doi: 10.1177/0363546513493580
36. Bottoni C.R., Smith E.L., Shaha J., Shaha S.S., Raybin S.G., Tokish J.M., Rowles D.J. Autograft versus allograft anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective, randomized clinical study with a minimum 10-year follow-up. *Am. J. Sports Med.* 2015; 43 (10): 2501–2509. doi: 10.1177/0363546515596406
37. Snaebjörnsson T., Hamrin Senorski E., Ayeni O.R., Alentorn-Geli E., Krupic F., Norberg F.,

Karlsson J., Samuelsson K. Graft diameter as a predictor for revision anterior cruciate ligament reconstruction and KOOS and EQ-5D Values: A cohort study from the Swedish National Knee Ligament Register Based on 2240 Patients. *Am. J. Sports Med.* 2017; 45 (9): 2092–2097. doi: 10.1177/0363546517704177

38. Van Eck C.F., Kropf E.J., Romanowski J.R., Lesniak B.P., Tranovich M.J., van Dijk C.N., Fu F.H. Factors that influence the intra-articular rupture pattern of the ACL graft following single-bundle reconstruction. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2011; 19 (8): 1243–1248. doi: 10.1007/s00167-011-1427-y

39. Satora W., Królikowska A., Czamara A., Reichert P. Synthetic grafts in the treatment of ruptured anterior cruciate ligament of the knee joint. *Polim. Med.* 2017; 47 (1): 55–59. doi: 10.17219/pim/76819

40. MARS Group, Ding D.Y., Zhang A.L., Allen C.R., Anderson A.F., Cooper D.E., DeBerardino T.M., Dunn W.R., Haas A.K., Huston L.J., Lantz B.B.A., Mann B., Spindler K.P., Stuart M.J., Wright R.W., Albright J.P., Amendola A.N., Andrich J.T., Annunziata C.C., Arciero R.A., Bach B.R. Jr., Baker C.L. 3rd, Bartolozzi A.R., Baumgarten K.M., Bechler J.R., Berg J.H., Bernas G.A., Brockmeier S.F., Brophy R.H., Bush-Joseph C.A., York J.J. Subsequent surgery after revision anterior cruciate ligament reconstruction: rates and risk factors from a multicenter cohort. *Am. J. Sports Med.* 2017; 45 (9): 2068–2076. doi: 10.1177/0363546517707207

41. Yan X., Yang X.G., Feng J.T., Liu B., Hu Y.C. Does revision anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction provide similar clinical outcomes to primary ACL reconstruction? A systematic review and meta-analysis. *Orthop. Surg.* 2020; 12 (6): 1534–1546. doi: 10.1111/os.12638

42. Leite C.B.G., Demange M.K. Biological enhancements for anterior cruciate ligament reconstruction. *Acta Ortop. Bras.* 2019; 27 (6): 325–330. doi: 10.1590/1413-785220192706226481

43. MARS Group, Wright R.W., Huston L.J., Spindler K.P., Dunn W.R., Haas A.K., Allen C.R., Cooper D.E., DeBerardino T.M., Lantz B.B., Mann B.J., Stuart M.J. Descriptive epidemiology of the Multicenter ACL Revision Study (MARS) cohort. *Am. J. Sports Med.* 2010; 38 (10): 1979–1986. doi: 10.1177/0363546510378645

44. Muller B., Bowman K.F. Jr, Bedi A. ACL graft healing and biologics. *Clin. Sports Med.* 2013; 32 (1): 93–109. doi: 10.1016/j.csm.2012.08.010

45. Takeuchi H., Niki Y., Matsunari H., Umeyama K., Nagashima H., Enomoto H., Toyama Y., Matsumoto M., Nakamura M. Temporal changes in cellular repopulation and collagen fibril remodeling and regeneration after allograft anterior cruciate ligament reconstruction: An experimental study using kusabira-orange transgenic pigs. *Am. J. Sports Med.* 2016; 44 (9): 2375–2383. doi: 10.1177/0363546516650881

46. Sonnery-Cottet B., Archbold P., Zayni R., Bortolletto J., Thaunat M., Prost T., Padua V.B., Chambat P. Prevalence of septic arthritis after anterior cruciate ligament reconstruction among professional athletes. *Am. J. Sports Med.* 2011; 39 (11): 2371–2376. doi: 10.1177/0363546511417567

47. Samitier G., Marcano A.I., Alentorn-Geli E., Cugat R., Farmer K.W., Moser M.W. Failure of anterior cruciate ligament reconstruction. *Arch. Bone Jt. Surg.* 2015; 3 (4): 220–240.

48. Kamath G.V., Redfern J.C., Greis P.E., Burks R.T. Revision anterior cruciate ligament reconstruction. *Am. J. Sports Med.* 2011; 39 (1): 199–217. doi: 10.1177/0363546510370929

49. Thomeé R., Waldén M., Hägglund M. Return to sports after anterior cruciate ligament injury: neither surgery nor rehabilitation alone guarantees success – it is much more complicated. *Br. J. Sports Med.* 2015; 49 (22): 1422. doi: 10.1136/bjsports-2015-094793

Сведения об авторах:

Александр Сергеевич Сапрыкин, ORCID: 0000-0003-2315-4160, e-mail: saprykin.a.s.93@gmail.com

Максим Александрович Гвоздев, ORCID: 0000-0003-0733-0232, e-mail: m.a.gvozdev@bk.ru

Михаил Владимирович Рябинин, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7504-3086, e-mail: ryabininm@rambler.ru

Николай Николаевич Корнилов, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-6905-7900,

e-mail: drkornilov@hotmail.com

Information about the authors:

Aleksandr S. Saprykin, ORCID: 0000-0003-2315-4160, e-mail: saprykin.a.s.93@gmail.com

Maksim A. Gvozdev, ORCID: 0000-0003-0733-0232, e-mail: m.a.gvozdev@bk.ru

Mikhail V. Ryabinin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7504-3086, e-mail: ryabininm@rambler.ru

Nikolay N. Kornilov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-6905-7900,

e-mail: drkornilov@hotmail.com

Поступила в редакцию 22.12.2020

Принята к публикации 02.04.2021

Received 22.12.2020

Accepted 02.04.2021

Роль биоактивных липидов в метаболизме больных с ожирением и перспективы их применения в послеоперационном периоде

А.Б. Фурсов, О.Б. Оспанов, Р.А. Фурсов

НАО «Медицинский университет Астана»

Республика Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, ул. Бейбитшилик, 49а

Резюме

В научном обзоре анализируются публикации, в которых доказывается положительное воздействие биоактивных липидов на здоровье человека. Отмечено, что отдельные липиды обладают профилактическим действием на организм, могут сдерживать развитие некоторых заболеваний. Увеличенная скорость пассажа пищевых масс после бариатрических операций влияет на полноту расщепления и всасывания липидов в желудке и тонкой кишке. При значительных нарушениях это может вызывать некоторые осложнения у оперированных. Проанализировано влияние биоактивных липидов на метаболизм больных с ожирением, возможность включения липидов в послеоперационную диету.

Ключевые слова: биоактивные липиды, ожирение, метаболизм, бариатрическая хирургия, послеоперационная диета.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Фурсов А.Б., e-mail: abfcom@yandex.ru

Для цитирования: Фурсов А.Б., Оспанов О.Б., Фурсов Р.А. Роль биоактивных липидов в метаболизме больных с ожирением и перспективы их применения в послеоперационном периоде. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (3): 12–24. doi: 10.18699/SSMJ20210302

Role of bioactive lipids in metabolism of obese patients and prospects for their use in the postoperative period

A.B. Fursov, O.B. Ospanov, R.A. Fursov

NJSC “Astana Medical University”

Republic of Kazakhstan, 010000, Nur-Sultan, Beybitshilik str., 49a

Abstract

The scientific review analyzes publications that prove the positive effects of bioactive lipids on human health. It is noted that certain lipids have a prophylactic effect on the body and can inhibit the development of certain diseases. The increased speed of passage of food masses after bariatric surgery affects the completeness of lipid breakdown and absorption in the stomach and small intestine. In case of significant violations, this can cause some complications in the operated patients. The effect of bioactive lipids on the metabolism of obese patients and the possibility of including lipids in the postoperative diet were analyzed.

Key words: bioactive lipids, metabolism, obesity, bariatric surgery, postoperative diet.

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

Correspondence author: Fursov A.B., e-mail: abfcom@yandex.ru

Citation: Fursov A.B., Ospanov O.B., Fursov R.A. Role of bioactive lipids in metabolism of obese patients and prospects for their use in the postoperative period. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (3): 12–24. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210302

Введение

В настоящей работе выполнен анализ последних достижений мировой науки в области медицинского применения так называемых биоактивных липидов, в том числе у больных с ожирением, для чего изучены современные публикации, касающиеся различных диет с включением в них биоактивных липидов, определена их роль в метаболических процессах организма человека и систематизированы научные данные о возможном развитии метаболических расстройств после бариатрических операций и о перспективах включения биоактивных липидов в послеоперационный рацион больных с ожирением. Проанализировано 2153 литературных источника, из которых отобрано 780, из них критериям отбора наиболее соответствовала 81 научная статья.

Критерии включения научных публикаций в литературный обзор: рецензируемые источники, имеющие четко сформулированные и статистически доказанные выводы; результаты метаанализа в различных странах; исследования, связанные с изучением биоактивных липидов, процессов переваривания, всасывания различных пищевых продуктов, их влияния на метаболизм больного. Критерии исключения: нерцензируемые публикации, личные сообщения, электронные источники и т.д. Для поиска использованы библиотечные и электронные базы данных, такие как Cochrane Library, Web of Science, Library Wiley.com, Cyberleninka.ru, eLIBRARY.ru, Med.ru, PubMed, Elsevier (ScienceDirect), Springer и др., глубина поиска составила преимущественно последние 5 лет (62 источника), в некоторых случаях – 10 лет и более (19 источников).

В связи с меняющимся образом жизни и ростом гиподинамии у населения, с изменением качества пищевых продуктов возрастает частота ожирения, а также ряда других заболеваний, таких как диабет, метаболический синдром, сердечно-сосудистая патология. По данным глобального исследования ВОЗ в мире увеличивается доля продуктов с завышенным содержанием сахаров, с большим количеством насыщенных жирных кислот, в том числе с добавлением трансизомеров жирных кислот (трансжиров) [1, 2]. Кроме того, при производстве продуктов все чаще применяются различные консерванты, влияющие на метаболические процессы у человека [3]. Употребление сбалансированной диеты помогает снизить риск прогрессирования вышеупомянутых заболеваний и осложнений, связанных с их развитием. Данное утверждение

справедливо в том числе для лиц, которые нуждаются в хирургическом бариатрическом лечении. Сбалансированное питание особенно актуально при предоперационной подготовке и тем более в послеоперационном периоде, так как после выполнения метаболических, бариатрических операций пассаж пищевых масс, функция пищеварения и всасывания в различных отделах желудочно-кишечного тракта существенно изменяются [4], в том числе за счет мальабсорбтивных эффектов, что в итоге приводит к быстрому снижению веса с учетом коррелятивной зависимости от возраста, массы тела, роста и других антропометрических показателей [5, 6]. Поэтому многие исследователи изучают и разрабатывают новые режимы диетического питания, а также модели пищевого поведения для больных с ожирением, диабетом и другими заболеваниями [7–10].

Показано, что применение современных знаний о ценностях пищевых ингредиентов стало приобретать высокую значимость в клинической практике, в том числе после хирургического бариатрического лечения как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде [8, 11]. Использование биоактивных липидов в таких случаях особенно полезно для пациентов, так как скорость пассажа принимаемой пищи у них в желудке и кишечнике после бариатрической операции значительно возрастает (например, после слив-резекции), а объем принимаемой пищи значительно снижается из-за чувства быстрого насыщения, особенно при операциях с формированием малого желудка, так называемого «пауча» (рисунок). При этом следует отметить, что в последние годы подобные бариатрические методики лечения больных с ожирением и метаболическим синдромом стали наиболее распространенными в мире [11, 12].

M.W. Furnes et al. в свое время доказали, что потеря веса, наблюдаемая после операции, не зависит от функции пищевого резервуара желудка [13]. Отмечено, что сформированный на операции «пауч» не вызывает ограничений в прохождении пищи, а, наоборот, способствует ускоренному ее перемещению в тонкий кишечник. Имеются исследования, посвященные изменениям кишечного транзита при ожирении, которые указывают на усиление перистальтики верхних отделов кишечника со снижением перистальтики дистальных отделов тонкой кишки [13, 14]. Механизмы, лежащие в основе подобных изменений моторики желудочно-кишечного тракта при ожирении, достаточно сложны и включают в себя изменение чувствительности к холецистокинину (при на-

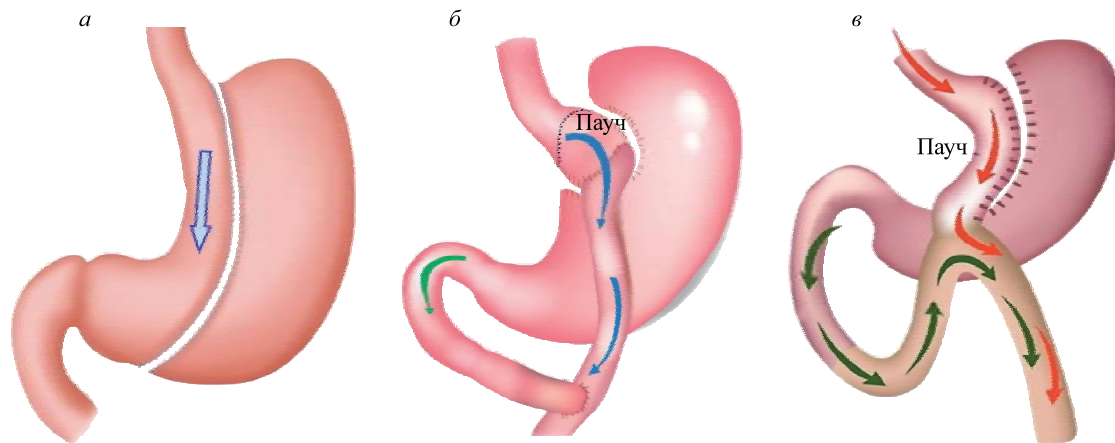


Рис. Схема современных бариатрических операций: а – слив-резекция; б – гастрощунтирование (по Ру); в – мини-гастрощунтирование и сформированный малый желудочек, «пауч»

Fig. Scheme of modern bariatric surgery: а – sleeve-resection; б – gastric bypass (Roux-en-Y); в – mini gastric bypass surgery and formed small ventricle, «pouch»

личии резистентности к лептину, подавляющему аппетит гормону), изменения каннабиноидных рецепторов СВ1 кишечника, стимуляция которых приводит к снижению сократимости гладких мышц, изменение числа энтеральных нейронов. При этом определяется ускоренное и более эффективное усвоение питательных веществ у пациентов с ожирением, что свидетельствует также о хорошем адаптационном ответе на диету с высоким содержанием жиров за счет уменьшения переносчиков глюкозы, например, в базолатеральной мембране эпителия тонкой кишки, нейронах и жировой ткани [13, 14].

Перестройка пищевого поведения и рациона у оперированных больных, отказ от старых привычек после операции всегда трудны и требуют от пациентов определенных усилий, в том числе с привлечением психолога, диетолога и других специалистов. В некоторых случаях оперированные после гастрощунтирования и рукавной гастростомии сообщают о самостоятельном переходе от потребления продуктов с высоким содержанием жиров и сахара к более здоровым вариантам питания [8]. Однако это скорее редкость, чем правило.

Доказано, что увеличенная скорость пассажа пищевых масс отрицательно влияет на полноту переваривания съеденных продуктов и всасывания их ингредиентов (белков, жиров, углеводов, электролитов). В меньшей степени послеоперационное ускорение трансагстрального пассажа влияет на усвоение липидов, которые у здорового человека всасываются и расщепляются в основном в проксимальном отделе тонкой кишки. Однако поскольку после операции увеличивается

скорость эвакуации пищи из желудка в тонкий кишечник (минуя двенадцатиперстную кишку, см. рисунок) и продвижения химуса из проксимальных отделов тонкой кишки в дистальные, не исключается развитие определенных осложнений у оперированных [15, 16]. Отдельные авторы утверждают, что так называемый «дефицит питания» в результате неусвоения потребляемой пищи обычно возникает у трети оперированных больных, другие считают, что подобный дефицит за счет недостаточного всасывания так называемых микронутриентов определяется намного чаще. Из наблюдений А. J. Martínez-Ortega et al. следует, что подобные нарушения в послеоперационном периоде регистрируются относительно всасывания не только жиров, но и большинства макро-, микронутриентов и витаминов – почти у половины пациентов, из которых 16,7 % приходится на дефицит кальция, 14,6 % – железа, 15,6 % – альбумина, не считая дефицита хрома, цинка, меди, витамина В12, D, фолиевой кислоты [17]. Проблема эта стала настолько актуальной, что возникла необходимость в разработке клинических рекомендаций по послеоперационному питанию больных, перенесших бариатрические вмешательства [18].

Шунтирующие операции, изменяя анатомию желудочно-кишечного тракта, существенно увеличивают высвобождение так называемых анорексигенных гормонов кишечника. Но при этом имеются доказательства, указывающие на задержку транзита пищевых ингредиентов по тонкому кишечнику, на связь операции с чрезмерным выделением глюкагоноподобного пептида (GLP-1) и некоторых других кишечных пептидов (на-

пример, P-YY₃₋₃₆) [19, 20]. Главными стимуляторами секреции GLP-1 в проксимальных отделах кишечника являются жиры и углеводы пищи, поступающие из желудка [20], к его основным функциям относятся регуляция метаболизма глюкозы и снижение резистентности к инсулину [21]. Учитывая, что верхние отделы тонкого кишечника являются основным пищеварительным звеном в метаболизме липидов, употребление жиродержащих продуктов может быть оправдано не только перед операцией, но и в послеоперационном периоде. Тем более что экспериментально убедительно доказано, что пищевые привычки (питание с преобладанием жирной пищи) достаточно долго сохраняются в послеоперационном периоде [22].

В свою очередь Н.Е. Wilson-Pérez et al. предположили, что поскольку бариатрическая операция приводит к уменьшению размеров порций из-за маленького размера оставшейся части желудка («пауча»), у пациентов развивается компенсаторная адаптация за счет увеличения потребления жиров для максимального повышения калорийности [23]. Весьма интересным в этом плане выглядит исследование N. Trostler et al., которое подтвердило повышение потребления жира и снижение потребления белка больными после операции [24]. M. Bavaresco et al. наблюдали пациентов, у которых после операции снизилось потребление всех трех макронутриентов (углеводов, липидов и белков), без особого предпочтения какого-либо из них [25]. При этом на сегодняшний день нет достаточно серьезного опровержения или объяснения механизмов развития представленных выше изменений.

Последние исследования, посвященные питанию больных с ожирением, диабетом и метаболическим синдромом, подтверждают, что после бариатрических операций у пациентов происходят изменения количественного и качественного состава микрофлоры кишечника, прослеживается их тесная взаимосвязь со снижением веса в послеоперационном периоде [26, 27]. Анализ литературы свидетельствует, что наиболее серьезные изменения микробного состава наблюдаются после операций гастрощунтирования (с наложением желудочного обходного анастомоза). Однако S. Strommen et al., проанализировав множество источников, считают, что в данной проблеме еще много противоречий. В своем обзоре они указывают, что в различных исследованиях все еще присутствуют «определенные несоответствия по количеству и качеству микробного состава кишечника» [27]. Последние научные публикации о влиянии рациона питания на здоровье человека

подчеркивают, что хорошо подобранная, персонализированная лечебная диета может сформировать микробиоту кишечника и тем самым устранить так называемый «дисбиоз», что в итоге улучшает усвояемость продуктов, снижает вероятность дисбаланса липидов, белков, электролитов, развития ожирения и ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе некоторых видов рака [28].

Функциональные продукты питания и нутрицевтики наиболее часто рассматриваются в контексте метаболического здоровья человека. По мнению J.E. Swanson, термин «биоактивные пищевые компоненты» относится к «биомолекулам», которые присутствуют в продуктах и могут модулировать один или несколько метаболических процессов, приводящих к улучшению основных показателей здоровья [29]. Биоактивные вещества в пище влияют на функции организма через стимуляцию естественных биологических процессов, что позволяет рекомендовать их включение в рацион больных с ожирением и метаболическим синдромом, в том числе после бариатрических операций. Положительные биохимические эффекты липидов связаны с их гидрофобностью, в результате чего они приобретают эффективные барьерные свойства по отношению к полярным молекулам. Эта уникальная селективность липидов помогает обеспечить высокую функциональность клеточных мембран [30].

В своей обзорной статье V. Chiurchiù et al. указывают, что отдельные липиды и связанные с ними группы соединений оказывают профилактическое действие, сдерживая развитие заболеваний благодаря «ключевой роли в регуляции иммунитета, воспаления и поддержании гомеостаза тканей», в связи с чем в течение последних двух десятилетий считаются биоактивными липидами [31]. Учитывая вышеизложенное, биоактивные липиды могут более широко использоваться в послеоперационной диете бариатрического больного в различных формах (в виде природной пищи и пищевых ингредиентов).

В природе одними из важных источников биоактивных липидов являются семена масличных культур, орехи, яйца и молочные продукты. Однако их выбор может быть ограничен врачебными рекомендациями (медицинскими противопоказаниями в связи с аллергическими реакциями, непереносимостью продуктов и т.д.). Поэтому необходимые липиды следует добавлять в еду в качестве функциональных ингредиентов, разрешенных к использованию в различных странах, в том числе в РФ (ГОСТ Р 54059-2010,

дата актуализации – 01.02.2020). Так, например, в соответствии с ГОСТом необходимые «ингредиенты пищевые функциональные», имеющие отношения к липидам, представлены в четырех классах (А, Б, В, Е) из шести, распределены в подгруппах под названиями: «Активация метаболизма и липидов», «Поддержание уровня глюкозы в крови», «Поддержание уровня инсулина в крови», «Толстый кишечник», «Обеспечение системного иммуномодулирующего действия» и т.д. [32].

При назначении послеоперационной диеты кроме указанных выше свойств биоактивных липидов следует учитывать то, что многие незаменимые жирные кислоты участвуют в различных процессах метаболизма и синтеза в организме (например, синтез простагландинов) [30]. Примером могут послужить данные метаанализа проспективных когортных исследований, свидетельствующих о снижении вероятности развития сердечных приступов и выраженности ожирения в результате включения в рацион ненасыщенных жирных кислот, таких как линолевая кислота, путем использования кукурузного масла [33]. А добавление в диету стеариновой и олеиновой кислот, как подтверждено рандомизированными перекрестными исследованиями научной группы из Научно-исследовательского центра питания человека Тафтского университета, оказывает положительный эффект на концентрацию в крови холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и других показателей у геронтологической группы женщин с ожирением и метаболическим синдромом [34]. Поэтому изучение всего спектра биоактивных липидов и их применения в клинике особенно актуально для пациентов с ожирением, перенесших бариатрическую операцию и имеющих значительные метаболические нарушения как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде. В то же время у хирургов нет единого мнения, насколько жестко следует ограничивать потребление жиров после бариатрических операций.

В некоторых рекомендациях жиры настоятельно ограничиваются [35, 36]. Например, N.W. Istfan et al., рассматривая проблему так называемого «метаболического перекорма», считают их потребление одним из факторов быстрого восстановления веса после операции. Есть работы, указывающие на противоречивость результатов широкого применения жирных кислот в хирургической практике (например, омега-3, при парентеральном введении) [37]. J. De Muro et al. отмечают необходимость включения

жиров в послеоперационное питание, потому что после бариатрической операции билиопанкреатического шунтирования (BPD-DS) затрудняется переваривание и усвоение жира, что в итоге вызывает дефицит жирорастворимых витаминов А, D, Е и К. Авторы предупреждают: «Если вы не можете усвоить жир, вы не сможете полностью усвоить или сохранить эти витамины» [38].

Группа разработчиков практических рекомендаций из США по питанию бариатрических больных считает, что послеоперационные метаболические нарушения могут смягчаться за счет ограничений в потреблении жиров, при этом обращая внимание на отсутствие надежных данных о клинической пользе такого лечения. Учитывая недостаточные знания о послеоперационных метаболических процессах, исследователи приходят к мысли, что «патофизиология влияния бариатрической хирургии на ожирение сложна, с благотворным ее влиянием на метаболизм липидов в послеоперационном периоде, а также с последующими эффектами липидов на статус микронутриентов и влиянием микронутриентов на статус этих липидов» [39].

Остается открытым вопрос о перспективах применения различных липидов с целью как профилактики послеоперационных метаболических нарушений (липидного дисбаланса, развития чрезмерного мальабсорбтивного эффекта, энергетических потерь организма оперированного больного), так и усиления положительных рестриктивных эффектов бариатрической операции (снижение содержания холестерина, регуляция уровня глюкозы, инсулина, липопротеинов, иммунитета и т.д.). В настоящем обзоре мы проанализировали последние мировые научные представления об основных биологически активных липидах и их потенциальной пользе для здоровья больных, оперированных по поводу ожирения.

Жирные кислоты с короткой длиной цепи.

Масляная кислота – важнейшая для метаболических функций человека жирная кислота. Продуцируется многими бактериями, в том числе входящими в состав нормальной микрофлоры кишечника человека [40], является одним из основных побочных продуктов ферментации клетчатки в толстой кишке. Масляная кислота стимулирует пролиферацию, усиливает апоптоз мутантных клеток толстой кишки, тем самым снижая риск онкологических процессов. Помимо этого, как показывают последние экспериментальные исследования, имеется доказанная связь между увеличением содержания масляной кислоты и повышением расхода энергии в тканях за счет термогенеза, что в свою очередь способствует

снижению веса тела, подавляет аппетит, уменьшает инсулинрезистентность [41, 42]. Короткоцепочечные жирные кислоты также известны модулирующим действием на иммунитет человека и участием в регуляции гомеостаза глюкозы в крови [43, 44]. Из результатов исследования P.G. Farup и J. Valeur следует, что повышение уровня масляной кислоты в каловых массах больных с морбидным ожирением после бариатрических операций коррелирует с усилением процессов «сахаролитической ферментации» и, соответственно, с метаболизмом глюкозы [44]. В свою очередь S. Traisaeng et al., анализируя результаты экспериментального наблюдения, делают вывод, что внутрибрюшинное введение масляной кислоты через воздействие на рецепторы Ffar2 приводит к значительному снижению уровня глюкозы в крови натощак и повышению концентрации инсулина [45].

Среднецепочечные жирные кислоты (СЦЖК) состоят из насыщенных жирных кислот, содержат 6–10 атомов углерода. Их природными источниками являются кокосовое масло и молочный жир [46]. СЦЖК, такие как каприловая кислота, метаболизируются иначе, чем жирные кислоты с длинной цепью [47]. В обмене участвует карнитинпальмитоилтрансфераза – фермент, контролирующий скорость процесса β -окисления и, следовательно, транспортировку жирных кислот. При потреблении данного биоактивного липида проблема увеличения веса не возникает, поскольку в жировых тканях не происходит отложения жира [48]. Рацион, богатый СЦЖК, также способствует снижению уровня ЛПНП и холестерина в крови [49]. Анализируя подобное влияние СЦЖК на метаболизм, А.В. Ариповский и В.Н. Титов полагают, что оно определено главным образом формированием из СЦЖК «коротких» триглицеридов, которые в потоке лимфы достигают адипоцитов сальника и забрюшинной клетчатки не в составе хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности, а в форме «коротких» частично гидролизованных триглицеридов. Подобные метаболические изменения у больного в результате только подкрепляют ожидаемый рестриктивный (ограничивающий) и мультиплетный (множественный) эффект, к которому стремятся хирурги в послеоперационном периоде, выполняя бариатрические операции [50]. СЦЖК можно рекомендовать при лечении ожирения, так как они повышают экспрессию и активность липопротеинлипазы. По данным Y. Liu et al., это приводит, как показано в эксперименте, к увеличению скорости липолиза и, таким образом, к снижению накопления жира [51].

Длинноцепочечные жирные кислоты содержат 14 или более атомов углерода, расположенных линейно, чаще всего они встречаются в составе триглицеридов.

Мононенасыщенные жирные кислоты (МНЖК). Полезные эффекты влияния олеиновой кислоты на обмен веществ человека всегда вызывали научный интерес [52, 53]. Диета, богатая олеиновой кислотой, у больных с ожирением, диабетом и другими заболеваниями приводит к снижению концентрации холестерина в плазме на 17 % по сравнению с потреблением насыщенных жирных кислот [54]. Замещение насыщенных жирных кислот мононенасыщенными приводит к уменьшению в плазме крови уровня аполипопротеина В (на 28 %) и ЛПНП. Кроме того, потребление олеиновой кислоты связано с профилактикой заболеваний головного мозга [55]. Предварительные данные исследований в этом направлении свидетельствуют и о положительном ее влиянии на функции и активность головного мозга. Достаточно подробно изучены процессы ингибирования стрессового движения ионов кальция, который участвует во многих физиологических и клеточных процессах [56]. Структурная конформация жирных кислот при этом является одним из факторов, влияющих на их ингибирующие свойства. В случае с олеиновой кислотой имеет место блокировка входа ионов кальция через связывание с белковыми молекулами на внешней стороне мембраны клетки.

Организм человека может самостоятельно синтезировать МНЖК из насыщенных жирных кислот и частично из углеводов. У больных после гастрошунтирующих операций нарушаются обычные физиологические пути и скорость продвижения пищевых масс по желудочно-кишечному тракту, изменяются процессы переваривания и всасывания пищи, а также синтез жирных кислот. В связи с этим включение добавочных количеств МНЖК как важного класса биоактивных липидов в послеоперационное питание больных может иметь явную лечебную пользу. При введении в рацион питания МНЖК снижается уровень глюкозы как у лиц с метаболическим синдромом, так и у пациентов с сахарным диабетом II типа [57]. J.A. Paniagua et al. наблюдали уменьшение постпрандиальной концентрации глюкозы и инсулина у пациентов с избыточной массой тела (индекс массы тела более 25 кг/м²), родители которых страдали ожирением и диабетом 2 типа; их рацион, в отличие от родительского, отличался высоким содержанием МНЖК [58]. Имеются доказательства, что потребление МНЖК может снижать окислительную модификацию ЛПНП, тем самым способствуя профилактике атеросклероза.

роза [59]. Подобный эффект наблюдается и при значительном увеличении в пищевых липидах содержания α -токоферола [60].

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) относятся к классу незаменимых жирных кислот, поэтому употребление этих биоактивных липидов для жизнедеятельности организма крайне необходимо. ПНЖК регулируют биофизические свойства мембран, повышая их текучесть (пластичность) и проницаемость [48, 61], тем самым способствуя усилению внутриклеточной и межклеточной коммуникации, поддержанию гомеостаза, увеличению активности и экспрессии гормоночувствительной липазы в белой жировой ткани [48, 51, 62–64]. За счет достаточного количества ПНЖК в диете и увеличения катаболизма насыщенных жиров можно достичь уменьшения содержания ЛПНП в системе кровообращения, что влечет за собой снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с метаболическими нарушениями [64, 65].

ПНЖК оказывают существенное влияние на снижение в крови уровня медиаторов липид-индуцированной инсулинрезистентности, таких как метаболиты триглицеридов, длинноцепочечный ацил-КоА, разветвленные сложные эфиры жирных кислот и гидрокси-жирных кислот [66]. Им отводится значительная роль в повышении чувствительности к инсулину и регуляции уровня лептина – гормона, вырабатываемого жировыми клетками и препятствующего ожирению [67]. Кроме того, ПНЖК, помимо уменьшения уровня провоспалительных соединений, таких как интерлейкин-6 и простагландины, обладают антигипертензивным действием [68]. Считается, что подобные эффекты обусловлены повышением выработки эндотелиоцитами оксида азота, который способен также ингибировать чрезмерную пролиферацию мышечных клеток и повреждение почек у диабетиков [63, 69].

Омега-3 и омега-6 жирные кислоты. В зависимости от структуры ПНЖК в основном делятся на две основные группы. Расположение последней двойной связи относительно концевого метильного конца жирной кислоты служит критерием различия между этими двумя группами, т.е. между жирными кислотами n-3 и n-6. α -Линолевая кислота – одноосновная карбоновая кислота с двумя изолированными двойными связями, простейшая омега-6-ненасыщенная жирная кислота; линоленовая кислота – простейшая омега-3-ненасыщенная жирная кислота. Доказано, что они обладают достаточно сильным протективным действием против развития диабета 2 типа и ожирения. Например, по результатам систематического обзора 23 мировых исследо-

ваний отмечена связь снижения заболеваемости сахарным диабетом 2 типа при повышенном потреблении растительных жиров, ПНЖК, особенно α -линоленовой кислоты [70].

Указанные ПНЖК также способны угнетать развитие заболеваний головного мозга (болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз и др.) за счет уменьшения активности пролилэндопептидазы; такое влияние ПНЖК на активность фермента доказано *in vitro* [64]. Однако наиболее интересным можно считать мнение, что решающим фактором, определяющим пользу для здоровья, является не столько само присутствие вышеуказанных жирных кислот в пищевом рационе, сколько их соотношение, а именно n-3/n-6. Экспериментальные работы на животных, а затем клинические наблюдения E. Juárez-Hernández et al. доказали, что наилучшим показателем, влияющим на снижение веса, уменьшение массы внутрибрюшного жира и размеров адипоцитов, является максимальная разница между большим количеством n-3 и меньшим количеством n-6 в потребляемых продуктах. При этом показатель n-3/n-6 должен превышать значение 1:6, которое отдельные авторы считают среднепопуляционным [71, 72]. Не исключено, что подобные эффекты при метаболическом синдроме связаны с превращением n-3 ПНЖК в противовоспалительные, а n-6 ПНЖК – в провоспалительные эйкозаноиды (окисленные производные ПНЖК, содержащие 20 углеродных атомов, отсюда их название «эйкоσι», что по-древнегречески означает «двадцать»).

Одна из последних научных работ, опубликованная в 2020 г. и указывающая на положительные свойства n-3 и n-6 ПНЖК, также учитывает присутствие их более высоких концентраций в эритроцитарных мембранах больных с низким риском развития метаболического синдрома, что, следовательно, способствует уменьшению риска ожирения и диабета [73]. В то же время авторы отмечают, что более низкий уровень ПНЖК (n-3 и n-6) в эритроцитах у женщин с ожирением коррелировал с увеличением чувствительности данных клеток к инсулину, часто наблюдаемой у диабетиков. При том что эритроциты не относятся к классическим чувствительным к инсулину клеткам, подобные результаты могут быть легко объяснимы, если учесть, что на их плазматической мембране присутствуют рецепторы к этому гормону [74].

Соотношение n-3/n-6, рассчитанное в форме индексов или так называемых относительных пропорций, имеет высокую значимость, особенно при сопоставлении с массой висцерального жира

или избыточным весом больного [75]. Обнаружена обратная связь между суммарным соотношением $n-3/n-6$ и общим ожирением, а также суммарным соотношением $n-3/n-6$ и окружностью талии. Кроме того, с абдоминальным ожирением коррелировали высокие индексы атерогенности и тромбогенности. Полученные результаты вполне согласуются с более ранним проспективным исследованием, которое показало, что низкое потребление ненасыщенных жирных кислот отмечается у лиц с ожирением и сахарным диабетом 2 типа [76]. Следовательно, у таких больных в пищевом рационе необходимо увеличивать содержание жирных кислот с более высоким соотношением $n-3/n-6$. И хотя механизмы участия ПНЖК в развитии ожирения окончательно не ясны, есть доказательства, что длинноцепочечные омега-кислоты обладают способностью подавлять аппетит и продлевать чувство насыщения [77]. Насколько это важно для лиц с метаболическим синдромом, следует из недавно опубликованных результатов мета-анализа, который показывает, что более высокое потребление омега-3 ПНЖК (но не омега-6 ПНЖК) тесно связано с меньшим риском метаболического синдрома, что подтверждает существующие знания о положительном метаболическом влиянии циркулирующих в крови пищевых омега-3 ПНЖК на здоровье больных [78]. Авторы заключают, что увеличение содержания омега-3 ПНЖК (и в пищевом рационе, и в крови) связано со снижением риска метаболического синдрома в целом на 26 % (при отношении шансов (OR) / относительном риске (RR) 0,74 и 95%-м доверительном интервале (95 % ДИ) 0,62–0,89). Эта обратная зависимость была наиболее очевидна в исследованиях с азиатскими популяциями, со снижением риска на 31 % (OR/RR 0,69; 95 % ДИ 0,54–0,87).

Таким образом, становится ясным, что, рекомендуя питание больным после бариатрических операций, необходимо опираться на научный анализ достаточного количества публикаций, описывающих положительное воздействие определенной категории липидов на метаболический статус организма [64]. Следует также руководствоваться выводами рандомизированных клинических исследований (РКИ), которые указывают на отсутствие какого-либо отрицательного эффекта у больных, потребляющих пищевые продукты с повышенным содержанием жиров [79]. Научный анализ авторитетного Кохрановского обзора под руководством С.Е. Naude (21 РКИ, 25059 участников, детей) показал, что результаты только половины когортных исследований, в

которых рассматривались проблемы ожирения, позволяют предположить, что с увеличением потребления жира оно может прогрессировать, при этом данные настолько существенно варьировали, что авторы не смогли сделать никаких утвердительных выводов о влиянии жировой диеты на прогрессирование ожирения [79]. Другая не менее авторитетная группа ученых под руководством Л. Ноорег (37 РКИ, 57079 участников) свидетельствует, что на сегодняшний день не совсем ясно, «какова идеальная доля получаемой энергии от потребляемых с пищей жиров и ее связь с массой тела». По мнению авторов, снижение доли жира, получаемого с пищей, может привести только к незначительному снижению индекса массы тела, процентного содержания жира в организме и уменьшению окружности талии [80]. На основании последующего анализа мировых исследований (15 РКИ, 56675 участников) группой Л. Ноорег сделано основное и важное заявление, что полезной стратегией в питании в настоящее время представляется «замена энергии из насыщенных жиров полиненасыщенными жирами» [81].

Заключение

Следует отметить, что влияние указанных выше биоактивных липидов на здоровье больных с ожирением, диабетом и метаболическим синдромом должно рассматриваться как один из основных аргументов при выборе диеты после бариатрических операций. Рекомендации строгого ограничения приема жирной пищи, к которому призывают многие специалисты, на сегодняшний день носят в большей степени констатирующий характер, без разграничения, какие липиды, в каком соотношении, в каких случаях и на каких сроках можно включать (или исключать) в послеоперационную диету. Анализ мировой литературы свидетельствует об отсутствии достаточной аргументации указанных ограничений в питании больных после бариатрических операций по причине малого количества исследований и ограниченности накопленных данных. Требуется еще длительная и скрупулезная работа по изучению патогенетических и патофизиологических механизмов воздействия оперативного вмешательства на процессы переваривания, а также всасывания различных липидов в послеоперационном периоде. Недостаточные знания о трансформации обменных процессов у пациентов побуждают активизировать исследования по определению роли биоактивных липидов в предотвращении возможных неконтролируемых мальабсорбтивных про-

цессов. Научный подбор и умение использовать необходимую для больного диету в зависимости от вида и метода хирургического вмешательства, на наш взгляд, представляют собой один из ключевых шагов для перехода к реальной профилактической и персонализированной медицине.

Список литературы / References

1. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of the joint WHO/FAO expert consultation. WHO Technical Report Series, No. 916 (TRS 916). Available at: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/trs916/summary/en/>
2. Di Ciaula A., Portincasa P. Diet and contaminants: driving the rise to obesity epidemics? *Curr. Med. Chem.* 2019; 26 (19): 3471–3482. doi: 10.2174/0929867324666170518095736
3. Tirosh A., Calay E.S., Tuncman G., Claiborn K.C., Inouye K.E., Eguchi K., Alcalá M., Rathaus M., Hollander K.S., Ron I., Livne R., Heianza Y., Qi L., Shai I., Garg R., Hotamisligi G.S. The short-chain fatty acid propionate increases glucagon and FABP4 production, impairing insulin action in mice and humans. *Sci. Trans. Med.* 2019; 11 (489): eaav0120. doi: 10.1126/scitranslmed.aav0120
4. Huang R., Ding X., Fu H., Cai Q. Potential mechanisms of sleeve gastrectomy for reducing weight and improving metabolism in patients with obesity. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2019; 15 (10): 1861–1871. doi: 10.1016/j.soard.2019.06.022
5. Яшков Ю.И., Седлецкий Ю.И., Василевский Д.И., Цветков Б.Ю., Кричмар А.М. Повторные вмешательства в бариатрической хирургии. *Педиатрия.* 2019; 10 (3): 81–91. doi: 10.17816/PED10381-91
6. Yashkov Yu.I., Sedletskiy Yu.I., Vasilevskiy D.I., Tsvetkov B.Yu., Krichmar A.M. Revision procedures in bariatric surgery. *Pediatriya = Pediatrics.* 2019; 10 (3): 81–91. [In Russian]. doi: 10.17816/PED10381-91
7. Fursov A.B., Fursov R.A. Correlation of anthropometric parameters in patients with metabolic syndrome before endoscopic gastro-bypass surgery. *Eur. J. Nat. Hist.* 2016; (1): 5–6.
8. Hamm J.D., Dotel J., Tamura S., Shechter A., Herzog M., Brunstrom J.M., Albu J., Pi-Sunyer X., Laferrère B., Kissileff H.R. Reliability and responsiveness of virtual portion size creation tasks: Influences of context, foods, and a bariatric surgical procedure. *Physiol. Behav.* 2020; (223): 113001. doi: 10.1016/j.physbeh.2020.113001
9. Drewnowski A., Fulgoni V.L. New Nutrient Rich Food nutrient density models that include nutrients and MyPlate food groups. *Front. Nutr.* 2020; (7): 107. doi: 10.3389/fnut.2020.00107
10. Al-Najim W., Docherty N.G., le Roux C.W. Food intake and eating behavior after bariatric surgery. *Physiol. Rev.* 2018; 98 (3): 1113–1141. doi: 10.1152/physrev.00021.2017
11. Paolino L., Pravettoni R., Epaud S., Ortala M., Lazzati A. Comparison of surgical activity and scientific publications in bariatric surgery: an epidemiological and bibliometric analysis. *Obes. Surg.* 2020; (30): 3822–3830. doi: 10.1007/s11695-020-04703-0
12. Ozsoy Z., Demir E. Which bariatric procedure is the most popular in the world? A bibliometric comparison. *Obes. Surg.* 2018; 28 (8), 2339–2352. doi: 10.1159/000114966
13. Furnes M.W., Stenström B., Tømmerås K., Skoglund T., Dickson S.L., Kulseng B., Zhao C.M., Chen D. Feeding behavior in rats subjected to gastrectomy or gastric bypass surgery. *Eur. Surg. Res.* 2008; 40 (3): 279–288. doi: 10.1159/000114966
14. Mushref M.A., Srinivasan S. Effect of high fat-diet and obesity on gastrointestinal motility. *Ann. Trans. Med.* 2013; 1 (2): 14. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2012.11.01
15. Jammah A.A. Endocrine and metabolic complications after bariatric surgery. *Saudi J. Gastroenterol.* 2015; 21 (5): 269–277. doi: 10.4103/1319-3767.164183
16. Weimann A., Oberänder N., Hösel J. Chirurgische und metabolische Komplikationen nach bariatrischen Operationen – Ernährungsempfehlungen. *Aktuelle Ernährungsmedizin.* 2018; 43 (01): 28–33. [In German]. doi: 10.1055/s-0044-101478
17. Martínez-Ortega A.J., Olveira G., Pereira-Cunill J.L., Arraiza-Irigoyen C., García-Almeida J.M., Irlés Rocamora J.A., Molina-Puerta M.J., Molina Soria J.B., Rabat-Restrepo J.M., Rebollo-Pérez M.I., Serrano-Aguayo M.P., Tenorio-Jiménez C., Vilches-López F.J., García-Luna P.P. Recommendations based on evidence by the Andalusian Group for Nutrition Reflection and Investigation (GARIN) for the pre- and postoperative management of patients undergoing obesity surgery. *Nutrients.* 2020; 12 (7): 2002. doi: 10.3390/nu12072002
18. O’Kane M., Parretti H.M., Pinkney J., Welbourn R., Hughes C.A., Mok J., Walker N., Thomas D., Devin J., Coulman K.D., Pinnock G., Batterham R.L., Mahawar K.K., Sharma M., Blakemore A.I., McMillan I., Barth J.H. British Obesity and Metabolic Surgery Society Guidelines on perioperative and postoperative biochemical monitoring and micronutrient replacement for patients undergoing bariatric surgery – 2020 update. *Obes. Rev.* 2020; 21 (11): e13087. doi: 10.1111/obr.13087
19. Dirksen C., Damgaard M., Bojsen-Møller K.N., Jørgensen N.B., Kielgast U., Jacobsen S.H., Naver L.S., Worm D., Holst J.J., Madsbad S., Hansen D.L., Mad-

- sen J.L. Fast pouch emptying, delayed small intestinal transit, and exaggerated gut hormone responses after Roux-en-Y gastric bypass. *Neurogastroenterol. Motil.* 2013; 25 (4): 346–e255. doi: 10.1111/nmo.12087
20. Романцова Т.И. Аналог глюкагоноподобного пептида-1 лираглутид (Саксенда®): механизм действия, эффективность в лечении ожирения. *Ожирение и метаболизм.* 2018; 15 (1): 3–11. doi: 10.14341/omet201813-11
- Romantsova T.I. Gglucagon-like peptide-1 analogue liraglutide (Saxenda®): mechanism of action, efficacy for the treatment of obesity. *Ozhirenje i metabolism = Obesity and Metabolism.* 2018; 15 (1): 3–11. [In Russian]. doi: 10.14341/omet201813-11
21. Osinski C., Gléau L.L., Poitou C., de Toro-Martin J., Genser L., Fradet M., Soula H.A., Leturque A., Blugeon C., Jourden L., Hubert E.L., Clément K., Seradadas P., Ribeiro A. Type 2 diabetes is associated with impaired jejunal enteroendocrine. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2021; 45 (1): 170–183. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-00694-1>
22. Seyfried F., Miras A.D., Bueter M., Prechtel C.G., Spector A.C., le Roux C.W. Effects of preoperative exposure to a high-fat versus a low-fat diet on ingestive behavior after gastric bypass surgery in rats. *Surg. Endosc.* 2013; 27 (11): 4192–4201. doi: 10.1007/s00464-013-3020-6
23. Wilson-Pérez H.E., Chambers A.P., Sandoval D.A., Stefater M.A., Woods S.C., Benoit S.C., Seeley R.J. The effect of vertical sleeve gastrectomy on food choice in rats. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2013; 37 (2): 288–295. doi: 10.1038/ijo.2012.18
24. Trostler N., Mann A., Zilberbush N., Avinovich E., Charuzi I. Weight loss and food intake 18 months following vertical banded gastroplasty or gastric bypass for severe obesity. *Obes. Surg.* 1995; 5 (1): 39–51. doi: 10.1381/096089295765558141
25. Bavaresco M., Paganini S., Lima T.P., Salgado W. Jr., Ceneviva R., Dos Santos J.E., Nonino-Borges C.B. Nutritional course of patients submitted to bariatric surgery. *Obes. Surg.* 2010; 20 (6): 716–721. doi: 10.1007/s11695-008-9721-6
26. Ulker İ., Hilal Y. The effects of bariatric surgery on gut microbiota in patients with obesity: a review of the literature. *Biosci. Microbiota Food Health.* 2019; 38 (1): 3–9. doi: 10.12938/bmfh.18-018
27. Crommen S., Mattes A., Simon M.-C. Microbial adaptation due to gastric bypass surgery: the nutritional impact. *Nutrients.* 2020; 12 (4): 1199. doi: 10.3390/nu12041199
28. Moles L., Otaegui D. The impact of diet on microbiota evolution and human health. Is diet an adequate tool for microbiota modulation? *Nutrients.* 2020; 12 (6): 1654. doi: 10.3390/nu12061654
29. Swanson J.E. Bioactive food components. In: *Encyclopedia of food and culture. Acceptance to Food Politics.* Ed. Solomon H. Katz. New York: Charles Scribner's Sons, 2003; 1: 201–205.
30. Garrett R.H., Grisham C.M. Lipids. In: *Biochemistry.* Sixth Edition. Orlando: Saunders College, Harcourt Brace, 2017. 245–271.
31. Chiurchiù V., Leuti A., Maccarrone M. Bioactive lipids and chronic inflammation: managing the fire within. *Front. Immunol.* 2018; (9): 1–11. doi: 10.3389/fimmu.2018.00038
32. ГОСТ Р 54059-2010. Национальный стандарт Российской Федерации. Продукты пищевые функциональные. Ингредиенты пищевые функциональные. Классификация и общие требования. М.: Стандартинформ, 2019. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200085998>
- GOST R 54059-2010. National standard of the Russian Federation. Functional food products. Functional food ingredients. Classification and general requirements. Moscow: Standartinform, 2019. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/1200085998>. [In Russian].
33. Farvid M.S., Ding M., Pan A., Sun Q., Chiuve S.E., Steffen L.M., Willett W.C., Hu F.B. Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation.* 2014; 130 (18): 1568–1578. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010236
34. Meng H., Matthan N.R., Wu D., Li L., Rodriguez-Morató J., Cohen R., Galluccio J.M., Dolnikowski G.G., Lichtenstein A.H. Comparison of diets enriched in stearic, oleic and palmitic acids on inflammation, immune response, cardiometabolic risk factors, and fecal bile acid concentrations in mildly hypercholesterolemic postmenopausal women-randomized crossover trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019; 110 (2): 305–315. doi: 10.1093/ajcn/nqz095
35. Nutrition guidelines for weight loss surgery (Johns Hopkins Bayview Medical Center). *Rev. Clin. Nutr.* 2020; (2): 16. Available at: https://www.hopkinsmedicine.org/bariatrics/_documents/nutrition-guidelines-for-weight-loss-surgery.pdf.
36. Istfan N.W., Lipartia M., Anderson W.A., Hess D.T., Apovian C.M. Approach to the patient: management of the post-bariatric surgery patient with weight regain. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021; 106 (1): 251–263. doi: 10.1210/clinem/dgaa702
37. Weimann A., Braga M., Carli F., Higashiguchi T., Hübner M., Klek S., Laviano A., Ljungqvist O., Lobo D.N., Martindale R., Waitzberg D.L., Bischoff S.C., Singer P. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin. Nutr.* 2017; 36 (3): 623–650. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.013
38. DeMuro J., Turley R.K., Karlin R. Problems with digesting fat after weight-loss surgery. Health Encyclopedia. URM. 2019. Available at: www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?contenttypeid=134&contentid=106
39. Mechanic J.I., Apovian C., Brethauer S., Garvey W.T., Joffe A.M., Kim J., Kushner R.F., Lindquist R., Pessah-Pollack R., Seger J., Urman R.D.,

- Adams S., Cleek J.B., Correa R., Figaro M.K., Flanders K., Grams J., Hurley D.L., Kothari S., Seger M.V., Still C.D. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures – 2019. *Endocr. Pract.* 2019; 25 (12): 1346–1359. doi: 10.4158/GL-2019-0406
40. Бельмер С.В., Ардатская М.Д., Акопян А.Н. Короткоцепочечные жирные кислоты в лечении функциональных заболеваний кишечника у детей. Теоретическое обоснование и практическое применение. М.: Прима Принт, 2015. 48 с.
- Belmer S.V., Ardatskaya M.D., Akopyan A.N. Short-chain fatty acids in the treatment of functional bowel diseases in children. Theoretical substantiation and practical application. Moscow: Prima Print, 2015. 48 p. [In Russian].
41. Wanjun F., Xue H., Chen X., Chen K., Ling W. Supplementation with Sodium butyrate modulates the composition of the gut microbiota and ameliorates high-fat diet-induced obesity in mice. *J. Nutr.* 2019; 149 (5): 747–754. doi: 10.1093/jn/nxy324
42. Zhang L.S., Davies S.S. Microbial metabolism of dietary components to bioactive metabolites: opportunities for new therapeutic interventions. *Genome Med.* 2016; 8 (1): 46. doi:10.1186/s13073-016-0296-x
43. Aoun A., Darwish F., Hamod N. The influence of the gut microbiome on obesity in adults and the role of probiotics, prebiotics, and synbiotics for weight loss. *Prev. Nutr. Food Sci.* 2020; 25 (2): 113–123. doi:10.3746/pnf.2020.25.2.113
44. Farup P.G., Valeur J. Changes in faecal short-chain fatty acids after weight-loss interventions in subjects with morbid obesity. *Nutrients.* 2020; 12 (3): 802. doi: 10.3390/nu12030802
45. Traisaeng S., Batsukh A., Chuang T.-H., Herr D.R., Huang Y.-F., Chimeddorj B., Huang C.-M. *Leuconostoc mesenteroides* fermentation produces butyric acid and mediates Ffar2 to regulate blood glucose and insulin in type 1 diabetic mice. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 7928. doi: 10.1038/s41598-020-64916-2
46. Marten B., Pfeuffer M., Schrezenmeir J. Medium-chain triglycerides. *Int. Dairy J.* 2006; 16 (11): 1374–1382. doi: 10.1016/j.idairyj.2006.06.015
47. Lemarié F., Beauchamp E., Drouin G., Legendrand P., Rioux V. Dietary caprylic acid and ghrelin O-acyltransferase activity to modulate octanoylated ghrelin functions: What is new in this nutritional field? *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2018; 135: 121–127. doi: 10.1016/j.plefa.2018.07.009
48. Aluko R.E. Bioactive Lipids. In: *Functional Foods and Nutraceuticals. Food Science Text Series.* New York: Springer, 2012. 23–36. doi: 10.1007/978-1-4614-3480-1
49. Ариповский А.В., Титов В.Н. Физиология среднецепочечных жирных кислот. Физиология, особенности метаболизма и применение в клинике. *Клин. лаб. диагност.* 2013; (6): 3–10.
- Aripovskiy A.V., Titov V.N. The medium chain fat acids. content in food physiology, characteristics of metabolism and application in clinical practice. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2013; (6): 3–10. [In Russian].
50. Фурсов Р.А. Лапароскопическое бариатрическое гастрощунтирование в хирургическом лечении метаболического синдрома. Автореф. дис. ... докт. мед. наук (PhD). Нур-Султан, 2019.
- Fursov R.A. Laparoscopic bariatric gastric bypass surgery in the surgical treatment of metabolic syndrome. Abstract of thesis... doct. med. (PhD). Nur-Sultan, 2019. [In Russian].
51. Liu Y., Xue C., Zhang Y., Xu Q., Yu X., Zhang X., Wang J., Zhang R., Gong X., Guo C. Triglyceride with medium-chain fatty acids increases the activity and expression of hormone-sensitive lipase in white adipose tissue of C57BL/6J mice. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2011; 75 (10): 1939–1944. doi: 10.1271/bbb.110321
52. Palomer X., Pizarro-Delgado J., Barroso E., Vázquez-Carrera M. Palmitic and oleic acid: the yin and yang of fatty acids in type 2 diabetes mellitus. *Trends Endocrinol. Metab.* 2018; 29 (3): 178–190. doi: 10.1016/j.tem.2017.11.009
53. González-Becerra K., Ramos-Lopez O., Barrón-Cabrera E., Riezu-Boj J.I., Milagro F.I., Martínez-López E., Martínez J.A. Fatty acids, epigenetic mechanisms and chronic diseases: a systematic review. *Lipids Health Dis.* 2019; 18 (1): 178. doi:10.1186/s12944-019-1120-6
54. Meng H., Matthan N.R., Wu D., Li L., Rodriguez-Morató J., Cohen R., Galluccio J.M., Dolnikowski G.G., Lichtenstein A.H. Comparison of diets enriched in stearic, oleic, and palmitic acids on inflammation, immune response, cardiometabolic risk factors, and fecal bile acid concentrations in mildly hypercholesterolemic postmenopausal women-randomized crossover trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019; 110 (2): 305–315. doi: 10.1093/ajcn/nqz095
55. Song J., Kim Y.-S., Lee D.H., Lee S.H., Park H.J., Lee D., Kim H. Neuroprotective effects of oleic acid in rodent models of cerebral ischaemia. *Sci. Rep.* 2019; (9): 10732. doi: 10.1038/s41598-019-47057-z
56. Elinder F., Liin S.I. Actions and mechanisms of polyunsaturated fatty acids on voltage-gated ion channels. *Front. Physiol.* 2017; (8): 43. doi: 10.3389/fphys.2017.00043
57. Julibert A., Bibiloni M.D.M., Mateos D., Angullo E., Tur J.A. Dietary fat intake and metabolic syndrome in older adults. *Nutrients.* 2019; 11 (8): 1901. doi: 10.3390/nu11081901
58. Paniagua J.A., de la Sacristana A.G., Sánchez E., Romero I., Vidal-Puig A., Berral F.J., Escribano A., Moyano M.J., Pérez-Martínez P., López-Miranda J., Pérez-Jiménez F. A MUFA-rich diet improves postprandial glucose, lipid and GLP-1 responses in insulin-resistant subjects. *J. Am. Coll.*

- Nutr.* 2007; 26 (5): 434–444. doi: 10.1080/07315724.2007.10719633
59. Joris P.J., Mensink R.P. Role of cis-monounsaturated fatty acids in the prevention of coronary heart disease. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2016; 18 (7): 38. doi: 10.1007/s11883-016-0597-y
60. Castro A.V.B., Kolka C.M., Kim S.P., Bergman R.N. Obesity, insulin resistance and comorbidities—Mechanisms of association. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2014; 58 (6): 600–609. doi:10.1590/0004-2730000003223
61. Ibareguren M., López D.J., Escribá P.V. The effect of natural and synthetic fatty acids on membrane structure, microdomain organization, cellular functions and human health. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1838 (6): 1518–1528. <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2013.12.021>
62. Bacle A., Kadri L., Khoury S., Ferru-Clément R., Faivre J.-F., Cognard C., Bescond J., Krzesiak A., Contzler H., Delpech N., Colas J., Vandebrouck C., Sébille S., Ferreira T. A comprehensive study of phospholipid fatty acid rearrangements in metabolic syndrome: correlations with organ dysfunction. *Dis. Model. Mech.* 2020; 13 (6): dmm043927. doi:10.1242/dmm.043927
63. Li Y., Gonzalez T., Fernandez C. Saturated fatty acids differentially affects adipocytes and muscle cells. *FASEB J.* 2015; 29 (S1): 750.7. doi: 10.1096/fasebj.29.1_supplement.750.7
64. Duhan N., Barak S., Mudgil D. Bioactive lipids: chemistry & health benefits. *Biointerface Res. Appl. Chem.* 2020; 10 (6): 6676–6687. doi: 10.33263/BRIAC106.66766687
65. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., de Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M., Tokgozoglu L., Wiklund O. 2019, Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. *Рос. кардиол. ж.* 2020; 25 (5): 3826. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3826
- Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., de Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M., Tokgozoglu L., Wiklund O. 2019, ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25 (5): 3826. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3826
66. Metcalfe L.K., Smith G.C., Turner N. Defining lipid mediators of insulin resistance: controversies and challenges. *J. Mol. Endocrinol.* 2018; JME-18-0023. doi: 10.1530/JME-18-0023
67. Dornbush S., Aeddula N.R. *Physiology, Leptin.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537038/>
68. Oppedisano F., Macri R., Gliozzi M., Muso-lino V., Carresi C., Maiuolo J., Bosco F., Nucera S., Zito M.C., Guarnieri L., Scarano F., Nicita C., Coppoletta A.R., Ruga S., Scicchitano M., Mollace R., Palma E., Mollace V. The anti-inflammatory and antioxidant properties of n-3 PUFAs: Their role in cardiovascular protection. *Biomedicines.* 2020; 8 (9): 306. doi: 10.3390/biomedicines8090306
69. Sokolovska J., Dekante A., Bauman L., Pahirko L., Valeinis J., Dislere K., Rovite V., Pirags V., Sjakste N. Nitric oxide metabolism is impaired by type 1 diabetes and diabetic nephropathy. *Biomed. Rep.* 2020; 12 (5): 251–258. doi: 10.3892/br.2020.1288
70. Neuenschwander M., Barbaresko J., Pischke C.R., Iser N., Beckhaus J., Schwingshackl L., Schlesinger S. Intake of dietary fats and fatty acids and the incidence of type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *PLoS Med.* 2020; 17 (12): e1003347. doi:10.1371/journal.pmed.1003347
71. Juárez-Hernández E., Chávez-Tapia N.C., Uribe M., Barbero-Becerra V.J. Role of bioactive fatty acids in nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr. J.* 2016; 15 (1): 72. doi: 10.1186/s12937-016-0191-8
72. Wijendran V., Hayes K.C. Dietary n-6 and n-3 fatty acid balance and cardiovascular health. *Annu. Rev. Nutr.* 2004; (24): 597–615. doi: 10.1146/annurev.nutr.24.012003.132106
73. Ding D., Li Y., Xiao M., Dong H., Lin J., Chen G., Chen Z., Tang Xi., Chen Y. Erythrocyte membrane polyunsaturated fatty acids are associated with incidence of metabolic syndrome in middle-aged and elderly people — an 8.8-year prospective study. *J. Nutr.* 2020; 150 (6): 1488–1498. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa039>
74. Елисеева О.С., Киреева Н.А., Першина А.С., Буторина О.Л., Бикбулатова С.М., Гарипова М.И. Исследование природы взаимодействий инсулина с поверхностью эритроцитов и состава гормонотранспортирующего комплекса плазмы крови человека. *Вестн. ОГУ.* 2009; (6): 476–478.
- Eliseeva O.S., Kireeva N.A., Pershina A.S., Butorina O.L., Bikbulatova S.M., Garipova M.I. Investigation of the nature of interactions of insulin with the surface of erythrocytes and the composition of the hormone-transporting complex of human blood plasma. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of the Orenburg State University.* 2009; (6): 476–478. [In Russian].
75. Suara S.B., Siassi F., Saaka M., Foroshani A.R., Asadi S., Sotoudeh G. Dietary fat quantity and quality in relation to general and abdominal obesity in women: a cross-sectional study from Ghana. *Lipids Health Dis.* 2020; 19 (1): 67. doi: 10.1186/s12944-020-01227-5

76. Diaf M., Khaled M.B., Sellam F. Correlation between dietary fat intake and atherogenic indices in normal, overweight and obese adults with or without type 2 diabetes. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 2015; 22 (4): 347–360. doi: 10.1515/rjdnmd-2015-0041
77. Parra D., Ramel A., Bandarra N., Kiely M., Martínez J.A., Thorsdottir I. A diet rich in long chain omega-3 fatty acids modulates satiety in overweight and obese volunteers during weight loss. *Appetite*. 2008; 51 (3): 676–680. doi: 10.1016/j.appet.2008.06.003
78. Jang H., Park K. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr.* 2020; 39 (3): 765–773. doi: 10.1016/j.clnu.2019.03.032
79. Naude C.E., Visser M.E., Nguyen K.A., Durao S., Schoonees A. Effects of total fat intake on bodyweight in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 2 (2): CD012960. doi: 10.1002/14651858.CD012960
80. Hooper L., Abdelhamid A.S., Jimoh O.F., Bunn D., Skeaff C.M. Effects of total fat intake on body fatness in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; 6 (6): CD013636. doi: 10.1002/14651858.CD013636
81. Hooper L., Martin N., Jimoh O.F., Kirk C., Foster E., Abdelhamid A.S. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 8: CD011737. doi: 10.1002/14651858.CD011737.pub3

Сведения об авторах:

Александр Борисович Фурсов, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-6992-8646, e-mail: abfcom@yandex.ru

Орал Базарбаевич Оспанов, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-1840-114X, e-mail: fabcom2@yandex.ru

Роман Александрович Фурсов, д.м.н., ORCID: 0000-0003-1617-5991, e-mail: fursrom@mail.ru

Information about the authors:

Alexandr B. Fursov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-6992-8646, e-mail: abfcom@yandex.ru

Oral B. Ospanov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-1840-114X, e-mail: fabcom2@yandex.ru

Roman A. Fursov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1617-5991, e-mail: fursrom@mail.ru

Поступила в редакцию 23.10.2020

После доработки 24.02.2021

Принята к публикации 14.03.2021

Received 23.10.2020

Revision received 24.02.2021

Accepted 14.03.2021

Повышение экспрессии генов аутофагии и Nrf2-зависимого сигнального пути новыми монофенольными антиоксидантами зависит от их структуры

С.Е. Храпов¹, П.М. Кожин¹, М.В. Храпова¹, А.Е. Серых¹, Л.П. Ромах¹, В.С. Павлов¹, А.В. Чечушков¹, С.В. Хольшин², Н.К. Зенков¹, Е.Б. Меньщикова¹

¹ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

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

Резюме

В качестве потенциальных средств, применяемых для профилактики, лечения и поддерживающей терапии рака, а также преодоления химиорезистентности, в определенных условиях могут служить как активаторы, так и ингибиторы Nrf2-зависимого сигналинга и аутофагии. Нами разрабатывается панель структурно-родственных синтетических монофенольных соединений, помимо непосредственного антиоксидантного действия обладающих способностью воздействовать на внутриклеточные сигнальные пути и процессы, в том числе вышеуказанные. Целью настоящей работы послужило изучение зависимости между их структурой и способностью влиять на экспрессию генов аутофагии и Nrf2-опосредованных процессов. **Материал и методы.** Синтезированы пять оригинальных гидрофильных фенольных соединений структурно взаимосвязанного ряда, препаратом сравнения послужил прототипический индуктор системы Keap1/Nrf2/ARE, монозамещенный фенол *трет*-бутилгидрохинон (tBHQ). В работе использовали культуры мышинных клеток карциномы легких Льюис (LLC) и аденокарциномы молочной железы человека MCF-7, с исследуемыми соединениями в концентрации 20 мкМ клетки инкубировали в течение 24 часов. Изменение экспрессии мРНК генов *Nrf2*, *Nqo1*, *LC3b* и *Sqstm1*, кодирующих соответственно Nrf2, NAD(P)H:хинооксидоредуктазу-1, LC3B, p62/секвестосому-1, определяли методом TaqMan ПЦР в режиме реального времени. **Результаты и их обсуждение.** Структурно-родственные синтетические монофенолы эффективно индуцировали систему Keap1/Nrf2/ARE в клетках LLC и MCF-7, увеличивая экспрессию Nrf2-подконтрольного гена *Nqo1*, и неоднозначно воздействовали на транскрипцию генов белков, опосредующих аутофагию: содержание мРНК белка LC3B не изменялось, в то время как экспрессия мРНК белка p62, влияющего на работу обеих систем (процессов), увеличивалась лишь под действием *орто*-монозамещенного фенола с атомом «активной» серы в *пара*-пропильном заместителе TC-13 и его структурного аналога TC-12 с укороченным на одно метиленовое звено *пара*-заместителем. Можно предположить, что обнаруженный эффект либо свидетельствует о способности TC-13 и TC-12 как индуцировать систему Keap1/Nrf2/ARE, так и стимулировать аутофагию, либо отражает опосредованную соединениями взаимно усиливающую перекрестную активацию данных процессов.

Ключевые слова: антиоксиданты, сигнальная система Keap1/Nrf2/ARE, аутофагия, *Nrf2*, *Nqo1*, *LC3b*, *Sqstm1*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Исследование выполнено по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № АААА-А20-120013090021-1 с использованием оборудования ЦКП «Современные оптические системы».

Автор для переписки: Меньщикова Е.Б., e-mail: lemen@centercem.ru

Для цитирования: Храпов С.Е., Кожин П.М., Храпова М.В., Серых А.Е., Ромах Л.П., Павлов В.С., Чечушков А.В., Хольшин С.В., Зенков Н.К. Меньщикова Е.Б. Повышение экспрессии генов аутофагии и Nrf2-зависимого сигнального пути новыми монофенольными антиоксидантами зависит от их структуры. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (3): 25–31. doi: 10.18699/SSMJ20210303

Increased expression of autophagy and Nrf2-dependent signaling pathway genes by new monophenolic antioxidants depends on their structure

S.E. Khrapov¹, P.M. Kozhin¹, M.V. Khrapova¹, A.E. Serykh¹, L.P. Romakh¹, V.S. Pavlov¹, A.V. Chechushkov¹, S.V. Kholshin², [N.K. Zenkov¹], E.B. Menshchikova¹

¹ *Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine*

630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

² *Novosibirsk State Pedagogical University*

630126, Novosibirsk, Vilyuiskaya str., 28

Abstract

Under certain conditions, both activators and inhibitors of Nrf2-dependent signaling and autophagy can serve as potential agents for the prevention, treatment, and maintenance therapy of cancer, as well as overcoming chemoresistance. We are developing a panel of structurally related synthetic monophenolic compounds, in addition to a direct antioxidant effect, having the ability to affect intracellular signaling pathways and processes, including the above mentioned. Aim of the study was to investigate the relationship between its structure and the ability to influence the expression of autophagy and Nrf2 pathway genes. **Material and methods.** Five original hydrophilic phenolic structurally related compounds were synthesized; the prototypical inductor of the Keap1/Nrf2/ARE system, monosubstituted phenol tert-butylhydroquinone (tBHQ), served as a reference substance. We used cultures of murine Lewis lung carcinoma (LLC) and human breast adenocarcinoma MCF-7 cells, with the test compounds at a concentration of 20 μM cells were incubated for 24 hours. Changes in mRNA expression of *Nrf2*, *Nqo1*, *LC3b*, and *Sqstm1* genes encoding Nrf2, NAD(P)H:quinone oxidoreductase-1, LC3B, p62/sequestosome-1, respectively, were determined by TaqMan real-time PCR. **Results and discussion.** Structurally related synthetic monophenols effectively induced the Keap1/Nrf2/ARE system in LLC and MCF-7 cells, increasing the expression of the Nrf2-driven *Nqo1* gene, and ambiguously affected the transcription of genes of proteins mediating autophagy: the content of mRNA of the LC3B protein did not change, while the expression of mRNA of the p62 protein, which affects the operation of both systems (processes), is increased only by the action of *ortho*-monosubstituted phenol with an «active» sulfur atom in the *para*-propyl substituent TS-13 and its structural analogue TS-12 with a *para*-substituent shortened by one methylene. It can be assumed that the observed effect either indicates the ability of TS-13 and TS-12 both to induce the Keap1/Nrf2/ARE system and to stimulate autophagy, or reflects a compound-mediated mutually reinforcing cross-activation of these processes.

Key words: antioxidants, Keap1/Nrf2/ARE signaling system, NAD(P)H:quinone oxidoreductase-1, *Nrf2*, *Nqo1*, *LC3b*, *Sqstm1*.

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

Acknowledgments. The study was carried out under the state assignment within the framework of the budget theme No. AAAA-A20-120013090021-1 using the equipment from CCU «Modern optical systems».

Correspondence author: Menshchikova E.B., e-mail: lemen@centercem.ru

Citation: Khrapov S.E., Kozhin P.M., Khrapova M.V., Serykh A.E., Romakh L.P., Pavlov V.S., Chechushkov A.V., Kholshin S.V., [Zenkov N.K.], Menshchikova E.B. Increased expression of autophagy and Nrf2-dependent signaling pathway genes by new monophenolic antioxidants depends on their structure. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (3): 25–31 [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210303

Введение

Подавляющее большинство патологических процессов, в том числе опухолевый рост, сопряжено с изменениями эндогенного редокс-баланса. При этом зачастую невозможно достоверно установить причинно-следственную связь и последовательность событий, лежащих в основе этиопатогенеза заболевания: привел ли к этому некий сбой в сложной системе взаимоотношений

между прооксидантами и антиоксидантами, или нарушены тонкие механизмы физиологической регуляторной функции активированных кислородных метаболитов (в том числе в силу вмешательства в контроль за их генерацией), или, как в случае со злокачественными новообразованиями, переродившиеся клетки берут на вооружение собственные способы защиты хозяина и противостоят попыткам их элиминировать.

Редокс-чувствительная сигнальная система, представленная транскрипционным фактором Nrf2, его ингибитором Keap1 и олигонуклеотидной последовательностью ARE, не только непосредственно регулирует внутриклеточный гомеостаз (функционально активная ARE содержится в промоторах более 600 генов, в том числе кодирующих антиоксидантные и детоксицирующие ферменты), но и контролирует работу широкого спектра регуляторных путей и систем, а также метаболических процессов с участием фосфатаз и киназ [1–3]. При этом можно утверждать, что Nrf2 проявляет активность как онкогена, так и опухолевого супрессора, в зависимости от контекста. С одной стороны, система Keap1/Nrf2/ARE традиционно считается супрессором опухолевого роста в силу своей цитопротекторной функции, способствующей снижению частоты канцерогенных мутаций, и, таким образом, интенсивно изучается в контексте химиопрофилактики рака; кроме того, активация Nrf2-зависимого пути в иммунных клетках хозяина эффективно подавляет рост злокачественных клеток [4, 5]. С другой стороны, показана aberrантная активация Nrf2 в так называемых Nrf2-зависимых злокачественных новообразованиях, связанная с соматическими мутациями в генах Keap1 или Nrf2, эффектом онкометаболитов, пропуском экзонов, метилированием промоторов либо с индукцией других механизмов, которые нарушают связывание транскрипционного фактора с его ингибитором, благодаря чему клетки таких опухолей способны выживать в условиях агрессии со стороны опухоленосителя.

Двойственную роль в канцерогенезе играет и аутофагия [6, 7]. Ее угнетение на начальной стадии канцерогенеза значительно повышает опухолевую трансформацию: дефекты в генах различных компонентов аутофагии выявляются в 50 % опухолей человека [8]; снижение содержания рецепторов аутофагии стимулирует спонтанное образование опухолей в разных органах [9, 10]. Однако в последующем аутофагия помогает опухолевым клеткам выживать в условиях гипоксии, метаболических и терапевтических стрессовых воздействий, при этом ингибирование аутофагии усиливает апоптоз [11]. Взаимосвязь аутофагии с системой Keap1/Nrf2/ARE также важна для антиоксидантной защиты опухолевых клеток [9].

Таким образом, очевидно, что в качестве потенциальных средств, применяемых для профилактики, лечения и поддерживающей терапии рака, а также преодоления химиорезистентности, в определенных условиях могут служить как активаторы, так и ингибиторы Nrf2-зависимого сигналинга и аутофагии, их позитивный или неблагоприятный

эффект нуждается в строгом контроле. Нами разрабатывается панель структурно-родственных синтетических монофенольных соединений, помимо непосредственного антиоксидантного действия обладающих способностью воздействовать на внутриклеточные сигнальные пути и процессы, в том числе вышеуказанные [2, 12, 13]. Целью настоящей работы послужило изучение зависимости между их структурой и способностью влиять на экспрессию генов аутофагии и Nrf2-опосредованных процессов.

Материал и методы

Синтезированы пять оригинальных гидрофильных фенольных соединений структурно взаимосвязанного ряда: 3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)этилтиосульфат натрия (ТС-12), 3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфат натрия (ТС-13), 3-(3',5'-ди-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфат натрия (ТС-17), 3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилселеносульфат натрия (СеС-13) и 3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилсульфонат натрия (С-13). Соединения получали из 2,6-ди-*трет*-бутилфенола по последовательности превращений, описанной ранее [12, 14], их строение подтверждали данными элементного анализа, ЯМР-, ИК- и УФ-спектроскопии. Препаратом сравнения послужил прототипический индуктор системы Keap1/Nrf2/ARE, монозамещенный фенол *трет*-бутилгидрохинон (tBHQ). В работе использовали клетки эпидермоидной карциномы легких мыши (карцинома легких Льюис, LLC) и клетки аденокарциномы молочной железы человека MCF-7, которые культивировали в среде RPMI-1640 (для клеток MCF-7 – среда DMEM), содержащей 10 % FBS, 1 % пенициллина, 1 % стрептомицина, 1 % глутамина, в CO₂-инкубаторе при 37 °C и 8 % CO₂, пересевали каждые 3–4 дня в зависимости от плотности клеточного слоя. С исследуемыми соединениями в концентрации 20 мкМ клетки инкубировали в течение 24 часов.

РНК выделяли с использованием TRIzol Reagent (Thermo Fisher Scientific, США) согласно инструкции. Для получения кДНК проводили обратную транскрипцию с использованием набора реагентов iScript cDNA Synthesis Kit (Bio-Rad Laboratories, США) согласно инструкции. Методом TaqMan ПЦР [15] в режиме реального времени на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad Laboratories) изучали изменение экспрессии мРНК генов *Nrf2*, *Nqo1*, *LC3b* и *Sqstm1* (таблица), кодирующих соответственно Nrf2, NAD(P)H:хиноноксидоредуктазу-1, LC3B, p62/секвестосому-1. Реакцию амплификации проводили в следующих условиях: реакционная смесь ПЦР объ-

Таблица. Подобранные пары прямых (F) и обратных праймеров (R), TaqMan-зондов (Pr)

Table. List of forward (F), reverse (R) primer sequences and TaqMan probes (Pr)

Ген	GenBank ассоциированный номер	Последовательность праймера
<i>Gapdh</i>	NM_001289726.1 NM_008084.3	F: 5'-AACTTTGGCATTGTGGAAGGGCTC-3' R: 5'-ACCAGTGGATGCAGGGATGATGTT-3' Pr: Hex-5'-ATGACCACAGTCCATGCCATCACTGCCA-3'-Q
<i>Nqo1</i>	NM_008706.5	F: 5'-CGAATCTGACCTCTATGCTATG-3' R: 5'-TAGAGATGACTCGGAAGGATAC-3' Pr: Fam-5'-TGAGCTGAAGGACTCGAAGAACT-3'-Q
<i>Nrf2</i>	NM_010902.4	F: 5'-TGATGGACTTGGAGTTGC-3' R: 5'-TCAAACACTTCTCGACTTACT-3' Pr: Fam-5'-TACAGTCCCAGCAGGACATGGATT-3'-Q
<i>LC3b</i>	NM_026160.4	F: 5'-GAAGTGACGAGAGTGAGAGAGA-3' R: 5'-CAACCAATTGGCTTTGTTGGAG-3' Pr: Fam-5'-CGCAGGAGACATTCGGGACAGCAA-3'-Q
<i>Sqstm1</i>	NM_011018.3 NM_001290769.1	F: 5'-AGCTGTTTCGTCCGTACCTAGAC-3' R: 5'-TCCTCCTTGCCCAGAAGATAGG-3' Pr: Fam-5'-TCACCGTGAACGACGCCATAACCGC-3'-Q

емом 20 мкл содержала буфер для ПЦР, 2,5 мМ MgCl₂, 0,2 мМ dNTP's, 1,25 е. а. Taq-полимеразы. Амплификацию выполняли согласно следующей программе: 3 мин при 95 °С начальной денатурации, далее 40 циклов: 10 с при 95 °С для денатурации, 20 с при 60 °С для гибридизации праймеров, съем флуоресцентного сигнала, 20 с при 72 °С для элонгации. Уровень экспрессии мРНК генов рассчитывали согласно методу 2^{-ΔΔCT} и нормировали относительно референсного гена *Gapdh*. Подобранные пары праймеров и TaqMan-зондов приведены в таблице.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (*M*), ошибку среднего арифметического значения (*m*), и представляли в виде *M ± m*. Отличие от контрольной группы (без добавления тестируемого соединения) оценивали с помощью дисперсионного анализа с использованием критерия Даннета, достоверными считали результаты при *p*<0,05. Связь между различными признаками в исследуемой выборке определяли с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Пирсона (*r*).

Результаты и их обсуждение

Все соединения, за исключением препарата сравнения tBHQ, эффективно (в 1,6–2,1 раза) увеличивали экспрессию мРНК NQO1 (Nrf2-подконтрольный фермент) в клетках LLC (рис. 1, а). Интересно, что, напротив, экспрессия мРНК самого транскрипционного фактора Nrf2

значимо снижалась (под действием TC-13, CC-13, C-13 и TC-17) или не изменялась (TC-12), в то время как tBHQ увеличивал ее в 2,3 раза (рис. 1, б). Необходимо отметить, что активность системы Keap1/Nrf2/ARE регулируется главным образом на посттранскрипционном уровне, один из ключевых моментов ее индукции – внутриклеточное перераспределение Nrf2 (транспорт в ядро) с последующей активацией подконтрольных генов [1, 3]; вполне вероятно, что наблюдаемое нами снижение экспрессии мРНК Nrf2 отражает феномен обратной петли.

Инкубирование клеток LLC с тестируемыми соединениями не влияло на экспрессию в них мРНК LC3B (структурный белок аутофагосомной мембраны) (рис. 1, в), содержание мРНК p62 статистически значимо увеличивали TC-13 и TC-12 (рис. 1, г). Многофункциональный каркасный белок p62, известный также как секвестосома-1 (SQSTM1), содержит в своей структуре участки для связывания со многими белками: убиквитином, Keap1, LC3 и др. Сегодня показано участие p62 в качестве рецептора при многих формах селективной аутофагии: агрефагии, митофагии, пексофагии, ксенофагии. Его взаимодействие с Keap1 носит конкурентный характер, нарушает взаимосвязь с Nrf2 и тем самым активирует транскрипционный фактор, а образование комплекса «p62–Keap1» приводит к деградации последнего посредством аутофагии [7, 16]. Можно предположить, что обнаруженный эффект либо свидетельствует о способности

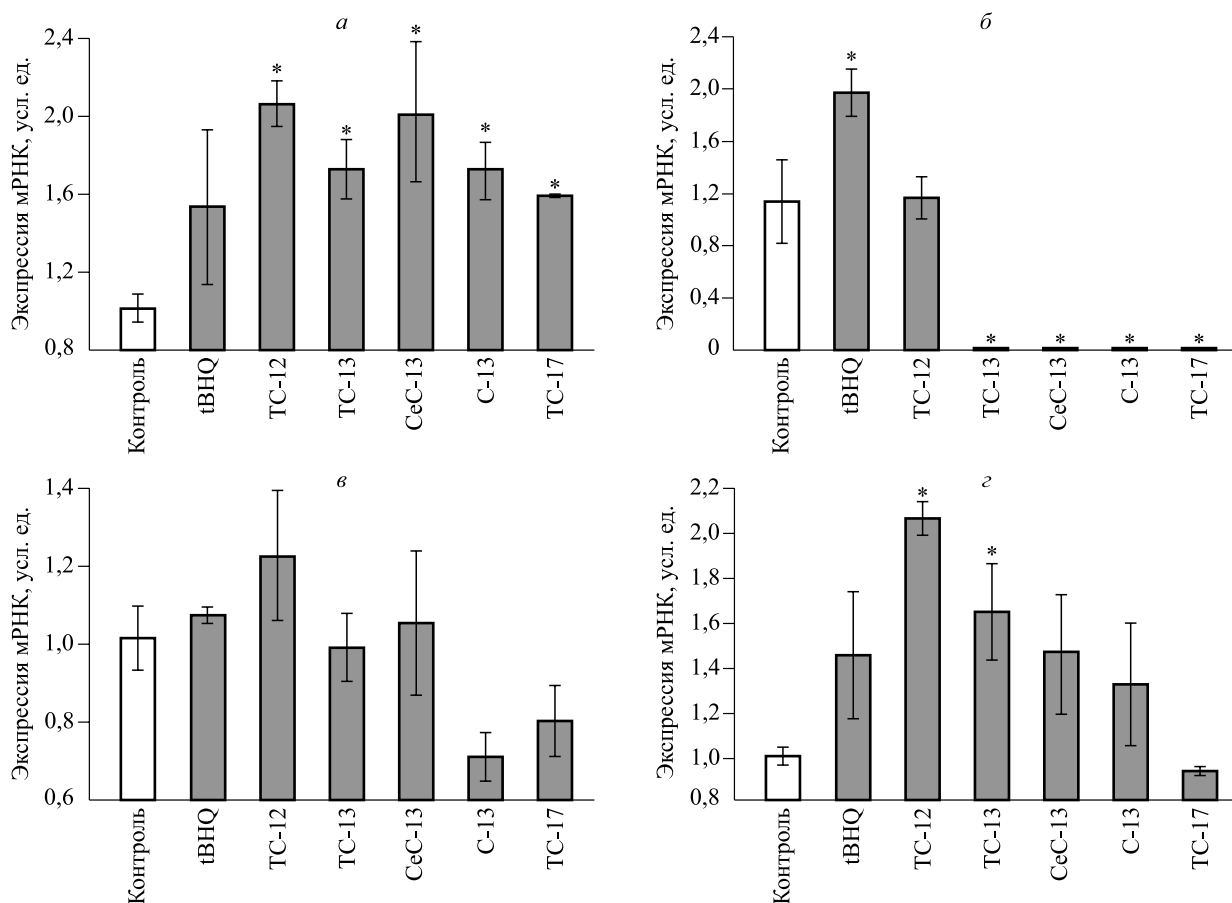


Рис. 1. Влияние тестируемых соединений на изменение экспрессии мРНК генов *Nqo1* (а), *Nrf2* (б), *LC3b* (в) и *Sqstm1* (г) в клетках LLC. Здесь и на рис. 2 * – отличие от величины соответствующего контроля статистически значимо при $p < 0,05$

Fig. 1. Effect of tested compounds on *Nqo1* (а), *Nrf2* (б), *LC3b* (в), and *Sqstm1* (г) gene mRNA expression in LLC cells (24 h incubation). Here and in Fig. 2 * - the difference from the value of the corresponding control is statistically significant at $p < 0.05$

ТС-13 и ТС-12 как индуцировать систему Keap1/Nrf2/ARE, так и стимулировать аутофагию, либо отражает опосредованное соединениями взаимно усиливающую перекрестную активацию данных процессов. Так, корреляционный анализ показал наличие значимой связи между экспрессией мРНК генов *Nqo1* и *Sqstm1* ($r = 0,7725$, $p = 0,00001$).

При инкубировании в аналогичных условиях с клетками MCF-7 соединения ТС-12, ТС-13 и С-13 значимо увеличивали экспрессию в них мРНК NQO1 (рис. 2, а); можно заключить, что для индукции Nrf2-подконтрольных генов в клетках этой линии важно наличие несимметричного экранирования гидроксильной группы, в то время как строение пара-заместителя не столь существенно сказывается на эффекте. При этом отсутствие стимулирующего эффекта у вещества СеС-13 можно объяснить его высокой

токсичностью. Более того, по способности индуцировать экспрессию гена *Nqo1* соединения располагаются в ряд (средние значения: С-13 > ТС-12 ≈ ТС-13 > ТС-17 > СеС-13), в точности повторяющий ряд ингибирования ими пролиферации клеток MCF-7 (IC_{50}), но в обратном порядке (СеС-13 > ТС-17 > ТС-12 > ТС-13 ≫ С-13) [12].

Напротив, экспрессию мРНК гена самого транскрипционного фактора повышал только СеС-13 (рис. 2, б). Вероятно, селеносодержащий аналог оказывает настолько сильное возмущающее воздействие на внутриклеточный гомеостаз (возможно, в том числе индуцируя окислительный стресс), что система детоксикации Keap1/Nrf2/ARE вначале мобилизуется [13], а впоследствии разбалансируется: экспрессия Nrf2 повышается, но мРНК зависимых от него генов либо не синтезируется в достаточном количестве, либо нестабильна.

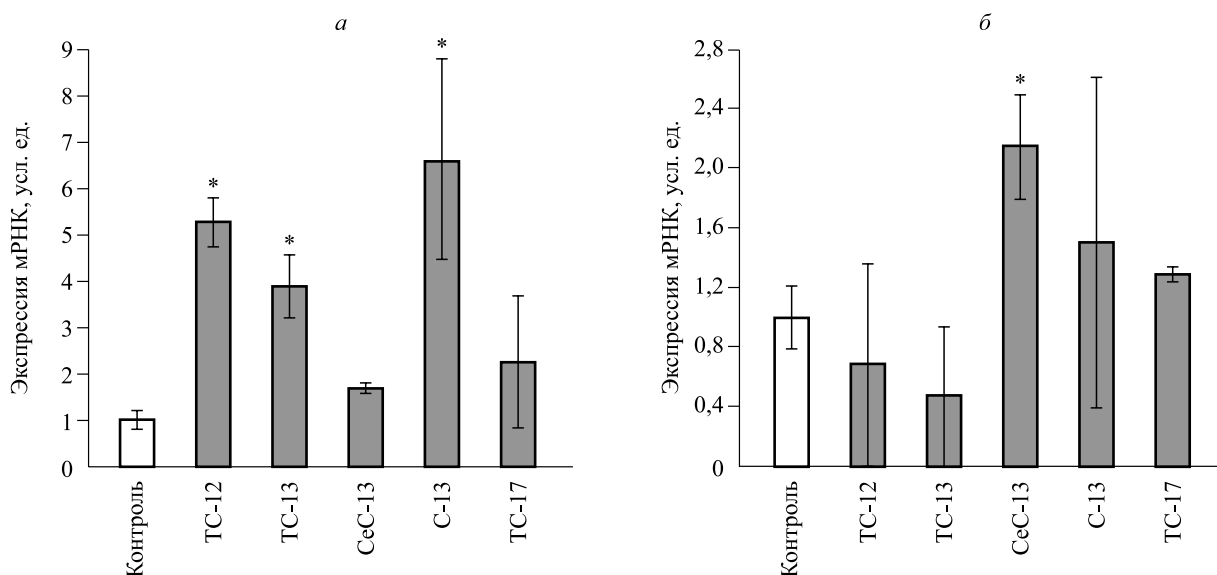


Рис. 2. Влияние тестируемых соединений на изменение экспрессии мРНК генов *Nqo1* (а) и *Nrf2* (б) в клетках MCF-7

Fig. 2. Effect of tested compounds on *Nqo1* (a) and *Nrf2* (б) gene mRNA expression in MCF-7 cells

Заключение

Структурно-родственные синтетические монофенолы эффективно индуцируют систему Keap1/Nrf2/ARE в клетках LLC и MCF-7, увеличивая экспрессию Nrf2-подконтрольного гена *Nqo1*, и неоднозначно влияют на транскрипцию генов белков, опосредующих аутофагию: содержание мРНК белка LC3В не изменяется, в то время как экспрессия мРНК белка p62, влияющего на работу обеих систем (процессов), увеличивается лишь по действием орто-монозамещенного фенола с атомом «активной» серы в пара-пропильном заместителе ТС-13 и его структурного аналога ТС-12 с укороченным на одно метиленовое звено пара-заместителем.

Список литературы / References

1. Зенков Н.К., Кожин П.М., Чечушков А.В., Мартинович Г.Г., Кандалинцева Н.В., Меньщикова Е.Б. Лабиринты регуляции Nrf2. *Биохимия*. 2017; 82 (5): 757–767.

Zenkov N.K., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Martinovich G.G., Kandalintseva N.V., Mentshikova E.B. Mazes of Nrf2 regulation. *Biochimica = Biochemistry (Biochemistry (Mosc.))*. 2017; 82 (5): 556–564. doi 10.1134/S0006297917050030

2. Зенков Н.К., Кожин П.М., Вчерашняя А.В., Мартинович Г.Г., Кандалинцева Н.В., Меньщикова Е.Б. Особенности редокс-регуляции в опухолевых клетках. *Сиб. науч. мед. ж.* 2019; 39 (2): 11–26. doi: 10.15372/SSMJ20190202

Zenkov N.K., Kozhin P.M., Vcherashnyaya A.V., Martinovich G.G., Kandalintseva N.V., Mentshikova E.B. Features of redox regulation in tumor cells. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (2): 11–26. [In Russian]. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190202>

3. Kang J.S., Nam L.B., Yoo O.K., Keum Y.S. Molecular mechanisms and systemic targeting of NRF2 dysregulation in cancer. *Biochem. Pharmacol.* 2020; 177: 114002. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114002

4. Taguchi K., Yamamoto M. The KEAP1-NRF2 system as a molecular target of cancer treatment. *Cancers*. 2020; 13 (1): 46. doi: 10.3390/cancers13010046

5. Hayashi M., Kuga A., Suzuki M., Panda H., Kitamura H., Motohashi H., Yamamoto M. Microenvironmental activation of Nrf2 restricts the progression of Nrf2-activated malignant tumors. *Cancer Res.* 2020; 80 (16): 3331–3344. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2888

6. Verma A.K., Bharti P.S., Rafat S., Bhatt D., Goyal Y., Pandey K.K., Ranjan S., Almatroodi S.A., Alsahli M.A., Rahmani A.H., Almatroudi A., Dev K. Autophagy paradox of cancer: Role, regulation, and duality. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021; 2021: 8832541. doi: 10.1155/2021/8832541

7. Emanuele S., Lauricella M., D’Anneo A., Carlisi D., de Blasio A., di Liberto D., Giuliano M. p62: friend or foe? Evidences for oncoJanus and neuroJanus roles. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (14): 5029. doi: 10.3390/ijms21145029

8. Marinković M., Šprung M., Buljubašić M., Novak I. Autophagy modulation in cancer: Current knowledge on action and therapy. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018; 2018: 1–18. doi: 10.1155/2018/8023821

9. Ichimura Y., Komatsu M. Activation of p62/SQSTM1–Keap1–Nuclear Factor Erythroid 2-Related

Factor 2 pathway in cancer. *Front. Oncol.* 2018; 8: 210. doi: 10.3389/fonc.2018.00210

10. Takamura A., Komatsu M., Hara T., Sakamoto A., Kishi C., Waguri S., Eishi Y., Hino O., Tanaka K., Mizushima N. Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors. *Genes Dev.* 2011; 25 (8): 795–800. doi: 10.1101/gad.2016211

11. Desantis V., Saltarella I., Lamanuzzi A., Marigio M.A., Racanelli V., Vacca A., Frassanito M.A. Autophagy: A new mechanism of pro-survival and drug resistance in multiple myeloma. *Transl. Oncol.* 2018; 11 (6): 1350–1357. doi: 10.1016/j.tranon.2018.08.014

12. Гайнутдинов П.И., Кожин П.М., Чечушков А.В., Мартинович Г.Г., Хольшин С.В., Кандалинцева Н.В., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Обратная зависимость между антиоксидантной активностью синтетических монофенолов структурно взаимосвязанного ряда и их токсичностью в отношении опухолевых клеток. *Сиб. науч. мед. ж.* 2018; 38 (1): 22–31. doi: 10.15372/SSMJ20180104

Gaynutdinov P.I., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Martynovich G.G., Kholshin S.V., Kandalintseva N.V., Zenkov N.K., Menshchikova E.B. Inverse relationship between the antioxidant activity of structurally related synthetic monophenols and their toxicity in tumor cells. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2018; 38 (1): 22–31. [In Russian]. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20180104>

13. Menshchikova E.B., Chechushkov A.V., Kozhin P.M., Kholshin S.V., Kandalintseva N.V., Mar-

tinovich G.G., Zenkov N.K. Activation of autophagy and Nrf2 signaling in human breast adenocarcinoma MCF-7 cells by novel monophenolic antioxidants. *Cell Tissue Biol.* 2019; 13 (2): 85–92. doi: 10.1134/S1990519X1902007X

14. Олейник А.С., Куприна Т.С., Певнева Н.Ю., Марков А.Ф., Кандалинцева Н.В., Просенко А.Е., Григорьев И.А. Синтез и антиоксидантные свойства S-[3-(гидроксиарил)пропил]тиосульфатов и [3-(гидроксиарил)пропан]-1-сульфонатов натрия. *Изв. АН. Сер. хим.* 2007; (6): 1094–1101.

Oleinik A.S., Kuprina T.S., Pevneva N.Yu., Markov A.F., Kandalintseva N.V., Prosenko A.E., Grigoriev I.A. Synthesis and antioxidant properties of sodium S-[3-(hydroxyaryl) propyl] thiosulfates and [3-(hydroxyaryl) propane]-1-sulfonates. *Izvestiya Akademii nauk. Seriya khimicheskaya = Bulletin of the Russian Academy of Sciences, Division of Chemical Science.* 2007; (6): 1094–1101. [In Russian].

15. Heid C.A., Stevens J., Livak K.J., Williams P.M. Real time quantitative PCR. *Genome Res.* 1996; 6 (10): 986–994. doi: 10.1101/gr.6.10.986

16. Gureev A.P., Sadovnikova I.S., Starkov N.N., Starkov A.A., Popov V.N. p62-Nrf2-p62 mitophagy regulatory loop as a target for preventive therapy of neurodegenerative diseases. *Brain Sci.* 2020; 10 (11): 847. doi: 10.3390/brainsci10110847

Сведения об авторах:

Семён Евгеньевич Храпов, e-mail: semen.hrapov@gmail.com

Пётр Михайлович Кожин, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9989-9778, e-mail: kozhinpm@gmail.com

Марина Валерьевна Храпова, к.б.н., ORCID: 0000-0003-3397-8067, e-mail: khrapova@centercem.ru

Анастасия Евгеньевна Серых, e-mail: rasiel1996@yandex.ru

Лидия Петровна Ромах, e-mail: lpromakh@centercem.ru

Владислав Сергеевич Павлов, e-mail: vspavlov@centercem.ru

Антон Владимирович Чечушков, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0238-4533, e-mail: achechushkov@gmail.com

Сергей Викторович Хольшин, e-mail: s.kholshin@gmail.com

Николай Константинович Зенков, д.б.н., ORCID: 0000-0003-1476-4098, e-mail: zenkovnk@mail.ru

Елена Брониславовна Меньщикова, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2367-0114, e-mail: lemen@centercem.ru

Information about the authors:

Semen E. Khrapov, e-mail: semen.hrapov@gmail.com

Peter M. Kozhin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9989-9778, e-mail: kozhinpm@gmail.com

Marina V. Khrapova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-3397-8067, e-mail: khrapova@centercem.ru

Anastasia E. Serykh, e-mail: rasiel1996@yandex.ru

Lidia P. Romakh, e-mail: lpromakh@centercem.ru

Vladislav S. Pavlov, e-mail: vspavlov@centercem.ru

Anton V. Chechushkov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0238-4533, e-mail: achechushkov@gmail.com

Sergey V. Kholshin, e-mail: s.kholshin@gmail.com

Nikolay K. Zenkov, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0003-1476-4098, e-mail: zenkovnk@mail.ru

Elena B. Menshchikova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2367-0114, e-mail: lemen@centercem.ru

Поступила в редакцию 07.09.2020

После доработки 15.03.2021

Принята к публикации 24.03.2021

Received 07.09.2020

Revision received 15.03.2021

Accepted 24.03.2021

Влияние новых производных 3-гидроксипиридина на развитие отека мозга при бактериальном гнойном менингите в экспериментальных условиях

А.А. Агаркова, М.В. Покровский, П.Д. Колесниченко, А.В. Нестеров

Белгородский государственный национальный исследовательский университет
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

Резюме

Бактериальный гнойный менингит (БГМ) является одним из наиболее тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний нервной системы, который характеризуется высокой летальностью и частым развитием остаточного неврологического дефицита. Отек и набухание головного мозга – наиболее частая причина смерти больных нейротрофическими инфекциями. Наиболее часто отек мозга развивается при пневмококковом менингите, который отличается самой высокой летальностью среди всех бактериальных менингитов. Целью нашей работы явилось изучение влияния новых производных 3-гидроксипиридина, 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтановой кислоты (ЭМГДФК) и бис(2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина) 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтановой кислоты (Б-ЭМГДФК), на степень отека мозга при моделировании БГМ в условиях эксперимента. **Материал и методы.** БГМ моделировали путем введения в субарахноидальное пространство головного мозга крыс суспензии, содержащей *Streptococcus pneumoniae* в концентрации 5×10^9 КОЕ/мл. Степень выраженности отека мозга оценивали путем определения содержания общей воды, свободной и связанной ее фракций в мозговой ткани, а также коэффициента гидратации (чем он меньше, тем более выражен отек головного мозга). Содержание фракций воды в мозговой ткани определяли термогравиметрическим методом. **Результаты и их обсуждение.** Через 24 часа после индукции менингита увеличивается содержание свободной воды и уменьшается количество связанной, что свидетельствует о развитии отека головного мозга. Коэффициент гидратации в группах, получавших ЭМГДФК в дозах 50 и 25 мг/кг, соответственно на 11,5 и 15,3 % больше, чем в контрольной ($p < 0,05$). У животных, получавших Б-ЭМГДФК в дозах 50, 25 и 12,5 мг/кг, коэффициент гидратации больше относительно контрольной группы на 23, 26,9 и 19,2 % соответственно ($p < 0,05$). **Заключение.** Наименее выражен отек мозга при применении Б-ЭМГДФК во всех трех исследуемых дозировках (50, 25 и 12,5 мг/кг). Введение ЭМГДФК в дозах 50 и 25 мг/кг также способствовало уменьшению степени отека мозга при моделировании БГМ в экспериментальных условиях.

Ключевые слова: бактериальный гнойный менингит, пневмококковый менингит, отек головного мозга, крысы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Агаркова А.А., e-mail: lina.agarkowa@yandex.ru

Для цитирования: Агаркова А.А., Покровский М.В., Колесниченко П.Д., Нестеров А.В. Влияние новых производных 3-гидроксипиридина на развитие отека мозга при бактериальном гнойном менингите в экспериментальных условиях. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (3): 32–37. doi: 10.18699/SSMJ20210304

The effect of new derivatives of 3-hydroxypyridine on the development of brain edema in bacterial purulent meningitis in experimental conditions

A.A. Agarkova, M.V. Pokrovsky, P.D. Kolesnichenko, A.V. Nesterov

Belgorod State National Research University
308015, Belgorod, Pobedy str., 85

Abstract

Bacterial purulent meningitis (BPM) is one of the most severe infectious and inflammatory diseases of the nervous system, which is characterized by high mortality and frequent development of residual neurological deficits. Edema and swelling of the brain is the most common cause of death in patients with neuroinfections. Most often, brain edema develops in pneumococcal meningitis (PM), which has the highest mortality rate among all bacterial meningitis. The aim of our work was to study the effect of new derivatives of 3-hydroxypyridine, 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridinium 2.6-dichlorophenyl (amino)phenylethanoic acid (EMHDA) and bis(2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridinium) 2.6-dichlorophenyl (amino)phenylethanoic acid (B-EMHDA), on the degree of brain edema in the simulation of BPM in experimental conditions. **Material and methods.** BPM was modeled by injecting a suspension containing *Streptococcus pneumoniae* at a concentration of 5×10^9 CFU/ml into the subarachnoid space of the brain. The degree of severity of cerebral edema in rats was assessed by determining the content of total water, free and bound fractions in the brain tissue, as well as the hydration coefficient. The lower the hydration coefficient, the more pronounced the cerebral edema. Determination of the content of water fractions in brain tissue and blood was carried out by the thermogravimetric method. **Results and discussion.** 24 hours after the induction of meningitis, the free water content increases and the amount of bound water decreases. That testifies to the development of cerebral edema. Hydration coefficient in the group treated with EMHDA at a dose of 50 mg/kg, increased by 11.5 % relative to the control group; in the group receiving EMHDA at a dose of 25 mg/kg, increased by 15.3 % compared to the control group ($p < 0.05$). Hydration coefficient in the group treated with B-EMHDA at a dose of 50 mg/kg, increased by 23 % relative to the control group; in the group receiving B-EMHDA at a dose of 25 mg/kg, increased by 26.9 % compared to the control group; and the group receiving B-EMHDA at a dose of 12.5 mg/kg was 19.2 % higher relative to the control group ($p < 0.05$). **Conclusion.** Brain edema is least pronounced when using B-EMHDA at all three studied dosages – 50, 25 and 12.5 mg/kg. Injection of EMHDA at doses of 50 mg/kg and 25 mg/kg also helped to reduce the degree of brain edema when modeling BPM in experimental conditions.

Key words: bacterial purulent meningitis, pneumococcal meningitis, cerebral edema, rats.

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

Correspondence author: Agarkova A.A., e-mail: lina.agarkowa@yandex.ru

Citation: Agarkova A.A., Pokrovsky M.V., Kolesnichenko P.D., Nesterov A.V. The effect of new derivatives of 3-hydroxypyridine on the development of brain edema in bacterial purulent meningitis in experimental conditions. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (3): 32–37. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210304

Введение

Бактериальный гнойный менингит (БГМ) является одним из наиболее тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний нервной системы, который характеризуется высокой летальностью и частым развитием остаточного неврологического дефицита. По данным статистики в настоящее время БГМ встречается в 2–10 случаях на 100 000 населения. Смертность от БГМ в развитых странах составляет 15–25 %, в развивающихся – 54–70 %. У 40 % выживших возникают серьезные резидуальные неврологические и психорганические последствия, вплоть до инвалидизации [1–5].

Отек и набухание головного мозга – наиболее частая причина смерти больных нейроинфекциями [6–9]. Морфологически отек мозга представляет собой скопление жидкости во внеклеточном пространстве, причиной которого служит повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, развивающегося в результате действия различных факторов: непосредственное повреждение эндотелиальных клеток патогенными

микроорганизмами и их токсинами, действие медиаторов воспаления и цитокинов. В результате происходят дислокация полушарий мозжечка и смещение их в большое затылочное отверстие, что приводит к сдавлению ствола мозга с расположенными в нем дыхательным и сосудодвигательным центрами. Возникающая ишемия сопровождается распадом миелина и гибелью нейронов ствола мозга. Непосредственной причиной смерти является, как правило, остановка дыхания [6, 10].

Наиболее часто отек мозга развивается при пневмококковом менингите, который отличается самой высокой летальностью среди всех бактериальных менингитов. При этом связь летального исхода с антибиотикорезистентностью пневмококка имеется не более чем у 10 % умерших. Такую высокую летальность связывают с биологическими свойствами возбудителя и особенностями патологического процесса, вызываемого пневмококком [6, 7, 11, 12]. Пневмококк имеет капсулу, обеспечивающую защиту от фагоцитоза. Это позволяет бактериям быстро распространяться из субарахноидального пространства не-

посредственно на вещество мозга. В отличие от бактериальных менингитов другой этиологии, при пневмококковом менингите фибринозно-гнойный экссудат формируется на поверхности мозга, а не в его оболочках, что способствует быстрому формированию энцефалических очагов, в толще которых возбудитель не доступен для antimicrobных препаратов. Поэтому при пневмококковом менингите рано развиваются отек и набухание головного мозга, приводящие к летальному исходу.

В клинической медицине и фармакологии широко используются различные производные 3-гидроксипиридина, которые характеризуются широким спектром фармакологических эффектов (антигипоксический, нейропротекторный, антистрессовый, ноотропный, вегетотропный, противоишемический, анксиолитический и другие). Механизм действия производных 3-гидроксипиридина направлен на блокирование процессов перекисного окисления липидов и активацию ферментов антиоксидантной защиты, участвующих в образовании и ингибировании активных форм кислорода и перекисей липидов [13, 14]. Поскольку при развитии менингита и менингоэнцефалита основным морфологическим субстратом является отек и набухание головного мозга, мы решили исследовать влияние новых синтезированных производных 3-гидроксипиридина на степень его выраженности у крыс в условиях эксперимента. Данные соединения были синтезированы группой ученых во Всероссийском научном центре по безопасности БАВ.

Цель исследования – изучить влияние новых производных 3-гидроксипиридина, 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтановой кислоты (ЭМГДФК) и бис(2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния) 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтановой кислоты (Б-ЭМГДФК), на развитие отека мозга при БГМ в условиях эксперимента.

Материал и методы

Исследование выполнено на 80 половозрелых крысах-самках линии *Wistar* массой 230–260 г. Животные были разделены на 8 групп: 1) интактную ($n=10$); 2) контрольную группу с моделированным пневмококковым менингитом, получавшую только цефтриаксон ($n=10$); 3) группу с моделированным пневмококковым менингитом, получавшую цефтриаксон и ЭМГДФК в дозе 50 мг/кг ($n=10$); 4) группу с моделированным пневмококковым менингитом, получавшую цефтриаксон и ЭМГДФК в дозе 25 мг/кг ($n=10$); 5) группу с моделированным пневмококковым ме-

нингитом, получавшую цефтриаксон и ЭМГДФК в дозе 12,5 мг/кг ($n=10$); 6) группу с моделированным пневмококковым менингитом, получавшую цефтриаксон и Б-ЭМГДФК в дозе 50 мг/кг ($n=10$); 7) группу с моделированным пневмококковым менингитом, получавшую цефтриаксон и Б-ЭМГДФК в дозе 25 мг/кг ($n=10$); 8) группу с моделированным пневмококковым менингитом, получавшую цефтриаксон и Б-ЭМГДФК в дозе 12,5 мг/кг ($n=10$). Содержание животных осуществлялось в стандартных условиях вивария НИУ Белгородский государственный национальный исследовательский университет. Все животные имели свободный доступ к еде и воде. При постановке эксперимента соблюдались требования Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных». Пункцию субарахноидального пространства проводили под наркозом препаратами «Хлоралгидрат» 160 мг/кг и «Золетил» 60 мг/кг внутривенно.

В качестве возбудителя использовали 3 серотип *Streptococcus pneumoniae*. Микроорганизм культивировали в 10 мл бульона Тодда–Хьюита в течение 12 часов с последующим разбавлением свежим бульоном и выращивали до логарифмической фазы. Готовую культуру центрифугировали (10 мин, 5000 об/мин), затем суспендировали в стерильном физиологическом растворе до достижения концентрации 5×10^9 КОЕ/мл [15].

Пневмококковый менингит моделировали следующим образом. Сначала, используя депиляционный крем, удаляли волосяной покров в области предполагаемой пункции, затем проводили антисептическую обработку. Животное располагали в положении лежа и наклоняли голову вниз приблизительно под углом 45° , так чтобы визуализировалась ромбовидная ямка между затылочным бугром и атлантом. Пункцию субарахноидального пространства производили с помощью иглы 23G, держа крысу одной рукой за тазовый пояс. Для индукции менингита вводили 10 мкл суспензии, содержащей 3 серотип *S. pneumoniae* в концентрации 5×10^9 КОЕ/мл. Затем животных возвращали в свои клетки. Через 18 часов развитие менингита было подтверждено количественной культурой 5 мкл спинномозговой жидкости, которую получали путем пункции субарахноидального пространства. Лечение начинали через 18 часов, крысы внутримышечно получали цефтриаксон (Vogimed, Россия) в 0,9 % растворе NaCl (100 мг/кг массы тела) [15, 16]. ЭМГДФК и Б-ЭМГДФК в 0,9 % растворе NaCl вводили внутримышечно однократно через 7 часов после индукции менингита в указанных выше дозировках.

Для оценки процессов гидратации животных выводили из эксперимента через 24 часа после индукции менингита. Следуя этическим нормам, проводили эвтаназию в CO₂-камере. Степень выраженности отека мозга крыс оценивали путем определения термогравиметрическим методом содержания общей воды, свободной и связанной ее фракций в мозговой ткани, а также коэффициента гидратации (отношение массы связанной и свободной воды; чем он меньше, тем более выражен отек головного мозга) [17].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (*M*), ошибку среднего арифметического значения (*m*), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Оценка степени гидратации головного мозга крыс после индукции менингита показала, что в контрольной группе содержание общей и свободной воды больше по сравнению с интактными животными соответственно на 2,67 и 6,52 %, а содержание связанной воды и коэффициент гидратации – меньше (соответственно на 3,91 и 27,7 %, $p < 0,05$) (таблица), что свидетельствует о развитии отека головного мозга.

В группе, получавшей наряду с цефтриаксом ЭМГДФК в дозе 50 мг/кг, содержание общей и свободной воды меньше относительно

контрольной группы соответственно на 2,27 и 3,22 %, а содержание связанной воды и коэффициент гидратации – больше (соответственно на 0,95 и 11,50 %, $p < 0,05$) (см. таблицу). Показатели содержания воды в головном мозге животных, получавших ЭМГДФК в дозе 25 мг/кг, по сравнению с контрольной группой были следующими: содержание общей воды меньше на 1,75 %, содержание свободной воды меньше на 3,08 %, содержание связанной воды больше на 1,33 %, коэффициент гидратации больше на 15,30 % ($p < 0,05$). В группе, получавшей ЭМГДФК в дозе 12,5 мг/кг, содержание общей воды на 0,24 % больше относительно контрольной группы, содержание свободной воды меньше на 0,50 %, а содержание связанной воды и коэффициент гидратации больше на 0,74 и 7,60 % соответственно ($p > 0,05$).

Таким образом, процессы гидратации головного мозга через 24 часа после индукции менингита были статистически значимо менее выражены в группах, получавших исследуемое вещество в дозе 50 и 25 мг/кг, а применение ЭМГДФК в дозе 12,5 мг/кг эффекта не оказывало.

В группе, получавшей Б-ЭМГДФК в дозе 50 мг/кг, содержание общей и свободной воды меньше в сравнении с контрольной группой соответственно на 2,24 и 4,56 %, а содержание связанной воды и коэффициент гидратации больше соответственно на 2,32 и 23,00 % ($p < 0,05$) (см. таблицу). В головном мозге животных, получавших Б-ЭМГДФК в дозе 25 мг/кг, изменения име-

Таблица. Влияние ЭМГДФК и Б-ЭМГДФК на содержание фракций воды в ткани головного мозга крыс при моделировании пневмококкового менингита

Table. Effect of EMHDA and B-EMHDA on the processes of hydration of the rat brain in the simulation of pneumococcal meningitis

Группа	Содержание общей воды, %	Содержание свободной воды, %	Содержание связанной воды, %	Коэффициент гидратации
Интактные	75,87 ± 0,22	55,38 ± 0,19	20,49 ± 0,17	0,36 ± 0,03
Контроль (цефтриаксон)	78,48 ± 0,17*	61,9 ± 0,15*	16,58 ± 0,14*	0,26 ± 0,04*
Цефтриаксон + ЭМГДФК				
50 мг/кг	76,21 ± 0,09 [#]	58,68 ± 0,12 [#]	17,53 ± 0,11 [#]	0,29 ± 0,003 [#]
25 мг/кг	76,73 ± 0,14 [#]	58,82 ± 0,19 [#]	17,91 ± 0,18 [#]	0,30 ± 0,004 [#]
12,5 мг/кг	78,72 ± 0,18	61,4 ± 0,12	17,32 ± 0,09	0,28 ± 0,005
Цефтриаксон + Б-ЭМГДФК				
50 мг/кг	76,24 ± 0,11 [#]	57,34 ± 0,08 [#]	18,9 ± 0,16 [#]	0,32 ± 0,002 [#]
25 мг/кг	77,18 ± 0,14 [#]	57,85 ± 0,21 [#]	19,33 ± 0,17 [#]	0,33 ± 0,003 [#]
12,5 мг/кг	77,34 ± 0,16 [#]	58,7 ± 0,15 [#]	18,64 ± 0,09 [#]	0,31 ± 0,006 [#]

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – интактных крыс, # – крыс группы контроля.

ли такую же направленность и составили 1,30, 4,05, 2,75 и 26,9 % соответственно ($p < 0,05$). Показатели гидратации головного мозга животных, получавших Б-ЭМГДФК в дозе 12,5 мг/кг, по сравнению с контрольной группой были следующими: содержание общей воды меньше на 1,15 %, содержание свободной воды меньше на 3,20 %, содержание связанной воды больше на 2,06 %, коэффициент гидратации больше на 19,20 % ($p < 0,05$). Таким образом, Б-ЭМГДФК в указанных дозировках оказывал положительное влияние на процессы гидратации головного мозга у крыс при моделировании пневмококкового менингита. Во всех группах, получавших исследуемое соединение, статистически достоверно уменьшалось содержание общей и свободной воды и увеличивалось содержание связанной воды в сравнении с группой контроля, что говорит об уменьшении степени отека мозга у животных, получавших Б-ЭМГДФК, и, следовательно, о его церебропротективном действии.

Заключение

Новые производные 3-гидроксипирида положительно влияют на процессы гидратации головного мозга крыс при моделировании БГМ. Наименее выражен отек мозга при применении Б-ЭМГДФК во всех трех исследуемых дозировках – 50, 25 и 12,5 мг/кг. Применение ЭМГДФК в дозах 50 и 25 мг/кг также способствовало уменьшению степени отека мозга.

Список литературы / References

1. Busl K.M., Bleck T.P. Bacterial infections of the central nervous system. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2013; 15 (6): 612–630. doi: 10.1007/s11908-013-0384-7
2. Van de Beek D., Brouwer M.C., Thwaites G.E., Tunkel A.R. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet.* 2012; 380: 1693–1702. doi:10.1016/S0140-6736(12)61186-6
3. Wall E.C., Cartwright K., Scarborough M., Ajdukiewicz K.M., Goodson P., Mwambene J., Zijlstra E.E., Gordon S.B., French N., Faragher B., Heyderman R.S., Lalloo D.G. High mortality amongst adolescents and adults with bacterial meningitis in sub-Saharan Africa: An analysis of 715 cases from Malawi. *PLoS One.* 2013; 8 (7): e69783. doi: 10.1371/journal.pone.0069783
4. Erdem H., Elaldi N., Oztoprak N., Sengoz G., Ak O., Kaya S., Inan A., Nayman-Alpat S., Ulu-Kilic A., Pekok A.U., Gunduz A., Gozel M.G., Pehlivanoglu F., Yasar K., Yilmaz H., Hatipoglu M., Cicek-Senturk G., Akcam F.Z., Inkaya A.C., Kazak E., Sagmak-Tartar A., Tekin R., Ozturk-Engin D., Ersoy Y., Sipahi O.R., Guven T., Tuncer-Ertem G., Ala-

bay S., Akbulut A., Balkan I.I. ... Vahaboglu H. Mortality indicators in pneumococcal meningitis: therapeutic implications. *Int. J. Infect. Dis.* 2014; 19: 13–19. doi: 10.1016/j.ijid.2013.09.012

5. Miranda J., Tunkel A.R. Strategies and new developments in the management of bacterial meningitis. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2009; 23: 925–943. doi: 10.1016/j.idc.2009.06.014

6. Венгеров Ю.Я., Ченцов В.Б., Нагибина М.В., Смирнова Т.Ю., Молотилова Т.Н., Крючкова Г.В., Чернышов Д.В., Михалинова Е.А., Мясников В.А. Современные принципы диагностики и лечения больных бактериальными гнойными менингитами. *Consilium Medicum.* 2010; 12 (4): 54–67.

Vengerov Yu.Ya., Chentsov V.B., Nagibina M.V., Smirnova T.Yu., Molotilova T.N., Kryuchkova G.V., Chernyshov D.V., Mikhalinova E.A., Myasnikov V.A. Modern principles of diagnosis and treatment of patients with bacterial purulent meningitis. *Consilium Medicum.* 2010; 12 (4): 54–67. [In Russian].

7. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные менингиты у детей. М.: Медицина, 2003. 320 с.

Sorokina M.N., Ivanova V.V., Skripchenko N.V. Bacterial meningitis in children. Moscow: Meditsina, 2003. 320 p. [In Russian].

8. Brouwer M.C., van de Beek D. Bacterial meningitis. *Ned. Tijdschr. Tandheelkd.* 2012; 119 (5): 238–242. doi: 10.5177/ntvt.2012.05.11231

9. Венгеров Ю.Я., Нагибина М.В., Волкова О.Е., Беликова Е.В., Байкова Л.Б., Чернышев Д.В., Смирнова Т.Ю., Тишкевич О.А., Пархоменко Ю.Г. Отек и набухание головного мозга при нейроинфекциях. *Эпидемиол. и инфекц. болезни.* 2015; 20 (3): 17–22.

Vengerov Yu.Ya., Nagibina M.V., Volkova O.E., Belikova E.V., Baykova L.B., Chernyshev D.V., Smirnova T.Yu., Tishkevich O.A., Parkhomenko Yu.G. Edema and swelling of the brain in neuroinfections. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases.* 2015; 20 (3): 17–22. [In Russian].

10. Barichello T., Generoso J.S., Milioli G., Elias S.G., Teixeira A.L. Pathophysiology of bacterial infection of the central nervous system and its putative role in the pathogenesis of behavioral changes. *Braz. J. Psychiatry.* 2013; 35 (1): 81–87. doi: 10.1016/j.rbp.2012.11.0

11. Ricci S., Gerlini A., Pammolli A., Chiavolini D., Braione V., Tripodi S.A., Colombari B., Blasi E., Oggioni M.R., Peppoloni S., Pozzi G. Contribution of different pneumococcal virulence factors to experimental meningitis in mice. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13 (1): 444–460. doi: 10.1186/1471-2334-13-444

12. Mook-Kanamori B.B., Geldhoff M., van der Poll T., van de Beek D. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2011; 24 (3): 557–591. doi: 10.1128/CMR.00008-11

13. Яснецов В.В., Цублова Е.Г., Яснецов В.В., Скачилова С.Я., Карсанова С.К., Иванов Ю.В. Исследование некоторых фармакологических свойств нового производного 3-гидроксипиридина. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2016; 79 (2): 3–8.

Yasnetsov V.V., Tsublova E.G., Yasnetsov V.V., Skachilova S.Ya., Karsanova S.K., Ivanov Yu.V. Studying some pharmacological effects of new 3-hydroxypyridine derivative. *Экспериментальная и клиническая фармакология = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2016; 79 (2): 3–8. [In Russian].

14. Воронина Т.А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике. *Рос. мед. ж.* 2016; 24 (7): 434–438.

Voronina T.A. Pioneer of antioxidant neuroprotection. 20 years in clinical practice. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation*. 2016; 24 (7): 434–438. [In Russian].

15. Barrichello T., Simões L., Generoso J., Sangiogo G., Danielski L.G., Florentino D., Domingui D., Comim C.M., Petronilho F., Quevedo J. Erythropoietin

prevents cognitive impairment and oxidative parameters in Wistar rats subjected to pneumococcal meningitis. *Transl. Res.* 2014; 163 (5): 503–513. doi: 10.1016/j.trsl.2013.12.008

16. Barrichello T., Generoso J.S., Michelon C.M., Simões L.R., Elias S.G., Vuolo F., Comim C.M., Dal-Pizzol F., Quevedo J. Inhibition of matrix metalloproteinases-2 and -9 prevents cognitive impairment caused by pneumococcal meningitis in Wistar rats. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2014; 239 (2): 225–231. doi: 10.1177/1535370213508354

17. Фаращук Н.Ф., Цыганкова Г.М., Старовойтова Н.В., Янкович И.В. Способ исследования состояния адаптационных механизмов организма при экспериментальном токсическом гепатите. Пат. РФ № 2195651; опубл. 27.12.2002.

Farashchuk N.F., Tsygankova G.M., Starovoitova N.V., Yankovich I.V. A method for studying the state of the body's adaptive mechanisms in experimental toxic hepatitis. Patent RF 2195651; published 27.12.2002. [In Russian].

Сведения об авторах:

Алина Анатольевна Агаркова, ORCID: 0000-0002-2538-2696, e-mail: lina.agarkowa@yandex.ru

Михаил Владимирович Покровский, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-1493-3376, e-mail: mpokrovsky@yandex.ru

Павел Дмитриевич Колесниченко, к.м.н., ORCID: 0000-0002-2434-994X, e-mail: kolesnichenko_p@bsu.edu.ru

Аркадий Витальевич Нестеров, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3822-4213, e-mail: nesterov_a@bsu.edu.ru

Information about the authors:

Alina A. Agarkova, ORCID: 0000-0002-2538-2696, e-mail: lina.agarkowa@yandex.ru

Mikhail V. Pokrovsky, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-1493-3376; e-mail: mpokrovsky@yandex.ru

Pavel D. Kolesnichenko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2434-994X, e-mail: kolesnichenko_p@bsu.edu.ru

Arkady V. Nesterov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3822-4213; e-mail: nesterov_a@bsu.edu.ru

Поступила в редакцию 18.02.2021

После доработки 02.03.2021

Принята к публикации 13.04.2021

Received 18.02.2021

Revision received 02.03.2021

Accepted 13.04.2021

Анализ дифференцировки периферических В-лимфоцитов у женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем и привычным невынашиванием беременности в анамнезе

Н.Ю. Сотникова, А.И. Малышкина, А.В. Куст, Д.Н. Воронин

*Ивановский НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова Минздрава России
153045, г. Иваново, ул. Победы, 20*

Резюме

Частота привычного выкидыша среди всех желанных беременностей составляет 2–5 %. Доказана важная роль иммунных нарушений в досрочном прерывании беременности. Уточнение характера дифференцировки В-лимфоцитов у женщин с угрожающим выкидышем и привычным невынашиванием беременности в анамнезе является актуальной проблемой, поскольку позволит выявить иммунные механизмы патогенеза данной патологии. Цель исследования – оценить характер дифференцировки и особенности цитокин-продуцирующей функции периферических В-лимфоцитов у женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем и привычным невынашиванием беременности в анамнезе. **Материал и методы.** Обследованы беременные в возрасте 18–40 лет в сроке гестации 5–12 недель. Основную группу составили 60 женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем на момент обследования и привычным невынашиванием в анамнезе. В качестве контроля обследовано 35 женщин с неосложненным течением беременности. Группу сравнения составили 25 первобеременных с угрожающим самопроизвольным выкидышем на момент обследования. Материалом исследования служила периферическая венозная кровь. Методом проточной цитофлуориметрии определяли субпопуляции В-лимфоцитов CD20⁺CD5⁺, CD20⁺CD5⁻, CD19⁺IgD⁺, CD20⁺IgM⁺, CD20⁺IgG⁺; CD19⁺CD20⁻CD38⁺, CD19⁺CD27⁻, CD19⁺CD27⁺, CD19⁺IgD⁺CD27⁺, CD19⁺IgD⁺CD27⁻, CD20⁺IL-4⁺, CD20⁺IL-6⁺, CD20⁺IL-10⁺. **Результаты и их обсуждение.** В основной группе зарегистрировано увеличение в периферической крови доли В-клеток, преимущественно за счет В2-лимфоцитов, лимфоцитов CD20⁺IgM⁺ и клеток памяти, наряду со снижением количества наивных клеток и плазмочитов, а также лимфоцитов, экспрессирующих IL-6 и IL-10. Таким образом, угрожающий привычный выкидыш был ассоциирован со сдвигом дифференцировки В-лимфоцитов в сторону незрелых форм. Уменьшение числа клеток CD20⁺IL-10⁺ у пациенток основной группы может привести к ослаблению супрессорного влияния, связанного с IL-10, и последующему нарушению толерантности материнского организма к полуаллогенному плоду. Подобные изменения дифференцировки и функциональной активности В-лимфоцитов наблюдались и при угрожающей потере первой беременности, что может свидетельствовать о едином механизме развития угрожающего самопроизвольного выкидыша, выраженность которого увеличивается при повторной потере беременности.

Ключевые слова: беременность, привычное невынашивание; угроза прерывания; В-лимфоциты, цитокины.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Автор для переписки: Куст А.В., e-mail: avkmd@yandex.ru

Для цитирования: Сотникова Н.Ю., Малышкина А.И., Куст А.В., Воронин Д.Н. Анализ дифференцировки периферических В-лимфоцитов у женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем и привычным невынашиванием беременности в анамнезе. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021; 41 (3): 38–44. doi: 10.18699/SSMJ20210305

Analysis of the differentiation of peripheral B-lymphocytes in pregnant women with a habitual miscarriage

N.Yu. Sotnikova, A.I. Malyshkina, A.V. Kust, D.N. Voronin

Ivanovsky Research Institute of Motherhood and Childhood n.a. V.N. Gorodkov of Minzdrav of Russia
153045, Ivanovo, Pobedy str., 20

Abstract

The frequency of recurrent miscarriage among all desired pregnancies is 2–5 %. The important role of immune disorders in early termination of pregnancy has been proven. Elucidation of the nature of differentiation of B-lymphocytes in women with threatened miscarriage and habitual miscarriage in the anamnesis seems relevant, since it will clarify the immune mechanisms of the pathogenesis of this pathology. Aim of the study was to assess the nature of differentiation and type of the cytokine-producing function of peripheral B lymphocytes in women with a threatening spontaneous miscarriage and recurrent miscarriage in history. **Material and methods.** Pregnant women aged 18–40 years at a gestation period of 5–12 weeks were examined. The main group consisted of 60 pregnant women with a threatening spontaneous abortion at the time of the examination and a history of recurrent abortion. 35 pregnant women with uncomplicated pregnancy were examined as a control group. The comparison group consisted of 25 primary pregnant women with threatened spontaneous abortion at the time of the examination. The material for the study was peripheral venous blood. Subpopulations of B lymphocytes CD20⁺CD5⁺, CD20⁺CD5⁻, CD19⁺IgD⁺, CD20⁺IgM⁺, CD20⁺IgG⁺, CD19⁺CD20⁻CD38⁺, CD19⁺CD27⁻, CD19⁺CD27⁺, CD19⁺IgD⁺CD27⁺, CD19⁺IgD⁺CD27⁻, CD20⁺IL-4⁺, CD20⁺IL-6⁺, CD20⁺IL-10⁺ were determined by the method of flow cytometry. **Results and discussion.** In the main group, an increase in the proportion of B cells in the peripheral blood was recorded, mainly due to B2 lymphocytes, CD20⁺IgM⁺ lymphocytes and memory cells, along with a decrease in the level of naive cells and plasma cells, as well as lymphocytes spontaneously expressing IL-6 and IL-10. Thus, the threatening habitual miscarriage is associated with a shift in B-lymphocyte differentiation towards immature forms. A decrease in the number of CD20⁺IL-10⁺ cells in patients of the main group can lead to a weakening of the suppressor associated with IL-10 and subsequent impairment of the maternal organism's tolerance to a semi-allogeneic fetus. Similar changes in the differentiation and functional activity of B-lymphocytes were also observed with a threatening loss of the first pregnancy, which may indicate a single mechanism for the development of a threatening spontaneous miscarriage, the severity of which increases with repeated loss of pregnancy.

Key words: pregnancy, recurrent miscarriage, threat of interruption, B-lymphocytes, cytokines.

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

Funding. The study had no sponsor support.

Correspondence author: Kust A.V., e-mail: avkmd@yandex.ru

Citation: Sotnikova N.Yu., Malyshkina A.I., Kust A.V., Voronin D.N. Analysis of the differentiation of peripheral B-lymphocytes in pregnant women with a habitual miscarriage. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (3): 38–44. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210305

Введение

Невынашивание беременности ранних сроков является неотъемлемым элементом естественного отбора. Более 50 % случаев ранней остановки развития и внутриутробной гибели эмбриона обусловлено хромосомными аномалиями, возникающими *de novo* [1]. В то же время спорадические потери беременности представляют собой первое проявление выраженных изменений в организме женщины, которые в дальнейшем могут стать основной причиной повторных репродуктивных потерь. Частота привычного выкидыша среди всех желанных беременностей составляет 2–5 % [2].

Исследования последних лет доказали важную роль иммунных нарушений в досрочном прерывании беременности [3]: до 80 % репродук-

тивных потерь неясной этиологии происходят по иммунологическим причинам. Оплодотворение, имплантация, плацентация и дальнейшее развитие эмбриона представляют собой сложный многоступенчатый процесс, регулируемый гормонами, цитокинами, множеством межклеточных взаимодействий. Иммунные взаимоотношения между матерью и плодом рассматриваются в настоящее время как двусторонняя коммуникация: с одной стороны, презентация фетальных антигенов, а с другой – распознавание и реагирование на эти антигены материнской иммунной системы. [4]. Известна функция В-лимфоцитов как ключевых участников иммунологических реакций, обуславливающих в норме антительный ответ на антигенную стимуляцию. Фракция пери-

ферических В-лимфоцитов неоднородна и включает в себя В-клетки, находящиеся на различных стадиях созревания, которые характеризуются определенным фенотипом и функциональной активностью. Среди циркулирующих в периферической крови В-лимфоцитов выделяют В1-клетки, играющие ведущую роль в реакциях аутоиммунитета [5], и высокоэффекторные клетки В2. Конечные этапы дифференцировки В-лимфоцитов завершаются образованием плазматических клеток и клеток памяти.

Известно, что дефицит В-клеток, продуцирующих ИЛ-10, является важным звеном в патогенезе повторного выкидыша [6]. Кроме того, имеются данные об увеличении количества клеток CD19⁺CD5⁺ и одновременном снижении лимфоцитов CD19⁺ у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе [7]. Данные об изменении общего количества, дифференцировки и функциональной активности В-лимфоцитов как при привычном невынашивании, так и при возникшей угрозе прерывания первой беременности единичны. В связи с этим уточнение иммунных механизмов при данных патологиях представляется актуальным.

Цель исследования – оценить характер дифференцировки и особенности цитокин-продуцирующей функции периферических В-лимфоцитов у женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем и привычным невынашиванием беременности в анамнезе.

Материал и методы

Исследования проводились на базе Ивановского НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова Минздрава России в 2018–2020 гг. Обследованы беременные в возрасте 18–40 лет в сроке гестации 5–12 недель. Основную группу составили 60 женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем на момент обследования и привычным невынашиванием беременности в анамнезе (средний возраст 30,2±0,93 года), группу контроля – 35 перво- и повторнобеременных с неосложненным течением беременности (28,1±0,45 года), в группу сравнения вошли 25 первобеременных женщин с угрожающим (спорадическим) выкидышем на момент обследования (26,9±0,22 года). Критерии включения в исследование: наступившая самостоятельно одноплодная маточная жизнеспособная беременность, подтвержденная по УЗИ, с признаками угрожающего выкидыша. Критерии исключения: выкидыш в ходу, структурные изменения кариотипов супругов, установленные на предгравидарном этапе, аномалии развития репродуктивной системы, анэмбриония, беременность, наступившая в ходе вспомогательных репродуктивных технологий, аутоиммунные

заболевания, эндокринные дисфункции, воспалительные (острые и обострения хронических) заболевания, аллергические реакции на момент обследования, опухолевые процессы. Материалом для исследования служила периферическая кровь. Его проведение одобрено на заседании Локального этического комитета Ивановского НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова Минздрава России от 21.11.2018.

На проточном цитофлуориметре FACSCanto II (BD Biosciences, США) с помощью моноклональных антител в популяции В-лимфоцитов исследовали субпопуляции В1- (CD20⁺CD5⁺) [8] и В2-клеток (CD20⁺CD5⁻) [9], поверхностную экспрессию иммуноглобулинов CD19⁺IgD⁺, CD20⁺IgM⁺, CD20⁺IgG⁺, уровень плазматических (CD19⁺CD20⁻CD38⁺) [10] и наивных (CD19⁺CD27⁻) клеток [11], клеток памяти CD19⁺CD27⁺, непереключенных (CD19⁺IgD⁺CD27⁺) и переключенных (CD19⁺IgD⁺CD27⁻) клеток памяти [12], а также В-лимфоцитов с внутриклеточной экспрессией ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 (CD20⁺ИЛ-4⁺, CD20⁺ИЛ-6⁺, CD20⁺ИЛ-10⁺). Определяли удельное содержание субпопуляций в пуле клеток CD20⁺ или CD19⁺ лимфоцитарного гейта. Для работы использованы следующие моноклональные антитела: анти-CD5, конъюгированные с PE (eBioscience, США), анти-CD19, конъюгированные с PE (BeckmanCoulter, Франция), анти-CD19, конъюгированные с APC (BeckmanCoulter, Франция), анти-CD20, конъюгированные с FITC (BeckmanCoulter, Франция), анти-CD27 и анти-CD38, конъюгированные с PE (BeckmanCoulter, США), анти-IgD, конъюгированные с FITC (BeckmanCoulter, США), анти-IgM, конъюгированные с PE (eBioscience, США), анти-IgG, конъюгированные с PE-Cy7 (Becton, Dickinson and Company, США), CD268 (BAFFR), конъюгированные с FITC (eBioscience, США), анти-Human ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, конъюгированные с PE (eBioscience, США).

Внутриклеточную экспрессию ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 оценивали в популяции клеток CD20⁺ в соответствии со стандартным протоколом внутриклеточного окрашивания с использованием набора IntraPrep Permeabilization Reagent (Beckman Coulter, Франция). В каждом образце исследовали не менее 10000 клеток. Анализ результатов проводили в программе BDFACS Diva Software (Becton Dickinson, США).

Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи прикладных лицензионных программ Microsoft Office 2010 и Statistica for Windows 13.0. Данные представлены в виде средней величины и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Статистическую значимость различий оценивали по критерию Стьюдента, так

как данные подпадали под критерии нормального распределения. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ полученных данных показал, что общее содержание В-лимфоцитов, которое оценивалось по уровню клеток с фенотипом CD20⁺ в периферической крови пациенток с угрозой прерывания беременности и привычным невынашиванием беременности в анамнезе, было выше по сравнению с показателями женщин с неосложненной беременностью и первобеременных с угрозой невынашивания (табл. 1). Различий по относительному содержанию CD20⁺CD5⁺В1-лимфоцитов в исследуемых группах не выявлено. В то же время отмечалось увеличение пула периферических В2-лимфоцитов в основной группе по сравнению с двумя другими.

Процесс дифференцировки В-лимфоцитов в периферических лимфоидных органах после встречи с антигеном сопровождается переключением классов поверхностных иммуноглобулинов с IgM на IgG, IgA или IgE и способствует повышению эффективности гуморального иммунного ответа на антигенную стимуляцию. Мы оценили содержание IgM- и IgG-позитивных В-лимфоцитов CD20⁺ в периферической крови женщин с угрозой прерывания настоящей беременности и привычным невынашиванием беременности в анамнезе. Обнаружены увеличение относительного содержания лимфоцитов CD20⁺IgM⁺ у женщин основной группы по сравнению с группой контроля и тенденция к повышению данного показателя по сравнению с группой первобеременных с симптомами угрожающего выкидыша. Данная по-

пуляция клеток относится к незрелым короткоживущим транзиторным В-лимфоцитам, подвергающимся антиген-независимой положительной селекции, в ходе которой удаляются клетки с высокой аффинностью к аутоантигенам [13]. Уровень В-лимфоцитов CD20⁺IgG⁺ в периферической крови женщин обеих групп с угрожающим выкидышем был несколько ниже, чем у женщин, беременность которых протекала без осложнений ($p > 0,05$).

Анализ данных, характеризующих особенности дифференцировки периферических В-лимфоцитов, показал, что количество наивных В-лимфоцитов CD19⁺CD27⁻ в основной группе и группе сравнения было ниже аналогичных показателей группы контроля (табл. 2). Уровень плазматических клеток CD19⁺CD20⁺CD38⁺ у женщин с угрозой прерывания и привычным невынашиванием беременности в анамнезе был значительно ниже по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы и группы сравнения. В периферической крови пациенток основной группы и группы сравнения содержание В-клеток памяти CD19⁺CD27⁺ было больше, чем у женщин, беременность которых не была осложнена угрожающим выкидышем. При анализе субпопуляций клеток памяти, различающихся по экспрессии IgD, у женщин группы сравнения выявлено статистически значимое увеличение доли непереключенных В-лимфоцитов с фенотипом CD19⁺IgD⁺CD27⁺ по сравнению с группой контроля и тенденция к повышению данного показателя по сравнению со здоровыми беременными. Содержание переключенных В-лимфоцитов с фенотипом CD19⁺IgD⁻CD27⁺ в исследуемых группах не различалось (см. табл. 2).

Таблица 1. Содержание В-лимфоцитов CD20⁺, лимфоцитов В1, В2, CD20⁺IgM⁺ и CD20⁺IgG⁺ у женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем и привычным невынашиванием беременности в анамнезе

Table 1. Content of CD20⁺ B lymphocytes, B1, B2, CD20⁺IgM⁺ and CD20⁺IgG⁺ lymphocytes in women with threatened spontaneous miscarriage and recurrent miscarriage in history

Содержание лимфоцитов, %	Контрольная группа (n=35)	Группа сравнения (n=25)	Основная группа (n=60)
В-лимфоциты CD20 ⁺	5,4 ± 0,05	5,38 ± 0,81	6,82 ± 0,47 $p_1 = 0,040$
В1-лимфоциты CD20 ⁺ CD5 ⁺	0,5 ± 0,1	0,74 ± 0,18	0,57 ± 0,07
В2-лимфоциты CD20 ⁺ CD5 ⁻	4,9 ± 0,4	4,58 ± 0,64	6,14 ± 0,42 $p_1 = 0,050$ $p_2 = 0,050$
Незрелые В-лимфоциты CD20 ⁺ IgM ⁺	30,0 ± 4,0	36,77 ± 4,73	40,43 ± 3,24 $p_1 = 0,05$
Зрелые В-лимфоциты CD20 ⁺ IgG ⁺	8,0 ± 1,9	6,01 ± 1,14	5,05 ± 0,98

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 обозначены величины статистической значимости отличия от величин соответствующих показателей: p_1 – контрольной группы, p_2 – группы сравнения.

Таблица 2. Содержание плазматических клеток, клеток памяти, наивных клеток в популяции В-лимфоцитов у женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем и привычным невынашиванием беременности в анамнезе

Tadle 2. Content of plasma cells, memory cells, naive cells in the population of B-lymphocytes in women with threatening spontaneous miscarriage and recurrent miscarriage in history

Содержание клеток, %	Контрольная группа (n = 35)	Группа сравнения (n = 25)	Основная группа (n = 60)
Наивные В-лимфоциты CD19 ⁺ CD27 ⁻	61,3 ± 2,7	51,18 ± 3,66 <i>p</i> ₁ = 0,04	45,74 ± 4,07 <i>p</i> ₁ = 0,01
Плазмоциты CD19 ⁺ CD38 ⁺ CD20 ⁻	3,1 ± 0,5	6,90 ± 1,75 <i>p</i> ₁ = 0,05	1,96 ± 0,25 <i>p</i> ₁ = 0,03 <i>p</i> ₂ = 0,01
В-клетки памяти CD19 ⁺ IgD ⁺	33,9 ± 2,3	43,98 ± 3,02 <i>p</i> ₁ = 0,02	50,06 ± 4,28 <i>p</i> ₁ = 0,01
Непереключенные В-клетки памяти CD19 ⁺ IgD ⁺ CD27 ⁺	12,5 ± 1,4	17,36 ± 2,68	27,49 ± 4,30 <i>p</i> ₁ = 0,01 <i>p</i> ₂ = 0,07
Переключенные В-клетки памяти CD19 ⁺ IgD ⁻ CD27 ⁺	21,3 ± 1,50	26,61 ± 3,22	22,57 ± 2,51

Важнейшими цитокинами В-звена иммунитета, оказывающими аутокринное регулирующее влияние на дифференцировку В-клеток, являются IL-4, IL-6 и IL-10. К основным биологическим эффектам IL-4 и IL-6 относят активацию пролиферации активированных антигеном В-лимфоцитов, стимуляцию переключения изотипов иммуноглобулинов и синтез антител [14]. IL-10 способствует процессу созревания плазматических клеток, предотвращает апоптоз В-лимфоцитов [15]. Для выявления возможных факторов, влияющих на регуляцию дифференцировки В-лимфоцитов на системном уровне, мы оценили содержание В-лимфоцитов с внутриклеточной продукцией IL-4, IL-6 и IL-10. В основной группе и группе сравнения доля клеток, спонтанно экспрессирующих IL-6, была снижена по сравнению с контрольной группой. Содержание В-клеток с фенотипом CD20⁺IL-10⁺ также

было меньше у женщин с привычным и спорадическим выкидышем, чем у здоровых беременных (табл. 3). Отмечалась лишь тенденция к повышению уровня периферических В-лимфоцитов, экспрессирующих IL-4, у женщин основной группы по сравнению с таковым в контрольной группе. В то же время содержание клеток с фенотипом CD20⁺IL-4⁺ у первобеременных с угрозой прерывания было статистически значимо больше, чем в контрольной группе.

Обсуждение

Анализ полученных данных показал, что для женщин с клиникой угрожающего выкидыша и привычным невынашиванием в анамнезе были характерны выраженные изменения в соотношении субпопуляций В-лимфоцитов и направлении их дифференцировки. Так, угрожающий привычный выкидыш ассоциировался с увеличением в

Таблица 3. Содержание периферических В-лимфоцитов CD20⁺IL4⁺, CD20⁺IL6⁺ и CD20⁺IL10⁺ у женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем и привычным невынашиванием беременности в анамнезе

Tadle 3. Content of CD20⁺IL4⁺, CD20⁺IL6⁺ and CD20⁺IL10⁺ peripheral B-lymphocytes in women with threatened spontaneous miscarriage and recurrent miscarriage in history

Содержание В-лимфоцитов, %	Контрольная группа (n = 35)	Группа сравнения (n = 25)	Основная группа (n = 60)
CD20 ⁺ IL-4 ⁺	3,1 ± 0,2	3,78 ± 0,26 <i>p</i> ₁ = 0,05	3,24 ± 0,18
CD20 ⁺ IL-6 ⁺	8,2 ± 0,9	5,20 ± 0,71 <i>p</i> ₁ = 0,02	5,97 ± 0,40 <i>p</i> ₁ = 0,04
CD20 ⁺ IL-10 ⁺	10,6 ± 1,3	6,77 ± 1,26 <i>p</i> ₁ = 0,041	5,43 ± 0,49 <i>p</i> ₁ = 0,001

периферической крови доли В-клеток преимущественно за счет В2-лимфоцитов, В-лимфоцитов CD20⁺IgM⁺ и клеток памяти, наряду со снижением уровня наивных клеток и зрелых высокоэффекторных форм – плазмочитов. Одновременно с этим выявлено уменьшение доли клеток с фенотипом CD20⁺IL-6⁺ и CD20⁺IgG⁺, что может свидетельствовать об угнетении переключения изотипов иммуноглобулинов и снижении стимулирующего влияния IL-4 и IL-6 на активацию пролиферации активированных антигеном В-лимфоцитов.

В настоящее время описано несколько фенотипов В-лимфоцитов, обладающих регуляторными свойствами, в том числе CD19⁺/CD38^{hi}/CD24^{hi}/CD20⁺/IL-10⁺. Эти В-клетки, продуцирующие IL-10, способствуют дифференцировке и поддержанию регуляторных Т-клеток (Treg), уменьшение пула которых ассоциировано с привычным невынашиванием беременности [16, 17].

Как известно, запуск механизмов прерывания беременности в первом триместре связан со снижением продукции гормонов и белков (β-субъединица хорионического гонадотропина человека, трофобластического β-гликопротеина, прогестерона), являющихся показателями становления и функционирования фетоплацентарного комплекса [18]. Согласно данным литературы уменьшение количества В-клеток с регуляторными свойствами (Breg) может свидетельствовать о недостаточном стимулирующем влиянии на выработку хорионического гонадотропина человека [19]. Снижение доли клеток с фенотипом CD20⁺IL-10⁺ у пациенток с угрозой прерывания беременности и привычным невынашиванием беременности в анамнезе может иметь патогенетическое значение, а ослабление супрессорного влияния Breg – привести к нарушениям периферических механизмов толерантности к плодовым антигенам [20].

Подобные изменения дифференцировки и функциональной активности В-лимфоцитов наблюдались и при угрожающей потере первой беременности: наблюдалось падение количества зрелых IgG⁺, наивных В-лимфоцитов и увеличение доли незрелых IgM⁺ и клеток памяти наряду со снижением числа лимфоцитов, спонтанно экспрессирующих IL-6 и IL-10. Это может указывать на единый механизм развития угрожающего самопроизвольного выкидыша, выраженность которого увеличивается при повторной потере беременности.

У женщин с угрозой прерывания беременности и привычным невынашиванием беременности в анамнезе наблюдается сдвиг дифференцировки В-лимфоцитов в сторону незрелых форм, для которых характерна скорее длительная инактивация

после встречи с антигеном, чем клональная пролиферация и дифференцировка. Кроме того, незрелые В-клетки обладают сниженной аффинностью по отношению к антигенам, незрелостью и уменьшением экспрессии рецепторов к основным лигандам, регулирующим их жизнедеятельность [13]. Таким образом, наблюдается подавление активности и нарушение регуляции гуморального иммунного ответа, что может приводить к снижению функциональной фетопротективной активности на системном уровне, что в последующем может стать причиной угрозы прерывания беременности и самопроизвольного выкидыша.

Список литературы / References

1. Маркова Ж.Г., Мусатова Е.В., Тарлычева А.А., Шилова Н.В. Эффективная диагностика хромосомных аномалий при невынашивании беременности. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2016; (5): 321.
Markova Zh.G., Musatova E.V., Tarlycheva A.A., Shilova N.V. Effective diagnosis of chromosomal abnormalities in miscarriage. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2016; (5): 321. [In Russian]
2. Борзова Н.Ю., Иваненкова Н.И., Малышкина А.И. Привычный выкидыш: новые подходы в лечении. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2016; 16 (5): 42–45. doi: 10.17116/rosakush201616542-45
Borzova N.Yu., Ivanenkova N.I., Malyshkina A.I. Recurrent miscarriage: New approaches to treatment. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician Gynecologist.* 2016; 16 (5): 42–45. [In Russian]. doi: 10.17116/rosakush201616542-45
3. Сотникова Н.Ю., Малышкина А.И., Крошкина Н.В., Батрак Н.В. Особенности регуляции Fas-зависимого апоптоза при привычном невынашивании беременности ранних сроков. *Рос. иммунол. ж.* 2017; 11 (3): 510–512.
Sotnikova N.Yu., Malyshkina A.I., Kroshkina N.V., Batrak N.V. The regulation of fas-dependent apoptosis in rsa pregnancy. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology.* 2017; 11 (3): 510–512. [In Russian].
4. Агнаева А.О., Беспалова О.Н., Соколов Д.И., Сельков С.А., Коган И.Ю. Роль естественных киллеров (NK-клеток) в репродуктивных потерях. *Ж. акушерства и жен. болезней.* 2017; 66 (3): 143–156. doi: 10.17816/JOWD663143-156
Aгнаева А.О., Беспалова О.Н., Sokolov D.I., Sel'kov S.A., Kogan I.Ju. Role of natural killer cells in reproductive failure. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2017; 66 (3): 143–156. [In Russian]. doi: 10.17816/JOWD663143-156
5. Wang Y., Liu J., Burrows P.D., Wang J.Y. B cell development and maturation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020; 1254: 1–22. doi: 10.1007/978-981-15-3532-1_1.

6. Danaii S., Ghorbani F., Ahmadi M., Abbaszadeh H., Koushaeian L., Soltani-Zangbar M.S., Mehdizadeh A., Hojjat-Farsangi M., Kafil H.S., Aghebati-Maleki L., Yousefi M. IL-10-producing B cells play important role in the pathogenesis of recurrent pregnancy loss. *Int. Immunopharmacol.* 2020; 87: 106806. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106806
7. Darmochwal-Kolarz D., Leszczynska-Gorzela B., Rolinski J., Oleszczuk J. The immunophenotype of patients with recurrent pregnancy loss. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2002; 103 (1): 53–57. doi: 10.1016/s0301-2115(02)00025-8
8. Borhis G., Richard Y. Subversion of the B-cell compartment during parasitic, bacterial, and viral infections. *BMC Immunol.* 2015; 16: 15. doi: 10.1186/s12865-015-0079-y
9. Liu L., Tan Q., Hu B., Wu H., Wang C., Liu R., Tang C. Somatostatin improved B Cells mature in macaques during intestinal ischemia-reperfusion. *PLoS One.* 2015; 10 (7): e0133692. doi: 10.1371/journal.pone.0133692
10. Maïga R.I., Bonnaure G., Rochette J.T., Néron S. Human CD38hiCD138+ plasma cells can be generated in vitro from CD40-activated switched-memory B lymphocytes. *J. Immunol. Res.* 2014; 2014: 635108. doi: 10.1155/2014/635108
11. Khan W.N., Wright J.A., Kleiman E., Boucher J.C., Castro I., Clark E.S. B-lymphocyte tolerance and effector function in immunity and autoimmunity. *Immunol. Res.* 2013; 57 (1–3): 335–353. doi: 10.1007/s12026-013-8466-z
12. Torigoe M., Iwata S., Nakayamada S., Sakata K., Zhang M., Hajime M., Miyazaki Y., Narisawa M., Ishii K., Shibata H., Tanaka Y. Metabolic reprogramming commits differentiation of human CD27+IgD+ B cells to plasmablasts or CD27-IgD- cells. *J. Immunol.* 2017; 199 (2): 425–434. doi: 10.4049/jimmunol.1601908
13. Лущова А.А., Жеремян Э.А., Астахова Е.А., Спиридонова А.Б., Бязрова М.Г., Филатов А.В. Субпопуляции В-лимфоцитов: функции и молекулярные маркеры. *Иммунология.* 2019; 40 (6): 63–76. doi: 10.24411/02064952-2019-16009
14. Lushova A.A., Zheremyan E.A., Astakhova E.A., Spiridonova A.B., Byazrova M.G., Filatov A.V. B-lymphocyte subsets: functions and molecular markers. *Immunologija = Immunology.* 2019; 40 (6): 63–76. [In Russian]. doi: 10.24411/02064952-2019-16009
15. Justiz Vaillant A.A., Qurie A. Interleukin. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2021.
16. Moens L., Tangye S.G. Cytokine-mediated regulation of plasma cell generation: IL-21 takes center stage. *Front. Immunol.* 2014; 5: 65. doi: 10.3389/fimmu.2014.00065
17. Hosseini A., Dolati S., Hashemi V., Abdollahpour-Alitappeh M., Yousefi M. Regulatory T and T helper 17 cells: Their roles in preeclampsia. *J. Cell. Physiol.* 2018; 233 (9): 6561–6573. doi: 10.1002/jcp.26604
18. Камилова М.Я., Рахматуллоева Д.М., Арабова С.У. Изменения плацентарных гормонов и маркеров апоптоза у женщин с угрозой прерывания беременности и отягощенным невынашиванием беременности. *Sciences of Europe.* 2017; 1 (14): 45–48.
19. Kamilova M., Rahmatulloeva D.M., Arabova S.U. Changes of placental hormones and apoptosis markers in women with the threat of abortion and aggravated miscarriages. *Sciences of Europe.* 2017; 1 (14): 45–48. [In Russian].
20. Rolle L., Memarzadeh Tehran M., Morell-García A., Raeva Y., Schumacher A., Hartig R., Costa S.D., Jensen F., Zenclussen A.C. Cutting edge: IL-10-producing regulatory B cells in early human pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2013; 70 (6): 448–453. doi: 10.1111/aji.12157
21. Esteve-Solé A., Luo Y., Vlagea A., Deyà-Martínez Á., Yagüe J., Plaza-Martín A.M., Juan M., Alsina L. B regulatory cells: players in pregnancy and early life. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (7): 2099. doi: 10.3390/ijms190720

Сведения об авторах

Наталья Юрьевна Сотникова, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-0608-0692, e-mail: niimid.immune@mail.ru
Анна Ивановна Малышкина, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-1145-0563, e-mail: anna_im@mail.ru
Алена Валерьевна Куст, ORCID: 0000-0002-1355-7225, e-mail: avkMD@yandex.ru
Дмитрий Николаевич Воронин, к.б.н., ORCID: 0000-0003-2836-8694, e-mail: niimid.immune@mail.ru

Information about the authors:

Natalia Yu. Sotnikova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-0608-0692, e-mail: niimid.immune@mail.ru
Anna I. Malysheva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-1145-0563, e-mail: anna_im@mail.ru
Alena V. Kust, ORCID: 0000-0002-1355-7225, e-mail: avkMD@yandex.ru
Dmitriy N. Voronin, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2836-8694, e-mail: niimid.immune@mail.ru

Поступила в редакцию 08.12.2020

После доработки 17.03.2021

Принята к публикации 12.04.2021

Received 08.12.2020

Revision received 17.03.2021

Accepted 12.04.2021

Особенности перестроек кардиогемодинамики и вариабельности сердечного ритма у европеоидов – мигрантов и уроженцев Севера первого и второго поколений при активной ортостатической пробе

И.В. Аверьянова¹, А.Л. Максимов^{1,2}

¹ НИЦ «Арктика» ДВО РАН
685000, г. Магадан, пр. Карла Маркса, 24

² Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН
167982, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50

Резюме

Цель исследования состояла в выявлении особенностей перестроек показателей функциональных резервов гемодинамики и вариабельности сердечного ритма при выполнении активной ортостатической пробы (АОП) мигрантами (нулевое поколение) и уроженцами первого и второго поколений, постоянными жителями Магаданской области. **Материал и методы.** Обследовано 106 лиц мужского пола в возрасте от 17 лет до 21 года, постоянно проживающих в условиях Севера. Все юноши были разделены на три группы: приезжие мигранты–европеоиды (нулевое поколение), а также уроженцы области в первом и втором поколениях. Изучены перестройки кардиоритма и гемодинамики в ответ на активную ортостатическую пробу. **Результаты и их обсуждение.** В состоянии покоя у юношей в ряду от нулевого ко второму поколению в регуляции сердечного ритма возрастает степень влияния парасимпатического звена вегетативной системы, что наблюдается на фоне более экономичного режима функционирования сердечно-сосудистой системы. В ответ на ортостатическую пробу у юношей второго поколения отмечалось оптимальное вегетативное обеспечение гемодинамики в ответ на АОП путем снижения активности парасимпатического звена, отражающее торможение вагусной активности с целью умеренной активации симпатического звена вегетативной регуляции. **Заключение.** С увеличением поколения проживания в условиях Севера в состоянии покоя наблюдается оптимизация показателей сердечно-сосудистой системы с уменьшением степени реактивности в ряду от нулевого ко второму поколению в ответ на АОП, что происходит на фоне возрастания степени влияния парасимпатического звена вегетативной нервной системы в состоянии покоя и с большей выраженностью снижения в ответ на ортостаз.

Ключевые слова: уроженцы Севера, кардиоритм, сердечно-сосудистая система, ортостатическая проба, юноши, адаптация, Север.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена за счет бюджетного финансирования НИЦ «Арктика» ДВО РАН в рамках выполнения темы «Исследование физиологических механизмов перекрестных адаптаций (гипоксия, холод, гиперкапния) и их следовых реакций у человека в целях отбора и прогноза его работоспособности в экстремальных природно-климатических и техногенных условиях окружающей среды».

Автор для переписки: Аверьянова И.В., e-mail: Inessa1382@mail.ru

Для цитирования: Аверьянова И.В., Максимов А.Л. Особенности перестроек кардиогемодинамики и вариабельности сердечного ритма у европеоидов – мигрантов и уроженцев Севера первого и второго поколений при активной ортостатической пробе. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021; 41 (3): 45–52. doi: 10.18699/SSMJ20210306

Cardiohemodynamic and heart rate variability changes observed in the North newcomer Caucasians and people born to them in the 1st – 2nd generations at active orthostatic test exposure

I.V. Averyanova¹, A.L. Maksimov^{1,2}

¹ Scientific Research Center «Arctica», FEB of RAS
685000, Magadan, Karl Marks ave., 24

² Institute of Physiology of Komi Science Centre of UB of RAS
167982, Syktyvkar, Pervomayskaya str., 50

Abstract

Objective: to specify changes in functional reserves of hemodynamics and heart rate variability at performing active orthostatic test by migrants (0-th generation) and those born in the North in the 1st and 2nd generation, all residents of Magadan region. **Material and methods:** 106 young males aged 17–21, permanently residing in the North, were examined. All the young men were divided into 3 groups: newcomer Caucasians (0-th generation) and people born to them in the region (in the 1st and 2nd generations). Readjustments in cardiorythm and hemodynamics in response to the active orthostatic test were studied. **Results.** At the resting state, young male examinees demonstrated their parasympathetic influence of the autonomic system on the heart rate regulation to increase from the 0th to the 2nd generation, which is observed together with more economical functioning of the cardiovascular system. In response to the orthostatic test, the 2nd generation subjects showed optimum autonomic support in hemodynamics by reducing the activity of the parasympathetic link which reflected the inhibition of vagal activity in order to moderately activate the sympathetic link of autonomic regulation. **Conclusion.** We could observe optimization in cardiovascular system in each next generation in the North with the decrease in reactivity to active orthostatic test and the growth in the parasympathetic link of autonomic nervous system at rest.

Key words: north born people, heart rate, cardiovascular system, orthostatic test, young men, adaptation, North.

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

Funding. Budget financing of the «Arctic» Scientific Research Center, FEB RAS within the framework of the research theme entitled «Study of the physiological mechanisms of cross-adaptation (hypoxia, cold, hypercapnia) and their trace reactions in humans for the purpose of selecting and predicting their performance in extreme climatic and technogenic environmental conditions».

Correspondence author: Averyanova I.V., e-mail: Inessa1382@mail.ru

Citation: Averyanova I.V., Maksimov A.L. Cardiohemodynamic and heart rate variability changes observed in the North newcomer Caucasians and people born to them in the 1st–2nd generations at active orthostatic test exposure. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (3): 45–52. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210306

Введение

Активная ортостатическая проба (АОП), являясь одним из способов воздействия на венозный возврат крови к сердцу, позволяет изучать компенсаторные гемодинамические и вегетативные сдвиги и, тем самым, судить о функциональных резервах и регуляторных перестройках системы кровообращения в целом [1].

В настоящее время на территории Магаданской области сформировались популяции уроженцев 1–2-го поколений укорененных жителей из числа европеоидов, родители которых (мигранты, нулевое поколение) прибыли на Северо-Восток России в 1940–1960-х годах, где у них родились дети (первое поколение), которые, в свою очередь, дали начало следующим поколениям (второе поколение), постоянно там проживающим [2]. В связи с этим сравнительное изучение функциональных перестроек физиологических систем уроженцев Крайнего Севера различных поколений на фоне стандартных тестирующих нагрузок позволяет исследовать долгосрочные механизмы онтогенетических адаптационных процессов при жизнедеятельности человека в экстремальных природно-климатических условиях.

Отметим, что если адаптационные перестройки мигрантов-европеоидов на Севере достаточно хорошо изучены и отражены в монографических

публикациях и даже учебниках [3–5], то относительно уроженцев первого и последующих поколений из числа постоянных жителей Северо-Востока имеются лишь одиночные публикации последних лет [2]. Проводимые в этом направлении исследования позволят определить не только время, необходимое для закрепления положительных адаптационных механизмов, но и степень истощения функциональных резервов при хроническом воздействии негативных факторов окружающей среды на организм человека. При этом помимо исследования ряда фундаментальных аспектов формирования физиологических механизмов, определяющих состояние стабильной адаптации у различных поколений уроженцев Крайнего Севера из числа укорененных европеоидов, представляется возможным решение и ряда прикладных задач, направленных на сохранение функциональных возможностей, состояния здоровья и адекватного медицинского профилактического обеспечения, закрепляемого на этих территориях населения.

В этой связи, учитывая современные тенденции популяционных процессов, характерных для северо-восточных территорий, где идет процесс формирования укорененного европеоидного населения, нами проведено изучение перестроек показателей функциональных резервов гемо-

динамики и регуляции сердечного ритма (ВСР) среди юношей, уроженцев Магаданской области первого и второго поколений, в сравнении с их сверстниками-мигрантами (нулевое поколение) при выполнении АОП.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 106 юношей, из которых 32 человека (представители нулевого поколения (мигранты), 43 (первого поколения) и 31 (второго поколения), при этом все обследуемые имели в покое исходно нормоваготонический тип вегетативной регуляции. Для оценки кардиогемодинамического ответа на функциональную нагрузку использовалась АОП [6]. Во время ее выполнения испытуемый не менее 5 минут лежал на твердой кушетке (фон), затем по команде быстро вставал. Во время фона и ортостаза проводилась запись кардиоритма в течение 5 минут. При анализе показателей ВСР значения R-R-интервалов за первую минуту исключались, так как соответствовали активной фазе переходного процесса, изучение которого не входило в задачу исследований. Показатели артериального давления регистрировались на фоне (лежа) и после выполнения АОП (на первой минуте). Из полученных показателей рассчитывали: общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) ($\text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$) по формуле Пуайзеля; минутный объем кровообращения (МОК, л/мин) [7], ударный объем (УОК, мл, по Старру) [8].

Вариабельность кардиоритма (ВСР) регистрировалась при помощи комплекса «Варикард» и программного обеспечения VARICARD-KAR-Di [9]. Анализ ВСР проводился по общепринятой методике в соответствии с методическими рекомендациями группы Российских экспертов [10]. У испытуемых регистрировались HR (частота сердечных сокращений – ЧСС, уд./мин), MxDMn (разность между максимальным и минимальным значениями кардиоинтервалов, или вариационный размах, мс), SDNN (стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов, мс), RMSSD (квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов, мс), Mo (мода, мс), Aмо (амплитуда моды, мс), SI (стресс-индекс – индекс напряжения регуляторных систем, усл. ед.), TP (суммарная мощность спектра временных значений R-R-интервалов сердечного ритма, которая учитывалась без ультранизкочастотных составляющих и определялась как сумма мощностей спектра высоко-, низко- и очень низкочастотного компонентов ВСР, соответственно LF (диапазон 0,4–0,15 Гц, дыхательные волны), HF (0,15–0,04 Гц, сосудистые волны) и VLF (0,04–0,015 Гц, мс²). Помимо этого опреде-

лялись отношение LF/HF, индекс централизации (IC, усл. ед.). Мощность спектра ультранизкочастотных составляющих ритма сердца (ULF) не учитывалась исходя из того, что в случае коротких записей кардиоритма (до 5 мин), что наиболее часто практикуется при изучении ВСР, расчет численных значений ULF является некорректным, согласно методам математического анализа, с использованием Фурье-преобразования [11].

Тип исходного вегетативного тонуса определяли на основании значений математических показателей кардиоритма MxDMn, SI, TP, для которых диапазоны эйтонии учитывали в пределах соответственно 200–300 мс, 70–140 усл. ед. и 1000–2000 мс² [12]. Если значения MxDMn и TP были меньше соответственно 200 мс и 1000 мс², то вегетативный баланс был оценен как симпатотонический, если больше верхних границ указанных коридоров – как ваготонический. Напротив, при величине SI, превышающей 140 усл. ед. (с учетом двух других показателей), считали, что вегетативный баланс имеет симпатикотоническую направленность, при значении менее 70 усл. ед. – ваготоническую. При этом к конкретной группе обследуемого относили минимум по двум показателям, используемым для типизации.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол его проведения одобрен комиссией по биоэтике ФГБУН Институт биологических проблем ДВО РАН (№ 001/019 от 29.03.2019). У всех обследуемых получено письменное информированное согласие для включения в исследование.

Проверка на нормальность распределения измеренных переменных осуществлялась на основе теста Шапиро – Уилка. Результаты непараметрических методов обработки представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (Me (Q₁; Q₃)), а параметрических – как среднее значение и его ошибка ($M \pm m$). В случае сравнения связанных выборок статистическая значимость различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых выборок с нормальным распределением и непараметрического критерия Уилкоксона для выборок с распределением, отличающимся от нормального. При множественном сравнении для выборок с нормальным распределением использован параметрический однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Статистическую значимость различий между конкретными группами выявляли с помощью апостериорного анализа с применением теста для множественных сравнений Шеффе. При множественном сравнении выборок с распределением, отличающимся от нормального, использовали ранговый дисперси-

онный анализ Краскела – Уоллиса с дальнейшим применением теста Манна – Уитни с поправкой Бонферрони [13].

Результаты

В табл. 1 представлены основные показатели сердечно-сосудистой системы в состоянии лежа (фон) и в процессе АОП у юношей нулевого, первого и второго поколений. Из приведенных данных видно, что в состоянии лежа значимых межгрупповых различий значений систолического артериального давления (САД) и МОК не выявлено, при этом более низкие величины диастолического артериального давления (ДАД), ЧСС были характерны для юношей второго поколения, тогда как значимо более высокие показатели ОПСС на фоне значимо низкого УОК были отмечены в группе мигрантов. Как показывают результаты исследования (см. табл. 1), представители нулевого, первого и второго поколений имеют ряд различий по основным характеристикам гемодинамики в состоянии лежа, что проявляется в статистически значимо меньших показателях ДАД, ЧСС и ОПСС в группе юношей второго поколения на фоне значимо более высоких значений УОК относительно мигрантов. Данные межгруп-

повые различия по основным показателям гемодинамики наблюдались при отсутствии различий по величине МОК.

Поддержание МОК на оптимальном уровне у юношей нулевого поколения достигалось за счет сосудистого (ОПСС) и хронотропного (ЧСС) компонента сердечно-сосудистой системы, а у представителей второго поколения – за счет значимо более высоких величин УОК, что является отражением более эффективного, чем у мигрантов, функционирования сердечно-сосудистой системы в процессе длительного проживания в условиях Севера.

В ответ на ортогастаз во всех группах юношей наблюдалась значимая положительная динамика показателей ДАД, ЧСС и МОК с одновременным снижением УОК, при этом в группе юношей нулевого поколения данные изменения наблюдались при снижении САД и ОПСС, а в группе представителей второго поколения – с одновременным приростом ОПСС. Необходимо отметить разнонаправленный характер ответных реакций в процессе пробы по показателям МОК и ОПСС у представителей трех групп: так, у лиц нулевого поколения статистически значимо увеличивался МОК с одновременным снижением ОПСС, тогда как у

Таблица 1. Показатели сердечно-сосудистой системы в состоянии покоя и при выполнении АОП у юношей – уроженцев различных поколений постоянных жителей Магаданской области

Table 1. Indicators of the cardiovascular system at rest and when performing AOT in young men born in different generations of permanent residents of the Magadan region

Показатель	Группа изучения			Уровень значимости различий между группами		
	0-е поколение (1)	1-е поколение (2)	2-е поколение (3)	P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}
Фон						
САД, мм рт. ст.	122,1 ± 1,1	122,2 ± 0,8	122,8 ± 0,7	0,93	0,56	0,61
ДАД, мм рт. ст.	67,2 ± 0,9	62,3 ± 0,7	62,4 ± 0,8	< 0,01	0,86	< 0,001
ЧСС, уд./мин	66,6 ± 1,0	66,1 ± 0,9	63,7 ± 0,9	0,70	0,08	< 0,01
УОК, мл	79,1 ± 1,0	82,1 ± 0,8	83,7 ± 0,8	< 0,05	0,12	< 0,001
МОК, мл/мин	5279,8 ± 107,3	5420,1 ± 89,2	5307,6 ± 80,5	0,32	0,34	0,82
ОПСС, $\text{дин}^2 \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$	1436,5 ± 22,4	1333,6 ± 20,7	1357,4 ± 21,3	< 0,01	0,18	< 0,05
АОП						
САД, мм рт. ст.	119,6 ± 1,2*	123,1 ± 1,4	122,6 ± 1,1	< 0,05	0,81	< 0,05
ДАД, мм рт. ст.	78,3 ± 0,7*	76,2 ± 0,7*	76,0 ± 0,8*	< 0,05	0,84	< 0,05
ЧСС, уд./мин	90,5 ± 2,1*	85,5 ± 1,2*	80,2 ± 1,6*	< 0,05	< 0,01	< 0,01
УОК, мл	64,6 ± 0,8*	67,7 ± 0,8*	68,6 ± 0,9*	< 0,001	0,49	< 0,01
МОК, мл/мин	5847,2 ± 150,2*	5792,7 ± 90,2*	5581,5 ± 98,3*	0,75	< 0,05	0,08
ОПСС, $\text{дин}^2 \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$	1335,5 ± 29,5*	1362,8 ± 24,7	1447,7 ± 37,7*	0,54	< 0,01	< 0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2 * – отличие от величины соответствующего фонового значения статистически значимо при $p < 0,05$.

Таблица 2. Показатели ВСП лежа и при выполнении АОП уроженцев различных поколений постоянных жителей Магаданской области
Table 2. Indicators of HRV lying down and performing AOP of natives of different generations of permanent residents of the Magadan region

Показатель	Группа изучения			Уровень значимости различий между группами		
	0-е поколение (1)	1-е поколение (2)	2-е поколение (3)	p_{1-2}	p_{2-3}	
Фон						
MxDMn, мс	350,2 (244,3; 395,0)	348,9 (256,6; 414,5)	363,9 (294,0; 426,0)	0,72	0,62	0,68
RMSSD, мс	55,3(35,3; 62,0)	53,4 (40,0; 64,7)	59,7 (50,8; 79,5)	0,56	0,22	0,10
SDNN, мс	68,9 (44,4; 77,8)	62,3 (43,8; 71,9)	63,5 (54,2; 80,0)	0,36	0,96	0,19
Mo, мс	837,4 (763,7; 975,8)	917,0 (824,6; 976,4)	976,0 (820,9; 1027,5)	< 0,05	< 0,05	< 0,05
AMo50, мс	31,2 (27,5; 44,4)	32,8 (27,6; 44,4)	33,3 (24,3; 40,8)	0,89	< 0,05	< 0,05
SI, усл. ед.	52,7 (35,9; 119,6)	52,9 (38,0; 94,1)	39,1 (29,4; 94,3)	0,92	< 0,05	< 0,05
TP, мс ²	2576,3 (1567,9; 4116,7)	2693,6 (1617,9; 4316,0)	2986,7 (2003,0; 4750,2)	0,87	0,23	< 0,05
HF, мс ²	943,0 (569,0; 1574,6)	1009,7 (532,9; 1857,6)	1344,7 (785,1; 2170,0)	0,94	0,19	< 0,05
LF, мс ²	1037,8 (592,2; 1688,0)	1035,6 (654,2; 1574,6)	1078,3 (682,7; 1389,1)	0,89	0,78	0,85
VLF, мс ²	596,3 (354,2; 979,9)	506,6 (228,9; 738,9)	495,7 (393,1; 773,0)	< 0,05	0,85	< 0,05
LF/HF	1,2 (0,7; 1,7)	1,0 (0,7; 1,5)	0,9 (0,5; 1,6)	0,36	0,56	< 0,05
IC, усл. ед.	1,7 (1,2; 2,9)	1,5 (1,1; 2,0)	1,3 (0,8; 2,4)	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
АОП						
MxDMn, мс	245,5 (183,5; 297,6)*	269,6 (221,2; 336,0)*	268,0 (219,0; 361,4)*	0,32	0,96	0,29
RMSSD, мс	21,7 (13,9; 36,0)*	21,4 (17,3; 33,5)*	25,5 (18,7; 37,0)*	0,97	< 0,05	< 0,05
SDNN, мс	47,9 (35,2; 58,7)*	47,4 (36,9; 54,9)*	51,4 (37,3; 65,5)*	0,79	0,56	0,33
Mo, мс	640,0 (588,3; 686,5)*	639,5 (578,5; 694,8)*	676,1 (610,0; 731,0)*	0,69	< 0,05	< 0,05
AMo50, мс	48,1 (39,9; 59,2)*	46,3 (40,1; 51,1)*	38,8 (31,2; 52,7)*	0,72	< 0,05	< 0,05
SI, усл. ед.	139,7 (97,8; 265,9)*	130,2 (98,8; 171,8)*	104,1 (71,6; 195,2)*	0,78	< 0,05	< 0,05
TP, мс ²	1562,4 (823,2; 2985,4)*	1647,3 (1185,7; 2521,2)*	1984,2 (942,5; 3526,1)*	0,69	0,77	< 0,05
HF, мс ²	191,8 (92,7; 507,8)*	239,2 (123,5; 404,1)*	288,9 (136,0; 451,5)*	0,82	0,23	< 0,05
LF, мс ²	955,6 (418,3; 1626,2)	1008,0 (587,6; 1524,2)	1156,9 (411,9; 2012,8)	0,66	0,63	< 0,05
VLF, мс ²	340,3 (167,4; 487,8)*	318,9 (220,2; 633,4)*	280,6 (140,6; 612,3)*	0,62	0,56	0,23
LF/HF	4,9 (3,3; 6,2)*	4,7 (2,9; 7,9)*	4,2 (2,8; 7,2)*	0,75	0,31	< 0,05
IC, усл. ед.	6,9 (4,9; 9,1)*	7,0 (4,3; 8,3)*	5,7 (3,7; 8,6)*	0,98	< 0,05	< 0,05

юношей второго поколения на фоне возрастания МОК зафиксировано повышение ОПСС, а у представителей первого поколения увеличение МОК наблюдалось с сохранением фоновых величин ОПСС.

Особенности структуры variability сердечного ритма в состоянии покоя и при проведении АОП представлены в табл. 2. Из приведенных данных видно, что для юношей второго поколения в состоянии лежачих характерны статистически значимо более высокие значения TP, которые достигались за счет увеличения HF и Mo, при этом максимальные величины VLF отмечены в группе лиц нулевого поколения. Достоверно меньшие значения индекса централизации, соотношения LF/HF, SI зафиксированы у юношей второго поколения. Однако в процессе АОП активность парасимпатического звена ВНС уменьшается, что проявляется статистически значимым снижением MxDMn, RMSSD, SDNN, Mo. При этом у обследуемых трех групп в ответ на ортостаз зафиксировано уменьшение TP в большей степени за счет уменьшения мощности дыхательных высокочастотных волн (HF) на фоне снижения VLF только в группе представителей нулевого поколения с отсутствием достоверной динамики величины LF. Значимых различий относительно низкочастотной составляющей кардиоритма не отмечено ни в одной группе. Вектор динамики показателей VLF-компоненты спектрального анализа сердечного ритма при АОП во всех группах имел направление в сторону статистически значимого уменьшения.

Обсуждение

Известно, что у практически здоровых лиц молодого возраста перемещение тела в положение стоя не приводит к существенным изменениям артериального давления, при этом измерение ЧСС и артериального давления обычно регистрирует незначительное повышение САД и, как

правило, увеличение ДАД, приводящее к снижению пульсового давления и УОК на 5–10 % [6], что было отмечено нами во всех анализируемых группах.

Подчеркнем, что у всех обследованных юношей в ответ на АОП ЧСС относительно фона (положение лежа) в среднем возрастала на 25–36 % с уменьшением степени реактивности в ряду нулевого ко второму поколению, что является отражением симпатической активации и непосредственно направлено на поддержание оптимального уровня МОК, величина которого в ответ на пробу возрастала в каждой обследуемой группе. Отметим, что у юношей нулевого поколения выявлены некоторые особенности реагирования системы кровообращения на ортостаз, проявляющиеся незначительным уменьшением САД. Это, по-видимому, определяло значимое падение УОК как в состоянии покоя, так и на пике пробы при одновременном снижении вазоконстрикторной функции (уменьшение ОПСС) [14], что, однако, компенсируется выраженной симпатической реакцией, проявляющейся увеличением на 36 % ЧСС в ответ на выполнение пробы.

Анализ изменений показателей гемодинамики в процессе АОП относительно фона, принятого за нулевой уровень, показал, что в группе мигрантов отмечается наибольший прирост ЧСС при снижении ОПСС, при том что у юношей второго поколения увеличение ЧСС было значимо меньше, но при большей величине ОПСС, отражая энергетически более выгодный для организма процесс поддержания кровообращения при переходе в вертикальное положение (рисунок).

Показатели ВСР в состоянии покоя свидетельствуют о том, что в ряду от нулевого ко второму поколению в регуляции кардиоритма формируется преобладание активации парасимпатического звена вегетативной нервной системы. Отметим, что в ответ на АОП у лиц всех групп уменьшается активность парасимпатической составляющей

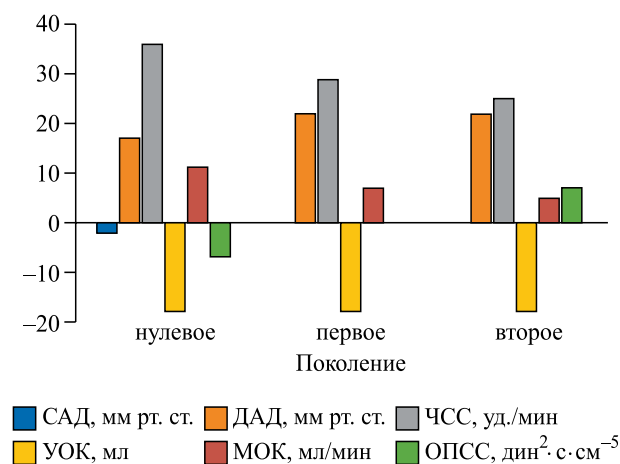


Рис. Степень ответных реакций сердечно-сосудистой системы в ответ на АОП у юношей различных поколений. Приведены показатели, имеющие значимые отличия от фоновых величин

Fig. The degree of response of the cardiovascular system to AOT in young men of different generations. Indicators that significantly differ from background are shown

вегетативной регуляции при кратковременном возрастании роли симпатического звена, активность которого была выше среди мигрантов и лиц первого поколения, на что указывали статистически более высокие, чем у юношей второго поколения, значения АМо50, SI и IC при меньших величинах Мо, RMSSD и HF. При этом значения HF- и VLF-составляющих спектра кардиоритма в группе уроженцев второго поколения практически совпадают при статистически более высоком значении показателя LF, отражающего эффективность вклада сосудодвигательного центра в обеспечение поддержания адекватного уровня МОК в процессе активного ортостаза, что в определенной мере препятствует возникновению нарушений кровотока головного мозга и развитию синкопе. При этом известно, что помимо характеристик системного кровотока в механизме успешного выполнения АОП значительную роль играет состояние эластичности сосудистого русла, влияющего на поддержание адекватного уровня артериального давления за счет реципрокных взаимосвязей в системе регуляции гемодинамики [15, 16].

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в состоянии покоя у юношей в ряду от нулевого ко второму поколению в регуляции сердечного ритма возрастает степень влияния парасимпатического звена вегетативной системы, что наблюдается на фоне более экономичного режима функционирования сердечно-сосудистой системы, отражающегося в снижении ДАД, ЧСС, ОПСС и увеличении УОК. При этом поддержание МОК у юношей второго поколения обеспечивается за счет значимо более высоких величин УОК, тогда как в группе лиц нулевого поколения данная величина поддерживается включением сосудистого (ОПСС) и хронотропного (ЧСС) компонентов сердечно-сосудистой системы, что является отражением неэффективного функционирования сердечно-сосудистой системы в условиях Севера. В ответ на ортостатическую пробу у юношей второго поколения отмечалось оптимальное вегетативное обеспечение гемодинамики в ответ на АОП путем снижения активности парасимпатического звена в регуляции кардиоритма и краткосрочном повышении на этом фоне вклада симпатической составляющей вегетативной нервной системы. Более выраженное снижение парасимпатической активности во время ортостатической нагрузки у юношей второго поколения, исходя из основных положений теории «акцентированного антагонизма» [17], направлено на обеспечение адекватного уровня симпатической активации,

обеспечивающей поддержание оптимального уровня кровообращения при меньшем напряжении резервов сердечно-сосудистой системы и ее более экономном функционировании.

Список литературы /References

1. Carlson J.E. Assessment of orthostatic blood pressure. *South. Med. J.* 1999; 92 (2): 167–173. doi: 10.1097/00007611-199902000-00002
2. Аверьянова И.В., Максимов А.Л. Состояние липидного и углеводного обмена у студентов-аборигенов и европеоидов с различными сроками проживания на территории Магаданской области. *Экол. человека.* 2015; (9): 44–49. doi: 10.33396/1728-0869-2015-9-44-49
3. Aver'yanova I.V., Maksimov A.L. Lipid and carbohydrate metabolism observed in aboriginal and european students having different terms of residing in territory of Magadan region. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology.* 2015; (9): 44–49. [In Russian]. doi: 10.33396/1728-0869-2015-9-44-49
4. Казначеев В.П., Казначеев С.В. Адаптация и конституция человека. Новосибирск: Наука, 1986. 118 с.
5. Kaznacheev V.P., Kaznacheev S.V. Human adaptation and constitution. Novosibirsk: Nauka, 1986. 118 p. [In Russian].
6. Хаснулин В.И. Введение в полярную медицину. Новосибирск: СО РАМН, 1998. 320 с.
7. Khasnulin V.I. Introduction to polar medicine. Novosibirsk: SO RAMN, 1998. 320 p. [In Russian].
8. Солонин Ю.Г. Исследования по широтной физиологии (обзор). *Ж. мед.-биол. иссл.* 2019; 7 (2): 228–239. doi: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.2.228
9. Solonin Yu.G. Studies on latitude physiology (review). *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy = Journal of Medical and Biological Research.* 2019; 7 (2): 228–239. [In Russian]. doi: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.2.228
10. Smith J.J., Porth C.M., Erickson M. Hemodynamic response to the upright posture. *J. Clin. Pharmacol.* 1994; 34 (5): 375–386. doi: 10.1002/j.1552-4604.1994.tb04977.x
11. Юрьев В.В., Симаходский А.С., Воронович Н.Н., Хомич М.М. Рост и развитие ребенка. СПб.: Питер, 2007. 272 с.
12. Yur'ev V.V., Simakhodskiy A.S., Voronovich N.N., Khomich M.M. Growth and developments of a child. Saint-Petersburg: Piter, 2007. 272 p. [In Russian].
13. Starr I. Clinical tests of the simple method of estimating cardiac stroke volume from blood pressure and age. *Circulation.* 1954; 9: 664–681. doi: 10.1161/01.cir.9.5.664
14. Комплекс для анализа variability сердечного ритма «Варикард». Рязань: ЮИМН, 2005. 45 с.

Complex for the analysis of heart rate variability «Varikard». Ryazan: YuIMN, 2005. 45 p. [In Russian].

10. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В., Гаврилушкин А.П., Довгалецкий П.Я., Кукушкин Ю.А., Миронова Т.Ф., Прилуцкий Д.А., Семенов А.В., Федоров В.Ф., Флейшман А.Н., Медведев М.М. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестн. аритмол.* 2001; (24): 65–83.

Baevskiy R.M., Ivanov G.G., Chireykin L.V., Gavrilushkin A.P., Dovgalevskiy P.Ja., Kukushkin Ju.A., Mironova T.F., Prilutskiy D.A., Semenov A.V., Fedorov V.F., Fleishman A.N., Medvedev M.M. Heart rate variability analysis at using different electrocardiographic systems (methodical recommendations). *Vestnik aritmologii = Journal of Arrhythmology.* 2001; (24): 65–83. [In Russian].

11. Витязев В.В. Анализ неравномерных временных рядов. СПб.: СПбГУ, 2001. 48 с.

Vityazev V.V. Analysis of non-uniform time series. Saint-Petersburg: SPbGU, 2001. 48 p. [In Russian].

12. Аверьянова И.В., Максимов А.Л. Сравнительная информативность оценки типов вегетативной регуляции по индексу Кердо и variability кардиоритма у юношей Магаданской области. *Валеология.* 2014; (3): 5–10. doi: 10.17238/issn2308-3174.2015.4.66

Averyanova I.V., Maksimov A.L. Comparative informational assessment of types of vegetative regulation according to Kerdo index and heart rate

variability observed in adolescents of Magadan region. *Valeologiya = Valeology.* 2014; (3): 5–10. [In Russian]. doi: 10.17238/issn2308-3174.2015.4.66

13. Боровиков В.П. *Statistica. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов* (2-е изд.). СПб.: Питер, 2003. 688 с.

Borovikov V.P. *Statistica. The art of analyzing data on a computer: for professionals.* Saint-Petersburg: Piter, 2003, 688 p. [In Russian].

14. Van Wijnen V.K., Hov D.T., Finucane C., Wieling W., van Roon A.M., Ter Maaten J.C., Harms M.P.M. Hemodynamic mechanisms underlying initial orthostatic hypotension, delayed recovery and orthostatic hypotension. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2018; 19 (9): 786–792. doi: 10.1016/j.jamda.2018.05.031

15. Kohara K., Tabara Y., Yamamoto Y., Miki T. Orthostatic hypertension: another orthostatic disorder to be aware of. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2000; 48: 1538–1546. doi: 10.1111/jgs.2000.48.11.1538

16. Дороговцев В.Н., Гречко А.В. Значение ортостатических изменений кровообращения в развитии сосудистых нарушений. *Клин. мед.* 2017; 95 (11): 977–986.

Dorogovtsev V.N., Grechko A.V. The role of orthostatic circulatory changes in the development of vascular disorders *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine.* 2017; 95 (11): 977–986. [In Russian]. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-11-977-986

17. Levy M.N. Neural control of cardiac function. *Baillieres Clin. Neurol.* 1997; 6: 227–244. doi: 10.1007/978-1-4613-3855-0_4

Сведения об авторах:

Инесса Владиславовна Аверьянова, к.б.н., ORCID: 0000-0002-4511-6782, e-mail: Inessa1382@mail.ru

Аркадий Леонидович Максимов, чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0003-1089-4266, e-mail: arktika@online.magadan.su

Information about the authors:

Inessa V. Averyanova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-4511-6782, e-mail: Inessa1382@mail.ru

Arkady L. Maksimov, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0003-1089-4266, e-mail: arktika@online.magadan.su

Поступила в редакцию 10.02.2021

После доработки 01.04.2021

Принята к публикации 17.04.2021

Received 10.02.2021

Revision received 01.04.2021

Accepted 17.04.2021

Возможности использования нового ранорасширителя при хирургических операциях в полости рта в эксперименте

Е.В. Фомичев, Е.Н. Ярыгина, М.В. Кирпичников, К.А. Саргсян, А.Д. Алимова, А.Е. Кривенцев

*Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России
400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1*

Резюме

Выполнено экспериментальное исследование возможности использования инновационного ранорасширителя для хирургических операций в полости рта. Для проведения сравнительного анализа 40 экспериментальных моделей были разделены на четыре группы в зависимости от использования вспомогательных приспособлений: крючки Фарабефа, шовный материал VICRYL 3/0 (ETHICON, США), инновационный ранорасширитель, без применения дополнительных материалов и инструментов. Проведено экспериментальное моделирование операции дентальной имплантации в области включенного дефекта зубного ряда (III, IV класс по Кеннеди) как одного из наиболее частых амбулаторных хирургических операций в полости рта. Результаты исследования доказывают возможность использования разработанного инновационного ранорасширителя для хирургических операций в полости рта и его очевидные преимущества перед имеющимися аналогами: обеспечение адекватного доступа; надежная устойчивая фиксация краев раны; минимальное травмирование окружающих тканей; защита краев операционной раны от возможного травмирования во время операции; легкая прочная конструкция, индивидуально адаптированная к анатомическим особенностям оперируемой области и изготовленная из биологически инертных материалов; безопасность и легкость в эксплуатации; доступность по цене; отсутствие необходимости ассистента контактировать с операционным полем. Поэтому обоснованным являются проведение дальнейшей клинической апробации и внедрение устройства в практику хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов.

Ключевые слова: 3D-печать, дентальная имплантация, полость рта, ранорасширитель, хирургическая операция.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Алимова А.Д., e-mail: altanaalimova@mail.ru

Для цитирования: Фомичев Е.В., Ярыгина Е.Н., Кирпичников М.В., Саргсян К.А., Алимова А.Д., Кривенцев А.Е. Возможности использования нового ранорасширителя при хирургических операциях в полости рта в эксперименте. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (3): 53–57. doi: 10.18699/SSMJ20210307

The applicability of a new wound expander for surgical operations in the oral cavity in the experiment

E.V. Fomichev, E.N. Yarygina, M.V. Kirpichnikov, K.A. Sargsyan, A.D. Alimova, A.E. Kriventsev

*Volgograd State Medical University of Minzdrav of Russia
400131, Volgograd, sq. Pavshikh Bortsov, 1*

Abstract

An experimental study of the innovative wound expander applicability for surgical operations in the oral cavity was performed. For comparative analysis, 40 experimental models were divided into 4 groups depending on the use of auxiliary devices: Farabef hooks, VICRYL 3/0 suture material (ETHICON, USA), innovative wound expander, without the use of additional materials and tools. An experimental simulation of the operation of dental implantation in the area

of the included dentition defect (Kennedy class III, IV), as one of the most frequent outpatient surgical operations in the oral cavity, was performed. The results of the study prove the innovative wound expander applicability for surgical operations in the oral cavity and its obvious advantages over existing analogues: providing adequate access, reliable, stable fixation of the wound edges, minimal injury to the surrounding tissues, protecting the edges of the operating wound from possible injury during surgery, lightweight, durable design, individually adapted to the anatomical features of the operated area, made of biologically inert materials, safety and ease of operation, affordable price, no need for an assistant to contact the operating field. Therefore, it is reasonable to conduct further clinical approbation and introduce the device into the practice of dental surgeons and maxillofacial surgeons.

Key words: 3D printing, dental implantation, oral cavity, wound expander, surgical operation.

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

Correspondence author: Alimova A.D., e-mail: altanaalimova@mail.ru

Citation: Fomichev E.V., Yarygina E.N., Kirpichnikov M.V., Sargsyan K.A., Alimova A.D., Kriventsev A.E. The applicability of a new wound expander for surgical operations in the oral cavity in the experiment. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (3): 53–57. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210307

Введение

В клинической практике хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов наиболее частыми операциями в полости рта остаются удаление зубов (включая атипичное), зубосохраняющие операции, лоскутные операции на тканях пародонта, костная пластика челюстей, а также ставшая довольно распространенной дентальная имплантация [1–4]. Для успешного проведения оперативного лечения в ротовой полости необходимо создать полный адекватный обзор и доступ к оперируемой области, минимизировать травму костной и окружающих ее мягких тканей для сохранения их кровоснабжения, сократить продолжительность операции, выбрать способ фиксации мягких тканей оперируемой области, в частности слизисто-надкостничного лоскута. Кроме того, в течение продолжительных операций и после них пациенты испытывают определенные неудобства, такие как длительное удерживание нижней челюсти в неудобном положении, послеоперационные отеки, долгое заживление послеоперационных ран.

При анализе современных исследований по данной научной проблеме нами не выявлено других способов удерживания краев раны, кроме использования крючков Фарабефа, прошивания и подшивания слизисто-надкостничного лоскута к окружающим тканям [2, 3, 5]. Несмотря на очевидные преимущества, данные методы не лишены недостатков, к которым относятся травматичность их применения для фиксации краев раны; громоздкость и неудобство в использовании, что увеличивает длительность операций; невозможность во многих случаях обеспечить адекватный обзор и доступ к операционному полю; ишемия слизисто-надкостничного лоскута, приводящие к нарушению кровоснабжения раны, снижению

темпов регенерации тканей и увеличению риска развития послеоперационных осложнений. Кроме того, использование данных инструментов и методов причиняет значительные неудобства как пациентам, так и врачу-стоматологу и его ассистенту.

Для полноценного выполнения всего объема работ во время хирургического вмешательства и сокращения длительности операции необходимо приспособление, обладающее небольшими размерами и простое в эксплуатации. Такой конструкцией может быть ранорасширитель для операций в полости рта, благодаря которому слизисто-надкостничный лоскут будет удерживаться в удобном положении без лишней травматизации и нагрузки. В настоящее время в клинике хирургической стоматологии не существует аналогов предлагаемого нами устройства ранорасширителя, что обосновывает необходимость его разработки и реализации.

Цель настоящей работы – исследование в эксперименте возможности использования инновационного ранорасширителя для операций в полости рта.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели нами проведено экспериментальное моделирование операции дентальной имплантации в области включенного дефекта зубного ряда (III, IV класс по Кеннеди) как одного из наиболее частых амбулаторных хирургических операций в полости рта. Экспериментальные модели изготавливали с использованием учебных моделей верхней челюсти для моделирования операции дентальной имплантации из материальной базы кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Волгоградского государственного медицинского университета (рис. 1).

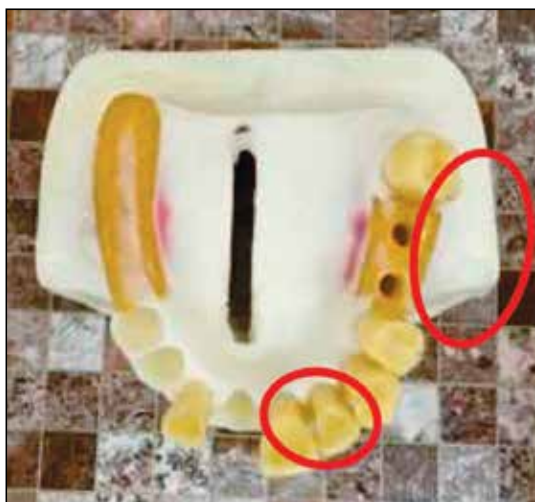


Рис. 1. Учебная модель верхней челюсти
Fig. 1. Training model of the upper jaw

При помощи силиконового слепочного материала Speedex putty (Coltene Whaledent, Швейцария) получен двойной уточненный оттиск. После этого из самоотверждающейся моделировочной пластмассы Re-Fine Bright (Yamahachi, Япония) на основе полученного ранее оттиска отлито 40 экспериментальных моделей. Для имитации окружающих кость мягких тканей использовался корригирующий материал BisicoS4 (Bisico, Германия), который был нанесен на область альвеолярного отростка и твердого неба имеющихся экспериментальных моделей верхней челюсти (рис. 2).

Все модели были разделены на четыре равные группы: в первой группе моделировалась операция дентальной имплантации без использования каких-либо вспомогательных приспособлений; во второй группе в качестве инструмента для фиксации краев раны были использованы крючки Фарабефа; в третьей группе края раны



Рис. 2. Имитация окружающих верхнюю челюсть мягких тканей

Fig. 2. Imitation of soft tissues surrounding the upper jaw

проставались шовным материалом VICRYL 3/0 (ETHICON, США), и с небной стороны они привязывались к зубам с противоположной стороны, а с вестибулярной фиксировались и удерживались в кровоостанавливающих зажимах. На моделях четвертой группы проводилась операция дентальной имплантации с применением разработанного нами инновационного ранорасширителя для хирургических операций в полости рта (заявка на изобретение № 2020113136 от 26.03.2020).

Ранорасширитель изготавливался следующим образом. Экспериментальные модели верхней челюсти фотографировались во всех взаимно перпендикулярных плоскостях с помощью фотоаппарата Nikon D750 Dental Kit (Nikon, Япония), полученные снимки загружались в программу CINEMA 4D (Maxon, США), в которой на основе снимков создавалась трехмерная компьютерная модель. За этим следовало моделирование конструкции ранорасширителя, которая в данной

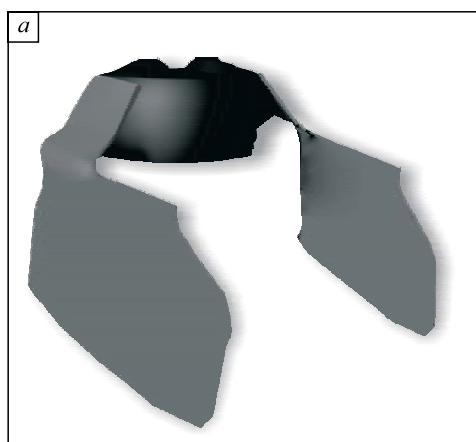


Рис. 3. Компьютерное моделирование (а) и 3D-печать (б) ранорасширителя
Fig. 3. Computer simulation(a) and 3D printing (б) of retractor

ситуации включала приспособления (держатели) для фиксации мягких тканей краев раны, выполненные в виде двух прямоугольных цельных пластин, приспособления для фиксации к зубам в виде искусственной коронки и соединяющих их элементов (рис. 3, а). Изготовлен ранорасширитель путем объемной печати получившейся виртуальной модели на 3D-принтере из полилактида (рис. 3, б).

Критерием оценки успешности операции являлись не только стандартные требования к правильной технике дентальной имплантации, но и время, потраченное на его выполнение. Особенности использования ранорасширителя: вначале на модели на месте дефекта зубного ряда выполняют разрез, после чего отслаивают комплекс тканей с оголением альвеолярного отростка. Края раны раздвигают, в просвет между ними помещают и продвигают вглубь пластины ранорасширителя, располагая каждую из них с каждой стороны от кости челюсти между последней и окружающими тканями, тем самым раздвигая и фиксируя их, после чего фиксируют ранорасширитель к зубам, ограничивающим дефект зубного ряда, при помощи искусственной коронки. За этим следует установка дентальных имплантатов по общепринятой методике. По завершении основного этапа операции ранорасширитель снимают в обратном порядке (рис. 4).

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.



Рис. 4. Дентальная имплантация с применением ранорасширителя

Fig. 4. Dental implantation with the use of the retractor

Результаты и их обсуждение

В первой группе исследования при соблюдении общепринятых правил проведения операции дентальной имплантации ее длительность составила $967,0 \pm 23,4$ с. Продолжительность операции связана в основном с необходимостью постоянно разводить края операционной раны для создания оптимального доступа и адекватного обзора оперируемого поля с целью контроля правильности выполнения манипуляций. А так как обеспечить указанные условия без применения каких-либо приспособлений крайне затруднительно, время операции оказалось достаточно большим.

Иной результат получен во второй группе, продолжительность операции составила $871,3 \pm 21,2$ с – статистически значимо меньше, чем в первой группе ($p = 0,007507$), что объясняется появлением возможности улучшения доступа к оперируемой области путем разведения краев раны крючками Фарабефа. Однако потребность в наличии ассистента для удержания крючков Фарабефа несколько ограничивало мобильность хирурга, а также требовало постоянного контроля со стороны оперирующего врача. Ко всему прочему обзор операционного поля оказывался неполноценным, так как конструкция крючков Фарабефа не позволяла обеспечить фиксацию тканей с небной стороны альвеолярного отростка. По этой причине на пяти моделях (50 %) отмечалась травма края раны с небной стороны. Также в трех случаях (33,3 %) имел место разрыв тканей вестибулярного края раны вследствие чрезмерного давления на последние инструментом.

Для проведения дентальной имплантации на моделях третьей группы, где края раны фиксировались путем прошивания шовным материалом, в среднем потребовалось $847,4 \pm 22,8$ с, что было значительно быстрее, чем в первой группе ($p = 0,001929$), но не отличалось от показателя второй группы ($p = 0,453321$). Преимущество данного метода перед предыдущим заключалось в возможности фиксации тканей с небной стороны и профилактике их повреждения во время операции. Присутствие ассистента при этом потребовалось для удерживания нити шовного материала, которым были прошиты ткани с вестибулярной стороны, в натянутом положении. При этом отмечены и эпизоды разрыва тканей края раны (в трех случаях, 33,3 %), и два случая полного отрыва тканей с вестибулярной стороны (20 %).

Особенно стоит обратить внимание на результаты эксперимента на моделях четвертой группы, время операции при этом составляло $754,0 \pm 15,7$ с, что значительно меньше показате-

лей первой ($p = 0,000001$), второй ($p = 0,000356$) и третьей ($p = 0,003624$) групп. Такие явные различия в полученных данных, очевидно, объясняются использованием разработанного нами инновационного ранорасширителя для операций в полости рта. Преимущества имеющегося устройства перед вышеуказанными аналогами заключаются в следующем:

- обеспечение адекватного доступа к оперируемой области;
- надежная, устойчивая фиксация краев раны в заданном положении на всем протяжении операции;
- отсутствие необходимости контакта ассистента с операционным полем;
- оказание минимальной травмы на окружающие ткани;
- защита краев операционной раны от возможного травмирования во время операции;
- легкая, прочная конструкция, индивидуально адаптированная к анатомическим особенностям оперируемой области;
- устройство изготовлено из биологически инертных материалов;
- безопасность и легкость в эксплуатации;
- доступность по цене для широкого круга покупателей.

Заключение

Полученные в ходе экспериментальной части исследований результаты доказывают возможность использования разработанного инновационного ранорасширителя для хирургических операций в полости рта и его очевидные преимущества перед имеющимися аналогами. Счи-

таем обоснованной необходимость проведения дальнейшей клинической апробации и внедрения устройства в практику хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов с целью оптимизации их работы, чтобы сделать ее более комфортной и безопасной для пациента.

Список литературы / References

1. Афанасьев В.В. Хирургическая стоматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 400 с.
Afanasyev V.V. Surgical dentistry. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 400 p. [In Russian].
2. Грудянов А.И., Сизиков А.В. Хирургические вмешательства на пародонте. М.: Медицинское информационное агентство, 2013. 120 с.
Grudyanov A.I., Sizikov A.V. Surgical interventions on periodontal disease. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2013. 120 p. [In Russian].
3. Блок М.С. Дентальная имплантология: хирургические аспекты. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 448 с.
Block M.S. Dental implantology: surgical aspects. Moscow: MEDpress-inform, 2011. 448 p. [In Russian].
4. Дробышев А.Ю., Янушевич О.О. Челюстно-лицевая хирургия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 880 с.
Drobyshev A.Y., Yanushevich O.O. Maxillofacial surgery. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 880 p. [In Russian].
5. Симбирцев С.А. Хирургические инструменты и правила их применения. СПб.: Фолиант, 2019. 192 с.
Simbirtsev S.A. Surgical instruments and rules of their application. Saint-Petersburg: Foliant, 2019. 192 p. [In Russian].

Сведения об авторах:

Евгений Валентинович Фомичев, д.м.н., e-mail: f3vstom@yandex.ru
Елена Николаевна Ярыгина, к.м.н., e-mail: elyarygina@yandex.ru
Михаил Викторович Кирпичников, к.м.н., e-mail: kirpichnikov-m@yandex.ru
Карен Артурович Саргсян, e-mail: mwasca@mail.ru
Алти Дорджиевна Алимова, e-mail: altanaalimova@mail.ru
Андрей Евгеньевич Кривенцев, e-mail: kriventsev17@yandex.ru

Information about the authors:

Evgeny V. Fomichev, doctor of medical sciences, e-mail: f3vstom@yandex.ru
Elena N. Yarygina, candidate of medical sciences, e-mail: elyarygina@yandex.ru
Mikhail V. Kirpichnikov, candidate of medical sciences, e-mail: kirpichnikov-m@yandex.ru
Karen A. Sargsyan, e-mail: mwasca@mail.ru
Altn D. Alimova, e-mail: altanaalimova@mail.ru
Andrey E. Kriventsev, e-mail: kriventsev17@yandex.ru

Поступила в редакцию 20.01.2021
После доработки 03.02.2021
Принята к публикации 18.03.2021

Received 20.01.2021
Revision received 03.02.2021
Accepted 18.03.2021

Роль мутаций гена филаггрина, ведущих к снижению количества белка, в развитии атопического дерматита и бронхиальной астмы у детей

С.И. Макарова^{1,2}, Д.В. Митрофанов¹, Е.Г. Комова³, И.В. Калошкин², А.Б. Шинтяпина¹, Л.Ф. Казначеева⁴, В.В. Зеленская⁴, Е.Г. Кондюрина⁴, О.А. Батычко⁵, В.А. Вавилин¹

¹ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

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

² АО «Вектор-Бест»
630559, Новосибирская обл., р.п. Кольцово, АБК

³ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

⁵ Консультативно-диагностическая поликлиника № 2
630090, г. Новосибирск, Морской просп., 25

Резюме

Атопические заболевания остаются одними из наиболее распространенных патологий детского возраста. В начале жизни возникает атопический дерматит (АтД) и лишь потом бронхиальная астма (БА). Эту этапность развития сенсibilизации и трансформации клинических проявлений называют атопическим маршем. Являются ли генетические факторы предрасположенности к АтД таковыми и для БА? На этот вопрос до сих пор нет однозначного ответа. Известно, что мутации в гене филаггрина (*FLG*) приводят к нарушению барьерной функции кожи. Филаггрин экспрессируется не только в коже, но и в органах дыхания: слизистой оболочке носа, легких, бронхах. Дефекты филаггрина ведут не только к нарушению кожного барьера, но и к усилению Th2-ответа и повышению продукции IgE, типичных для бронхиальной астмы. Поэтому мутации в гене *FLG* могут являться фактором риска развития не только АтД, но и БА. **Целью** настоящего исследования являлось сопоставление величин ассоциации мутаций в гене *FLG* с АтД и БА в российской выборке. **Материал и методы.** Дизайн исследования «случай – контроль». В работе использовались 265 образцов крови детей. Выявляли четыре мутации в гене филаггрина методом ПЦР в реальном времени. Ассоциацию мутаций с заболеванием оценивали по отношению шансов. **Результаты.** Обнаружена выраженная ассоциация делеции четырех нуклеотидов (2282del4) с АтД, но не с БА, хотя для пациентов с атопической БА показатель ассоциации этой мутации с заболеванием был выше, чем для лиц с симптомами БА, выявленными по опроснику ISAAC. Эти результаты приводят к выводу, что для БА роль гена филаггрина значительно менее существенна, чем для АтД.

Ключевые слова: ген филаггрина, точковые мутации, бронхиальная астма, атопический дерматит, атопический марш.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена в рамках научной темы № 0535-2019-0025 «Постгеномные исследования фундаментальных основ патогенеза социально-значимых заболеваний» с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ», реестровый номер 201716.

Автор для переписки: Макарова С.И., e-mail: makar@niimbb.ru

Для цитирования: Макарова С.И., Митрофанов Д.В., Комова Е.Г., Калошкин И.В., Шинтяпина А.Б., Казначеева Л.Ф., Зеленская В.В., Кондюрина Е.Г., Батычко О.А., Вавилин В.А. Роль мутаций гена филаггрина, ведущих к снижению количества белка, в развитии атопического дерматита и бронхиальной астмы у детей. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (3): 58–63. doi: 10.18699/SSMJ20210308

The role of filaggrin mutations leading to a decrease in the amount of protein in the development of atopic dermatitis and bronchial asthma in children

S.I. Makarova^{1,2}, D.V. Mitrofanov¹, E.G. Komova³, I.V. Kaloshkin², A.B. Shintyapina¹, L.F. Kaznacheeva⁴, V.V. Zelenskaya⁴, E.G. Kondyurina⁴, O.A. Batychko⁵, V.A. Vavilin¹

¹ Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine

630060, Novosibirsk, Timakov str., 2

² Novosibirsk State University

630090, Novosibirsk, Pirogov str., 1

² JSC Vector-Best

630559, Novosibirsk region, Koltsovo, ABK

⁴ Novosibirsk State Medical University

630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

⁶ Consultative and diagnostic polyclinic № 2

630090, Novosibirsk, Morskoy ave., 25

Abstract

Atopic diseases remain one of the most common childhood diseases. At the beginning of life, atopic dermatitis (AD) occurs, and only then bronchial asthma (BA). This staged development of sensitization and transformation of clinical manifestations is called the atopic march. Are the genetic factors of predisposition to AD the same for BA? There is still no definite answer to this question. Mutations in the filaggrin gene (*FLG*) are known to impair skin barrier function. Filaggrin is expressed not only in the skin, but also in the respiratory organs of the nasal mucosa, lungs, and bronchi. Filaggrin defects lead not only to disruption of the skin barrier, but also to an increase in the Th2 response and increased production of IgE, typical of bronchial asthma. Therefore, mutations in the *FLG* gene can be a risk factor for the development of not only AD, but also BA. **The aim** of this study was to compare the values of the association of mutations in the *FLG* gene with AD and BA in the Russian sample. **Material and methods.** Case-control study design. We used 265 blood samples from children. 4 mutations in the filaggrin gene were identified by real-time PCR. The association of mutations with disease was assessed by odds ratio. **Results.** We showed a strongly pronounced association of the deletion of 4 nucleotides (2282del4) with AD, but not with BA, although for patients with atopic BA the indicator of the association of this mutation with the disease was higher than for the group with symptoms of bronchial asthma identified by the ISAAC questionnaire. These results lead to the conclusion that the role of the filaggrin gene for BA is much less significant than for AD.

Key words: filaggrin gene, point mutations, bronchial asthma, atopic dermatitis, atopic march.

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

Acknowledgements. The work was carried out within the framework of scientific theme No. 0535-2019-0025 «Post-genomic studies of the fundamentals of the pathogenesis of socially significant diseases» using the equipment of the CCU «Proteomic analysis», registry number 201716.

Correspondence author: Makarova S.I., e-mail: makar@niimbb.ru

Citation: Makarova S.I., Mitrofanov D.V., Komova E.G., Kaloshkin I.V., Shintyapina A.B., Kaznacheeva L.F., Zelenskaya V.V., Kondyurina E.G., Batychko O.A., Vavilin V.A. The role of filaggrin mutations leading to a decrease in the amount of protein in the development of atopic dermatitis and bronchial asthma in children. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (3): 58–63. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210308

Введение

В детском возрасте атопические заболевания продолжают оставаться одними из наиболее распространенных [1]. На первом году жизни возникает пищевая аллергия и атопический дерматит (АтД), затем аллергический ринит или поллиноз в виде ретиноконъюнктивита и бронхиальная аст-

ма (БА). Эту этапность развития сенсibilизации и трансформации клинических проявлений называют атопическим маршем [2, 3]. Являются ли генетические факторы предрасположенности к АтД таковыми и для БА? На этот вопрос до сих пор нет однозначного ответа [3, 4]. Известно, что мутации в гене *FLG* приводят к нарушению барьерной функции кожи и развитию АтД [2, 3].

Филаггрин экспрессируется не только в коже, но и в органах дыхания: слизистой оболочке носа, легких, бронхах [5]. Дефекты филаггрина ведут к нарушению кожного барьера, к повышению Th2-ответа и продукции IgE, типичных для БА [2, 6]. В связи с этим мутации в гене *FLG* могут являться фактором риска развития не только АтД, но и БА. По этому поводу данные противоречивы: есть работы, в которых показана связь мутаций *FLG* с бронхиальной астмой [4], в основном осложненной экземой [7]. Исследования, проведенные в России, в Новосибирской области [8, 9] и Башкортостане [10], показали ассоциацию мутаций в гене филаггрина с АтД [8–10] и вульгарным ихтиозом [11]. Связь с БА не изучалась вовсе. Целью настоящего исследования являлось сопоставление величин ассоциации мутаций в гене *FLG* с АтД и БА в российской выборке.

Материал и методы

Оценка ассоциации мутаций в гене *FLG* с заболеваниями проводилась в исследовании «случай–контроль» на четырех выборках детей г. Новосибирска: неатопический контроль (группа I, $n = 104$, возраст от 4 до 14 лет, средний возраст 8,2 года, 55,8 % мальчиков и 44,2 % девочек), дети с АтД (группа II, $n = 95$, возраст от 1 года до 14 лет, средний возраст 7,8 года, 52,3 % мальчиков и 47,7 % девочек), дети с atopической БА (группа III, $n = 75$, возраст от 4 до 14 лет, средний возраст 8,4 года, 64,0 % мальчиков и 36,0 % девочек) и дети с симптомами астмы, выявленной по опроснику ISAAC (группа IV, $n = 91$, возраст от 7 до 14 лет, средний возраст 10,2 года, 64,8 % мальчиков и 35,2 % девочек). Критериями отбора были: в группу I – отсутствие признаков атопии в анамнезе (пациенты травматологического отделения в период проведения контрольных анализов перед выпиской), в группу II – диагноз «атопический дерматит» (пациенты Детского аллергодерматологического центра, г. Новосибирск); в группу III – наличие клиники БА, atopического статуса, выраженной сенсibilизации к бытовым и пыльцевым аллергенам (пациенты, состоявшие на диспансерном учете в аллергологическом кабинете Детской поликлиники № 1 ЦКБ СО РАН); в группу IV – дети с симптомами БА, выявленными по опроснику ISAAC, имевшие или не имевшие также и симптомы АтД.

В выборке «атопический дерматит» тяжесть обострения АтД оценивалась по системе SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis), разработанной Европейской рабочей группой. Система SCORAD учитывает следующие показатели: распространенность кожного процесса (площадь поражения кожи в процентах), интенсивность

клинических проявлений (эритема, отек/папула, экссурация/корки, эксфолиации, лихенификация, сухость кожи по трехбалльной шкале для каждого признака) и субъективные симптомы (зуд кожных покровов и нарушения сна). В группе было 61,3 % детей со средней тяжестью заболевания и 38,7 % с тяжелой степенью заболевания.

В выборке «атопическая бронхиальная астма» степень тяжести заболевания оценивалась по клиническим проявлениям, частоте дневных и ночных приступов, по их влиянию на физическую активность, по показателям функции внешнего дыхания, состоянию ребенка в период ремиссии. В исследование взяты дети с легкой (12 %), среднетяжелой (58 %) и тяжелой (30 %) atopической БА.

И больные, и здоровые дети были европеоидами, что исключало влияние этнического фактора на распределение полиморфных признаков в группах. Информированное согласие на исследование подписывали родители детей.

ДНК выделяли из цельной крови с использованием набора «РеалБест экстракция 100» (ЗАО «Вектор–Бест», Новосибирск). Выявление мутаций осуществляли с помощью метода [12]. ПЦР проводили на амплификаторе с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени CFX96 (Bio-Rad, США). Для подтверждения получаемых результатов выполнено секвенирование образцов, несущих последовательности дикого типа и мутации, которое проводили в Центре коллективного пользования «Геномика» СО РАН (Новосибирск). Для анализа выбраны следующие мутации: 2282del4, R501X, R2447X, S3247X.

В программе Info6 рассчитаны величины выборок, достаточных для получения достоверных величин отношения шансов (OR) при известных частотах встречаемости мутации. Для $OR = 8$ достаточной является численность групп по 35 человек при организации исследования «случай–контроль», при известной частоте встречаемости в контрольной группе мутации 2,7 %, что соответствует нашей контрольной выборке (5 мутаций на 180 аллелей). Для $OR = 4$ выборка для достижения значимости $p < 0,05$ должна включать не менее 97 человек, а для $OR = 5$ достаточно 63 человек в каждой группе. Таким образом, размер наших выборок достаточен, чтобы заметить хотя бы в половину меньшее влияние мутаций филаггрина на развитие бронхиальной астмы, чем на развитие atopического дерматита.

Связь мутаций с развитием заболеваний оценивали по величине OR, рассчитанной с помощью программы EpiInfo6. При анализе связи признака с заболеванием в случае менее 5 наблюдений использовали точный критерий Фишера. Частоты

Таблица. Мутации *FLG* и риск развития АтД, атопической БА и БА (ISAAC)

Table. Mutations in *FLG* and their association with atopic dermatitis, atopic bronchial asthma and bronchial asthma (ISAAC)

Мутация	Число мутантных аллелей (n)				Риск развития АтД		Риск развития атопической БА		Риск развития БА	
	Группа I (n = 180)	Группа II (n = 190)	Группа III (n = 48)	Группа IV (n = 182)	OR (95 % ДИ)	p	OR (95 % ДИ)	p	OR (95 % ДИ)	p
2282del4	3	23	8	6	8,13 (2,41–42,86)	0,0004	3,37 (0,79–20,02)	0,059	2,03 (0,43–12,6)	0,26
R501X	2	1	0	3	0,47 (0,01–9,14)	0,48	< 0,60 (0,1–11,60)*	0,57	1,49 (0,17–18,04)	0,51
R2447X	0	1	0	4	> 0,95 (0,01–75,13)	0,73	–	–	> 3,02 (0,24–159,26)#	0,17
S3247X	0	2	0	4	> 1,91 (0,1–113,59)	0,52	–	–	> 4,24 (0,41–209,7)*	0,31

Примечание. При генотипировании в нескольких образцах не удавалось получить четкое представление о наличии в них мутации, эти пациенты были исключены из окончательного анализа. 95 % ДИ – 95%-й доверительный интервал. Обозначена граница величины OR, рассчитанная из предположения, что следующий индивид в группе сравнения будет носителем исследуемой мутации: * – верхняя, # – нижняя.

встречаемости в разных выборках сравнивали с помощью критерия согласия Пирсона (χ^2). Применялась поправка Бонферрони на множественные сравнения. Статистически значимыми получаемые результаты считали при $p < 0,05$.

Результаты

Мутации, приводящие к тому, что с гена *FLG* синтезируется нефункциональный белок, являются факторами риска заболевания АтД у детей (таблица). Эти данные соответствуют опубликованным ранее в ряде работ исследованиям о том, что мутации филаггрина ассоциированы с АтД [2, 9, 10]. Нарушенный кожный барьер служит местом колонизации бактериальными суперантигенами и сенсибилизации к аллергенам [2]. Это вызывает системный Th2-ответ, что способствует гиперреактивности бронхов [2, 6]. Филаггрин экспрессируется не только в коже, но также и в органах дыхания: слизистой оболочке носа, легких, бронхах [5]. Поэтому естественно предположить, что мутации в гене, кодирующем этот белок, могут быть факторами риска и для БА.

В настоящем исследовании величины показателя ассоциации заболевания БА как для выборки IV (ISAAC), так и для выборки III (атопическая БА) с наличием в генотипе мутаций не достигали величин, полученных при исследовании АтД, хотя для наиболее часто встречающейся мутации, 2282del4, величина OR уменьшается в ряду АтД > атопическая БА > ISAAC (см. таблицу).

К сожалению, в группах детей с БА получены столь низкие величины OR, что размер наших

выборок оказался недостаточным, чтобы заметить влияние мутаций филаггрина на развитие бронхиальной астмы. Установленные в данном исследовании значения OR сопоставимы с величинами, полученными для выборок размером в несколько тысяч пациентов [13]. Это может говорить о том, что дефекты кожи, к которым причастен филаггрин, являются более значимым звеном патогенеза именно для АтД, а для БА его значимость меньше. Когортные исследования показали, что до 50 % пациентов с БА имеют мутации гена *FLG* в качестве предрасполагающего фактора [14]. Кроме того, последние в значительной степени связаны с астмой, ассоциированной с АтД [7]. Наши результаты свидетельствуют о том, что в выборке, где атопический статус не был подтвержден (группа IV), значимость наиболее встречающейся мутации в гене филаггрина (2282del4) ниже, чем в тех выборках, где атопический статус пациентов подтвержден. Возможно, филаггрин играет определенную роль не только в формировании барьерной функции, но и в иммунном ответе, что подтверждается исследованиями на мышах [15].

В настоящее время модель атопического марша, направленная на объяснение очевидного прогрессирования аллергических заболеваний от АтД до аллергической астмы и аллергического ринита, активно обсуждается [6]. Некоторые эпидемиологические данные указывают на повышение распространенности атопического марша, открывая дискуссию об альтернативных моделях для лучшего объяснения патофизиологических

и эпидемиологических процессов, способствующих прогрессированию аллергических заболеваний. Например, на основе многолетнего наблюдения за 9801 ребенком от рождения до 11 лет D.C. Belgrave et al. вычленили 7 различных вариантов развития атопических заболеваний (БА, АтД и аллергического ринита) и пришли к выводу, что все они развиваются независимо, и лишь малая часть пациентов (6,36 %) идет по пути атопического марша, а из тех, у кого в возрасте 1 год был дерматит, – лишь 12 % [16].

Наше исследование подтверждает представление о том, что генетические факторы риска развития АтД и атопической БА могут быть разными, и мутации в гене *FLG* играют существенно меньшую роль в развитии БА, в том числе атопической.

Список литературы / References

1. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003–2016 гг. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2017; (6): 22–33. doi: 0.25208/0042-4609-2017-93-6-22-33
2. Kubanova A.A., Kubanov A.A., Melekhina L.E., Bogdanova E.V. Analysis of the incidence of diseases of the skin and subcutaneous tissue in the Russian Federation for the period 2003–2016. *Vestnik dermatologii i venerologii = Dermatology and Venereology Bulletin.* 2017; (6): 22–33. [In Russian]. doi: 0.25208/0042-4609-2017-93-6-22-33
3. Ксензова Л.Д. Атопический марш. Риск развития аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей с атопическим дерматитом. *Аллергол. и иммунол. в педиатрии.* 2018; 55 (4): 25–30. doi: 10.24411/2500-1175-2018-00019
4. Ksenzova L.D. Atopic march. Risk of developing of allergic rhinitis and bronchial asthma in children with atopic dermatitis. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergology and Immunology in Paediatrics.* 2018; 55 (4): 25–30. [In Russian]. doi: 10.24411/2500-1175-2018-0019
5. Paller A.S., Spergel J.M., Mina-Osorio P., Irvine A.D. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143 (1): 46–55. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.006
6. Chan A., Terry W., Zhang H., Karmaus W., Ewart S., Holloway J.W., Roberts G., Kurukulaaratchy R., Arshad S.H. Filaggrin mutations increase allergic airway disease in childhood and adolescence through interactions with eczema and aeroallergen sensitization. *Clin. Exp. Allergy.* 2018; 48 (2): 147–155. doi: 10.1111/cea.13077
7. 5. *FLG* Gene (Protein Coding). Available at: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=FLG&keywords=FLG#expression>
8. Aw M., Penn J., Gauvreau G.M., Lima H., Sehmi R. Atopic march: Collegium Internationale Allergologicum Update 2020. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2020; 181 (1): 1–10. doi: 10.1159/000502958
9. Dębińska A., Danielewicz H., Drabik-Chamerska A., Kalita D., Boznański A. Filaggrin loss-of-function mutations as a predictor for atopic eczema, allergic sensitization and eczema-associated asthma in Polish children population. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2017; 26 (6): 991–998. doi: 10.17219/acem/61430
10. Саликова Т.И., Максимов В.Н., Максимова Ю.В., Аллахвердян А.А., Климов В.В., Денисов А.А., Кошовкина Т.В. Мутации в гене филлагрина как предрасполагающий фактор развития атопического дерматита. *Клини. дерматол. и венерол.* 2010; 8 (3): 4–7.
11. Salikova T.I., Maksimov V.N., Maksimova Yu.V., Allahverdyan A.A., Klimov V.V., Denisov A.A., Koshovkina T.V. Mutations in the filaggrin gene as a predisposing factor in the development of atopic dermatitis. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = The Russian Journal of Dermatology and Venereology.* 2010; 8 (3): 4–7. [In Russian].
12. Komova E.G., Shintyapina A.B., Makarova S.I., Ivanov M.K., Chekryga E.A., Kaznacheeva L.F., Vavilin V.A. Filaggrin mutations in a Western siberian population and their association with atopic dermatitis in children. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2014; 18 (12): 791–796. doi: 10.1089/gtmb.2014.0247
13. Gimalova G.F., Karunas A.S., Fedorova Y.Y., Khusnutdinova E.K. The study of filaggrin gene mutations and copy number variation in atopic dermatitis patients from Volga-Ural region of Russia. *Gene.* 2016; 591 (1): 85–89. doi: 10.1016/j.gene.2016.06.054
14. Максимов В.Н., Куликов И.В., Семаев С.Е., Максимова Ю.В., Простякова Е.М., Малыгина С.К., Ромашченко А.Г., Воевода М.И. Делеция 2282del4 в гене филлагрина в популяции жителей Новосибирска и у больных вульгарным ихтиозом. *Мед. генет.* 2007; 6 (8): 21–24.
15. Maksimov V.N., Kulikov I.V., Semaev S.E., Maksimova Yu.V., Prostyakova E.M., Malyutina S.K., Romashchenko A.G., Voevoda M.I. Deletion of 2282del4 in the filaggrin gene in the population of residents of Novosibirsk and in patients with vulgar ichthyosis. *Meditinskaya genetika = Medical Genetics.* 2007; 6 (8): 21–24. [In Russian].
16. Прасолова М.А., Щепотина Е.Г., Дымшиц Г.М. Разработка высокопроизводительного флюоресцентного метода определения полиморфизмов в генах гемостаза и фолатного цикла для клинического использования. *Молекул. генет., микробиол. и вирусол.* 2013; 1: 34–40.
17. Prasolova M.A., Shchepotina E.G., Dymshits G.M. Development of a high-throughput fluorescence assay

for detecting SNPs in hemostasis and folate metabolism genes for clinical use. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2013; (1): 24–31. doi: 10.3103/S0891416813010047

13. Pividori M., Schoettler N., Nicolae D.L., Ober C., Im H.K. Shared and distinct genetic risk factors for childhood-onset and adult-onset asthma: genome-wide and transcriptome-wide studies. *Lancet. Respir. Med.* 2019; 7 (6): 509–522. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30055-4

14. Irvine A.D., McLean W.H., Leung D.Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (14): 1315–1327. doi: 10.1056/NEJMra1011040

15. Petersen T.H., Jee M.H., Gadsbøll A.Ø., Schmidt J.D., Sloth J.J., Sonnenberg G.F., Geisler C., Thyssen J.P., Bonefeld C.M. Mice with epidermal filaggrin deficiency show increased immune reactivity to nickel. *Contact dermatitis*. 2019; 80 (3): 139–148. doi: 10.1111/cod.13153

16. Belgrave D.C., Granell R., Simpson A., Guiver J., Bishop C., Buchan I., Henderson A.J., Custovic A. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med.* 2014; 11 (10): e1001748. doi: 10.1371/journal.pmed.1001748

Сведения об авторах:

Светлана Ивановна Макарова, д.б.н., ORCID: 0000-0001-9531-2717, e-mail: makar@niimbb.ru

Дмитрий Владиславович Митрофанов, ORCID: 0000-0002-9162-0584, e-mail: mitro@ngs.ru

Елена Георгиевна Комова, к.б.н., ORCID: 0000-0003-2886-513X, e-mail: cytoch@yandex.ru

Игорь Владимирович Калошкин, e-mail: kaloshkini@icloud.com

Александра Борисовна Шинтыпина, к.б.н., ORCID: 0000-0001-6253-6490, e-mail: shintyapina@yandex.ru

Лариса Федоровна Казначеева, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-1899-0199, e-mail: e-l-k@yandex.ru

Вера Викторовна Зеленская, д.м.н., проф., e-mail: v.zelenskaya@mail.ru

Елена Геннадьевна Кондюрина, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-3250-3107, e-mail: condur@ngs.ru

Оксана Анатольевна Батычко, к.м.н., e-mail: uanikolaev@frcftm.ru

Валентин Андреевич Вавилин, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-9769-6512, e-mail: drugsmet@niimbb.ru

Information about the authors:

Svetlana I. Makarova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0001-9531-2717, e-mail: makar@niimbb.ru

Dmitry V. Mitrofanov, ORCID: 0000-0002-9162-0584; e-mail: mitro@ngs.ru

Elena G. Komova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2886-513X, e-mail: cytoch@yandex.ru

Igor V. Kaloshkin, e-mail: kaloshkini@icloud.com

Alexandra B. Shintyapina, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-6253-6490, e-mail: shintyapina@yandex.ru

Larisa F. Kaznacheeva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-1899-0199, e-mail: e-l-k@yandex.ru

Vera V. Zelenskaya, doctor of medical sciences, professor, e-mail: v.zelenskaya@mail.ru

Elena G. Kondyurina, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-3250-3107, e-mail: condur@ngs.ru

Oksana A. Batycho, candidate of medical sciences, e-mail: uanikolaev@frcftm.ru

Valentin A. Vavilin, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0002-9769-6512, e-mail: drugsmet@niimbb.ru

Поступила в редакцию 19.01.2021

После доработки 26.02.2021

Принята к публикации 21.04.2021

Received 19.01.2021

Revision received 26.02.2021

Accepted 21.04.2021

Особенности аутофагии в цитоплазме эндотелиоцитов кровеносных капилляров при тяжелой ожоговой септикотоксемии

С.В. Савченко¹, А.С. Гребенщикова¹, Н.П. Бгатова², Ю.С. Таскаева², А.Ю. Летягин², В.П. Новоселов¹

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

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

Резюме

Ожоговая травма и ее последствия являются важной медицинской и социальной проблемой, учитывая высокие показатели летальности и инвалидности. Ведущей причиной смерти у пострадавших с обширными и глубокими ожогами остается ожоговая септикотоксемия. **Материал и методы.** Материалом послужила сердечная мышца передней, задней и боковой стенок левого желудочка умерших от ожоговой болезни в период септикотоксемии. В контрольную группу вошли случаи летальности мужчин в результате «острой коронарной смерти». Проводили исследование ультраструктуры эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда. **Результаты и их обсуждение.** Ультраструктурным анализом эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда показано, что при ожоговой септикотоксемии отмечаются процессы внутриклеточной деградации в виде набухания цитоплазмы и органелл, снижения концентрации везикулярных структур, а также активация аутофагии (появление в цитоплазме аутофагосом и аутолизосом). Активацию аутофагии следует рассматривать как закономерную развивающуюся компенсаторную реакцию, направленную на сохранение клеточного пула эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда в ответ на альтернативное воздействие, обусловленное ожоговой септикотоксемией. **Заключение.** Полученные данные могут служить обоснованием проявления сократительной недостаточности левого желудочка, являющейся следствием эндотелиальной дисфункции и микроциркуляторных расстройств в миокарде при ожоговой септикотоксемии.

Ключевые слова: ожоговая септикотоксемия, сепсис, эндотелиоциты, миокард, морфология.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы благодарны Центру коллективного пользования микроскопического анализа биологических объектов Института цитологии и генетики СО РАН (<http://www.bionet.nsc.ru/microscopy/>) за предоставленное оборудование.

Автор для переписки: Гребенщикова А.С., e-mail: alina2008200820@yandex.ru

Для цитирования: Савченко С.В., Гребенщикова А.С., Бгатова Н.П., Таскаева Ю.С., Летягин А.Ю., Новоселов В.П. Особенности аутофагии в цитоплазме эндотелиоцитов кровеносных капилляров при тяжелой ожоговой септикотоксемии. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (3): 64–70. doi: 10.18699/SSMJ20210309

Features of autophagy in the cytoplasm of endotheliocytes of blood capillaries in severe burn septicotoxemia

S.V. Savchenko¹, A.S. Grebenschikova¹, N.P. Bgatova², Yu.S. Taskaeva², A.Yu. Letyagin², V.P. Novoselov¹

¹ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

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

Abstract

Burn injury and its consequences are an important medical and social problem, given the high mortality and disability rates. The leading cause of death in patients with extensive and deep burns is burn septicotoxemia. **Material and methods.** The material was the heart muscle of the anterior, posterior and lateral walls of the left ventricle of those who died from burn disease during septicotoxemia. The control group included cases of male mortality as a result of “acute coronary death”. The study of the ultrastructure of endotheliocytes of blood capillaries of the myocardium has been carried out. **Results and discussion.** Ultrastructural analysis of endotheliocytes of blood capillaries of the myocardium showed that in burn septicotoxemia, intracellular degradation processes are observed in the form of swelling of the cytoplasm and organelles, a decrease in the concentration of vesicular structures, as well as activation of autophagy due to the appearance of autophagosomes and autolysosomes in the cytoplasm. Activation of autophagy should be considered as a naturally developing compensatory reaction aimed at preserving the cellular pool of endotheliocytes of the blood capillaries of the myocardium in response to the alterative effect caused by burn septicotoxemia. **Conclusion.** The obtained data can serve as a justification for the manifestation of left ventricular contractile insufficiency, which is a consequence of endothelial dysfunction and microcirculatory disorders in the myocardium in burn septicotoxemia.

Key words: burn septicotoxemia, sepsis, endothelial cells, myocardium, morphology.

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

Acknowledgments. The authors are grateful to the Center for Shared Use of Microscopic Analysis of Biological Objects of Institute of Cytology and Genetics SB RAS (<http://www.bionet.nsc.ru/microscopy/>) for the equipment provided.

Correspondence author: Grebenshchikova A.S., e-mail: alina2008200820@yandex.ru

Citation: Savchenko S.V., Grebenshchikova A.S., Bgatova N.P., Taskaeva Yu.S., Letyagin A.Yu., Novoselov V.P. Features of autophagy in the cytoplasm of endotheliocytes of blood capillaries in severe burn septicotoxemia. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (3): 64–70. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210309

Введение

Ожоговая травма и ее последствия по-прежнему остаются важной медицинской и социальной проблемой, учитывая высокие показатели летальности и инвалидности [1, 2]. Ведущей причиной смерти у пострадавших с обширными и глубокими ожогами является ожоговая септико-токсемия и ожоговый шок [1].

Развитие ожоговой септико-токсемии характеризуется резорбцией продуктов распада тканей, некротизированных и инфицированных, пораженных термическим воздействием, в кровотока, что сопровождается тяжелой интоксикацией [2]. Основными токсинами являются пептиды средней молекулярной массы. Будучи продуктами протеолиза и фибринолиза, они оказывают прямое кардио-, нефро-, гепатотоксическое действие. Кроме того, патогенное значение при ожоговой септико-токсемии имеет их агрессивное аутоиммунное действие, а также токсический эффект продуктов гемолиза форменных элементов крови. Таким образом, ожоговая септико-токсемия сопровождается тяжелой интоксикацией, приводящей к развитию полиорганной недостаточности [3]. При этом одним из основных органов, который реагирует на тяжелую ожоговую септико-токсемию, является сердце, нарушение

бесперебойной работы которого приводит к смерти [2].

В поддержании гомеостатических показателей органов системы кровообращения важную роль играет эндотелиальная система, расстройство функционирования которой, так называемая эндотелиальная дисфункция, рассматривается на современном этапе как фактор риска при самой различной патологии, особенно при заболеваниях, ассоциированных с системой кровообращения [4]. Уникальное расположение эндотелиоцитов позволяет им осуществлять тесный контакт между циркулирующей кровью и клетками органов, одновременно подвергая эндотелиальные клетки альтерации при воздействии различных патогенных факторов со стороны как кровотока, так и поврежденных тканей. Эндотелиоциты первыми реагируют на повышение или понижение онкотического или осмотического давления, гипоксию, токсическое воздействие, а также на агрессивное воздействие активных форм кислорода [5, 6].

Одним из важнейших факторов, приводящих к повреждению эндотелия, является воспаление [6]. При этом эндотелиальная система активно участвует в компенсаторных процессах при воспалении. Именно эндотелиоциты реагируют одними из первых на активацию воспаления посредством белковых рецепторов – молекул меж-

клеточной адгезии, молекул сосудистой адгезии и молекул эндотелиальной лейкоцитарной адгезии, а также выделяемых в просвет сосудов модифицированных липопротеидов, Р- и Е-селектинов, цитокинов и вазоактивных пептидов [6, 7].

Учитывая, что эндотелий кровеносных микрососудов миокарда играет важную роль в кровоснабжении мышцы сердца, определяемую его трофическими и функциональными возможностями, нам представилось целесообразным провести ультраструктурный анализ эндотелиоцитов кровеносных микрососудов при ожоговой септикотоксемии. Кроме того, при планировании проведения ультраструктурного исследования эндотелия кровеносных микрососудов миокарда в случаях тяжелой ожоговой септикотоксемии учитывали важность выявления и оценки внутриклеточных регуляторных механизмов в эндотелиоцитах. При этом определенный интерес был связан с аутофагией – важным защитным внутриклеточным механизмом при альтерации, вызванной ожоговой септикотоксемией.

Цель исследования – провести ультраструктурную оценку изменений эндотелиоцитов кровеносных капилляров различных отделов миокарда, связанных с аутофагией, при ожоговой септикотоксемии.

Материал и методы

Фрагменты миокарда забирали в танатологическом отделе ГБУЗ НСО «Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы» при проведении раннего секционного исследования через 2 часа после констатации биологической смерти у пациентов с заключительным клиническим диагнозом «ожоговая болезнь, стадия септикотоксемия» из Новосибирского областного комбустиологического центра. Аутопсийный материал миокарда получен у четырех мужчин и одной женщины, возраст умерших – от 35 до 45 лет. Контрольную группу составили три случая скоропостижно умерших от «острой коронарной смерти» мужчин, возрастная категория 35–45 лет. Образцы для исследования взяты из области передней, задней и боковой стенок левого желудочка сердца.

Исследование трупов и забор материала осуществлялись на основании Приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12 мая 2010 г. № 346н «Об утверждении Порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации», в частности, ст. 38. «Экспертиза трупа может быть начата лишь после появления ранних трупных изменений...», ст. 72.1

«... в обязательном порядке производится взятие объектов трупа и его частей и направление их для судебно-гистологической экспертизы в случаях наступления смерти в организациях здравоохранения», ст. 49. «...для проведения лабораторных и (или) инструментальных экспертных исследований из трупа могут быть взяты какие-либо его части, внутренние органы и ткани...», ст. 50. «... перечень и количество биологических объектов, виды инструментальных и (или) лабораторных исследований определяет эксперт...».

При выполнении работы с трупным материалом соблюдались требования и условия, изложенные в Федеральном законе «О погребении и похоронном деле» с изменениями от 28 июля 2012 г., в частности, ст. 5 «Волеизъявление лица о достойном отношении к его телу после смерти...». Кроме того, были соблюдены требования и условия, изложенные в Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (2000 г.).

Для проведения трансмиссионной электронной микроскопии материал, взятый из трех различных участков миокарда, делили на фрагменты размером до 1 мм³, фиксировали в 4%-м растворе параформальдегида, приготовленном на среде Хенкса, после чего дополнительно дофиксировали в течение 1 часа в 1%-м растворе OsO₄ на фосфатном буфере (pH 7,4). Затем материал дегидратировали в растворах этилового спирта возрастающей концентрации, начиная с 30- до 100%-го раствора, дегидратированные образцы заливали эпоксидной смолой Epon (Serva, Германия). Из полученных блоков (по 10 блоков на каждый участок миокарда от каждого пострадавшего в группе) готовили полутонкие срезы толщиной 1 мкм на ультратоме Leica UC7/FC7 (Германия/Швейцария), окрашивали толудиновым синим. Следующим этапом была выборка под световым микроскопом Leica DME участков миокарда с капиллярами для ультраструктурного исследования. Полученные ультратонкие срезы толщиной 70–100 нм изучали в электронном микроскопе JEM 1400 (Япония), предварительно выполнив контрастирование насыщенным водным раствором уранилацетата и цитратом свинца. Цифровые микрофотографии фрагментов цитоплазмы эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда получали при увеличении ×30000. Электронограммы (*n* = 50 на каждый исследуемый участок миокарда) морфометрировали с помощью компьютерной программы ImageJ. Определяли объемные плотности аутофагосом, аутолизосом при использовании открытой тестовой системы с шагом 60 нм.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее ариф-

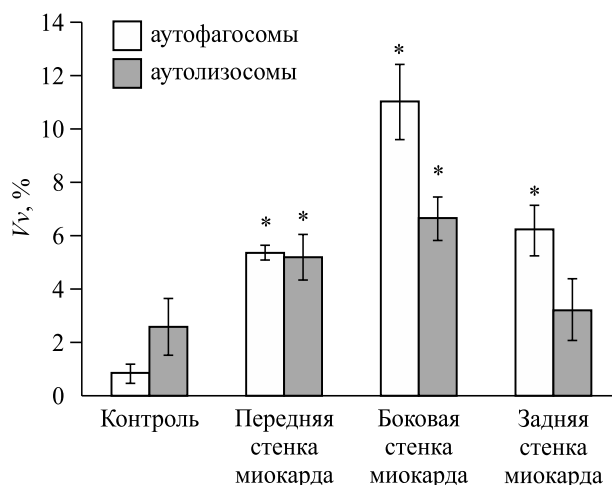


Рис. 1. Результаты морфометрии объемной плотности аутофагосом и аутолизосом в контрольной группе и при ожоговой септикотоксемии в передней, боковой и задней стенках левого желудочка миокарда. V_v – объемная плотность, %; * – отличие от величины соответствующего показателя группы контроля статистически значимо при $p < 0,05$

Fig. 1. Results of morphometry of the volumetric density of autophagosomes and autolysosomes in the control group and in burn septicothemia in the anterior, lateral and posterior walls of the left ventricle of the myocardium. V_v – volumetric density, %; * – significantly differs from control

метическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Эндотелиоциты кровеносных микрососудов капилляров миокарда левого желудочка группы контроля имели характерное строение капилляров непрерывного типа. В клетках хорошо просматривалась цитоплазма с везикулоподобными структурами.

Эндотелиоциты микрососудов кровеносных капилляров различных отделов миокарда левого желудочка при ожоговой септикотоксемии отличались от клеток контрольной группы наличием отека цитоплазмы и меньшей объемной плотностью транспортных везикул (в передней, боковой и задней стенке – соответственно в 3,2, 2,3 и 1,9 раза ($p < 0,05$)), а также увеличением объемной плотности мультивезикулярных телец.

При ультраструктурном анализе миокарда умерших от септикотоксемии выявлены изменения эндотелия кровеносных капилляров в виде аутофагии различной степени выраженности (рис. 1). Во всех отделах левого желудочка отмечали значительное увеличение объемной плотности аутофагосом в цитоплазме эндотелиальных клеток у умерших от септикотоксемии, развившейся после ожоговой травмы. Аутофагосомы содержали фрагменты цитоплазмы, митохондрии везикулы и липиды (рис. 2). В эндотелии капилляров миокарда наблюдали аутолизосомы, в которых идентифицировали частично деградированный материал и липиды (рис. 3). Объемная плотность аутолизосом при ожоговой септикотоксемии была выше всего в боковой стенке левого желудочка (см. рис. 1).

Существенным при проведении ультраструктурного исследования оценки особенностей аутофагии было выявление митофагии как важного процесса регуляции качественного и количественного состава митохондрий, необходимого для обеспечения жизнедеятельности клеток и способствующего их обновлению. Митофагия позволяет избегать накопления дегенеративно измененных митохондрий, которое сопровождается дистрофическими изменениями клеток и может привести к их дегенерации [8, 9]. Митохондрии, будучи основными внутриклеточными потребителями кислорода, продуцируют активированные кислородные метаболиты в процессе клеточного дыхания [10–12]. Согласно данным G. Filomeni et al., именно митохондрии следует рассматривать как один из основных опосредованных регуляторов аутофагии, учитывая их роль в метаболизме кислорода и, в частности, в генерации активированных кислородных метаболитов, которые являются непосредственными индукторами аутофагии [13].

При заболеваниях органов системы кровообращения и при воспалении повышается продукция активных форм кислорода и развивается окислительный стресс [14]. Окислительная модификация липопротеинов низкой плотности способствует формированию и прогрессированию атеросклероза сосудов, который, в свою очередь, приводит к развитию различных форм ишемической болезни сердца и цереброваскулярной патологии [15]. В результате окислительного стресса происходит накопление окисленных липидов в субэндотелиальном пространстве [15], в последующем при рецептор-опосредованном эндоцитозе они поглощаются эндотелиоцитами [16, 17], что объясняет роль эндотелиальной дисфункции в атерогенезе [18]. Возможно, в исследуемых нами случаях липофагия в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров мышцы сердца и даль-

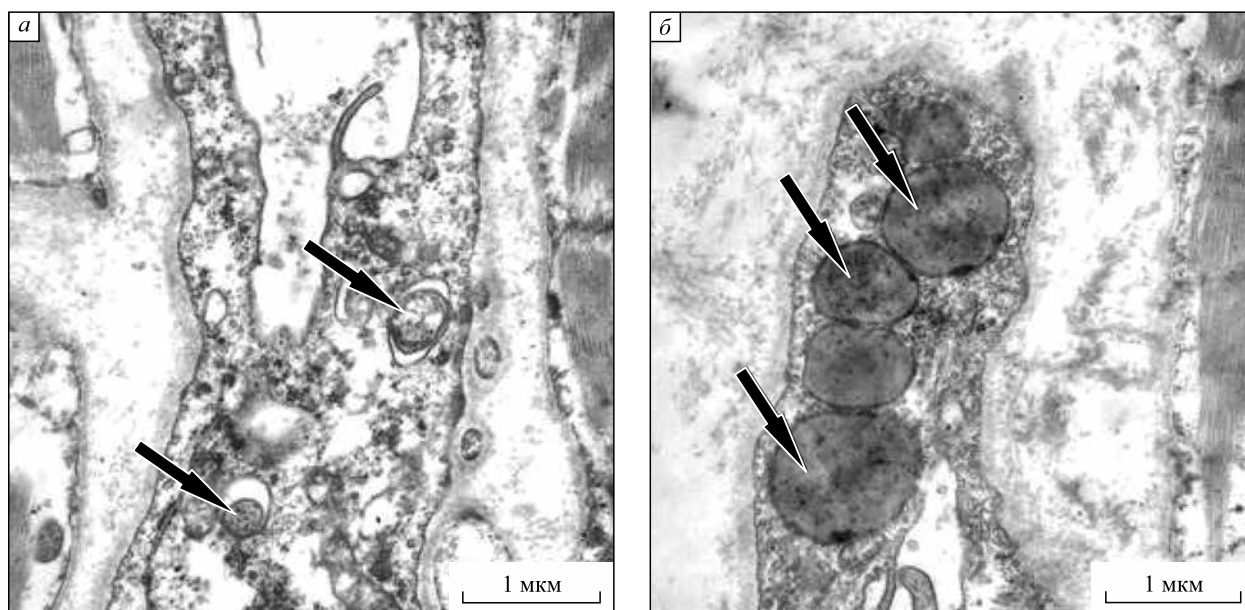


Рис. 2. Аутофагосомы с везикулярными структурами (а) и липидами (б), аутолизосома с частично деградированным материалом и липидами в эндотелиоцитах кровеносных капилляров миокарда при ожоговой септикотоксемии (стрелки)

Fig. 2. Autophagosomes with vesicular structures (a) and lipids (b) in endotheliocytes of myocardial blood capillaries in burn septicotoxemia (arrows)

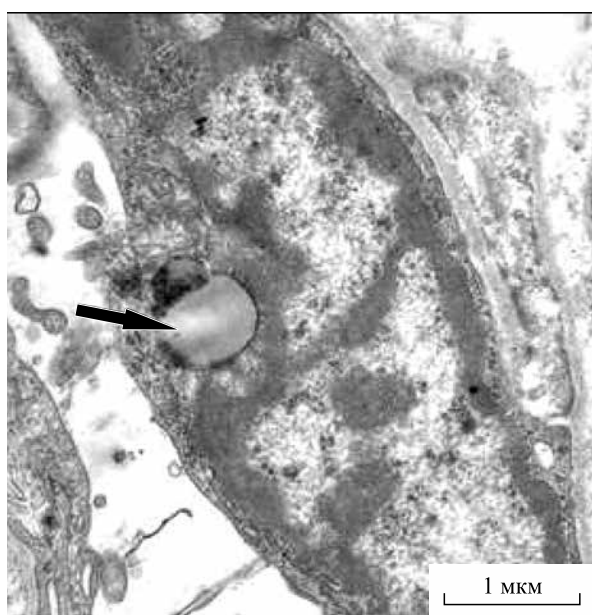


Рис. 3. Аутолизосома с частично деградированным материалом и липидами в эндотелиоцитах кровеносных капилляров миокарда при ожоговой септикотоксемии (стрелка)

Fig. 3. Autolysosome with partially degraded material and lipids in endotheliocytes of myocardial blood capillaries in burn septicotoxemia (arrow)

нейшая резорбция липидов в лизосомах являются способом защиты от эндотелиальной дисфункции.

Нарушения процессов аутофагии может играть важную роль в клеточном ответе при стрессовом воздействии на организм человека, иногда аутофагия позволяет нормализовать сократительную функцию миокарда, в некоторых случаях способствует развитию различных заболеваний, в том числе патологии органов системы кровообращения [4, 19]. Доказано, что аутофагический процесс в эндотелии регулируется рядом биологических факторов и химических соединений, поэтому возможно использование лекарственных препаратов, воздействующих на аутофагию, может оказать значительное влияние на функционирование эндотелиальных клеток, что будет способствовать эффективному лечению болезней сердца [19].

Таким образом, выявление активации аутофагии при ожоговой болезни является закономерным в связи с альтеративным воздействием на эндотелиальные клетки в результате интоксикации, обусловленной ожоговой септикотоксемией.

Заключение

Ультраструктурным анализом эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда показано, что при ожоговой септикококсемии отмечаются процессы внутриклеточной деградации в виде набухания цитоплазмы и органелл, снижения концентрации везикулярных структур, а также происходит активация аутофагии (в цитоплазме увеличивается количество аутофагосом и аутолизосом). Последнее следует рассматривать как закономерно развивающуюся компенсаторную реакцию, направленную на сохранение клеточного пула эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда в ответ на альтеративное воздействие, обусловленное ожоговой септикококсемией. Полученные данные могут служить обоснованием проявления сократительной недостаточности левого желудочка, являющейся следствием эндотелиальной дисфункции и микроциркуляторных расстройств в миокарде при ожоговой септикококсемии.

Список литературы / References

1. Weber J., McManus A., Nursing Committee of the International Society for Burn Injuries. Infection control in burn patients. *Burns*. 2004; 30 (8): 16–24. doi: 10.1016/j.burns.2004.08.003
2. Elkbuli A., Polcz V., Elghoroury A., Young E., Hai S., Boneva D., McKenney M. Disparities in burn injury prevalence and outcomes: results of a community-based burn prevention program. *Am. Surg.* 2019; 85 (2): 106–107. doi: 10.1177 / 000313481908500213
3. Greenhalgh D.G. Sepsis in the burn patient: a different problem than sepsis in the general population. *Burns Trauma*. 2017; 5 (1): 23–33. doi: 10.1186/s41038-017-0089-5
4. Kostin S., Pool L., Elsässer A., Hein S., Drexler H.C., Arnon E., Hayakawa Y., Zimmermann R., Bauer E., Klövekorn W.P., Schaper J. Myocytes die by multiple mechanisms in failing human hearts. *Circ. Res.* 2003; 92 (7): 715–724. doi: 10.1161/01.RES.0000067471.95890.5C
5. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома. *Рос. мед. ж.* 2001; 9 (2): 88–101.
Shestakova M.V. Endothelial dysfunction is a cause or effect of metabolic syndrome. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation*. 2001; 9 (2): 88–101. [In Russian].
6. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Короткова Н.В., Мжаванадзе Н.Д. Изучение молекулярных механизмов эндотелиальной дисфункции *in vitro*. *Гены и клетки*. 2019; 14 (1): 22–32. doi: 10.23868/201903003
Kalinin R.E., Suchkov I.A., Korotkova N.V., Mzhavanadze N.D. Study of the molecular mechanisms of endothelial dysfunction *in vitro*. *Geny i kletki = Genes and Cells*. 2019; 14 (1): 22–32. [In Russian]. doi: 10.23868/201903003
7. Tuttolomondo A., Reimondo D., Pecoraro R., Arnao V., Pinto A., Licata G. Atherosclerosis as an inflammatory disease. *Cur. Pharm. Des.* 2012; 18 (28): 4266–4288. doi: 10.2174/138161212802481237
8. Hamacher-Brady A., Brady N.R. Mitophagy programs: mechanisms and physiological implications of mitochondrial targeting by autophagy. *Cell. Mol. Life Sci.* 2016; 73 (4): 775–795. doi: 10.1007/s00018-015-2087-8
9. Gao J., Wang L., Liu J., Xie F., Su B., Wang X. Abnormalities of mitochondrial dynamics in neurodegenerative diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2017; 6 (2): 25. doi: 10.3390/antiox6020025
10. Андреев А.Ю., Кушнарева Ю.Е., Старков А.А. Метаболизм активных форм кислорода в митохондриях. *Биохимия*. 2005; 70 (2): 246–264.
Andreyev A.Yu., Kushnareva Yu.E., Starkov A.A. Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species. *Biochemistry (Mosc.)*. 2005; 70 (2): 200–214. doi: 10.1007/s10541-005-0102-7
11. Гривенникова В.Г., Виноградов А.Д. Генерация активных форм кислорода митохондриями. *Успехи биол. химии*. 2013; 53: 245–296. doi: 10.1134/S0006297913130087
Grivennikova V.G., Vinogradov A.D. Mitochondrial production of reactive oxygen species. *Uspekhi biologicheskoy khimii = Biochemistry (Moscow)*. 2013; 78 (13): 1490–1511. doi: 10.1134/S0006297913130087
12. Di Meo S., Reed T.T., Venditti P., Victor V.M. Role of ROS and RNS sources in physiological and pathological conditions. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016; 2016: 1245049. doi: 10.1155/2016/1245049
13. Filomeni G., de Zio D., Cecconi F. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs. *Cell Death Differ.* 2015; 22 (3): 377–388. doi: 10.1038/cdd.2014.150
14. Liguori I., Russo G., Curcio F., Bulli G., Aran L., Della-Morte D., Gargiulo G., Testa G., Cacciatore F., Bonaduce D., Abete P. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin. Interv. Aging.* 2018; 13: 757–772. doi: 10.2147/CIA.S158513
15. Golomb E., Nyska A., Schwalb H. Occult cardiotoxicity-toxic effects on cardiac ischemic tolerance. *Toxicol. Pathol.* 2009; 37(5): 572–593. doi: 10.1177/0192623309339503
16. Adachi H., Tsujimoto M. Endothelial scavenger receptors. *Prog. Lipid Res.* 2006; 45 (5): 379–404. doi: 10.1016/j.plipres.2006.03.002
17. Cruz S., Narayanaswami V. Cellular uptake and clearance of oxidatively-modified apolipoprotein E3 by cerebral cortex endothelial cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (18): 4582. doi: 10.3390 / ijms20184582
18. Reeh J., Therning C.B., Heitmann M., Ther-ming C.B., Højberg S., Sørum C., Bech D., Dominguez H., Sehestedt T., Hermann T., Hansen K.W., Simonsen L., Galatius S., Prescott E.

Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur. Heart. J.* 2018; 40: 1426–1435. doi: 10.1093/eurheartj/ehy806

19. Gatica D., Chiong M., Lavandero S., Klionsky D.J. Molecular mechanisms of autophagy in the cardiovascular system. *Circ. Res.* 2015; 116 (3): 456–467. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303788

Сведения об авторах:

Сергей Владимирович Савченко, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-8525-5883, e-mail: dr.serg62@yandex.ru

Алина Сергеевна Гребенщикова, ORCID: 0000-0001-5160-8030, e-mail: alina2008200820@yandex.ru

Наталья Петровна Бгатова, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-4507-093X, e-mail: n_bgatova@ngs.ru

Юлия Сергеевна Таскаева, к.м.н., ORCID: 0000-0002-2812-2574, e-mail: inabrite@yandex.ru

Андрей Юрьевич Лetyагин, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-9293-4083, e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru

Владимир Павлович Новоселов, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-4702-2261, e-mail: sibsme@mail.ru

Information about the authors:

Sergey V. Savchenko, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-8525-5883, e-mail: dr.serg62@yandex.ru

Alina S. Grebenshchikova, ORCID: 0000-0001-5160-8030, e-mail: alina2008200820@yandex.ru

Nataliya P. Bgatova, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4507-093X, e-mail: n_bgatova@ngs.ru

Yulia S. Taskaeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2812-2574, e-mail: inabrite@yandex.ru

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

letyagin-andrey@yandex.ru

Vladimir P. Novoselov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4702-2261, e-mail: sibsme@mail.ru

Поступила в редакцию 15.01.2021

После доработки 31.03.2021

Принята к публикации 18.04.2021

Received 15.01.2021

Revision received 31.03.2021

Accepted 18.04.2021

Ультраструктурный анализ изменений кровеносных микрососудов миокарда при тяжелом ожоговом шоке

С.В. Савченко¹, Н.Г. Ощепкова¹, Н.П. Бгатова², Ю.С. Таскаева², Е.В. Кузнецов¹,
В.П. Новоселов¹, А.Ю. Летагин²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

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

Резюме

Ожоговая травма является важной медицинской проблемой, так как сопровождается высокими показателями летальности при ожоговом шоке. Цель исследования – выполнить ультраструктурный стереологический анализ изменений кровеносных микрососудов миокарда левого желудочка при ожоговом шоке. **Материал и методы.** Образцы миокарда забирали во время ранней секции, через 2 часа после констатации биологической смерти у погибших от тяжелого ожогового шока (3 мужчины и 2 женщины), возрастная категория 32–44 года. Проведено ультраструктурное исследование эндотелиоцитов микроциркуляторного русла миокарда левого желудочка сердца. **Результаты и их обсуждение.** Развитие тяжелого ожогового шока сопровождается изменениями ультраструктуры эндотелиоцитов кровеносных микрососудов миокарда левого желудочка, что связано с внутриклеточной деградацией и экзоцитозом. Данные изменения могут свидетельствовать о нарушении везикулярного транспорта в эндотелии кровеносных микрососудов миокарда при ожоговом шоке. Особенностью ультраструктуры эндотелия явилась гетерогенность эндотелиоцитов кровеносных капилляров за счет выявляемых темных и светлых эндотелиальных клеток, различающихся насыщенностью цитоплазмы органеллами. Полученные новые данные могут быть информативными при разработке подходов к интенсивной терапии кардиопротективного направления у комбустиологических пациентов с ожоговым шоком.

Ключевые слова: ультраструктура, микроциркуляторное русло, ожоговый шок, миокард, эндотелиоциты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы благодарны Центру коллективного пользования микроскопического анализа биологических объектов ИЦиГ СО РАН (<http://www.bionet.nsc.ru/microscopy/>) за предоставленное оборудование.

Автор для переписки: Ощепкова Н.Г., e-mail: 2060natasha@mail.ru

Для цитирования: Савченко С.В., Ощепкова Н.Г., Бгатова Н.П., Таскаева Ю.С., Кузнецов Е.В., Новоселов В.П., Летагин А.Ю. Ультраструктурный анализ изменений кровеносных микрососудов миокарда при тяжелом ожоговом шоке. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (3): 71–77. doi: 10.18699/SSMJ20210310

Ultrastructural analysis of changes in myocardial blood microvessels in severe burn shock

S.V. Savchenko¹, N.G. Oshchepkova¹, N.P. Bgatova², Yu.S. Taskaeva², E.V. Kuznetsov¹,
V.P. Novoselov¹, A.Yu. Letyagin²

¹ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

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

Abstract

Burn injury is an important medical problem, as it is accompanied by high mortality rates in burn shock. Aim of the study was to conduct an ultrastructural stereological analysis of changes in the blood microvessels of the left ventricular myocardium in burn shock. **Material and methods.** Myocardial samples during the early section were collected 2 hours after the detection of biological death in the victims from severe burn shock (3 men and 2 women); age group 32–44 years. An ultrastructural study of endothelial cells of the microvasculature of the left ventricular myocardium was carried out. **Results and discussion.** The development of severe burn shock is accompanied by changes in the ultrastructure of the endothelial cells of the blood microvessels of the left ventricular myocardium, which is associated with intracellular degradation and exocytosis. These ultrastructural changes may indicate impairment of vesicular transport in the endothelium of the myocardial microvessels in burn shock. A feature of the ultrastructure of the endothelium was the heterogeneity of the endothelial cells of the blood capillaries due to the revealed dark and light endothelial cells, which differ in the saturation of the cytoplasm with organelles. The new data obtained on changes in the ultrastructure of the endothelium of the microvasculature of the left ventricular myocardium can be informative in the development of approaches to intensive therapy of cardioprotective direction in combustiological patients with burn shock.

Key words: ultrastructure, microcirculatory bed, burn shock, myocardium, endotheliocyte.

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

Acknowledgments. The authors are grateful to the Center for Shared Use of Microscopic Analysis of Biological Objects of Institute of Cytology and Genetics SB RAS (<http://www.bionet.nsc.ru/microscopy/>) for the equipment provided.

Correspondence author: Oshchepkova N.G., e-mail: 2060natasha@mail.ru

Citation: Savchenko S.V., Oshchepkova N.G., Bgatova N.P., Taskaeva Yu.S., Kuznetsov E.V., Novoselov V.P., Letyagin A.Yu. Ultrastructural analysis of changes in myocardial blood microvessels in severe burn shock. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (3): 71–77. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210310

Введение

В настоящее время ожоговая травма остается значимой медицинской проблемой, так как сопровождается высокими показателями летальности [1]. Несмотря на достигнутые успехи в лечении ожоговой болезни, осуществляемом в специализированных комбустиологических центрах, развитие тяжелого ожогового шока является одной из основных причин летальности при термической травме [2].

Развитие ожогового шока связано с выраженной болевой импульсацией с ожоговых повреждений, которая приводит к активации симпатoadреналовой реакции [3]. Выраженная гиперкатехоламинемия в сочетании со снижением объема циркулирующей крови, развивающегося за счет значительной плазмопотери, а также наличие интоксикационного синдрома в результате резорбции продуктов распада в области раневых поверхностей приводят к развитию рефрактерного шока [1, 2]. Ожоговый шок принято относить к одному из самых тяжелых видов шока, что связано с быстро развивающимися после термического воздействия выраженными гемодинамическими и микроциркуляторными расстройствами [2, 3].

На современном этапе отсутствуют данные, посвященные особенностям ультраструктурных изменений эндотелия кровеносных микро-

сосудов при ожоговом шоке. Информативным для решения этого вопроса является проведение электронно-микроскопического трансмиссионного исследования эндотелиоцитов кровеносных микрососудов миокарда для выявления ультраструктурных изменений с целью обоснования механизмов развития микроциркуляторных расстройств при ожоговом шоке.

Цель исследования – выполнить ультраструктурный стереологический анализ изменений кровеносных микрососудов миокарда левого желудочка при ожоговом шоке.

Материал и методы

Материал исследования представлен образцами миокарда передней стенки левого желудочка сердца, полученными при проведении в областном комбустиологическом центре раннего секционного исследования умерших от тяжелого ожогового шока пациентов.

На вскрытии осуществляли забор образцов миокарда через 2 часа после констатации биологической смерти у погибших от тяжелого ожогового шока (3 мужчин и 2 женщины, возрастная категория 32–44 лет). Все погибшие имели термические ожоги 2–4-й степени, площадью от 50 до 80 %, полученные на пожарах, т.е. при действии пламени. Смерть всех пациентов наступила в первые двое суток с момента получения ожого-

вой травмы. В качестве контрольной группы использовали аутопсийный материал, который был забран при проведении раннего вскрытия через 2 часа после констатации биологической смерти у доставленных скорой помощью скоропостижно умерших от острой коронарной смерти мужчин ($n=3$, возраст 35–45 лет). Все аутопсии проводились в танатологическом отделе ГБУЗ НСО «Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы», куда были доставлены тела умерших. Материал для настоящей работы был набран в течение пяти месяцев. При проведении работы соблюдены требования и условия, изложенные в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА, 2000 г).

Для исследования ультраструктурной организации фрагменты миокарда фиксировали в 4%-м растворе параформальдегида, приготовленном на среде Хенкса, дофиксировали в 1%-м растворе OsO_4 на фосфатном буфере (рН 7,4), дегидратировали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключали в эпон. Полутонкие срезы толщиной 1 мкм окрашивали толуидиновым синим и изучали под световым микроскопом Leica DME (Германия). Ультратонкие срезы толщиной 70–100 нм контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата и цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе JEM 1400 (Япония). При увеличении $\times 30000$ получали электронограммы фрагментов цитоплазмы эндотелиальных клеток кровеносных капилляров сердца, морфометрировали при увеличении $\times 30000$ с помощью компьютерной программы Image J. Определяли объемные плотности люминальных и аблюминальных кавеол, транспортных

везикул, лизосом, митохондрий, цистерн гранулярной эндоплазматической сети при использовании открытой тестовой системы с шагом 60 нм.

Данные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$). Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При анализе полутонких срезов, окрашенных толуидиновым синим, отмечено, что миокард контрольной группы сохранял характерное гистологическое строение. В большинстве полей зрения кардиомиоциты имели равномерную бледно-голубую окраску цитоплазмы и четкую очерченность ядер, которые окрашивались эозинофильно. Сосуды миокарда контрольной группы имели признаки неравномерного кровенаполнения, с тенденцией к полнокровию. При микроскопическом исследовании полутонких срезов мышцы сердца в случаях смерти от ожогового шока обнаружены острые расстройства кровообращения. Изменения сосудов представлены спазмом и малокровием артерий, включая мелкие интрамуральные сосуды. Просветы спазмированных артерий среднего и мелкого калибра неравномерно сужены, некоторые из них щелевидной формы. Внутренняя оболочка крупных артерий, находящихся в состоянии спазма, выглядела складчатой, при этом эндотелиоциты выбухали в просвет сосудов в виде частокола. Вены относительно малокровные, отмечались паретическое расширение и дистония сосудистой стенки, форменные элементы располагались компактно, некоторые имели четкие контуры, а часть элементов крови представлена в виде рыхлой массы без четких контуров.

На первом этапе электронно-микроскопического исследования проводили изучение ультраструктуры эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла миокарда левого желудочка сердца контрольной группы. Эндотелиоциты имели типичное строение, характерное для капилляров непрерывного типа, в цитоплазме клеток просматривались везикулы и везикулоподобные органеллы (рис. 1). При этом их плазмалемма имела большое количество кавеол с люминальной и аблюминальной стороны (таблица), что свойственно клеткам с активной транспортной

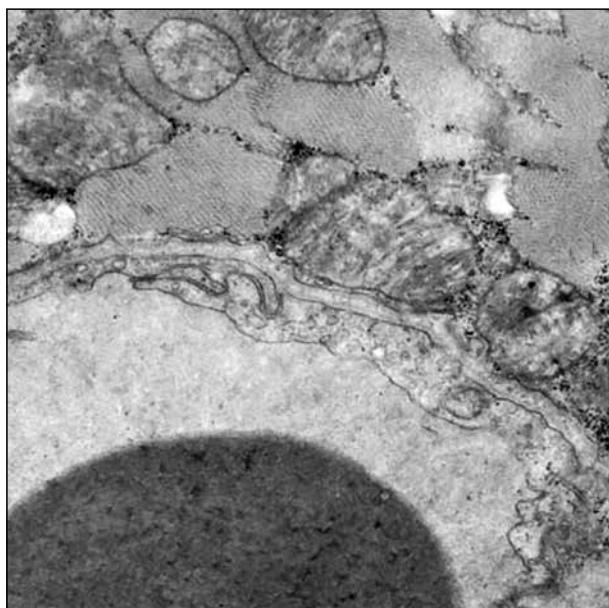


Рис. 1. Ультраструктура эндотелиоцитов кровеносного капилляра в контроле. Увеличение $\times 30000$

Fig. 1. Ultrastructure of endotheliocytes of blood capillary in the control. $\times 30000$

Таблица. Результаты морфометрии эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда в условиях ожогового шока

Table. Results of morphometry of myocardial blood capillary endotheliocytes under conditions of burn shock

Параметр, Vv	Контроль	Ожоговый шок
Кавеолы люминальные	3,46 ± 1,18	7,67 ± 2,71*
Кавеолы аблюминальные	10,88 ± 2,79	8,37 ± 2,78
Транспортные везикулы	12,18 ± 2,74	4,46 ± 2,73*
Митохондрии	5,75 ± 1,75	4,6 ± 3,06
Гранулярный эндоплазматический ретикулум	6,11 ± 1,48	6,89 ± 3,24
Лизосомы	2,56 ± 1,08	1,42 ± 1,23

Примечание: Vv – объемная плотность структур; * – отличие от величины соответствующего показателя группы контроля статистически значимо при $p < 0,05$.

функцией и интернализацией веществ из внеклеточного пространства.

При оценке ультраструктурных изменений отмечали различные типы контактов эндотелиоцитов в кровеносных капиллярах – конец в конец, путем наложения и интердигитации. При ожоговом шоке выявлена структурная гетерогенность эндотелиоцитов кровеносных капилляров. Наблюдали клетки с различной электронной плотностью и разным содержанием органелл (см. таблицу). Среди эндотелиоцитов визуализировались темные и светлые клетки (рис. 2), темные отличались большей электронной плотностью и большей концентрацией внутриклеточных ор-

ганелл (рис. 3). В светлых клетках преобладали везикулы различной локализации. В основном эндотелиальные клетки содержали умеренно развитую гранулярную эндоплазматическую сеть, небольшое число мелких митохондрий и везикулы различной локализации.

При электронно-микроскопическом исследовании в просвете кровеносных микрососудов миокарда левого желудочка в случаях ожогового шока часто обнаруживали деформированные эритроциты и клетки лейкоцитарного ряда – нейтрофильные гранулоциты, плазматические клетки и др. (рис. 4). Выявление клеток лейкоцитарного ряда было обусловлено выраженным сгущением

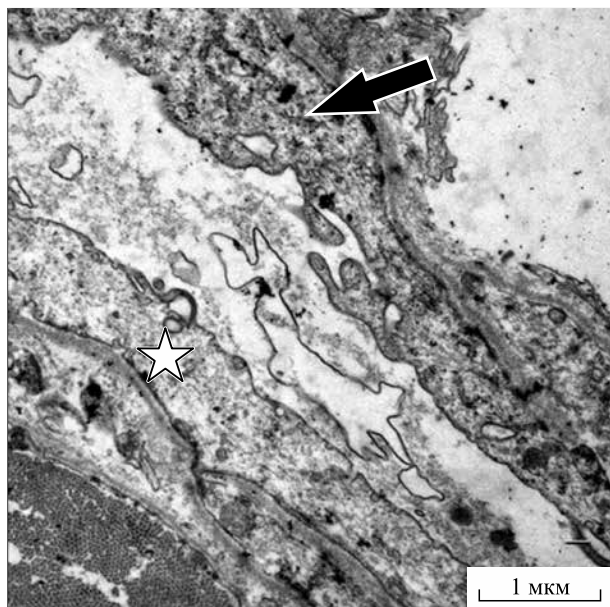


Рис. 2. Светлая эндотелиальная клетка (звездочка) и темный эндотелиоцит (стрелка) в структуре кровеносного капилляра миокарда при ожоговом шоке. Увеличение $\times 30000$

Fig. 2. Light endothelial cell (asterisk) and dark endothelial cell (arrow) in the structure of the myocardial blood capillary in burn shock. $\times 30000$

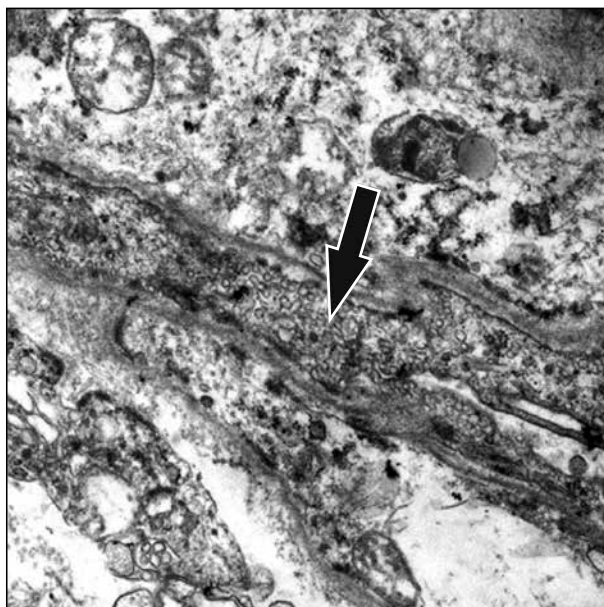


Рис. 3. Эндотелиальная клетка с высоким содержанием везикулярных структур (стрелка). Увеличение $\times 30000$

Fig. 3. An endothelial cell with a high content of vesicular structures (arrow). $\times 30000$

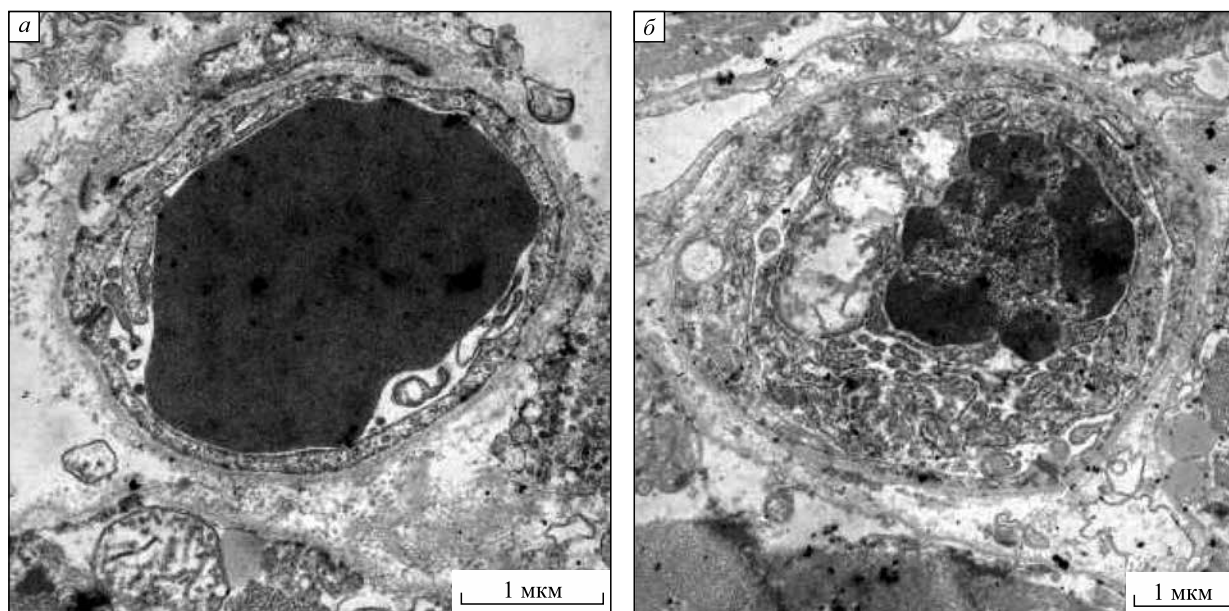


Рис. 4. Эритроцит (а) и плазматическая клетка (б) в просвете кровеносного капилляра миокарда при ожоговом шоке. Увеличение $\times 30000$

Fig. 4. Erythrocyte (a) and plasma cell (б) in the lumen of the myocardial blood capillary under conditions of burn shock. $\times 30000$

крови за счет массивной плазмпотери через обширные ожоговые раневые поверхности. Кроме того, сгущению крови способствовали развивающиеся при ожоговом шоке гемодинамические, микроциркуляторные и электролитные расстройства, которые сопровождаются нарушениями осмотического и онкотического давления, повышением проницаемости сосудистой стенки и выходом большого количества жидкой части крови в стромальные пространства [1–3].

Морфометрический стереологический анализ эндотелиоцитов кровеносных микрососудов при ожоговом шоке позволил выявить двукратное увеличение объемной плотности кавеол, связанных с люминальной поверхностью клеток (см. таблицу), по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Это связано с эндоцитозом, при котором происходит формирование из плазмалеммы кавеол, представляющих собой инвагинации плазматической мембраны колбовидной формы. На современном этапе принято считать, что основными функциями кавеол является не только эндоцитоз, но и трансцитоз, а также ремоделирование внеклеточного матрикса, передача сигналов, участие в липидном обмене и регенерации [4]. Кроме того, кавеолы участвуют в миграции клеток [4]. При эндоцитозе кавеолы поглощают макромолекулярные комплексы, которые приносят в цитоплазму. На следующем этапе эти везикулы сливаются с эндосомами, после чего происходит деградация материала уже в лизосо-

мах. Однако процесс миграции может привести к рециркуляции материала, он может быть возвращен на плазматическую мембрану или в ходе трансцитоза транспортироваться сквозь цитоплазму [5]. Эндоцитоз обеспечивает весь внутриклеточный транспорт, формируя при этом лизосомальную сеть, обеспечивающую перемещение интернализированного материала по различным внутриклеточным направлениям [6].

Наряду с описанными изменениями, при исследовании ультраструктуры эндотелиоцитов кровеносных микрососудов миокарда левого желудочка сердца при ожоговом шоке выявлено уменьшение на 63 % объемной плотности транспортных везикул, располагающихся в цитоплазме клеток в свободном виде. Величины объемной плотности остальных внутриклеточных органелл достоверно не отличались от соответствующих значений в контрольной группе (см. таблицу).

Таким образом, при развитии тяжелого ожогового шока оценка ультраструктуры эндотелия микроциркуляторного русла миокарда левого желудочка сердца позволяет высказаться о гетерогенности эндотелиоцитов кровеносных микрососудов за счет выявляемых темных и светлых эндотелиальных клеток, различающихся насыщенностью цитоплазмы органеллами. При этом следует отметить, что имели место все типы межэндотелиальных контактов – конец в конец, наложения и интердигитации.

Существенным при проведении ультраструктурного исследования в случаях ожогового шока является выявление эндоцитоза. Плазмалемма эндотелиальных клеток имела большое количество кавеол с люминальной и аблюминальной стороны. Отличительными особенностями эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда при ожоговом шоке по сравнению с контролем были достоверно более высокая объемная плотность кавеол, связанных с люминальной поверхностью клеток, и меньшая объемная плотность транспортных везикул, располагающихся в цитоплазме клеток в свободном виде. Представленные ультраструктурные изменения могут свидетельствовать о нарушении везикулярного транспорта в эндотелиоцитах кровеносных микрососудов миокарда левого желудочка при ожоговом шоке.

Развивающееся при ожоговом шоке выраженное сгущение крови за счет массивной плазмолитери сопровождалось появлением в просвете кровеносных капилляров миокарда наряду с эритроцитами лейкоцитов. Отмечали наличие

микроворсинок и выростов люминальной поверхности эндотелиальной выстилки и явления класматоза (рис. 5).

Заключение

Развитие тяжелого ожогового шока сопровождается изменениями ультраструктуры эндотелиоцитов кровеносных микрососудов миокарда левого желудочка, что связано с внутриклеточной деградацией и экзоцитозом и свидетельствует о нарушении везикулярного транспорта в эндотелии. Особенностью его ультраструктуры явилась гетерогенность эндотелиоцитов кровеносных капилляров за счет выявляемых темных и светлых клеток, различающихся насыщенностью цитоплазмы органеллами. Полученные новые данные об изменении ультраструктуры эндотелия микроциркуляторного русла миокарда левого желудочка сердца могут быть информативными при разработке подходов к интенсивной терапии кардиопротективного направления у комбустиологических пациентов с ожоговым шоком.

Список литературы / References

1. Pham T.N., Cancio L.C., Gibran N.S., American Burn Association. American Burn Association practice guidelines: burn shock resuscitation. *J. Burn Care Res.* 2008; 29 (1): 257–266. doi: 10.1097/BCR.0b013e31815f3876
2. Cochran A., Morriss S.E., Edelman L.S., Saffle J.R. Burn patient characteristics and outcomes following resuscitation with albumin. *Burns.* 2007; 33: 25–30. doi: 10.1016/J.BURNS.2006.10.005
3. Dries D. Management of burn injuries – recent developments in resuscitation, infection control and outcomes research. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2009; 17: 14. doi: 10.1186/1757-7241-17-14
4. Sohn J., Brick R.M., Tuan R.S. From embryonic development to human diseases: the functional role of caveolae/caveolin. *Birth Defects Res. C. Embryo. Today.* 2016; 108 (1): 45–64. doi: 10.1002/bdrc.21121
5. Elkin S.R., Lakoduk A.M., Schmid S.L. Endocytic pathways and endosomal trafficking: a primer. *Wien. Med. Wochenschr.* 2016; 166 (7–8): 196–204. doi: 10.1007/s10354-016-0432-7
6. Parkar N.S., Akpa B.S., Nitsche L.C., Wedgewood L.E., Place A.T., Sverdllov M.S., Chaga O., Minshall R.D. Vesicle formation and endocytosis: function, machinery, mechanisms, and modeling. *Antioxid. Redox Signal.* 2009; 11 (6): 1301–1312. doi: 10.1089/ars.2008.2397

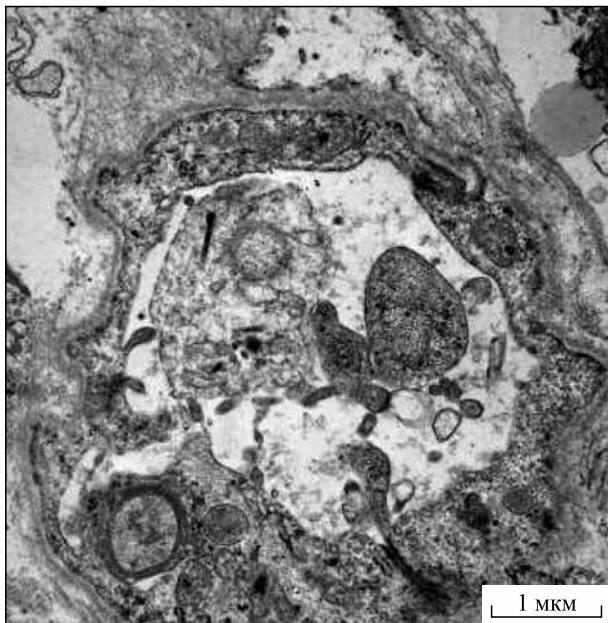


Рис. 5. Микроворсинки и выросты люминальной поверхности эндотелиальной выстилки и класматоз эндотелия при ожоговом шоке. Увеличение $\times 30000$

Fig. 5. Microvilli and outgrowths of the luminal surface of the endothelial lining and the presence of the phenomenon of endothelial clasmatosis in burn shock. $\times 30000$

Сведения об авторах:

Сергей Владимирович Савченко, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-8525-5883, e-mail: dr.serg62@yandex.ru
Наталья Гавриловна Ощепкова, ORCID: 0000-0001-8976-8080, e-mail: 2060natasha@mail.ru
Наталья Петровна Бгатова, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-4507-093X, e-mail: n_bgatova@ngs.ru
Юлия Сергеевна Таскаева, к.м.н., ORCID: 0000-0002-2812-2574, e-mail: inabrite@yandex.ru
Евгений Викторович Кузнецов, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0240-1049, e-mail: drkuznetsov83@mail.ru
Владимир Павлович Новоселов, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-4702-2261, e-mail: sibsme@mail.ru
Андрей Юрьевич Летыгин, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-9293-4083, e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru

Information about the authors:

Sergey V. Savchenko, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-8525-5883, e-mail: dr.serg62@yandex.ru
Natalia G. Oshchepkova, ORCID: 0000-0001-8976-8080, e-mail: 2060natasha@mail.ru
Nataliya P. Bgatova, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4507-093X, e-mail: n_bgatova@ngs.ru
Yulia S. Taskaeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2812-2574, e-mail: inabrite@yandex.ru
Evgeny V. Kuznetsov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0240-1049, e-mail: drkuznetsov83@mail.ru
Vladimir P. Novoselov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4702-2261, e-mail: sibsme@mail.ru
Andrey Yu. Letyagin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-9293-4083, e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru

Поступила в редакцию 15.01.2021
После доработки 31.03.2021
Принята к публикации 20.04.2021

Received 15.01.2021
Revision received 31.03.2021
Accepted 20.04.2021

Туберкулез легких в пульмонологической практике

А.Т. Шубина¹, Е.А. Бородулина¹, А.Н. Герасимов², Е.В. Яковлева¹

¹ Самарский государственный медицинский университет Минздрава России
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
127994, г. Москва, Рахмановский пер., 3

Резюме

Туберкулез легких отличается разнообразием клинических проявлений, что затрудняет его диагностику в общей лечебной сети. Цель настоящего исследования заключалась в изучении клинических проявлений туберкулеза, выявляемого в пульмонологическом отделении, и сопоставлении их с информативностью диагностических методов. **Материал и методы.** У лиц с верифицированным диагнозом «туберкулез легких» ($n = 109$) в диагностическом минимуме использовался метод картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF при отрицательных результатах бактериоскопии с окраской по Цилю–Нильсену и в случаях отсутствия эффекта от лечения в течение двух недель. **Результаты.** Все пациенты при поступлении имели как интоксикационные, так и бронхитические жалобы разной степени выраженности, характерные для пневмонии. Чаще всего был диагностирован инфильтративный (57,1 %; $n = 68$) и диссеминированный (16,8 %; $n = 20$) туберкулез. При поиске связей одышки с распространенностью процесса ($p = 0,24$), температурой ($p = 0,24$), наличием болей в грудной клетке ($p = 0,405$) и результатами иммунодиагностики и исследования мокроты ($p = 0,133$) статистически значимых связей не выявлено. При наличии кашля с мокротой сроки постановки диагноза составили $7,97 \pm 3,9$ дня, при сухом кашле – $9,04 \pm 4,3$ дня, при отсутствии кашля – $12,31 \pm 4,9$ дня ($p < 0,001$). Микобактерии туберкулеза были выявлены с помощью картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF при непродуктивном кашле в 84,5 % случаев (60 человек из 71, $p < 0,001$), при этом в первые дни госпитализации – у 46,6 % пациентов (28 человек из 60). **Заключение.** Длительность госпитализации мало связана с характеристиками больных и зависит от организационных мероприятий по выявлению микобактерий туберкулеза. Пациентам с малыми формами рекомендуется сразу применять методику GeneXpert MTB/RIF.

Ключевые слова: кашель, микобактерии туберкулеза, мокрота, пневмония, туберкулез, GeneXpert MTB/RIF.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Бородулина Е.А., e-mail: borodulinbe@yandex.ru

Для цитирования: Шубина А.Т., Бородулина Е.А., Герасимов А.Н., Яковлева Е.В. Туберкулез легких в пульмонологической практике. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021; 41 (3): 78–84. doi: 10.18699/SSMJ20210311

Pulmonary tuberculosis in clinical practice

A.T. Shubina¹, E.A. Borodulina¹, A.N. Gerasimov², E.V. Yakovleva¹

¹ Samara State Medical University of Minzdrav of Russia
443099, Samara, Chapaevskaya str., 89

² First Moscow State Medical University of Minzdrav of Russia
127994, Moscow, Rakhmanovsky lane, 3

Abstract

Pulmonary tuberculosis has a lot of clinical manifestations, and it complicates the diagnosis of tuberculosis in the general clinical practice. We studied the clinical manifestations of tuberculosis detected in the pulmonary department and compared them with the significance of diagnostic methods. **Material and methods.** People with a verified diagnosis of lung tuberculosis ($n = 109$) were examined using the GeneXpert MTB/RIF method if Ziehl Nielsen bacterioscopy has negative results or if there was no effect of treatment for two weeks. **Results.** All patients had

complaints of both intoxication and bronchitis as with pneumonia on admission. Infiltrative tuberculosis (57.1 %; $n = 68$), disseminated tuberculosis (16.8 %; $n = 20$) were most often diagnosed. We looked for correlations between dyspnea and the prevalence of the process ($p = 0.24$), dyspnea with temperature ($p = 0.24$), the presence of pain in the chest ($p = 0.405$), the results of immunodiagnostics and sputum examination ($p = 0.133$). We found out that there are no such correlations in tuberculosis. The term for diagnosing tuberculosis was 7.97 ± 3.9 days in the presence of cough with sputum and 9.04 ± 4.3 days in the case of dry cough. The term for diagnosing tuberculosis was 12.31 ± 4.9 days in patients without cough. Mycobacterium tuberculosis was detected using GeneXpert MTB/RIF molecular genetic methods with nonproductive cough in 84.5 % (60 people out of 71), while in the first days of hospitalization in 46.6 % of patients (28 people out of 60, $p < 0.001$). **Conclusion.** It was found that the period of hospitalization is little related to the characteristics of patients and depends on organizational measures to identify mycobacterium tuberculosis. It is recommended to immediately apply the GeneXpert MTB/RIF method to patients with mild tuberculosis.

Key words: cough, *Mycobacterium tuberculosis*, sputum, pneumonia, tuberculosis, GeneXpert MTB/RIF.

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

Corresponding author: Borodulina E.A., e-mail: borodulinbe@yandex.ru

Citation: Shubina A.T., Borodulina E.A., Gerasimov A.N., Yakovleva E.V. Pulmonary tuberculosis in clinical practice. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (3): 78–84. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210311

Введение

Своевременная диагностика туберкулеза легких, несмотря на снижающиеся в последнее время показатели заболеваемости, остается актуальной. В период распространения новой коронавирусной инфекции Covid-19 дифференциальная диагностика туберкулеза вносит свои трудности в работу первичного звена здравоохранения и пульмонологической службы. Одной из проблем своевременной диагностики туберкулеза является отсутствие специфических признаков, их амбивалентность и сходство клинических проявлений при туберкулезе и других заболеваниях легких. В таких случаях часто пациенты с туберкулезом легких поступают в непрофильные лечебные учреждения: терапевтические стационары и пульмонологические отделения. В создавшейся ситуации выявление больных туберкулезом легких в значительной степени легло на плечи врачей-терапевтов в учреждениях общей лечебной сети, поскольку именно к ним обращаются люди с симптомами заболевания [1]. При этом необходимо отметить, что у пациентов с выраженными симптомами туберкулеза бактериовыделение обнаруживается значительно чаще, чем у лиц без симптомов в самом начале заболевания [2]. Основным местом выявления туберкулеза являются пульмонологические отделения общесоматических стационаров, куда больные поступают с различными диагнозами, но чаще всего с диагнозом «внебольничная пневмония» [3]. При обследовании таких пациентов выявляются различные формы туберкулеза, чаще инфильтративный и диссеминированный туберкулез [4, 5].

Туберкулез легких отличается разнообразием клинических проявлений, что объясняет причи-

ны несвоевременного выявления и ошибки диагностики туберкулеза органов дыхания в общей лечебной сети [6–8]. Известны абсолютные диагностические критерии туберкулеза, к которым относится обнаружение микобактерий туберкулеза (МБТ) и специфической гранулемы [9, 10]. Выявление МБТ зависит от чувствительности и доступности применяемых методов и особенностей процесса [11, 12]; для обнаружения гранулемы необходимо применение инвазивного метода обследования (биопсия), поэтому гранулемы выявляются в основном только посмертно на аутопсии.

Большое значение имеет совершенствование организационных мероприятий по выявлению туберкулеза [13, 14]. Представляется актуальным изучение клинических проявлений туберкулеза у пациентов, поступающих в пульмонологические отделения, и сопоставление выраженности клинических проявлений, а также информативности методов, используемых в диагностическом минимуме, с позиции доказательной медицины и современных информационных технологий и методов математического анализа.

Цель исследования – изучить клинические проявления туберкулеза, выявляемого в пульмонологическом отделении, и сопоставить их с информативностью диагностических методов.

Материал и методы

Исследование проводилось в пульмонологическом отделении общесоматического стационара. В группу изучения взяты пациенты с верифицированным диагнозом «туберкулез легких» ($n=109$). У всех оценивались жалобы на момент поступления. Всем пациентам с подозрением на

туберкулез проводилась консультация фтизиатра с обязательным выполнением стандартного обследования (диагностический минимум). В исследование включались пациенты с наличием бронхитических жалоб, являющихся основанием для госпитализации: кашель, боли в грудной клетке, одышка, повышение температуры. При поступлении на этапе приемного отделения всем пациентам проводилась обзорная рентгенограмма в прямой и боковой проекции, анализ мокроты на МБТ методом микроскопии с окраской по Цилю–Нильсену. В стационаре в течение первых двух суток микроскопия мазка окраской по Цилю–Нильсену выполнялась трехкратно с обязательным взятием утренней порции мокроты. При отсутствии мокроты поиск МБТ проводился в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, взятой при бронхоскопии. В диагностическом минимуме использовался метод GeneXpert MTB/RIF при отрицательных результатах бактериоскопии мазка окраской по Цилю–Нильсену и в случаях отсутствия эффекта от лечения в течение от одной до двух недель.

Доверительные границы к частотам рассчитывали на основе биномиального распределения. Достоверность различия частот оценивали при помощи критерия χ^2 (при попарном сравнении – в точном варианте Фишера). Достоверность различия средних определяли с помощью дисперсионного анализа, распределений – при помощи

критерия Колмогорова – Смирнова. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представляли в виде $M \pm m$ (среднее арифметическое \pm статистическая погрешность среднего); также использовали минимальное и максимальное значения и среднеквадратичное отклонение (σ).

Результаты и их обсуждение

Из 109 пациентов с установленным диагнозом «туберкулез легких» мужчин было значительное большинство (72,3 %, $n = 86$; 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 64,2–79,3 %), $p < 0,001$. Средний возраст пациентов составлял $41,27 \pm 1,06$ года, по величине данного показателя мужчины и женщины не различались (соответственно $41,63 \pm 1,21$ и $40,31 \pm 2,21$ года, $p = 0,583$). При изучении социального статуса выявлено, что большинство пациентов были безработными (82,4 %, $n = 8$), работали 12,6 % ($n = 15$), остальные были пенсионерами или инвалидами. По возрасту работающие ($41,53 \pm 7,63$ года) и безработные ($39,2 \pm 8,76$ года) не различались.

При распределении по формам туберкулеза установлено, что больше половины пациентов страдали инфильтративным туберкулезом (табл. 1) – согласно литературным данным, наиболее часто выявляемой в пульмонологическом отделении формой [6, 8]. На втором месте был диссеминированный туберкулез легких (см. табл. 1),

Таблица 1. Выявленные в пульмонологическом отделении клинические формы туберкулеза и соответствующее распределение жалоб

Table 1. Clinical forms of tuberculosis detected in the pulmonary department and respective distribution of complaints

Форма туберкулеза	Количество пациентов, n (%)	Предъявляемые жалобы			
		Температура тела, °C ($M \pm m$)	Кашель с мокротой, n (%)	Одышка, n (%)	Боль в грудной клетке, n (%)
Инфильтративный туберкулез легких	68 (57,1)	$38,39 \pm 0,07$	15 (22,1)	10 (14,9)	4 (5,8)
Диссеминированный туберкулез легких	20 (16,8)	$38,37 \pm 0,18$	10 (50,0)	20 (100,0)	2 (10,0)
Туберкулезный плеврит	17 (14,3)	$38,27 \pm 0,12$	2 (11,8)	5 (29,4)	14 (82,3)
Очаговый туберкулез легких	4 (3,4)	$38,18 \pm 0,20$	0	0	1 (25,0)
Милярный туберкулез	4 (3,4)	$40,25 \pm 0,25$	0	4 (100,0)	0
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких	3 (2,5)	$38,77 \pm 0,45$	3 (100,0)	2 (66,7)	0
Казеозная пневмония	2 (1,7)	$38,75 \pm 0,25$	2 (100,0)	2 (100,0)	0
Туберкулема легких	1 (0,8)	$36,7 \pm 0,07$	0	0	1 (100,0)
Всего		$38,03 \pm 0,43$	32 (29,3)	43 (39,4)	22 (20,2)
p		$p = 0,728$	$p < 0,001$	$p = 0,24$	$p = 0,405$

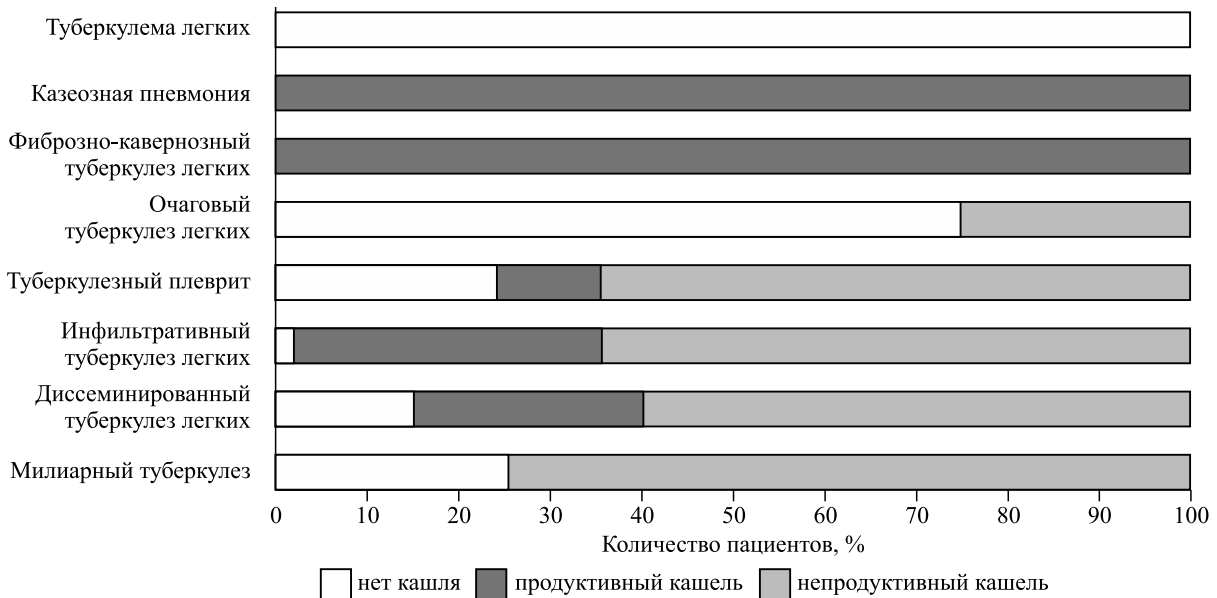


Рис. Частота вариантов кашля в зависимости от диагноза. Различия в распределении по типам кашля достоверны ($p < 0,001$)

Fig. Frequency of cough variants depending on diagnosis. Differences in the distribution by type of cough are significant at $p < 0.001$

причем частота встречаемости этой формы в последние годы заметно увеличивается среди выявляемых в стационаре [5]. Зависимости различных форм туберкулеза, выявляемых в пульмонологическом стационаре, от пола ($p = 0,175$, критерий χ^2), возраста ($p = 0,781$, дисперсионный анализ) и социального статуса ($p = 0,981$, критерий χ^2) не выявлено.

Все пациенты при поступлении имели как интоксикационные, так и бронхитические жалобы разной степени выраженности. В основном это были слабость, повышение температуры, кашель, одышка и боль в грудной клетке, характерные для пневмонии (см. табл. 1). Жалобы на одышку достоверно чаще были у лиц более старшего возраста: средний возраст у пациентов с одышкой $44,47 \pm 1,91$ года, без одышки – $39,53 \pm 1,23$ года ($p = 0,035$). Оценка жалоб в зависимости от выявленной формы туберкулеза показала, что одышка была у всех пациентов при диссеминированном и милиарном туберкулезе, казеозной пневмонии и большинстве случаев фиброзно-кавернозного туберкулеза, реже – при экссудативном плеврите и инфильтративном туберкулезе (см. табл. 1). При очаговом туберкулезе и туберкулема одышки не было. Наличие одышки связано с распространенностью поражения в легких.

Отсутствие кашля выявлено в 10,1 % ($n = 11$). При наличии кашля (89,9 %; $n = 98$) оценивался его характер: кашель с мокротой (продуктивный) был у 32,7 % пациентов (у 32 из 98), сухой (не-

продуктивный) – у 67,3 % (у 66 из 98), отмечают различия в зависимости от формы туберкулеза (рисунок). Наличие кашля с мокротой традиционно позволяет предполагать большую информативность метода бактериоскопии мокроты с окраской по Цилю–Нильсену, с его помощью у 26 пациентов, из которых 19 человек имели продуктивный кашель, выявлены МБТ ($p < 0,001$): в 19 (73,1 %) случаях в мокроте и в 7 (26,9 %) – в бронхоальвеолярной жидкости. При отсутствии или наличии сухого кашля ($n = 77$) положительный анализ на МБТ при бактериоскопии мазка бронхоальвеолярной жидкости с окраской по Цилю–Нильсену был всего в 7,8 % случаев ($n = 6$). Таким образом, эффективность метода бактериоскопии мокроты с окраской по Цилю–Нильсену выше при наличии кашля с мокротой, $p < 0,001$.

МБТ были выявлены с помощью молекулярно-генетических методов при применении картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF при непродуктивном кашле в 84,5 % случаев (у 60 человек из 71), при этом в первые дни госпитализации – у 46,6 % пациентов (28 человек из 60, $p < 0,001$).

Изучена зависимость между характером кашля и наличием болей в грудной клетке. У пациентов без кашля боли были в 54,5 % случаев (у 6 человек из 11), при наличии непродуктивного кашля – в 18,2 % (у 12 человек из 66), при продуктивном кашле – в 12,5 % (у 4 человек из 32), различия в частоте встречаемости болей в зави-

Таблица 2. Сроки диагностики туберкулеза в зависимости от характера кашля (дней)**Table 2.** Term of tuberculosis diagnostics depending on the type of cough (days)

Кашель	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>m</i>	σ	Min	Max
Нет кашля	13	12,31	1,365	4,922	7	25
Продуктивный кашель	35	7,97	0,672	3,974	2	21
Непродуктивный кашель	71	9,04	0,511	4,304	1	22
Всего	119	9,08	0,405	4,418	1	25

симости от вида кашля статистически значимы, $p = 0,019$. При наличии продуктивного кашля жалобы на боли отмечались реже всего. Можно предположить, что откашливание воспалительного секрета снижает боль в грудной клетке. При отсутствии боли в грудной клетке ($n = 87$) положительные результаты анализа мокроты на МБТ были у 30 пациентов (30,9 %, 95 % ДИ 22,9 – 40,0 %), а при наличии жалоб на боли в грудной клетке – только в двух случаях (9,1 %, 95 % ДИ 2,9–22,8), $p = 0,029$. Наличие болей ограничивало кашлевые движения для полноценного сбора мокроты, что можно учитывать при оценке клинических проявлений.

При оценке методов обнаружения МБТ и клинических форм туберкулеза отмечено, что методом бактериоскопии с окраской по Цилю–Нильсену в первые 3 дня выявлено 26 пациентов (26,9 %, 95 % ДИ 19,9–34,9; $p = 0,004$). Верификация туберкулеза по обнаружению МБТ чаще была при формах с распадом и обширных процессах. При ограниченных процессах МБТ чаще выявлялась при применении картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF ($p < 0,001$).

Важным вопросом в настоящее время является сокращение сроков диагностики туберкулеза в непрофильном медицинском учреждении. Средняя длительность госпитализации до постановки диагноза «туберкулез легких» составляла 9,25 суток, сроки диагностики туберкулеза в зависимости от характера кашля представлены в табл. 2.

При кашле с мокротой, сухом кашле и при отсутствии кашля сроки постановки диагноза составили соответственно $8,0 \pm 3,9$, $9,0 \pm 4,3$ и $12,31 \pm 4,9$ дня. Среднюю продолжительность установления диагноза можно объяснить как зависимостью от вида кашля (достоверный фактор), так и поздним началом активной диагностики на поиск МБТ с применением GeneXpert MTB/RIF у пациентов с отсутствием кашля и мокроты. У больных без кашля сроки установления диагноза и, соответственно, лечения в непрофильном

учреждении больше в среднем почти на 5 дней, $p=0,03$.

Заключение

В пульмонологическом отделении выявляются различные формы туберкулеза, но наиболее частым является инфильтративный и диссеминированный туберкулез легких. Пациенты госпитализируются в пульмонологическое отделение в связи с наличием выраженных интоксикационных и бронхитических жалоб под «маской» пневмонии. Главным диагностическим критерием туберкулеза является обнаружение МБТ. При оценке эффективности методов поиска МБТ как абсолютного диагностического критерия наиболее информативным является картриджная технология GeneXpert MTB/RIF. Метод бактериоскопии эффективен только при наличии продуктивного кашля. Длительность госпитализации связана не только с характеристиками больных, но зависит и от применяемых методик по выявлению МБТ. Применение картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF для поиска МБТ сокращает сроки выявления туберкулеза.

Список литературы / References

1. Ибрагимова Х.О., Зиямухамедов А.Н., Ташпулатова Ф.К. Выявление туберкулеза легких в общесоматических лечебных учреждениях. *Мол. ученый*. 2017; 3 (137): 236–238.
- Ibragimova H.O., Ziyamukhamedov A.N., Tashpulatova F.K. Detection of pulmonary tuberculosis in general medical institutions. *Moloday uchenyy = Young Scientist*. 2017; 3 (137): 236–238. [In Russian].
2. Кереева З.Ш., Байсултанова Ф.Х., Пшегусова М.Х. Современные аспекты клинической картины туберкулеза легких. *Новая наука: Теоретический и практический взгляд*. 2016; (117-3): 48–53.
- Kerefova Z.Sh., Baysultanova F.Kh., Pshegusova M.Kh. Modern aspects of the clinical picture of pulmonary tuberculosis. *Novaya nauka: Teoreticheskiy i prakticheskiy vzglyad = New Science: Theoretical and Practical View*. 2016; (117-3): 48–53. [In Russian].

3. Пунин А.А., Гусева И.И., Короткова Е.А., Пунин Д.А., Гуляева С.А., Пикалова О.С., Хоруженко О.М., Стрелков А.Н., Сахаритова Е.А. Выявление туберкулеза среди больных общесоматического стационара. *Вестн. Смол. гос. мед. акад.* 2016; 15 (4): 58–63.
- Punin A.A., Guseva I.I., Korotkova E.A., Punin D.A., Gulyaeva S.A., Pikalova O.S., Khoruzhenko O.M., Strelkov A.N., Sakharitova E.A. Detection of tuberculosis among patients in a general hospital. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii = Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2016; 15 (4): 58–63. [In Russian].
4. Бородулина Е.А., Яковлева Е.В. Диссеминированный туберкулез легких: современные аспекты. *Наука и инновации в медицине*. 2017; 2 (6): 39–44. doi: 10.35693/2500-1388-2017-0-2-39-43
- Borodulina E.A., Yakovleva E.V. Disseminated pulmonary tuberculosis: modern aspects. *Nauka i innovatsii v meditsine = Science and Innovation in Medicine*. 2017; 2 (6): 39–44. [In Russian]. doi: 10.35693/2500-1388-2017-0-2-39-43
5. Карпина Н.Л. Особенности дифференциальной диагностики заболеваний легких с синдромом инфильтрации. *Вестн. ЦНИИТ*. 2018; (1): 26–32. doi: 10.7868/S2587667818010041
- Karpina N.L. Features of differential diagnosis of lung diseases with infiltration syndrome. *Vestnik Tsentral'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tуберкулеза = CTRI Bulletin*. 2018; (1): 26–32. [In Russian]. doi: 10.7868/S2587667818010041
6. Павлунин А.В., Шарафутдинова М.А., Борисова С.Б., Мишанов Р.Ф., Медоваров Е.В. Причины несвоевременного выявления и ошибки диагностики туберкулеза органов дыхания в общей лечебной сети. *Туберкулез и соц. значимые заболеван.* 2015; (2): 63–66.
- Pavlunin A.V., Sharafutdinova M.A., Borisova S.B., Mishanov R.F., Medovarov E.V. Reasons for untimely detection and errors in the diagnosis of respiratory tuberculosis in the general medical network. *Tuberkulez i sotsial'no-znachimyye zabolevaniya = Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2015; (2): 63–66. [In Russian].
7. Бородулина Е.А., Поваляева Л.В., Бородулина Э.В., Вдоушкина Е.С., Бородулин Б.Е. Проблема диагностики туберкулеза в практике врача-пульмонолога. *Вестн. соврем. клин. мед.* 2017; 10 (1): 89–93. doi: 10.20969/VSKM.2017.10(1).89-93
- Borodulina E.A., Povalyaeva L.V., Borodulina E.V., Vdoushkina E.S., Borodulin B.E. The problem of diagnosing tuberculosis in the practice of a pulmonologist. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2017; 10 (1): 89–93. [In Russian]. doi: 10.20969/VSKM.2017.10(1).89-93
8. Дубровская И.И., Багишева Н.В., Мордык А.В., Небесная Е.Ю., Бахшиева Л.И. Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения с внебольничной пневмонией и хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2020; 3 (3): 305–311. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-305-311
- Dubrovskaya I.I., Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Nebesnaya E.Yu., Bakhshieva L.I. Detection and differential diagnosis of tuberculosis in patients of the pulmonary department with community-acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2020; 3 (3): 305–311. [In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-305-311
9. Гусейналиева В.Н. Совершенствование выявления туберкулеза в учреждениях первичного медицинского звена и его влияние на показатель заболеваемости. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98 (10): 41–46. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-10-41-46
- Huseynalieva V.N. Improving the detection of tuberculosis in primary health care facilities and its impact on the incidence rate. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020; 98 (10): 41–46. [In Russian]. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-10-41-46
10. Ким Т.М., Чубаков Т.Ч. Факторы, влияющие на сроки установления диагноза туберкулеза легких. *Символ науки: междунар. науч. ж.* 2016; (10-3): 114–120.
- Kim T.M., Chubakov T.Ch. Factors affecting the timing of the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Simvol nauki: mezhdunarodnyy nauchnyy zhurnal = Science Symbol: International Scientific Journal*. 2016; (10-3): 114–120. [In Russian].
11. Бородулина Е.А., Инькова А.Т., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В. Пути оптимизации выявления туберкулеза в пульмонологическом отделении. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96 (5): 22–27. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-5-22-26
- Borodulina E.A., In'kova A.T., Borodulin B.E., Povalyaeva L.V. Ways to optimize the detection of tuberculosis in the pulmonary department. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018; 96 (5): 22–27. [In Russian]. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-5-22-26
12. Лаушкина Ж.А., Чередниченко А.Г. Роль применения теста GeneXpert MBT-RIF в диагностике туберкулеза легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2015; (5): 107–108.
- Laushkina Zh.A., Cherednichenko A.G. The role of the GeneXpert MBT-RIF test in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015; (5): 107–108. [In Russian].
13. Цыбикова Э.Б., Зубова Н.А. Подходы к организации выявления туберкулеза органов дыхания в условиях снижения его распространенности. *Ту-*

беркулез и болезни легких. 2019; 97 (9): 33–39. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-9-33-39

Tsybikova E.B., Zubova N.A. Approaches to organizing the detection of respiratory tuberculosis in the context of a decrease in its prevalence. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019; 97 (9): 33–39. [In Russian]. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-9-33-39

14. Бородулина Э.В., Суслин С.А. Совершенствование организации диагностики туберкулеза

в практике участкового терапевта. *Бюл. Нац. НИИ обществ. здоровья*. 2017; 4: 16–21.

Borodulina E.V., Suslin S.A. Improving the organization of tuberculosis diagnostics in the practice of a local therapist. *Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni Nikolaya Aleksandrovicha Semashko = Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health*. 2017; 4: 16–21. [In Russian].

Сведения об авторах:

Анастасия Тимуровна Шубина, ORCID: 0000-0002-8096-7611, e-mail: doc.inkova@gmail.com

Елена Александровна Бородулина, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-3063-1538,
e-mail: borodulinbe@yandex.ru

Андрей Николаевич Герасимов, д.ф.-м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4549-7172,
e-mail: andr-gerasim@yandex.ru

Елена Вадимовна Яковлева, ORCID: 0000-0003-1858-5206, e-mail: elena130894@mail.ru

Information about the authors:

Anastasia T. Shubina, ORCID: 0000-0002-8096-7611, e-mail: doc.inkova@gmail.com

Elena A. Borodulina, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-3063-1538,
e-mail: borodulinbe@yandex.ru

Andrey N. Gerasimov, doctor of physical and mathematical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4549-7172,
e-mail: andr-gerasim@yandex.ru

Elena V. Yakovleva, ORCID: 0000-0003-1858-5206, e-mail: elena130894@mail.ru

Поступила в редакцию 03.02.2021

После доработки 31.03.2021

Принята к публикации 14.04.2021

Received 03.02.2021

Revision received 31.03.2021

Accepted 14.04.2021

Этиологическая структура нейроинфекций

М.В. Никольская¹, В.Л. Мельников¹, Д.Ю. Курмаева^{1,2}, Е.А. Воробьева², А.В. Афонин¹, Л.Н. Афтаева¹

¹ Медицинский институт Пензенского государственного университета
440026, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3

² Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи
440052, г. Пенза, ул. Красная, 23

Резюме

Цель исследования – изучить этиологическую структуру и эпидемиологические особенности инфекционных заболеваний, протекающих с поражением центральной нервной системы, у госпитализированных больных. **Материал и методы.** Проведено ретроспективное изучение историй болезней 376 пациентов с менингитом и энцефалитом. **Результаты и их обсуждение.** На догоспитальном этапе диагностики «менингит, энцефалит» были поставлены 198 (52,6 %) больным, что свидетельствует о недостаточной настороженности врачей первичного звена в отношении заболеваний ЦНС. При изучении эпидемиологического анамнеза контакт с инфекционными больными отмечен у 69 (18,3 %) обследованных. В структуре нейроинфекций у госпитализированных пациентов преобладали менингиты (334 случая, 88,8 %), энцефалиты обнаружены у 42 (11,2 %) больных. Гнойных менингитов было больше, чем серозных (соответственно 205 (61,4 %) и 127 человек (38,0 %), у двух пациентов (0,6 %) диагностирован микотический менингит). У взрослых этиология заболевания уточнена у 58 (44,6 %) из 130 больных с бактериальными менингитами и у 22 (27,8 %) из 79 с серозными менингитами; среди детей – соответственно у 60 (80 %) из 75 и у 23 (47,9 %) из 48. Энцефалиты и менингоэнцефалиты выявлены у 30 взрослых пациентов и у 12 детей. Установлена этиология энцефалита у 13 (43,35) взрослых и у 4 (25 %) детей.

Ключевые слова: менингиты, энцефалиты, этиологическая структура, эпидемиологические особенности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Никольская М.В., e-mail: missmarina1956@yandex.ru

Для цитирования: Никольская М.В., Мельников В.Л., Курмаева Д.Ю., Воробьева Е.А., Афонин А.В., Афтаева Л.Н. Этиологическая структура нейроинфекций. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (3): 85–90. doi: 10.18699/SSMJ20210312

Etiological structure of neuroinfections

M.V. Nikolskaya¹, V.L. Melnikov¹, D.Yu. Kurmayeva^{1,2}, E.A. Vorobyeva², A.V. Afonin¹, L.N. Aftaeva¹

¹ Medical Institute of Penza State University
440026, Penza, Lermontov str., 3

² The Penza regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care
440052, Penza, Krasnaya str., 23

Abstract

The aim of the study was to study the etiological structure and epidemiological features of infectious diseases that occur with central nervous system damage in hospitalized patients. **Material and methods.** A retrospective study of the medical histories of 376 patients with meningitis and encephalitis was conducted. **Results and discussion.** At the pre-hospital stage, only 198 (52.6 %) patients were diagnosed with «meningitis, encephalitis», which indicates that primary care physicians are not sufficiently alert to diseases of the central nervous system (CNS). When studying the epidemiological history, contact with infectious patients was noted in 69 (18.3 %) patients. The structure of neuroinfections in hospitalized patients was dominated by meningitis (334 cases – 88.8 %), encephalitis was found in 42 (11.2 %) patients. Among meningitis, purulent processes (205 people – 61.4 %) prevailed over serous ones (127 patients – 38.0 %); 2 patients were

diagnosed with mycotic meningitis. In adults, the etiology of the disease was clarified in 58 (44.6 %) of 130 patients with bacterial meningitis and in 22 (27.8 %) of 79 with serous meningitis; among children – in 60 (80 %) of 75 patients with purulent meningitis and in 23 (47.9 %) of 48 with serous processes. Encephalitis and meningoencephalitis were detected in 30 adult patients and 12 children. The etiology of encephalitis was established in 13 (43.35) adults and 4 (25 %) children.

Key words: meningitis, encephalitis, etiological structure, epidemiological features.

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

Correspondence author: Nikolskaya M.V., e-mail: missmarina1956@yandex.ru

Citation: Nikolskaya M.V., Melnikov V.L., Kurmayeva D.Yu., Vorobyeva E.A., Afonin A.V., Aftaeva L.N. Etiological structure of neuroinfections. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (3): 85–90. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210312

Введение

Среди инфекционных заболеваний особое место занимают нейроинфекции, учитывая тяжесть течения, высокую летальность и возможность развития неблагоприятных отдаленных последствий. Важной задачей является своевременная диагностика заболеваний и назначение адекватного лечения [1]. Нейроинфекции – достаточно распространенная группа патологий, в структуре неврологической заболеваемости инфекционные поражения центральной нервной системы (ЦНС) достигают 40 % [2]. При нейроинфекциях возможна различная локализация процесса, наиболее часто встречаются менингиты и энцефалиты. В Российской Федерации бактериальные менингиты встречается с частотой 3 случая на 100000 населения, их возбудителями являются менингококки (60 %), пневмококки (30 %) и гемофильная палочка (10 %) [3]. Прослеживается связь между видом возбудителя и возрастом пациента, в котором возникает определенный этиологический тип бактериального менингита. Чаще бактериальные менингиты встречаются у новорожденных и детей до 2 лет, реже – у взрослых [4, 5]. Менингиты, вызванные гемофильной палочкой, обычно патогенетически связаны с заболеваниями ЛОР-органов, стафилококковые менингиты – с инфекционным эндокардитом. Основными факторами, определяющими этиологию бактериальных менингитов, являются региональные особенности возбудителя, возраст больного и наличие или отсутствие специфической вакцинации [6].

Менингококковая инфекция занимает особое место среди гнойных менингитов, это заболевание отличается тяжелым, порой фульминантным течением, а следовательно, высоким риском летального исхода [7, 8]. В настоящее время отмечается рост заболеваемости менингококковой инфекцией, более активное включение в эпидемический процесс подростков и молодых взрослых, что диктует необходимость введения более

активных профилактических мероприятий, в том числе вакцинацию многокомпонентными препаратами [9]. Прививку против менингококковой инфекции можно сделать ребенку уже начиная с 9 месяцев, что положительно влияет на количество носителей возбудителя в популяции [10]. В последние годы во многих странах мира в связи с введением программ специфической профилактики против *Haemophilus influenzae* типа В, *Neisseria meningitidis* серогруппы С и *Streptococcus pneumoniae* эпидемиология бактериальных менингитов, вызванных этими возбудителями, изменилась, почти полная элиминация гемофильного менингита зарегистрирована после введения вакцинации [11]. По мнению И.С. Королевой с соавт., необходимо шире применять вакцинопрофилактику пневмококковой инфекции как у детей, так и у лиц старших возрастных групп [12]. В структуре менингитов немалый удельный вес имеют серозные менингиты, которые чаще бывают вирусной природы. Вирусные энцефалиты часто протекают очень тяжело, летальность при этих заболеваниях достигает 60 %; у больных, перенесших энцефалиты, в 40–85 % случаев наблюдаются остаточные изменения ЦНС, что служит причиной инвалидизации [13, 14].

Таким образом, поражения нервной системы весьма актуальны в клинике инфекционных болезней, эти заболевания требуют максимально ранней диагностики и проведения рациональной интенсивной терапии. Цель настоящего исследования состояла в изучении этиологической структуры и эпидемиологических особенностей инфекционных заболеваний, протекающих с поражением ЦНС, у госпитализированных больных.

Материал и методы

Исследование проведено на базе боксированных инфекционных отделений Пензенского областного клинического центра специализированных видов медицинской помощи. Методом

сплошной выборки проведены ретроспективный анализ и обработка данных историй болезней (форма № 003/у) 376 больных, проходивших стационарное лечение по поводу инфекционных воспалительных заболеваний ЦНС. Анализировали данные эпидемиологического анамнеза и этиологическую структуру патологии. Диагноз «менингит, энцефалит» был поставлен с учетом клинических, лабораторных (клинические анализы, иммуноферментный анализ крови и спинномозговой жидкости (СМЖ), бактериологическое исследование крови, мазка из зева и СМЖ, выявление РНК и ДНК *enterovirus*, HSV 1 и 2 типов, *N. meningitidis*, *H. influenza*, *S. pneumonia*, *Toxoplasma gondii*, *Cytomegalovirus* в крови и СМЖ с помощью ПЦР), инструментальных исследований (спиральная компьютерная томография головного мозга).

Результаты и их обсуждение

В исследование включено 376 пациентов с менингитами и энцефалитами; менингиты выявлены у 334 (88,8 %) больных, энцефалиты и менингоэнцефалиты – у 42 (11,2 %). Среди заболевших преобладали взрослые – 241 (64,1 %), детей было 135 (35,9 %); в городах Пензенской области проживало 264 (70,2 %) человека, в сельской местности – 112 (29,8 %), средний возраст больных составил 25,2±16,2 года.

При изучении эпидемиологического анамнеза выяснено, что среди взрослых пациентов контакты с больными ОРВИ, гриппом в течение 1–2 недель до заболевания имели 29 (12 %) человек, контакты с больными экзантемными инфекциями (в том числе детьми) отмечали 2 пациента. У всех пациентов с менингитом, вызванным вирусом Варицелла–Зостер, наблюдались кожные проявления опоясывающего герпеса за 10–12 дней до появления поражения ЦНС. Поражения ЦНС, вызванные вирусом клещевой энцефалита, диа-

гностированы у больных, прибывших в город из других регионов. На территории Пензенской области клещевой энцефалит не входит в группу эндемичных инфекций. На контакты с предположительно инфекционными больными указывали родители 38 (28,1 %) детей с нейроинфекциями. У двух детей в анамнезе отмечалась патология ЛОР-органов, ветряночный энцефалит развился у ребенка с легким течением ветряной оспы. В целом контакты с лихорадящими больными выявлены у 69 (18,3 %) пациентов. Следует отметить, что ни один участник исследования не был привит от менингококковой, гемофильной, пневмококковой инфекции и от ветряной оспы.

На догоспитальном этапе диагностики «менингит неуточненной этиологии», «менингококковая инфекция», «вирусный менингит», «энцефалит» были выставлены 198 (52,6 %) пациентам, у остальных больных ($n=178$, 47,4 %) в качестве направительных диагнозов фигурировали «ОРВИ» ($n=37$, 9,8 %), «лихорадка неуточненной этиологии (ЛНЭ)» ($n=65$, 17,3 %), «острый гастроэнтерит» ($n=22$, 5,8 %), «ВИЧ-инфекция с вторичными бактериальными заболеваниями» ($n=29$, 7,7 %), а также «хронический гепатит С», «пневмония», «ветряная оспа», «опоясывающий лишай», «острый тонзиллит», «геморрагическая лихорадка с почечным синдромом». Трудность диагностики заболеваний нервной системы на догоспитальном этапе, по-видимому, объясняется как разнообразием клинической симптоматики нейроинфекций и не всегда ранним появлением патогномичных симптомов заболевания, так и недостаточной настороженностью врачей первичного звена в отношении менингитов.

Из таблицы, в которой представлены сроки обращения больных с нейроинфекциями за медицинской помощью, видно, что наиболее короткий догоспитальный этап наблюдался при всех формах нейроинфекций у детей, в первый день бо-

Таблица. Сроки поступления больных в стационар

Table. Terms of admission of patients to the hospital

Нозология	Взрослые, $n=241$				Дети, $n=135$			
	В 1-й день	На 2–3-й день	На 4–7-й день	>7 дней	В 1-й день	На 2–3-й день	На 4–7-й день	>7 дней
Гнойный менингит	24,6 %	50,8 %	20,8 %	3,8 %	64,0 %	33,3 %	2,7 %	–
Серозный менингит	25,3 %	40,5 %	31,6 %	2,5 %	52,1 %	43,7 %	4,2 %	–
Микотический менингит	–	–	50,0 %	50,0 %	–	–	–	–
Энцефалит	6,7 %	50,0 %	43,3 %	–	58,3 %	41,7 %	–	–

лезни поступили в стационар только 53 (21,9 %) взрослых пациента и 80 (59,2 %) детей; взрослые больные чаще были госпитализированы на 2–3-й день болезни. У 14 взрослых пациентов поражения ЦНС развились на фоне ВИЧ-инфекции; именно эти больные поступали в стационар позже: 6 больных на 4–7-й день болезни и 8 человек – позже 7-го дня.

В структуре заболеваний нервной системы инфекционной природы преобладали менингиты (334 больных, 88,8 %), энцефалиты обнаружены у 42 (11,2 %) пациентов. Среди менингитов гнойные процессы выявлены у 205 человек (130 взрослых и 75 детей), серозные – у 127 больных (79 взрослых и 48 детей); у двух взрослых пациентов диагностирован микотический менингит. Соотношение гнойных и серозных менингитов существенно не различалось у взрослых (соответственно 61,6 и 37,4 %) и детей (соответственно 60,9 и 39,1 %).

В группе взрослых менингиты выявлены у 211 пациентов, среди них 130 (61,6 %) человек лечились по поводу гнойных процессов, серозные менингиты обнаружены у 79 (37,4 %) больных, микотические – у 2 (0,9 %) пациентов. Этиология менингита была уточнена у 82 (38,9 %) из 211 больных: у 58 пациентов с гнойными менингитами, у 22 человек с серозными менингитами и у двух пациентов выявлен криптококковый менингит. Не уточнена этиология менингитов у 129 (61,1 %) человек. Среди расшифрованных гнойных менингитов (58 человек) у взрослых преобладали менингиты менингококковой (27 больных, 46,6 %) и пневмококковой (25 человек, 43,1 %) этиологии; стафилококковых менингитов было 4 (6,9 %), у двух (3,4 %) больных диагностирован гемофильный менингит. У 72 (55,4 %) из 130 больных с гнойными процессами установить этиологию не удалось.

Таким образом, у взрослых среди гнойных менингитов преобладали менингококковый и пневмококковый менингиты, в более чем половине случаев (55,4 %) заболевания этиология процесса не была установлена. Возможно, низкая доля верифицированных бактериальных менингитов объясняется тем, что пациенты, поступившие в стационар не в первый день болезни, получали антибактериальную терапию на догоспитальном этапе.

В группе взрослых пациентов с серозными менингитами этиология не была установлена в 57 (72,2 %) случаев из 79. Среди расшифрованных серозных менингитов (22 человека) у 11 (50,0 %) пациентов подтвержден энтеровирусный менингит, у 4 (18,2 %) и 7 (31,8 %) человек развился менингит, вызванный соответственно вирусом

Варицелла–Зостер (VZV) и герпетическими вирусами 1, 2 типов. Энцефалиты составили 30 (12,4 % от 241 больных) случаев в структуре нейроинфекций у взрослых. При анализе их этиологической структуры выяснено, что у 11 (36,7 % от числа энцефалитов) человек верифицирован вирусный энцефалит, у 5 (16,7 %) – гнойный менингоэнцефалит неуточненной этиологии, два пациента (6,7 %) лечились по поводу токсоплазмозного поражения головного мозга, у 12 (40 %) больных этиология энцефалита не выяснена. Среди вирусных энцефалитов (11 случаев) у двух (18,2 %) человек обнаружен клещевой энцефалит, у 2 (18,2 %) – энтеровирусный, у 3 (27,3 %) – цитомегаловирусный, у 4 (36,4 %) – герпетический (1–2 типа).

У детей в структуре нейроинфекций менингиты (123 ребенка, 91,1 %) преобладали над энцефалитами и менингоэнцефалитами (12 человек, 8,9 %). Среди менингитов больше выявлено гнойных процессов – 75 (60,9 % от менингитов), чем серозных – 48 (39,1 %). Не установлена этиология гнойного менингита у 15 (20 %) из 75 детей. Среди верифицированных гнойных менингитов (60 случаев) преобладали менингококковые (43 случая, 71,7 %), менингиты пневмококковой этиологии выявлены у 12 (20 %) человек, реже встречались гемофильные (4 детей, 6,7 %) и стрептококковые (1 ребенок, 1,7 %) менингиты. У детей чаще, чем у взрослых, наблюдались менингококковые (71,7 и 46,6 % соответственно) и гемофильные (6,7 и 3,4 %) менингиты, реже – менингиты пневмококковой этиологии (20,0 % и 43,1 %). У детей значительно выше доля верифицированных процессов (80,0 %) по сравнению со взрослыми (44,6 %); вполне вероятно, это обусловлено более ранними сроками поступления больных в стационар. Этиология серозных процессов уточнена у 23 (47,9 %) из 48 случаев менингита у детей. Серозные менингиты представлены энтеровирусными (21 ребенок, 91,3 % от уточненных), герпетическими процессами (2 ребенка, 8,7 %), у 25 детей этиология менингита не установлена. При анализе случаев энцефалита и менингоэнцефалита у детей выяснено, что удалось верифицировать возбудителя в четырех (25 %) случаях из 12: у трех (75 % от уточненных) больных диагностирован энтеровирусный энцефалит, у одного (25 %) ребенка энцефалит явился осложнением ветряной оспы.

Выводы

1. В наблюдаемой группе больных этиология процесса установлена у 182 (48,4 %) человек из 376 (у 95 (39,6 %) взрослых и 87 (64,4 %) детей,

что можно объяснить более ранним поступлением детей на стационарное лечение).

2. На догоспитальном этапе нейроинфекции диагностированы у 198 (52,6 %) человек; госпитализированы в первый день болезни только 35,4 % больных (21,9 % взрослых и 59,2 % детей), что свидетельствует как о трудности клинической диагностики болезней ЦНС, так и о недостаточной настороженности врачей первичного звена в отношении нейроинфекций.

3. В структуре нейроинфекций преобладали менингиты, диагностированные у 334 из 376 больных (88,8 %). Гнойные (бактериальные) процессы выявлялись чаще, чем серозные: у 61,6 % взрослых и у 60,9 % детей.

4. У лиц с гнойными менингитами чаще диагностированы менингиты, вызванные менингококками и пневмококками (у 89,6 % взрослых и у 91,7 % детей). Среди серозных процессов как у взрослых, так и у детей чаще наблюдались энтеровирусные менингиты (50,0 и 91,3 % соответственно). Этиология энцефалита уточнена у 40,4 % больных, 88,2 % от расшифрованных составили вирусные процессы.

6. Учитывая малую частоту верификации нейроинфекций, необходимо улучшать лабораторную базу в профильных стационарах с расширением спектра идентифицируемых патогенов.

7. Для уменьшения заболеваемости менингококковой и пневмококковой инфекциями необходимо более активно проводить специфическую профилактику против этих нозологических форм как у детей, так и у взрослых людей.

Список литературы / References

1. Заводнова О.С., Реvegук Е.А., Карпов С.М. Этиологическая структура энцефалитов у детей Ставропольского края. *Ж. инфектол.* 2018; 10 (1s1): 20.

Zavodnova O.S., Reveguk E.A., Karpov S.M. Etiological structure of encephalitis in children of Stavropol territory. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology.* 2018; 10 (1s1): 20. [In Russian].

2. Нейроинфекции. Режим доступа: https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevaniya_neurology/neuroinfection

Neuroinfections. Available at: https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevaniya_neurology/neuroinfection

3. Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Громько Ю.Н. Менингиты и энцефалиты. СПб.: Фолиант, 2003. 128 с.

Lobzin Yu.V., Pilipenko V.V., Gromyko Yu.N. Meningitis and encephalitis. Saint-Petersburg: Foliant, 2003. 128 p. [In Russian].

4. Венгеров Ю.А., Нагибина М.В., Мигманов Т.Э., Быкова Р.Н., Ченцов В.Б., Крючкова Г.В., Смирнова Т.Ю., Свистунова Т.И., Мясников В.А. Актуальные проблемы диагностики и лечения бактериальных менингитов. *Лечащий врач.* 2007; (9): 78–85.

Vengerov Yu.A., Nagibina M.V., Migmanov T.E., Bykova R.N., Chentsov V.B., Kryuchkova G.V., Smirnova T.Yu., Svistunova T.I., Myasnikov V.A. Actual problems of diagnosis and treatment of bacterial meningitis. *Lechashchiy vrach = Therapist.* 2007; (9): 78–85. [In Russian].

5. Sáez-Llorens X., McCracken G.H. Bacterial meningitis in children. *Lancet.* 2003; 361 (9375): 2139–2148. doi:10.1016/S0140-6736(03)13693-8

6. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные менингиты у детей. Руководство. М.: Медицина, 2003. 320 с.

Sorokina M.N., Ivanova V.V., Skripchenko N.V. Bacterial meningitis in children. The manual. Moscow: Meditsina, 2003. 320 p. [In Russian].

7. Скрипченко Н.В., Вильниц А.А. Менингококковая инфекция у детей: Руководство для врачей. СПб.: Тактик-Студио, 2015. 840 с.

Skripchenko N.V., Vil'nits A.A. Meningococcal infection in children: Guide for doctors. Saint-Petersburg: Taktik-Studio, 2015. 840 p. [In Russian].

8. Полибин Р.В. Сравнительный анализ причин смертности от инфекционных болезней в Российской Федерации и некоторых странах Европы. *Эпидемиол. и вакцинопрофилактик.* 2017; 16 (3): 4–10. doi:10.31631/2073-3046-2017-16-3-4-10

Polibin R.V. Comparative analysis of the causes of mortality from infectious diseases in the Russian Federation and some European countries. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2017; 16 (3): 4–10. [In Russian]. doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-3-4-10

9. Королева И.С., Королева М.А., Грицай М.И. Менингококковая инфекция и актуальность мер профилактики. *Поликлиника.* 2020; 1 (2): 47–50.

Koroleva I.S., Koroleva M.A., Gritsaj M.I. Meningococcal infection and the relevance of prevention measures. *Poliklinika = Polyclinic.* 2020; 1(2): 47–50. [In Russian].

10. Atkinson W., Wolfe S., Hamborsky J., McIntyre L. CDC. Meningococcal disease. In: Epidemiology and Prevention of Vaccine-preventable Diseases. (The Pink Book). Washington: Public Health Foundation, 2015; 231–245.

11. McIntyre P., O'Brien K., Greenwood B., van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet.* 2012; 380 (9854): 1703–1711. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61187-8

12. Королева И.С., Королева М.А., Мельникова А.А. Эпидемиология гнойных бактериальных менингитов в период вакцинопрофилактики пневмококковой и гемофильной инфекций в Российской

Федерации. *Эпидемиол. и инфекц. болезни*. 2017; (6): 63–68.

Koroleva I.S., Koroleva M.A., Mel'nikova A.A. Epidemiology of purulent bacterial meningitis during vaccination of pneumococcal and hemophilic infections in the Russian Federation. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases*. 2017; (6): 63–68. [In Russian].

13. Валишин Д.А., Мурзабаева Р.Т., Мамон А.П., Мамон М.А., Мурзагалеева Л.В. Менингиты и энцефалиты: учеб. пособие для врачей. Уфа: Изд-во БГМУ, 2012. 72 с.

Valishin D.A., Murzabaeva R.T., Mamon A.P., Mamon M.A., Murzagaleeva L.V. Meningitis and

encephalitis: Study guide for doctors. Ufa: Izdatelstvo BGMU, 2012. 72 p. [In Russian].

14. Деконенко Е.П. Трудности диагностики герпетического энцефалита в неврологической и нейрохирургической практике. *Бюл. сиб. мед.* 2008; 5 (1): 100–108. doi: 10.20538/1682-0363-2008-5-1-100-106

Dekonenko E.P. Difficulties in diagnosing herpetic encephalitis in neurological and neurosurgical practice. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2008; 5 (1): 100–108. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2008-5-1-100-106

Сведения об авторах:

Марина Викторовна Никольская, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3385-4104, e-mail: missmarina1956@yandex.ru

Виктор Львович Мельников, д.м.н., ORCID: 0000-0003-1341-351X, e-mail: meidpgumi@yandex.ru

Джамиля Юсуповна Курмаева, к.м.н., e-mail: meidpgumi@yandex.ru

Елена Александровна Воробьева, e-mail: svmp@penzadom.ru

Александр Викторович Афонин, e-mail: Alexander264@mail.ru

Лариса Николаевна Афтаева, к.м.н., e-mail: meidpgumi@yandex.ru

Information about the authors:

Marina V. Nikolskaya, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3385-4104, e-mail: missmarina1956@yandex.ru

Viktor L. Melnikov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2175-5547, e-mail: meidpgumi@yandex.ru

Jamila Yu. Kurmayeva, candidate of medical sciences, e-mail: meidpgumi@yandex.ru

Elena A. Vorobyeva, e-mail: meidpgumi@yandex.ru

Alexander V. Afonin, e-mail: Alexander264@mail.ru

Larisa N. Aftaeva, candidate of medical sciences, e-mail: meidpgumi@yandex.ru

Поступила в редакцию 12.02.2021

После доработки 30.03.2021

Принята к публикации 13.04.2021

Received 12.02.2021

Revision received 30.03.2021

Accepted 13.04.2021

Вопросы модернизации мероприятий медицинской реабилитации инвалидов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, на современном этапе

Э.Р. Сабирова¹, Р.Х. Низамов¹, И.М. Бурыкин²

¹ *Главное бюро медико-социальной экспертизы по Республике Татарстан Минтруда России 420108, г. Казань, ул. Мазита Гафури, 71А*

² *Казанский государственный медицинский университет Минздрава России 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49*

Резюме

Цель настоящего исследования – провести медико-статистический анализ показателей инвалидности за период с 2009 по 2019 г. на территории Республики Татарстан (РТ) и обосновать основные направления совершенствования реабилитационных мероприятий. **Материал и методы.** Объектом исследования явились медико-статистические показатели ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Республике Татарстан (Татарстан)» Минтруда России за 2009–2019 гг. Исследование проведено по ретроспективному дизайну. На основе полученных показателей рассчитывали абсолютные и относительные величины на душу населения РТ, интенсивные и экстенсивные показатели. Построены динамические ряды и дана оценка трендов с помощью теста Манна–Кендалла. **Результаты и их обсуждение.** Выявлен достоверный тренд на повышение доли лиц, впервые признанных инвалидами первой группы, за 2009–2019 гг. в 2,6 раза, что согласуется с аналогичными показателями по Российской Федерации. Анализ структуры причин выхода на первичную инвалидность показал, что одной из основных причин наряду с онкологическими заболеваниями являлись заболевания сердечно-сосудистой системы. За исследуемый период показатель уровня первичной инвалидности среди граждан с болезнями системы кровообращения (БСК) снизился в 2,5 раза, однако доля инвалидов первой группы в 2019 г. значительно увеличилась по сравнению с 2009 г. – в 3,7 раза. Основными причинами выхода на первичную инвалидность взрослого населения с БСК в РТ являлись ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные болезни. На основании полученных данных обоснована необходимость совершенствования мероприятий государственного контроля реализации реабилитационных программ, в частности медицинской реабилитации, путем расширения возможностей функционала «Федеральный реестр инвалидов». **Заключение.** Учитывая, что важнейшим элементом вторичной профилактики у лиц, признанных инвалидами, является фармакотерапия, совершенствование инструментов контроля ее рациональности и качества является одной из приоритетных задач повышения качества системы реабилитации лиц, страдающих БСК.

Ключевые слова: Республика Татарстан, первичная инвалидность, сердечно-сосудистые заболевания, трудоспособный возраст, медицинская реабилитация, фармакотерапия, реестр инвалидов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Сабирова Э.Р., e-mail: elida23@mail.ru

Для цитирования: Сабирова Э.Р., Низамов Р.Х., Бурыкин И.М. Вопросы модернизации мероприятий медицинской реабилитации инвалидов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, на современном этапе. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021; 41 (3): 91–98. doi: 10.18699/SSMJ20210313

Issues of improvement in medical rehabilitation of disabled people suffering from cardiovascular diseases at the present stage

E.R. Sabirova¹, R.Kh. Nizamov¹, I.M. Burykin²

¹ *Main Bureau of Medical and Social Assessment in the Republic of Tatarstan of Mintruda of Russia 420108, Kazan, Mazit Gafuri str., 71A*

² *Kazan State Medical University of Minzdrav of Russia 420012, Kazan, Butlerov str., 49*

Abstract

The purpose of this study is to conduct a medical and statistical analysis of disability indicators for the period 2009–2019 in the territory of the Republic of Tatarstan (RT) and to substantiate the main directions for improving rehabilitation measures. **Material and methods.** The object of the study was the medico-statistical indicators of «Main Bureau of Medical and Social Assessment in the Republic of Tatarstan (Tatarstan)» of the Ministry of Labor of Russia for 2009–2019. The study was conducted using a retrospective design. On the basis of the obtained indicators, the absolute and relative values of indicators per capita were calculated. Also, the calculation of the intensive and extensive indicators was carried out. Time series were constructed and trends were evaluated using Mann–Kendall test. **Results and discussion.** According to the results of the study, a reliable trend was revealed to increase the share of first-time disabled persons of the first group by 2.6 times in 2009–2019, which is consistent with similar indicators for the Russian Federation. Analysis of the structure of the causes of primary disability for 10 years showed that one of the main causes, along with cancer, was diseases of the cardiovascular system. It was revealed that during the study period, the indicator of the level of primary disability among citizens with circulatory system diseases (CSD) decreased by 2.5 times, but the share of disabled people of the first group in 2019, significantly increased compared to 2009 – by 3.7 times. It was found that the main causes of primary disability in the adult population with CSD in the Republic of Tatarstan were coronary heart disease and cerebrovascular diseases. On the basis of the obtained data, the necessity of improving the measures of state control over the implementation of rehabilitation programs, in particular medical rehabilitation, by expanding the functionality of the «Federal Register of Disabled People» is justified. **Conclusion.** Given that the most important element of secondary prevention in persons recognized as disabled is pharmacotherapy, improving the tools for its rationality and quality is one of the priorities for improving the system of rehabilitation of persons suffering from CSD.

Key words: Republic of Tatarstan, primary disablement level, cardiovascular diseases, working age, medical rehabilitation, pharmacotherapy, register of disabled people.

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

Correspondence author: Sabirova E.R., e-mail: elida23@mail.ru

Citation: Sabirova E.R., Nizamov R.Kh., Burykin I.M. Issues of improvement in medical rehabilitation of disabled people suffering from cardiovascular diseases at the present stage. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (3): 91–98. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210313

Введение

Борьба с неинфекционными заболеваниями (НИЗ) является первоочередной задачей любого государства как основной инструмент сбережения здоровья населения [1]. По официальным данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации (Росстат) заболеваемость болезнями системы кровообращения в РФ в 2019 г. выросла на 33 % по сравнению с 2009 г. (с 26,3 до 35 на 1000 населения). По данным ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания – самая частая причина смерти в мире, в структуре причин смертности граждан РФ регистрируется сходная тенденция. Согласно информации из Федерального реестра инвалидов на 01.12.2020 в Республике Татарстан (РТ) в сформировавшийся общий накопленный контингент инвалидов включено 275855 человек. В соответствии с Федеральным законом «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» от 24.11.1995 № 181-ФЗ каждый из них получает ежемесячную государственную поддержку в виде пенсионного пособия и набора социальных услуг. Инвалид

выбирает форму получения социальных услуг в виде набора услуг или денежной компенсации.

Одним из элементов государственной поддержки является лекарственное обеспечение. Основанием для оказания фармакологической помощи инвалидам кардиологического профиля являются клинические рекомендации, которые устанавливают схемы и перечень лекарственных препаратов. Существует мнение, что расходы на фармакотерапию не эквивалентны существующему государственному субсидированию на лекарственное обеспечение [2]. Это обосновывает необходимость поиска путей повышения эффективности бюджетных расходов в сфере лекарственного обеспечения инвалидов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, разработки мероприятий по оптимизации использования выделяемых денежных средств.

Цель настоящего исследования – провести медико-статистический анализ показателей инвалидности за 2009–2019 гг. на территории РТ и определить главные направления совершенствования реабилитационных мероприятий на основе понимания медико-социальных потерь, связанных с инвалидизацией населения.

Материал и методы

Объектом исследования явились медико-статистические показатели ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Республике Татарстан (Татарстан)» Минтруда РФ. В работе использовались данные форм №7-собес.

Согласно Приказу Федеральной службы государственной статистики от 22 декабря 2017 г. № 859 «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством труда и социальной защиты Российской Федерации федерального статистического наблюдения за деятельностью федеральных государственных учреждений медико-социальной экспертизы» статистический учет инвалидов ведется в двух возрастных категориях: дети до 18 лет и взрослые в возрасте 18 лет и старше. Нами в исследование взяты лица возрастной категории 18 лет и старше.

Исследование проведено по ретроспективному дизайну. Оценивались показатели уровня инвалидизации. На основе полученных данных проводили расчеты абсолютных и относительных величин инвалидизации в РТ. Проводили также расчет интенсивных и экстенсивных показателей. Проведено построение динамических рядов и дана оценка трендов на основе критерия Кендала (Mann–Kendall Test). Оценивался период с 2009 по 2019 г. включительно. Данный период позволил оценить достоверность трендов исследуемых показателей. Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 12.0.

Результаты

Сравнительный анализ показателей первичной инвалидности в регионах РФ, входящих в Приволжский Федеральный округ (ПФО), в

2019 г. представлен на рис. 1. Показано, что по первичной инвалидности среди всех субъектов ПФО в 2019 г. РТ занимала 11-е место, находясь практически на одном уровне по величине данного показателя с РФ. По данным Росстата, в 2019 г. в РФ впервые были признаны инвалидами 636 000 россиян, что составило 54,6 на 10000 взрослого населения. Худший показатель в ПФО в 2019 г. зарегистрирован в Кировской области, лучший – в Самарской области (соответственно в 1,4 раза выше и в 1,2 раза ниже, чем в РТ).

Анализ уровня и структуры лиц, впервые признанных инвалидами (ВПИ), с учетом групп инвалидности взрослого населения РТ представлен в табл. 1. Ранее нами показано, что за установленный период уровень первичной инвалидности среди граждан 18 лет и старше снизился более чем в 1,5 раза как в абсолютном, так и в относительном выражении [3]. В настоящем исследовании установлено, что доля ВПИ первой группы характеризовалась достоверным трендом на повышение (в 2,6 раза), что согласуется с направленностью изменения показателя в РФ: в 2019 г. в России доля инвалидов первой группы среди ВПИ увеличилась по сравнению с показателями 2009 г. в 1,8 раза (с 11,7 до 20,8 %). Доля ВПИ второй группы значимо уменьшилась (в 1,5 раза, с 52,3 до 34,4 %), доля ВПИ третьей группы не изменилась.

Структура причин выхода на первичную инвалидность взрослого населения РТ в 2009 и в 2019 гг. с учетом классов болезней отражена на рис. 2. Основными причинами являлись заболевания сердечно-сосудистой системы и злокачественные новообразования. В 2009 г. первое ранговое место занимали болезни системы кровообращения (БСК), второе – злокачественные

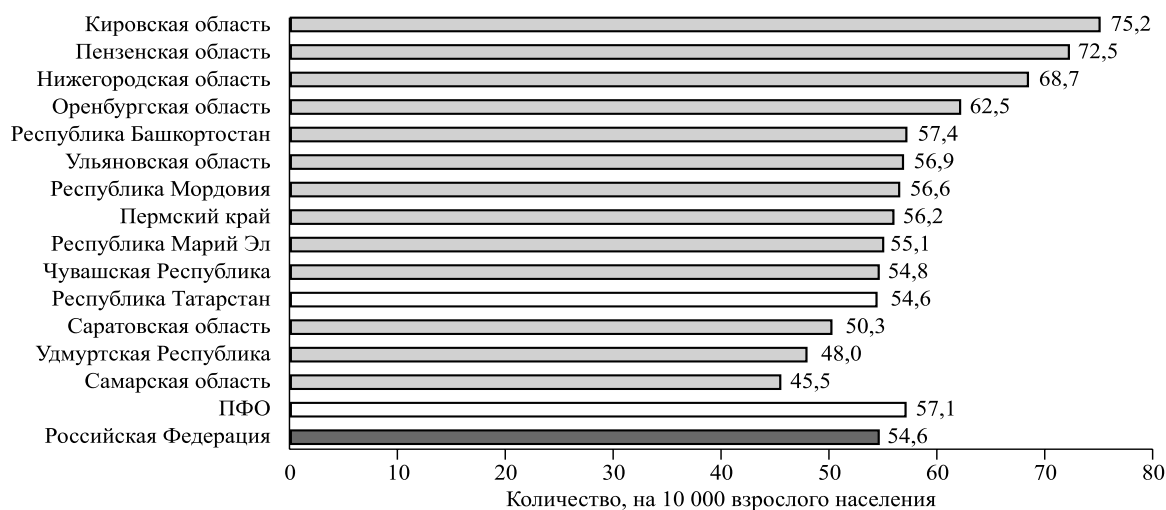


Рис. 1. Первичная инвалидность в регионах ПФО в 2019 г.

Fig. 1. Primary disability in the regions of the Volga Federal District in 2019 (per 10000 adults)

Таблица 1. Показатели уровня и структуры инвалидности ВПИ в возрасте 18 лет и старше в Республике Татарстан за период 2009–2019 гг.

Table 1. Indicators of the level and structure of disability of the first-time disabled persons at the age of 18 and older in the Republic of Tatarstan for the period 2009–2019

Год	ВПИ, <i>n</i>	Первичная инвалидность, на 10000 взрослого населения	Группа инвалидности, %		
			I группа	II группа	III группа
2009	24519	77,6	8,8	52,3	38,9
2010	23830	75,6	12,2	45,8	42,0
2011	20408	64,7	13,3	40,4	46,3
2012	20257	64,3	14,3	37,1	48,6
2013	18735	61,0	14,2	35,5	50,3
2014	18611	60,4	16,6	34,6	48,8
2015	17288	56,2	19,7	33,8	46,5
2016	15447	50,3	20,0	35,2	44,8
2017	16215	52,8	20,6	36,0	43,4
2018	16657	54,3	21,6	35,1	43,3
2019	16719	54,6	23,0	34,4	42,5
<i>p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,003	0,761

новообразования, третье – болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани. За исследуемый период произошли структурные изменения: в 2019 г. доля БСК снизилась на 15 %, доля злокачественных новообразований увеличилась на 17,6 %. Доля болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани уменьшилась на 2,8 %, и они были вытеснены на четвертое место.

Третье место в 2019 г. заняли психические расстройства и расстройства поведения. По нашему мнению, наличие тех или иных нарушений

психических функций, связанных с сосудистым поражением головного мозга, в случае анализа причин первичного выхода на инвалидность и выбора между нарушением деятельности сердечно-сосудистой системы и нарушением психической функции дает незначительный сдвиг в сторону психических расстройств и расстройств поведения, отодвигая на второй план роль БСК в оценке состояния нарушенных функций организма. На пятом ранговом месте среди причин первичного выхода на инвалидность взрослого населения РТ

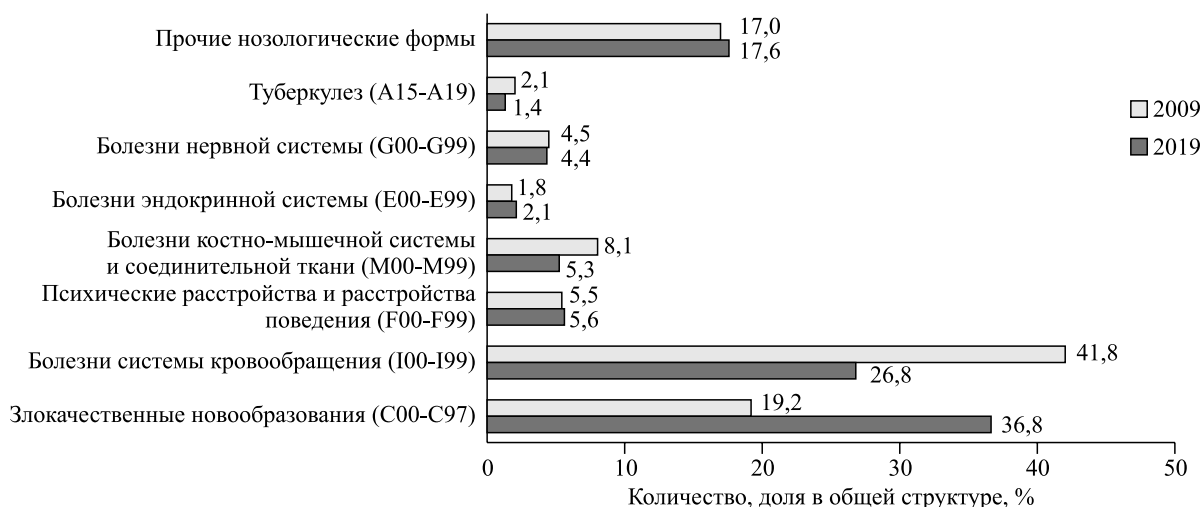


Рис. 2. Структура причин первичного выхода на инвалидность среди граждан 18 лет и старше в РТ в 2009 и 2019 гг.

Fig. 2. The structure of the reasons for primary disability among citizens 18 years and older in the Republic of Tatarstan in 2009 and in 2019

Таблица 2. Уровень и структура инвалидности лиц, ВПИ по БСК, в возрасте 18 лет и старше в РТ за период с 2009 по 2019 г.

Table 2. Level and structure of disability of first-time disabled persons with circulatory system diseases at the age of 18 years and older in the Republic of Tatarstan for the period 2009–2019

Год	Первичная инвалидность по БСК, на 10 тысяч взрослого населения	ВПИ по БСК, <i>n</i>	Группа инвалидности, %		
			I группа	II группа	III группа
2009	36,0	10268	6,4	52,7	40,9
2010	32,5	10233	9,5	46,8	43,7
2011	24,6	7757	10,2	38,4	51,4
2012	24,1	7593	11,2	34	54,8
2013	21,8	6703	13,9	31,3	54,8
2014	19,7	6060	14	28,8	57,2
2015	18,1	5566	18,1	25,1	56,8
2016	14,8	4548	18,2	26,2	55,6
2017	15,1	4634	19,8	28,2	52
2018	15,3	4698	20,9	28,8	50
2019	14,6	4477	23,5	28,5	48
<i>p</i>	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,006	0,585

находятся заболевания нервной системы. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что БСК в течение исследуемого периода являлись важнейшей причиной инвалидизации населения РТ. Проведенный анализ структуры инвалидности с БСК должен послужить основой для разработки мероприятий по уменьшению медико-социальных потерь, связанных с инвалидизацией населения.

В исследуемый период показатель уровня первичной инвалидности среди граждан РТ с БСК снизился в 2,5 раза как в абсолютном, так и в относительном выражении (табл. 2). Доля инвалидов первой группы по БСК в 2019 г. значимо

увеличилась по сравнению с 2009 г. (в 3,7 раза), относительное количество лиц с ВПИ по БСК второй группы уменьшилось в 1,8 раза. Изменение доли ВПИ с БСК третьей группы инвалидности носило статистически незначимый характер.

Структура причин выхода на первичную инвалидность взрослого населения РТ в 2009 и 2019 гг. с учетом нозологических форм БСК (МКБ-10 «I00–I99») отражена на рис. 3; в основном это были ИБС и цереброваскулярные болезни. В 2009 г. ИБС занимала первое ранговое место, цереброваскулярные болезни – второе, в 2019 г. – наоборот.

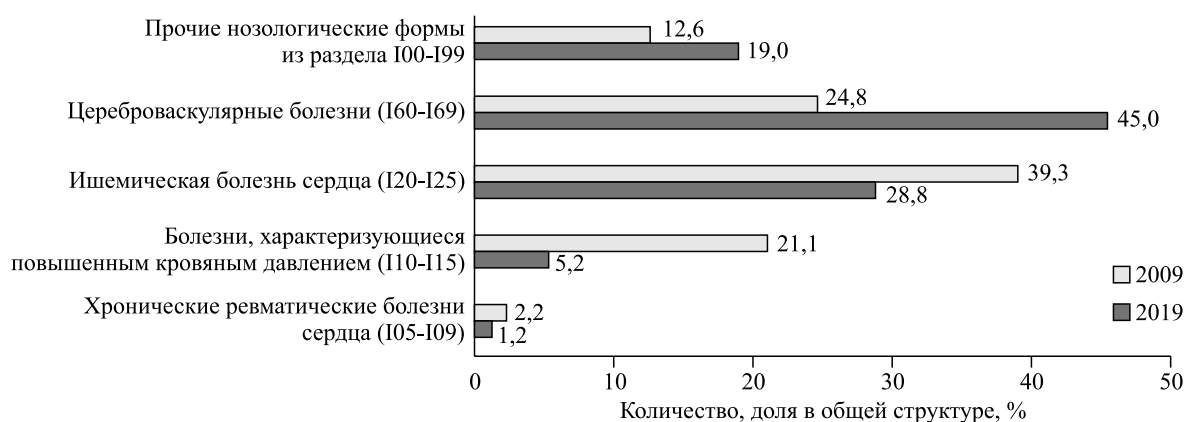


Рис. 3. Структура причин первичного выхода на инвалидность среди граждан 18 лет и старше в РТ в 2009 и 2019 гг. с учетом нозологических форм БСК

Fig. 3. The structure of the causes of primary disability among citizens 18 years and older in the Republic of Tatarstan in 2009 and in 2019, taking into account the nosological forms of CSD

Обсуждение

Повышение заболеваемости вследствие патологии сердечно-сосудистой системы является общемировой проблемой, и для поиска эффективного и доступного выхода из сложившейся ситуации необходимо совершенствовать установившиеся подходы к первичной и вторичной профилактике данных заболеваний [4–6]. В настоящем исследовании выявлено снижение уровня первичной инвалидности за период с 2009 по 2019 г. среди граждан 18 лет и старше не только в РТ, но и в РФ, что свидетельствует об общей положительной тенденции в нашей стране. По данным литературы этот процесс в РФ обусловлен социальной политикой государства, включающей в себя совершенствование нормативно-правовой базы в вопросах проведения медико-социальной экспертизы и социальной защиты инвалидов [7, 8]. Показатели инвалидности в РТ одни из лучших в ПФО, что говорит о наличии оптимальной модели оказания медицинской помощи как на этапе первичной профилактики с целью недопущения направления на медико-социальную экспертизу, так и после признания лица инвалидом. Однако БСК продолжают оставаться одной из основных причин медико-социальных потерь в РТ, связанных с инвалидизацией, составляя 26,8 % (в 2019 г.) от общего числа причин первичной инвалидности взрослого населения. Вызывает опасение неуклонный рост в РТ количества лиц в возрасте 18 лет и старше с патологией сердечно-сосудистой системы, ВПИ первой группы (с 0,22 ‰ в 2009 г. до 0,34 ‰ в 2019 г.). Анализ причин этого явления позволит разработать комплекс мероприятий, направленных на изменение сформировавшегося тренда в положительную сторону [9, 10]. Одно из направлений снижения инвалидизации связано с модернизацией комплекса реабилитационных мероприятий, а также первичной профилактикой неинфекционных заболеваний [11, 12]. Профилактика и раннее выявление последних, в том числе заболеваний сердечно-сосудистой системы, факторов риска их развития позволит замедлить прогрессирование. Важным элементом вторичной профилактики является фармакологическая коррекция выявленных факторов риска и сформировавшихся симптомов заболевания [13].

У лиц с патологией сердечно-сосудистой системы, уже признанных инвалидами, нуждаемость в мероприятиях медицинской реабилитации является абсолютной, и важным элементом государственной политики является не только лекарственное обеспечение для вторичной профилактики, но и контроль за полнотой и эффективностью расходования денежных средств и

оптимизация политики в сфере лекарственного обеспечения инвалидов.

Одним из реализованных проектов в сфере улучшения жизнеобеспечения лиц с ограничениями жизнедеятельности, в том числе и с нарушениями функции сердечно-сосудистой системы, стало создание федеральной государственной информационной системы «Федеральный реестр инвалидов» (ФРИ). ФРИ начал функционировать с 1 января 2017 г. в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 16 июля 2016 г. № 674 «О формировании и ведении федерального реестра инвалидов и об использовании содержащихся в нем сведений». Его создание было обусловлено необходимостью систематизировать все сведения, поступающие из организаций, предоставляющих государственные и муниципальные услуги инвалидам либо участвующих в предоставлении таких услуг [14]. Использование содержащейся во ФРИ информации дает возможность в более полной мере качественно и эффективно контролировать рекомендуемые инвалиду реабилитационные мероприятия. К сожалению, в настоящее время возможности ФРИ в вопросе оценки эффективности медицинской реабилитации, в том числе фармакотерапии, не разработаны.

С 01.01.2021 внесены изменения в Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», касающиеся введения в действие Федерального регистра граждан, имеющих право на обеспечение лекарственными препаратами, медицинскими изделиями. Функционирование данного федерального регистра позволит осуществлять автоматизированный анализ фактического обеспечения граждан льготных категорий лекарственными препаратами. Следует отметить, что сохраняется необходимость разработки механизмов для контроля за полнотой и эффективностью фармакотерапии инвалидов, в том числе с сердечно-сосудистыми заболеваниями, не только для оптимизации государственной политики, но и для улучшения показателей реабилитации, которые, к сожалению, остаются на низком уровне, данной категории лиц.

В настоящей момент проведенное исследование ставило основной целью изучение статистических закономерностей инвалидизации по сердечно-сосудистой патологии. Перечень конкретных мероприятий по уменьшению медико-социальных потерь, связанных с инвалидизацией населения РТ, утвержден, и данная исследовательская работа является обоснованием коррекции имеющихся реабилитационных программ и мероприятий государственной поддержки данной категории инвалидов.

Заключение

Полученные результаты обосновывают необходимость дальнейшей модернизации реабилитационных мероприятий среди лиц с БСК, разработки эффективных и индивидуально подобранных программ первичной профилактики для стабилизации ситуации с уровнем инвалидизации, обусловленной патологией сердечно-сосудистой системы. На основании полученных данных обоснована необходимость совершенствования мероприятий государственного контроля реализации реабилитационных программ, в частности, медицинской реабилитации, путем расширения возможностей функционала ФРИ. На фоне установленных положительных тенденций в динамике инвалидности по уровню распространенности ВПИ среди взрослого населения РТ и РФ в целом, инвалиды с БСК представляют собой неблагоприятный в медико-социальном отношении контингент, характеризующийся прогрессирующим тяжестями инвалидизации. Это определяет необходимость не только улучшения имеющихся программ реабилитационных мероприятий, но и выработки новых стратегий в обеспечении государственной поддержки данной категории инвалидов. Учитывая, что важнейшим элементом вторичной профилактики у лиц, признанных инвалидами, является фармакотерапия, совершенствование инструментов контроля ее рациональности и качества является одной из приоритетных задач развития системы реабилитации лиц, страдающих БСК. Модернизация информационного сопровождения льготного лекарственного обеспечения инвалидов позволит создать сбалансированную систему, гарантирующую данной категории лиц доступную и эффективную фармакотерапию.

Список литературы / References

1. Концевая А.В., Муканеева Д.К., Мырзаматова А.О., Баланова Ю.А., Худяков М.Б., Драпкина О.М. Экономический ущерб факторов риска, обусловленный их вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2020; 19 (1): 48–55. doi: 10.15829/1728-8800-2020-1-2396

Kontsevaya A.V., Mukaneeva D.K., Myrzamatova A.O., Balanova Yu.A., Khudyakov M.B., Drapkina O.M. Economic damage of risk factors associated with morbidity and mortality from major chronic non-communicable diseases in Russia in 2016. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19 (1): 48–55. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2020-1-2396

2. Бюллетень Уполномоченного по правам человека в Российской Федерации. 2017; (3): 197 с.

Bulletin of the Commissioner for Human Rights in the Russian Federation. 2017; (3): 197 p. [In Russian].

3. Сабирова Э.Р., Низамов Р.Х., Бурькин И.М., Ибрагимов Р.Ф. Обоснование путей совершенствования медицинской реабилитации инвалидов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, на основе медико-статистического анализа. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2020; (4): 94. doi:10.17513/spno.29951

Sabirova E.R., Nizamov R.Kh., Burykin I.M., Ibragimov R.F. Medical and statistical analysis of the prospects for the development of rehabilitation measures for disabled people suffering from cardiovascular diseases. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2020; (4): 94. [In Russian]. doi: 10.17513/spno.29951

4. Liu S., Li Y., Zeng X., Wang H., Yin P., Wang L., Liu Y., Liu J., Qi J., Ran S., Yang S., Zhou M. Burden of cardiovascular diseases in China, 1990–2016: Findings from the 2016 global burden of disease study. *JAMA Cardiol.* 2019; 4 (4): 342–352. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0295

5. Bjarnason-Wehrens B., McGee H., Zwisler A., Piepoli M., Benzer W., Schmid J., Dendale P., Pogossova N., Zdrengeha D., Niebauer J., Mendes M., Cardiac Rehabilitation Section European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2010; 17 (4): 410–418. doi: 10.1097/HJR.0b013e328334f42d

6. Ul-Haq Z., Khan D., Hisam A., Yousafzai M.Y., Hafeez S., Zulfiqar F., Gul A.M., Hafizullah M., Pell J. Effectiveness of cardiac rehabilitation on health-related quality of life in patients with myocardial infarction in Pakistan. *J. Coll. Physicians. Surg. Pak.* 2019; 29 (9): 803–809. doi: 10.29271/jcpsp.2019.09.803

7. Нацун Л.Н. Исследование особенностей статистического учета первичной инвалидности взрослого населения в России в контексте социальной политики. *Siberian Socium.* 2020; 4 (2): 32–47. doi: 10.21684/2587-8484-2020-4-2-32-47

Natsun L.N. Research of features of statistical accounting of primary disability of the adult population in Russia. *Siberian Socium.* 2020; 4 (2): 32–47. [In Russian]. doi: 10.21684/2587-8484-2020-4-2-32-47

8. Тагаева Т.О., Казанцева Л.К. Общественное здоровье и реформа здравоохранения в России. *Мир новой экономики.* 2019; 13 (4): 126–134. doi:10.26794/2220-6469-2019-13-4-126-134

Tagaeva T.O., Kazantseva L.K. Public health and healthcare reform in Russia. *Mir novoy ekonomiki = The World of New Economy.* 2019; 13 (4): 126–134. [In Russian]. doi: 10.26794/2220-6469-2019-13-4-126-134

9. Пузин С.Н., Чандирли С.А., Гулуа И.Г. Особенности первичной и повторной инвалидности вследствие ИБС в Российской Федерации в 2004–2014 гг. и прогноз показателей инвалидности на 2017–2020 гг. *Вестн. ВРОСЭРПИ*. 2018; (1): 55–65.

Puzin S.N., Chandirli S.A., Gulua I.G. Feature of disability of coronary heart disease in the Russian Federation in 2004–2014 and forecast for 2017–2020. *Vestnik Vserossiyskogo obshchestva spetsialistov po mediko-sotsial'noy ekspertize, rehabilitatsii i reabilitatsionnoy industrii = Bulletin of the All-Russian Society of Specialists in Medical and Social Expertise, Rehabilitation and Rehabilitation Industry*. 2018; (1): 55–65. [In Russian].

10. Глушенко В.А., Иркиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения. *Мед. и орг. здравоохр.* 2019; 4 (1): 56–63.

Glushchenko V.A., Irklienko E.K. Cardiovascular morbidity – one of the most vital problems of modern health care. *Meditsina i organizatsiya zdavookhraneniya = Medicine and Health Care Organization*. 2019; 4 (1): 56–63. [In Russian].

11. Ларина В.Н., Мкртычев Д.С., Кузнецова В.А., Тяжелников А.А. Возможные подходы к первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Рац. фармакотерапия в кардиол.* 2020; 16 (5): 831–841. doi:10.20996/1819-6446-2020-10-12

Larina V.N., Mkrtychev D.S., Kuznetsova V.A., Tyazhelnikov A.A. Possible approaches to primary prevention of cardiovascular diseases. *Racional'naja farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020; 16 (5): 831–841. [In Russian]. doi:10.20996/1819-6446-2020-10-12

12. Смычек В.Б. Реабилитация и экспертиза в Республике Беларусь: современное состояние и

перспективы. *Физ. и реабилитац. мед.* 2019; 1 (3): 5–13. doi: 10.26211/2658-4522-2019-1-3-5-13

Smychek V.B. Rehabilitation and expert examination in the Republic of Belarus: current state and prospects. *Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina = Physical and Rehabilitation Medicine*. 2019; 1 (3): 5–13. [In Russian]. doi: 10.26211/2658-4522-2019-1-3-5-13

13. Калинина А.М., Горный Б.Э., Кушунина Д.В., Драпкина О.М. Интегральная оценка потенциала медицинской профилактики сердечно-сосудистых заболеваний по результатам диспансеризации и ее прогностическая значимость. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2020; 19 (3): 204–208. doi:10.15829/1728-8800-2020-2547

Kalinina A.M., Gorny B.E., Kushunina D.V., Drapkina O.M. Integrated assessment of the potential for cardiovascular prevention according to the screening results and its prognostic significance. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19 (3): 204–208. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2547

14. Постановление Правительства РФ № 674 от 16.07.2016 «О формировании и ведении федерального реестра инвалидов и об использовании содержащихся в нем сведений». Режим доступа: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71351230/>

Decree of the Government of the Russian Federation No. 674 of July 16, 2016 «On the Formation and Maintenance of the Federal Register of Disabled Persons and on the Use of the Information Contained Therein». [In Russian]. Available at: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71351230/>

Информация об авторах:

Элида Рустамовна Сабирова, ORCID: 0000-0002-9250-8842, e-mail: elida23@mail.ru

Ригель Халыфович Низамов, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6226-8112

Игорь Михайлович Бурькин, д.м.н., ORCID: 0000-0001-6695-3654

Information about the authors:

Elida R. Sabirova, ORCID: 0000-0002-9250-8842, e-mail: elida23@mail.ru

Rigel Kh. Nizamov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6226-8112

Igor M. Burykin, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6695-3654

Поступила в редакцию 30.01.2021

После доработки 24.02.2021

Принята к публикации 05.04.2021

Received 30.01.2021

Revision received 24.02.2021

Accepted 05.04.2021

Распространенность вероятной ишемической болезни сердца в выборочном эпидемиологическом исследовании с учетом социально-экономических характеристик участников

А.С. Агиенко, Д.П. Цыганкова, Е.Д. Баздырев, Т.А. Мулерова, Е.В. Индукаева, Г.В. Артамонова

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

Резюме

Цель исследования – провести анализ социально-экономических детерминант и распространенности вероятной ишемической болезни сердца (ИБС) у жителей крупного промышленного региона. **Материал и методы.** Выборка включала жителей сельских поселений Кемеровской области и районов города Кемерово. В исследовании приняло участие 1600 респондентов в возрасте от 35 до 70 лет. В качестве детерминант социально-экономического статуса (СЭС) оценивали уровень образования и дохода, профессиональную принадлежность, семейное положение / состав семьи, местность проживания. **Результаты.** Большинство селян (50,9 %) имели среднее специальное образование, в то время как у горожан оно было в 46,0 % случаев. Высокий уровень дохода (свыше 20 тыс. руб.) в 1,53 раза чаще наблюдался среди городского населения, чем среди сельского. Выявлено, что одна треть (29,3 %) сельского населения занята в сельском хозяйстве, а около 40,4 % выполняют работу, не требующую квалификации. Среди селян статистически значимо больше лиц, проживающих в браке или с партнером, чем среди городских жителей (75,6 и 62,9 % соответственно). Анализ СЭС участников исследования с вероятной ИБС свидетельствует о преобладающей доле (50,9 %) среднего специального образования и среднего уровня дохода (48,9 %). Среди одиноких ИБС встречалась на 10,0 % чаще у жителей сел, чем у горожан (соответственно в 36,7 и 26,7 % случаев). **Заключение.** В Кемеровской области вероятная ИБС чаще встречается у женщин, в зависимости от категорий СЭС чаще наблюдается у лиц со средним специальным образованием и средним уровнем дохода, в равной степени как у квалифицированных, так и низко- и неквалифицированных работников, проживающих в семье в городских условиях.

Ключевые слова: социально-экономический статус, ИБС, болезни системы кровообращения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке компании «Пфайзер», грант P0915.

Автор для переписки: Агиенко А.С., e-mail: agieas@kemcardio.ru

Для цитирования: Агиенко А.С., Цыганкова Д.П., Баздырев Е.Д., Мулерова Т.А., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В. Распространенность вероятной ишемической болезни сердца в выборочном эпидемиологическом исследовании с учетом социально-экономических характеристик участников. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021; 41 (3): 99–105. doi: 10.18699/SSMJ20210314

Prevalence of CHD possibly presence in a sample epidemiological study, taking into account the socio-economic characteristics of the participants

A.S. Agienko, D.P. Tsygankova, E.D. Bazdyrev, T.A. Mulerova, E.V. Indukaeva, G.V. Artamonova

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

Abstract

Aim of the study was to analyze the socio-economic determinants and prevalence of possibly presence CHD in residents of a large industrial region. **Material and methods.** The study sample included residents of rural settlements of the Kemerovo region and districts of the city of Kemerovo. The study involved 1600 respondents aged 35–70 years. The determinants of socio-economic status (SES) were assessed: the level of education and income, professional affiliation, marital status / family composition, place of living. **Results.** The majority residents of rural settlements (50.9 %) had a secondary vocational education, compared with urban residents (46 %). A high level of income (over 20 000 rubles) was observed 1.53 times more often among the urban population than rural population. It was revealed that one third (29.3 %) of the rural population is employed in agriculture, and about 40.4 % do work that does not require vocational qualification. Among residents of rural settlements, there are statistically significant more those marriage/living with a partner, than among urban residents (75.6 % versus 62.9 %, respectively). The SES analysis of the study participants with possibly presence CHD indicates a predominant share (50.9 %) of vocational secondary education and medium income level (48.9 %). It was revealed that among the lonely rural residents possibly presence CHD occurred 10.0 % more often (urban 26.7 %, rural 36.7 %, $p = 0.035$) than among those living in the city. **Conclusion.** In the Kemerovo Oblast CHD possibly presence is more common in women, depending on socio-economic determinants it is more often observed in persons with a secondary vocational education and medium income level, equally among both skilled and low/ unskilled workers living with partner in urban settings.

Key words: socio-economic status, coronary heart disease, cardiovascular diseases.

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

Acknowledgments. This study was supported by the Pfizer company, grant P0915.

Correspondence author: Agienko A.S., e-mail: agieas@kemcardio.ru

Citation: Agienko A.S., Tsygankova D.P., Bazdyrev E.D., Mulerova T.A., Indukaeva E.V., Artamonova G.V. Prevalence of CHD possibly presence in a sample epidemiological study, taking into account the socio-economic characteristics of the participants. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (3): 99–105. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210314

Введение

Болезни системы кровообращения (БСК) остаются приоритетной проблемой здравоохранения не только в России, но и во всем мире в связи с высокой распространенностью, инвалидизацией и смертностью [1]. Очевидно, что распространенность БСК преимущественно зависит от причин, главным образом связанных с особенностями образа жизни. Идентификация факторов риска, способствующих развитию БСК, является одним из основных достижений эпидемиологии XX века. В российских условиях факторы риска или их комбинации ответственны более чем за 75 % всей сердечно-сосудистой смертности [2]. К настоящему времени выделяют свыше 300 факторов риска развития БСК, однако в первую очередь важны семь основных, вносящих значительный вклад в преждевременную смертность: артериальная гипертензия (35,5 %), гиперхолестеринемия (23,0 %), курение (17,1 %), недостаточное потребление фруктов и овощей (12,9 %), избыточная масса тела (12,5 %), избыточное потребление алкоголя (11,9 %), гиподинамия (9,0 %) [3].

Исследований, освещающих традиционные факторы риска развития БСК, достаточно много, но в настоящее время фокус работ перемещается в сторону изучения неконвенционных триггеров,

таких как экологические и метеорологические условия, социально-экономический статус (СЭС) и др. [4–8].

На уровне индивидуума СЭС главным образом определяется образованием, профессией и уровнем дохода [6, 9]. В совокупности с указанными факторами часто рассматриваются семейное положение и местность проживания – село или город [6, 10]. Многие работы показали, что социальные детерминанты здоровья оказывают влияние на поведенческие и метаболические факторы риска БСК [8]. Так, согласно систематическим обзорам и метаанализам, между уровнем образования и БСК существует обратная связь. Низкий уровень образования связан с высокой распространенностью курения, артериальной гипертензии, избыточного веса, малоподвижного образа жизни, потребления нездоровой пищи, сахарного диабета, дислипидемии, а также с высокой заболеваемостью и смертностью от БСК [8, 9]. Выявлено, что низкий уровень образования ассоциируется с наличием атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС) [8].

При анализе СЭС необходимо учесть современный тренд – деурбанизацию, которая складывается в последнее время среди жителей больших городов. Так, ряд исследований показал миграцию из города в сельскую местность дипломиро-

ванных, высококвалифицированных, с высоким уровнем дохода лиц, отдающих предпочтение проживанию рядом с городом, но в лучших экологических условиях [11].

Учитывая существующий в настоящее время современный тренд исследований региональных особенностей факторов риска развития БСК, цель исследования – провести анализ социально-экономических детерминант и распространенности вероятной ИБС у жителей крупного промышленного региона.

Материал и методы

Для формирования случайной типической многоступенчатой выборки, составленной по территориальному принципу, отобраны сельские поселения и районы города Кемерово. В выборку включили поселения Кемеровской области, расстояние от которых до города составляло не менее 50 км, а численность населения – не менее 5000 человек. Заданным условиям удовлетворяли три сельских поселения. Рандомизация домохозяйств проводилась при помощи программы Excel с функцией генератора случайных чисел. В настоящем эпидемиологическом исследовании, которое проводилось в 2015–2017 гг., приняло участие 1600 респондентов в возрасте 35–70 лет, у всех было получено информированное добровольное согласие. Проведение исследования соответствовало стандартам GCP и принципам Хельсинкской декларации. Программа исследования включала в себя социологический опрос, лабораторные и инструментальные методы. Более подробная программа исследования представлена в ранее опубликованных работах на этой выборке [12].

Наличие вероятной ИБС оценивали на основании данных анамнеза (верифицированный диагноз ИБС, выставленный ранее) и характерных изменений ЭКГ покоя по Миннесотскому коду для высокой вероятности ИБС (1-2-1 – 1-2-7, 4-1, 4-2 и/или 5-1, 5-2) и подозрения наличия ИБС (1-3; 4-1, 4-2 и/или 5-1, 5-2 при 3-1, 3-3; 4-3; 5-3; 6-1; 6-2; 7-1; 8-3) [13]. В качестве детерминант СЭС оценивали уровень образования и дохода, профессиональную принадлежность, семейное положение и состав семьи, местность проживания. По уровню образования выборку разделили на группы: начальное / среднее образование (школа, гимназия, лицей), среднее специальное (профессиональное училище, колледж, техникум), высшее (институт, университет, академия). Уровень дохода рассчитывался путем подсчета месячного совокупного дохода в семье с последующим вычислением среднего на одного члена семьи. По величине данного показателя ранжирование было следующим: низким считали уровень дохода до

10 тыс. рублей, средним – 11–20 тыс. рублей, высоким – более 20 тыс. рублей.

Учитывая вид профессиональной деятельности, были сформированы 4 группы. В первую вошли представители законодательных органов власти, дипломированные специалисты высшего звена, вторую группу составили военнослужащие, государственные служащие, третью – квалифицированные рабочие среднего звена различных отраслей (добывающая промышленность, строительство, сельское хозяйство), четвертую – низко- и неквалифицированные рабочие. В связи с тем что респонденты от 60 лет и старше характеризуются сменой или прекращением профессиональной деятельности по причине выхода на пенсию, оценивался вид профессиональной деятельности, которым опрашиваемый занимался в течение большей части трудового стажа. При классификации участников по семейному статусу оценивалось не только официальное семейное положение, но и совместное ведение хозяйства. Таким образом, к категории «одинокий» отнесены респонденты, проживающие одиноко (разведены, вдовец/вдова, никогда не вступавшие в брак, раздельное проживание). В категорию «семейные» включили совместно проживающих (замужем/женат, гражданский брак).

Статистический анализ результатов выполнен с помощью программного пакета «Statistica 6.0», лицензия № AXXR003E608729FAN10 от 31.03.2010. При описании количественных показателей использовали среднее арифметическое и ошибку среднего, различия оценивали с применением критерия Манна–Уитни. Качественные показатели представлены в виде частот (процентов), а их оценка – при помощи критерия хи-квадрат Пирсона. Группирование доходов проведено по параметрам вариационного ряда – уровень дохода лиц, попавший в диапазон до 25 перцентиля, считался низким, от 25 до 75 перцентиля – средним, более 75 перцентиля – высоким. Вероятная ИБС – независимая переменная, при наличии фактора присваивался код 1, при отсутствии – 0. При проверке статистических гипотез исследования p -уровень значимости считался критическим при $\leq 0,05$.

Результаты

Средний возраст участников исследования составил $54,4 \pm 9,6$ года. Большинство респондентов проживали в городе (таблица); выборка представлена преимущественно женщинами – 1124 (70,3 %), мужчин было 476 (29,7 %). Преобладали лица со средним специальным образованием и занятые на низко- или неквалифицированной работе. Чуть менее половины участников иссле-

Таблица. Социально-экономический статус участников исследования в зависимости от района проживания и вероятной ИБС, %

Table. Socio-economic status of study population depending on the area of residence and coronary heart disease, %

Категория СЭС	Всего, n = 1600	Город, n = 1109 (69,3 %)	Село, n = 491 (30,7 %)	p	Вероятная ИБС
Образование					
школьное	18,2	15,7	23,8	< 0,001	19,4
среднее специальное	47,5	46,0	50,9	0,069	50,9
высшее	34,3	38,3	25,3	< 0,001	29,7
Профессия					
1-я группа	27,3	29,7	22,0	0,001	24,7
2-я группа	9,5	10,0	8,3	0,297	7,5
3-я группа	27,3	26,3	29,3	0,214	32,5
4-я группа	35,9	34,0	40,4	0,015	35,3
Уровень дохода					
низкий	29,1	24,7	38,8	< 0,001	24,2
средний	43,6	44,7	41,2	0,230	48,9
высокий	27,3	30,6	20,0	< 0,001	26,9
Семейное положение / проживание					
одинокий	33,2	37,1	24,4	< 0,001	37,8
семейный	66,8	62,9	75,6	< 0,001	62,2

Примечание. p – значимость различий по величине показателя между городскими и сельскими жителями.

дования относились к группе со средним уровнем дохода. Большая часть респондентов относились к категории «семейные» (см. таблицу). Следовательно, социально-экономический портрет жителей Кемеровской области, включенных в настоящее исследование, преимущественно таков: женщины со средним специальным образованием, занятые на низко- или неквалифицированной работе, имеющие средний уровень дохода, состоящие в браке или проживающие с партнером.

Средний возраст городских и сельских жителей статистически значимо не различался и составлял $54,1 \pm 10,2$ и $54,7 \pm 9,1$ года соответственно ($p = 0,486$). Большинство (50,9 %) селян несколько чаще ($p = 0,069$) имели среднее специальное образование, чем горожане (см. таблицу). Среди сельских жителей выявлялось статистически значимо больше лиц, имеющих только школьное образование, чем среди городских, а наличие высшего образования имело противоположную тенденцию. Городских жителей, занятых на руководящих должностях (1-я группа), было больше, чем жителей села; среди селян преобладали низко- и неквалифицированные работники по сравнению с городским населением. Низкий уровень дохода (до 10 тыс. руб.) наблюдался в 1,57 раза

чаще среди сельских жителей, чем среди городских, высокий (более 20 тыс. руб.) – в 1,53 раза реже. Лиц, проживающих в браке или с партнером, статистически значимо больше в селе, чем в городе (см. таблицу).

Таким образом, среди сельского населения больше лиц с низким уровнем дохода, со школьным образованием, чем среди городских жителей. Выявлено, что одна треть сельского населения занята в сельском хозяйстве, а около 40,4 % выполняют работу, не требующую квалификации.

Следующий этап исследования заключался в оценке распространенности вероятной ИБС в зависимости от СЭС респондентов. Вероятная ИБС верифицирована у 405 (25,3 %) участников исследования, чаще среди женщин, чем среди мужчин (соответственно 287 (70,8 %) и 118 (29,2 %) человек, $p = 0,687$). Средний возраст женщин с вероятной ИБС выше, чем у мужчин (соответственно $60,4 \pm 7,2$ и $56,9 \pm 9,2$ года, $p = 0,001$). Анализ СЭС участников исследования с вероятной ИБС свидетельствует о преобладающей доле среднего специального образования и среднего уровня дохода (см. таблицу). Наименьшее количество лиц с вероятной ИБС выявлено во 2-й группе работников, а в 3-й и 4-й группах их около 1/3; заболе-

вание в 2 раза чаще верифицировали у горожан, чем у селян (68,0 и 32,0 % соответственно), и в 1,6 раза реже у лиц, проживающих в одиночестве, чем у проживающих в паре.

Следовательно, вероятная ИБС чаще выявлялась у лиц женского пола со средним специальным образованием и средним уровнем дохода, имеющих квалифицированную и низко- / неквалифицированную работу, проживающих с партнером, в городских условиях.

При анализе распространенности вероятной ИБС среди лиц, проживающих на различных территориях, выявлено, что она встречалась на 10,0 % чаще среди одиноких жителей сел, чем среди одиноких горожан (соответственно в 36,7 и 26,7 % случаев, $p = 0,035$). По другим изученным критериям СЭС различий не выявлено.

Обсуждение

Результаты исследования продемонстрировали, что для пациента с вероятной ИБС в Кемеровской области свойственно наличие среднего специального образования, среднего уровня дохода (11–20 тыс. руб.), выполнение как квалифицированных, так и низко-/неквалифицированных видов работ, проживание с партнером, в городских условиях. Полученные данные согласуются с рядом исследований [7, 8, 10, 14], в которых авторы показали аналогичную зависимость между уровнем СЭС и ИБС.

Так, авторы работы [14], цель которой заключалась в анализе гендерных различий в сердечно-сосудистом риске с учетом составляющих СЭС, а именно места проживания, уровня образования и дохода, пришли к выводу, что составляющие СЭС обратно пропорциональны сердечно-сосудистому риску у обоих полов, но риск развития ИБС у женщин значительно выше, чем у мужчин (например, при низком уровне образования – на 24,0 %).

По данным метаанализа [8], сочетание низкого уровня дохода с низким уровнем образования ассоциируется с более высоким риском развития ИБС по сравнению с лицами, имеющими высокий уровень образования и низкий доход, низкий уровень образования и высокий доход, высокий уровень образования и высокий доход. Так, объединенный относительный риск развития ИБС у лиц с начальным и высшим образованием составлял 1,36 (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,11–1,66), со средним и высшим – 1,21 (1,06–1,40); при низком и высоком уровне дохода этот показатель составлял 1,49 (1,16–1,91), при среднем и высоком – 1,27 (1,10–1,47). Авторы пришли к заключению, что лица с низким и средним уровнем

образования и таким же уровнем дохода подвержены более высокому риску развития ИБС [8].

Один из результатов настоящего исследования показал, что риск развития ИБС существует у лиц, выполняющих не только низко- и неквалифицированную, но и квалифицированную работу. Схожие результаты были получены M.L. Tracey et al. [7]. Авторы оценивали различия СЭС (уровень образования и занимаемая должность) и некоторые факторы риска БСК (избыточная масса тела и курение) у сотрудников, занимающих как «низкие», так и «высокие» должности. Установлено, что сотрудники с высшим образованием курили на 80 % реже, чем менее образованные (отношение шансов (ОШ) 0,2, 95 % ДИ 0,1–0,4, $p < 0,001$), у них также на 40 % реже встречалась избыточная масса тела (ОШ = 0,6, 95 % ДИ 0,4–0,8, $p = 0,01$). Распространенность избыточной массы тела у руководителей по сравнению с сотрудниками, занимающими более низкие должности, была на 15,0 % выше (соответственно 85,0 и 70,0 %; $p = 0,003$).

В длительных наблюдательных и проспективных исследованиях показано, что такие факторы социальных отношений, как одиночество и социальная изоляция увеличивают риск развития ИБС на 29 % (обобщенный относительный риск 1,29, 95 % ДИ 1,04–1,59) [15], а высокая социальная интеграция в значительной степени ассоциируется с низким риском развития ИБС [16]. Эти результаты не в полной мере согласуются с полученными в рамках настоящего исследования данными о большей распространенности ИБС среди участников, живущих в паре (в 1,6 раза, см. таблицу). Можно ли предположить, что семейная жизнь или совместное проживание сопряжено с хроническим стрессом, который негативно влияет на состояние здоровья в целом?

Согласно полученным данным, жизнь в городских условиях связана с большим распространением ИБС, чем проживание на селе (более чем в 2 раза). В исследовании [10] также показано, что у городского населения чаще, чем у сельского, встречаются такие факторы риска БСК, как избыточная масса тела, дислипидемия, артериальная гипертензия и нарушение толерантности к глюкозе [10]. Кроме того, существуют данные, свидетельствующие о том, что переход от сельского к городскому образу жизни приводит к большей распространенности основных факторов риска БСК среди населения [14].

Заключение

В Кемеровской области вероятная ИБС чаще встречается у женщин, в зависимости от категорий СЭС чаще наблюдается у лиц со средним

специальным образованием и средним уровнем дохода, в равной степени как у квалифицированных, так и низко- и неквалифицированных работников, проживающих в семье в городских условиях. Вероятная ИБС чаще наблюдалась среди одиноких жителей села при одинаковом уровне СЭС.

Список литературы / References

1. Макаров С.А., Максимов С.А., Шаповалова Э.Б., Стряпчев Д.В., Артамонова Г.В. Смертность от болезней системы кровообращения в Кемеровской области и Российской Федерации в 2000–2016 годах. *Комплек. пробл. серд.-сосуд. заболев.* 2019; 8 (2): 6–11. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-2-6-11
Makarov S.A., Maksimov S.A., Shapovalova E.B. Stryapchev D.S., Artamonova G.V. Mortality from circulatory system diseases in the Kemerovo region and the Russian Federation in 2000–2016. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (2): 6–11. [In Russian]. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-2-6-11
2. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А., Концевая А.В., Деев А.Д., Капустина А.В., Худяков М.Б., Шлякто Е.В., Бойцов С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». *Рос. кардиол. ж.* 2012; (5): 6–11. doi:10.15829/1560-4071
Shalnova S.A., Konradi A.O., Karpov Yu.A., Kontsevaya A.V., Deev A.D., Kapustina A.V., Khudyakov M.B., Shlyakhto E.V., Boytsov S.A. Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions – participants of the “Cardiovascular disease epidemiology in Russian regions” study. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2012; (5): 6–11. [In Russian]. doi:10.15829/1560-4071
3. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. *Терапевт. арх.* 2020; 92 (1): 4–9. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000510
Boytsov S.A., Shalnova S.A., Deev A.D. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020; 92 (1): 4–9. [In Russian]. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000510
4. Al-Kindi S.G., Brook R.D., Biswal S., Rajagopalan S. Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020; 17 (10): 656–672. doi:10.1038/s41569-020-0371-2
5. Weaver A.M., Gurley E.S., Crabtree-Ide C., Salje H., Yoo E.H., Mu L., Akter N., Ram P.K. Air pollution dispersion from biomass stoves to neighboring homes in Mirpur, Dhaka, Bangladesh. *BMC Public Health*. 2019; 19 (1): 425. doi: 10.1186/s12889-019-6751-z
6. Schultz W.M., Kelli H.M., Lisko J.C., Varghese T., Shen J., Sandesara P., Quyyumi A.A., Taylor H.A., Gulati M., Harold J.G., Mieres J.H., Ferdinand K.C., Mensah G.A., Sperling L.S. Socioeconomic status and cardiovascular outcomes: challenges and interventions. *Circulation*. 2018; 137 (20): 2166–2178. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029652
7. Tracey M.L., Fitzgerald S., Geaney F., Perry I.J., Greiner B. Socioeconomic inequalities of cardiovascular risk factors among manufacturing employees in the Republic of Ireland: A cross-sectional study. *Preventiv. Med. Rep.* 2015; 2: 699–703. doi: 10.1016/j.pmedr.2015.08.003
8. Khaing W., Vallibhakara S.A., Attia J., McEvoy M., Thakkinstian A. Effects of education and income on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2017; 24 (10): 1032–1042. doi: 10.1177/2047487317705916
9. de Mestral C., Stringhini S. Socioeconomic status and cardiovascular disease: an update. *Curr. Cardiol. Rep.* 2017; 19 (11): 115. doi: 10.1007/s11886-017-0917-z
10. Samuel P., Antonisamy B., Raghupathy P., Richard J., Fall C.H. Socio-economic status and cardiovascular risk factors in rural and urban areas of Vellore, Tamilnadu, South India. *Int. J. Epidemiol.* 2012; 41 (5): 1315–1327. doi: 10.1093/ije/dys001
11. Стризое А.Л. Деурбанизация современного общества: природа, специфика, риски. *Logos et Praxis*. 2017; 16 (1). doi: 10.15688/jvolsu7.2017.1.7_
Strizoe A.L. Deurbanization of modern society: nature, specifics, risks. *Logos et Praxis*. 2017; 16 (1). [In Russian]. doi: 10.15688/jvolsu7.2017.1.7_
12. Барбараш О.Л., Артамонова Г.В., Индукаева Е.В., Максимов С.А. Международное эпидемиологическое исследование неинфекционных заболеваний в России: протокол исследования. *Комплек. пробл. серд.-сосуд. заболев.* 2018; 7 (4): 128–135. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-128-135_
Barbarash O.L., Artamonova G.V., Indukaeva E.V., Maksimov S.A. International epidemiological study of noncommunicable diseases in Russia: protocol. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (4): 128–135. [In Russian]. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-128-135
13. Калинина А.М., Шальнова С.А., Гамбарян М.Г., Еганян Р.А., Муромцева Г.А., Бочкарева Е.В., Ким И.В. Эпидемиологические методы выявления основных хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска при массовых обследовании

дованиях населения. Методическое пособие. Ред. С.А. Бойцов. М.: Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, 2015. 96 с.

Kalinina A.M., Shalnova S.A., Gambaryan M.G., Eganyan R.A., Muromtseva G.A., Bochkareva E.V., Kim I.V. Epidemiological methods for identifying the main chronic non-communicable diseases and risk factors during mass surveys of the population. Toolkit. Ed. S.A. Boytsov. Moscow: State Research Center for Preventive Medicine, 2015. 96 p. [In Russian].

14. Backholer K., Peters S.A.E., Bots S.H., Peeters A., Huxley R.R., Woodward M. Sex differences in the relationship between socioeconomic status and cardiovascular disease: a systematic review and me-

ta-analysis. *J. Epidemiol. Community Health*. 2017; 71 (6): 550–557. doi: 10.1136/jech-2016-207890

15. Valtorta N.K., Kanaan M., Gilbody S., Ronzi S., Hanratty B. Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies. *Heart*. 2016; 102 (13): 1009–1016. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308790

16. Chang S.C., Glymour M., Cornelis M., Walter S., Rimm E.B., Tchetgen E., Kawachi I., Kubzansky L.D. Social integration and reduced risk of coronary heart disease in women: The role of lifestyle behaviors. *Circ. Res*. 2017; 120 (12): 1927–1937. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309443

Информация об авторах:

Алена Сергеевна Агиенко, ORCID: 0000-0001-5521-4653, e-mail: agieas@kemcardio.ru

Дарья Павловна Цыганкова, к.м.н., ORCID: 0000-0001-6136-0518

Евгений Дмитриевич Баздырев, д.м.н., ORCID: 0000-0002-3023-6239

Татьяна Александровна Мулерова, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0657-4668

Елена Владимировна Индукаева, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6911-6568

Галина Владимировна Артамонова, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-2279-3307

Information about the authors:

Alena S. Agienko, ORCID: 0000-0001-5521-4653, e-mail: agieas@kemcardio.ru

Daria P. Tsygankova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6136-0518

Evgeny D. Bazdyrev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3023-6239

Tatiana A. Mulerova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0657-4668

Elena V. Indukaeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6911-6568

Galina V. Artamonova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-2279-3307

Поступила в редакцию 24.02.2021

После доработки 04.03.2021

Принята к публикации 09.04.2021

Received 24.02.2021

Revision received 04.03.2021

Accepted 09.04.2021

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 14.06.2021. Выход в свет 30.06.2021. Формат 60×84/8.
Усл. печ. л. 12,3. Уч.-изд. л. 10,9. Тираж 63 экз. Заказ № 112. 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>