Тулупов А.А.
Вступительное слово 6

Архипов И.Е., Прокаева А.И., Затеев А.В., Козырева В.К., Коробко Д.С., Малкова Н.А.
COVID-19 и рассеянный склероз: есть ли связь? 7

Валова Г.С., Акулов А.Е., Богомякова О.Б., Тулупов А.А., Черевко А.А.
Сопоставление результатов математического моделирования зависимости между размерами желудочков головного мозга и капиллярным давлением, основанного на экспериментальных и клинических данных 15

Гайфутдинов Р.А., Куянова Ю.О., Хелимский Д.А., Крестьянинов О.В., Тулупов А.А., Паршин Д.В.
О влиянии установки внутрисосудистого стента в бифуркацию коронарной артерии со стенозом на перераспределение в ней кровотока: эксперимент и моделирование 23

Летягин А.Ю., Тучинов Б.Н., Амелина Е.В., Павловский Е.Н., Голушко С.К., Амелин М.Е., Рзаев Д.А.
Искусственный интеллект в технологиях сегментации и классификации нейроонкологических очагов 32

Прокаева А.И., Архипов И.Е., Дорчинец Е.Е., Коробко Д.С., Малкова Н.А.
Рассеянный склероз: современные диагностические маркеры и прогностические факторы прогрессирования 39

Петровский Д.В., Ким В.А., Шарапова М.Б., Зуев Д.С., Ибраева А.Ж., Сильванович Е.К., Мошкин М.П., Ромащенко А.В.
Влияние модуляторов оксида азота на отток цереброспинальной жидкости через решетчатую кость мышей линии C57Bl/6 52

Семенов С.Е., Бондарчук Д.В., Малков И.Н., Шатохина М.Г.
Ремоделирование экстракраниальных вен и венозно-артериальный дисбаланс при наружном стенозе и гипоплазии внутренних яремных вен 61

Семенов С.Е., Бондарчук Д.В., Коков А.Н., Шатохина М.Г.
Индикаторы нетромботических нарушений церебрального венозного дренажа по экстракраниальным венам 76

Сидиков Н.Н., Богомякова О.Б., Станкевич Ю.А., Тулупов А.А.
Изучение возможностей неинвазивной оценки повышения внутричерепного давления по данным МРТ на примере пациентов с вторичной внутричерепной гипертензией 88

Станкевич Ю.А., Карабанов И.С., Попов В.В., Богомякова О.Б., Тулупов А.А.
Сравнение диффузионных методов МРТ при изучении структурной реорганизации головного мозга в раннем постинсультном периоде 95

Тучинов Б.Н., Суворов В., Моторин К.О., Павловский Е.Н., Василькив Л.М., Станкевич Ю.А., Тулупов А.А.
Применение алгоритма компьютерного зрения для определения очагов демиелинизации при рассеянном склерозе на МРТ-изображениях 107

Черевко А.А., Валова Г.С., Петровский Д.В., Акулов А.Е.
Математическая модель зависимости между размерами желудочков головного мозга и капиллярным давлением у лабораторных животных 116

Обзоры

Казанцева Е.Д., Петрова А.Г., Рычкова Л.В., Даренская М.А.
Цитокины при гриппе у детей (обзор литературы) 124

Сулима А.Н., Румянцева З.С., Кучеренко Ю.А., Дижа М.А., Николаева Е.И.
Беременность в рудиментарном роге матки (обзор литературы) 139

Крутиков Е.С., Румянцева З.С., Трибрат Н.С., Зяблицкая Е.Ю., Демьянова В.Б., Пучкина Г.А., Ефремова Н.В., Горбунов А.А.
Качество жизни как показатель состояния соединительной ткани у женщин с метаболическим синдромом без эстрогеновой поддержки 147

Tulupov A.A.
Welcoming remarks 6

Arkhipov I.E., Prokaeva A.I., Zateev A.V., Kozyreva V.K., Korobko D.S., Malkova N.A.
COVID-19 and multiple sclerosis: is there a connection? 7

Valova G.S., Akulov A.E., Bogomyakova O.B., Tulupov A.A., Cherevko A.A.
Comparison of the mathematical modelling results of the relationship between cerebral ventricular size and capillary pressure based on experimental and clinical data 15

Gaifutdinov R.A., Kuyanova Yu.O., Khelimsky D.A., Krestyaninov O.V., Tulupov A.A., Parshin D.V.
Towards effects from stent implantation into coronary bifurcation stenosis: experiment and simulation 23

Letyagin A.Yu., Tuchinov B.N., Amelina E.V., Pavlovsky E.N., Golushko S.K., Amelin M.E., Rzaev D.A.
Artificial intelligence in technologies for segmentation and classification of neuro-oncological lesions 32

Prokaeva A.I., Arkhipov I.E., Dorchinets E.E., Korobko D.S., Malkova N.A.
Multiple sclerosis: modern diagnostic markers and prognostic factors of disease progression 39

Petrovsky D.V., Kim V.A., Sharapova M.B., Zuev D.S., Ibrayeva A.Zh., Silvanovich E.K., Moshkin M.P., Romashchenko A.V.
Effect of nitric oxide modulators on cerebrospinal fluid outflow through the cribriform plate of C57Bl/6 mice 52

Semenov S.E., Bondarchuk D.V., Malkov I.N., Shatokhina M.G.
Remodeling of extracranial veins and venous-arterial imbalance in extrinsic stenosis and hypoplasia of the internal jugular veins 61

Semenov S.E., Bondarchuk D.V., Kokov A.N., Shatokhina M.G.
Indicators of cerebral venous drainage with non-thrombotic disorders in extracranial veins 76

Sidikov N.N., Bogomyakova O.B., Stankevich Yu.A., Tulupov A.A.
Study of the possibilities of non-invasive assessment of increased intracranial pressure according to MRI data on the example of patients with secondary intracranial hypertension 88

Stankevich Yu.A., Karabanov I.S., Popov V.V., Bogomyakova O.B., Tulupov A.A.
Comparison of diffusion MRI methods in the study of structural reorganization of the brain in the early post-stroke period 95

Tuchinov B.N., Suvorov V., Motorin K.O., Pavlovsky E.N., Vasilkiv L.M., Stankevich Yu.A., Tulupov A.A.
Application of a computer vision algorithm to identify foci of demyelination in multiple sclerosis on MRI images 107

Cherevko A.A., Valova G.S., Petrovsky D.V., Akulov A.E.
Mathematical model of the dependence between cerebral ventricular size and capillary pressure in laboratory animals 116

Reviews

Kazantseva E.D., Petrova A.G., Rychkova L.V., Darenskaya M.A.
Cytokines in influenza in children (literature review) 124

Sulima A.N., Rumyantseva Z.S., Kucherenko Yu.A., Dizha M.A., Nikolaeva E.I.
Pregnancy in the uterus rudimentary horn (literature review) 139

Krutikov E.S., Rumyantseva Z.S., Tribrat N.S., Zyablitskaya E.Yu., Demyanova V.B., Puchkina G.A., Efremova N.V., Gorbunov A.A.
Quality of life as an indicator of connective tissue condition in women with metabolic syndrome without estrogen support 147

Старикова А.А., Цибизова А.А., Золотарева Н.В., Мережкина Д.В., Озеров А.А., Самотруева М.А.
Новые производные хиназолинона как объект при поиске веществ, проявляющих мультитаргетный эффект 155

Оригинальные исследования

Физиология

Эверт Л.С., Потупчик Т.В., Костюченко Ю.Р., Терещенко С.Ю.
Проблемное использование смартфона у российских и иностранных студентов-медиков: распространенность, потребляемый контент, ассоциации с другими формами онлайн-поведения 172

Медико-биологические науки

Бочев А.В., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г., Фролов К.А.
Изучение антиэкссудативной активности новых 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида, на модели «острый формалиновый отек» 188

Цибизова А.А., Сергалиева М.У., Андреева Л.А., Башкина О.А., Мясоедов Н.Ф., Самотруева М.А.
Психомодулирующий и анксиолитический эффекты АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на фоне экспериментальной модели гиперфункции щитовидной железы 197

Клиническая медицина

Алыменко М.А., Валиев Р.Ш., Валиев Н.Р., Полоников А.В., Коломиец В.М., Трагира И.Н., Рагулина В.А., Маль Г.С., Попова Е.В., Балобанова Н.П., Батищев А.В.
Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с восприимчивостью к туберкулезу легких с учетом гендерных особенностей 204

Организация здравоохранения

Русских С.В., Тарасенко Е.А., Васильева Т.П., Москвичева Л.И., Габуния Н.Ю., Макарова Е.В., Дворникова Т.А., Путилина Е.А.
Отношение к внедрению риск-ориентированного подхода в систему российского здравоохранения среди сотрудников медицинских организаций 211

Опровержение недостоверной информации 230

Starikova A.A., Tsibizova A.A., Zolotareva N.V., Merezhkina D.V., Ozerov A.A., Samotrueva M.A.
New derivatives of quinazolinone as an object in the search for substances that exhibit a multi-target effect 155

Research articles

Physiology

Evert L.S., Potupchik T.V., Kostyuchenko Yu.R., Tereshchenko S.Yu.
Problematic smartphone use among russian and foreign medical students: prevalence, content consumed, associations with other forms online behavior 172

Biomedical sciences

Bochev A.V., Bibik E.Yu., Krivokolysko S.G., Frolov K.A.
Study of the anti-exudative activity of new 3-cyano-1,4-dihydropyridines, cyanotioacetamide derivatives on the model “acute formalin edema” 188

Tsibizova A.A., Sergalieva M.U., Andreeva L.A., Bashkina O.A., Myasoedov N.F., Samotrueva M.A.
Psychomodulatory and anxiolytic effects of ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro and ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro against the background of experimental model of thyroid hyperfunction 197

Clinical medicine

Alymenko M.A., Valiev R.Sh., Valiev N.R., Polonikov A.V., Kolomiets V.M., Tragira I.N., Ragulina V.A., Mal G.S., Popova E.V., Balobanova N.P., Batishchev A.V.
Association of polymorphic variants of genes of xenobiotic biotransformation enzymes with susceptibility to pulmonary tuberculosis, taking into account gender features 204

Public health

Russkikh S.V., Tarasenko E.A., Vasilieva T.P., Moskvicheva L.I., Gabunia N.Yu., Makarova E.V., Dvornikova T.A., Putilina E.A.
Attitude towards the risk-based approach implementation into the russian healthcare system among employees of medical organizations 211

Refutation of inaccurate information 230

Уважаемые читатели! Дорогие коллеги!

Перед Вами первый номер за 2024 год «Сибирского научного медицинского журнала». Большинство статей данного номера посвящено изучению центральной нервной системы и функциональных аспектов церебральной циркуляции в норме и при различных патологиях с помощью современных методов лучевой диагностики, прежде всего – магнитно-резонансной томографии.

Кроме практических аспектов, преимущественно в сферах лучевой диагностики сосудистых заболеваний центральной нервной системы, функциональной диагностики, нейрофизиологии и др., ряд публикаций освещает результаты фундаментальных исследований в таких сферах, как исследования гемо- и ликвородинамики при различных патологиях сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, венозно-артериальный дисбаланс и нарушение венозного оттока от головного мозга, патогенез рассеянного склероза, его возможная связь с COVID-19, а также преимущества технологий искусственного интеллекта в выявлении очагов демиелинизации, экспериментальные и модельные исследования головного мозга и многое другое.

Публикации данного выпуска охватывают широкий спектр тем, находящихся на стыке таких специальностей, как лучевая диагностика, численное моделирование, нейронауки, искусственный интеллект, демонстрируя разнообразие научных идей, оригинальных методик и исследовательских подходов и открывая принципиально новое направление в медицине – «Функциональная нейровизуализация». Как это обычно бывает, проведенные исследования не только отвечают на поставленные вопросы, но и формулируют новые научные задачи, требующие дальнейшей трудоемкой работы, с перспективой новых открытий.

Мы искренне надеемся, что данный номер будет интересен читателям с позиции комплексного междисциплинарного подхода к изучению центральной нервной системы и ее жидких сред (крови, ликвора, глимфатической системы) в норме и при различных заболеваниях. Уверены, что идея широкого освещения проблем лучевой диагностики и нейронаук будет продолжена, поскольку в ближней перспективе заявленное нами научное направление исчерпано не будет.

С уважением, Главный ученый секретарь
Сибирского отделения РАН,
заместитель директора Института
«Международный томографический
центр» СО РАН,
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Тулупов Андрей Александрович

УДК 616.832-004.21 DOI: 10.18699/SSMJ20240101

Оригинальное исследование / Research article

COVID-19 и рассеянный склероз: есть ли связь?

И.Е. Архипов[1, 2], А.И. Прокаева[1, 2, 3], А.В. Затеев[2], В.К. Козырева[2], Д.С. Коробко[1, 2, 3], Н.А. Малкова[1, 2, 3]

[1] Государственная Новосибирская областная клиническая больница
630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130
[2] Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, Новосибирск, Красный пр., 52
[3] Институт «Международный томографический центр» СО РАН
630090, Новосибирск, ул. Институтская, 3а

Резюме

Рассеянный склероз (РС) является хроническим иммуноопосредованным заболеванием центральной нервной системы (ЦНС), в основе которого лежат воспалительная демиелинизация и нейродегенерация. За время пандемии COVID-19 сложилось мнение, что вирус оказывает влияние на течение иммунных процессов. Обсуждаются вопросы, изменилась ли частота аутоиммунных заболеваний, в том числе нервной системы, и их течение. Цель исследования – оценка клинико-эпидемиологических характеристик РС в период пандемии COVID-19 с 01.01.2020 до 01.01.2023 в г. Новосибирске. В процессе работы мы изучили заболеваемость РС и особенности клинической картины дебюта РС, связанного с инфекцией COVID-19. **Материал и методы**. В исследование включены 628 пациентов с РС, проживающих в г. Новосибирске, с дебютом заболевания в период до пандемии с 01.01.2017 до 31.12.2019 (341 человек) и во время пандемии с 01.01.2020 до 01.1.2023 (287 больных). **Результаты**. Рассчитаны показатели заболеваемости РС в г. Новосибирске, которые в 2017, 2018, 2019, 2020, 2021 и 2020 гг. составили соответственно 7,1, 7,6, 6,4, 7,38, 6,92 и 3,2 на 100 тыс. населения. Средняя заболеваемость РС в исследуемый период до пандемии равнялась 7,03 на 100 тыс. населения, во время пандемии – 5,83 на 100 тыс. населения ($p = 0,05$). При анализе ассоциации клинических проявлений дебюта РС с COVID-19 установлено, что у больных с инфекцией средней степени тяжести чаще, чем у пациентов с инфекцией легкой степени тяжести, наблюдались координаторные нарушения ($p < 0,05$; отношение шансов 0,410, 95%-й доверительный интервал 0,162–1,035). Для пациентов с первично-прогрессирующим РС не показано статистически значимой корреляции клинических проявлений со степенью тяжести инфекции, однако отмечено преобладание многоочагового характера заболевания после более тяжелого течения COVID-19 (40 %). После первого клинического демиелинизирующего эпизода в группе пациентов с ремиттирующим РС шансы на полное восстановление у больных с легкой степенью течения инфекции в 2,8 раза выше, чем у пациентов с инфекцией, протекающей со средней степенью тяжести ($p < 0,05$). **Выводы**. В результате проведенного исследования не выявлено влияния COVID-19 на изменение заболеваемости РС. В процессе анализа клинических особенностей РС в период пандемии установлено, что перенесенная инфекция COVID-19 может способствовать неблагоприятному течению РС с худшим восстановлением неврологического дефицита после эпизодов обострений, что ведет к накоплению инвалидизации пациентов.

Ключевые слова: рассеянный склероз, заболеваемость, дебют, обострение, COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-15-00377).

Автор для переписки: Архипов И.Е., e-mail: sicvel1739@list.ru

Для цитирования: Архипов И.Е., Прокаева А.И., Затеев А.В., Козырева В.К., Коробко Д.С., Малкова Н.А. COVID-19 и рассеянный склероз: есть ли связь? *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):7–14. doi: 10.18699/SSMJ20240101

COVID-19 and multiple sclerosis: is there a connection?

I.E. Arkhipov[1, 2], A.I. Prokaeva[1, 2, 3], A.V. Zateev[2], V.K. Kozyreva[2], D.S. Korobko[1, 2, 3], N.A. Malkova[1, 2, 3]

[1] *State Novosibirsk Regional Clinical Hospital*
630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko st., 130
[2] *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia*
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52
[3] *International Tomography Center of SB RAS*
630090, Novosibirsk, Institutskaya st., 3a

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic immune-mediated disease of the central nervous system, which is based on inflammatory demyelination and neurodegeneration. Over the course of the COVID-19 pandemic, there has been a perception that the virus has an effect on the course of immune processes. The questions of whether the frequency of autoimmune diseases, including the nervous system, and their course has changed have been discussed. Aim of the study was to assess the clinical and epidemiological characteristics of MS during the COVID-19 pandemic from 01.01.2020 to 01.01.2023 in Novosibirsk. In the course of our work, we studied the incidence of MS and the features of the clinical picture of the debut of MS associated with COVID-19 infection. **Material and methods.** The study included 628 patients with MS living in Novosibirsk with the onset of the disease in the period before the pandemic from 01.01.2017 to 12/31/2019 (341 patients) and during the pandemic from 01.01.2020 to 01.1.2023 (287 patients). **Results.** The incidence rates of MS in Novosibirsk were calculated, it was 7.1 7.6 6.4 7.38 6.92 and 3.2 per 100 thousand population in 2017, 2018, 2019, 2020, 2021 and 2020, respectively. The average incidence of MS in the study period before the pandemic was 7.03 per 100 thousand population, during the pandemic – 5.83 per 100 thousand population (critical value of the Student's t-test = 1.972, with a significance level of a = 0.05). When analyzing the association of clinical manifestations of the onset of MS with COVID-19, it was found that coordination disorders were observed in patients with moderate infection more often than in patients with mild infection ($p < 0.05$; odds ratio 0.410, 95% confidence interval 0.162–1.035). No statistically significant correlation of clinical manifestations with the severity of infection was shown for patients with primary progressive MS, however, the predominance of the multi-focal nature of disease after a more severe course of COVID-19 was noted (40 %). After the first clinical demyelinating episode in the group of patients with relapsing-remitting MS, the chances of complete recovery in patients with mild infection are 2.8 times higher than in patients with moderate infection ($p < 0.05$). **Conclusions.** Thus, as a result of the conducted study, the effect of COVID-19 on the change in the incidence of MS was not revealed. In the process of analyzing the clinical features of MS during the pandemic, it was found that COVID-19 infection can contribute to an unfavorable course of MS with worse recovery of neurological deficits after episodes of exacerbations, which leads to the accumulation of disability of patients.

Key words: multiple sclerosis, incidence, onset, exacerbation, COVID-19.

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

Financing. The study was carried out with financial support from the Russian Science Foundation (project No. 23-15-00377).

Correspondence author: Arkhipov I.E., e-mail: sicvel1739@list.ru

Citation: Arkhipov I.E., Prokaeva A.I., Zateev A.V., Kozyreva V.K., Korobko D.S., Malkova N.A. COVID-19 and multiple sclerosis: is there a connection? *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(1):7–14. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240101

Введение

Рассеянный склероз (РС) является хроническим воспалительным демиелинизирующим нейродегенеративным заболеванием ЦНС и наиболее частой причиной инвалидизации лиц молодого возраста после травматических повреждений [1]. В последние десятилетия во всем мире наблюдается увеличение количества больных с РС, что связано как с улучшением диагностики, повышением возможностей патогенетической и симптоматической терапии, так и с истинным ростом заболеваемости. По данным Атласа международной ассоциации РС, число пациентов с РС во всем мире увеличилось с 2,3 млн человек в 2013 г. до 2,9 млн человек в 2023 г. [2].

Некоторые данные свидетельствуют о том, что коронавирусная инфекция может быть связана с РС. Ранние исследования показали наличие коронавирусоподобных частиц у пациентов с РС в сыворотке крови [3]. Позднее этот вывод был подтвержден исследованием, в ходе которого РНК коронавируса человека (HCV) 229E обнаружена в тканях ЦНС больных РС [4]. Присутствие РНК HCV и антител к HCV в спинномозговой жидкости также обнаружено у пациентов с РС, что подтверждает инфекцию ЦНС после коронавирусной инфекции [5]. Помимо непосредственного эффекта вирусной инфекции, ее латентная фаза сопровождается реактивацией активности вируса, что приводит к лизису олигодендроци-

тов с развитием демиелинизации. Следовательно, нельзя исключать возможность развития РС вследствие долгосрочного воздействия инфекции SARS-CoV-2 на ЦНС [5].

MHV (тип коронавируса, поражающий мышей) широко использовался для понимания неврологических проявлений и развития РС при коронавирусной инфекции. Введение MHV вызывало у мышей острый тяжелый энцефаломиелит, поражающий астроциты, микроглию и олигодендроциты. Хотя вирусная нагрузка не обнаружена, у выживших животных олигодендроциты экспрессировали вирусные антигены. Это показывает проявление активности MHV с прогрессированием демиелинизации, опосредованной несколькими иммунными клетками. Инфицирование MHV считается идеальной моделью для изучения патогенеза РС, поскольку при моделировании на мышах оно способствовало как демиелинизации, так и ремиелинизации, что является важной характеристикой РС [6]. Интраназальное и внутривенное введение MHV мышам и приматам вызвало инфекцию ЦНС и подтвердило нейротропный эффект коронавируса [5], который может быть связан со снижением уровня IFN-β в эндотелиальных клетках микрососудов мозга, что способствует острому энцефаломиелиту и демиелинизации. Демиелинизация вследствие инфекции MHV включает активацию микроглии и воспалительных реакций, опосредованных иммунными клетками. J. Matías-Guiu et al. предоставили в своем исследовании потенциальную основу для понимания патологии РС при коронавирусной инфекции. Следовательно, вполне вероятно, что у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 развитие неврологических осложнений произойдет раньше, а реакции неврологических осложнений будут отложены, и РС может быть отсроченным проявлением заболевания. Кроме того, сообщалось о неврите зрительного нерва с последующей инфекцией SARS-CoV-2 с демиелинизирующими поражениями ЦНС [7].

Опубликовано несколько сообщений о пациентах, инфицированных SARS-CoV-2, с возможной ассоциацией с острым рассеянным энцефаломиелитом (ОРЭМ), как о случаях иммуноопосредованного воздействия на ЦНС, возникшего после заражения SARS-CoV-2 [8, 9]. Эти исследования подтверждают тесную связь COVID-19 с ОРЭМ, который может считаться ранним симптомом, связанным с развитием РС в будущем через прямое или косвенное воздействие вируса. ОРЭМ – в основном монофазное заболевание с редкими рецидивами, и отличить его от РС достаточно сложно. Клинически и РС, и ОРЭМ представляют собой демиелинизирующие аутоиммунные патологии, поражающие ЦНС [10]. В исследовании A. Javed et al. отмечено, что в течение трех лет у 35 % взрослых пациентов с первоначальным диагнозом ОРЭМ развивался РС [11]. Установлено, что развитие РС у детей происходит в течение нескольких лет после возникновения ОРЭМ [12]. Таким образом, можно предположить, что РС может возникнуть как вторичный эффект от SARS-CoV-2, поскольку инфекция сопровождается развитием энцефалита/энцефалопатии и ОРЭМ является ее непосредственным неврологическим осложнением.

В ходе исследования G. Bellucci et al. [13] обнаружили влияние SARS-CoV-2 на экспрессию генов, связанных с аутоиммунными процессами, особенно с РС. Авторы выделили три пересекающихся пути: ответ IFN I типа, ось Th17 и путь воспаления, которые считались критическими во взаимодействии COVID-19 и РС. Гипотеза о том, что РС является разновидностью синдрома дефицита IFN I типа, в настоящее время охватывает и другие аутоиммунные заболевания [14]. Данные цитокины, по-видимому, играет ключевую роль в ЦНС, позволяя как противостоять инфекциям, особенно вирусным благодаря своему противовирусному эффекту, так и способствовать развитию местного воспаления благодаря иммуномодулирующему потенциалу [15]. IFN I типа, главным образом IFNβ-1a, используются в качестве первой линии терапии, модифицирующей заболевание при РС [16]. Нарушение регуляции и/или задержка реакции IFN I типа также связаны с тяжелым прогнозом при COVID-19. Нарушение их продукции может быть вызвано врожденными ошибками, наличием аутоантител и ингибированием синтеза несколькими белками SARS-CoV-2 [17]. В этом контексте можно предположить, что пациенты с РС и дефицитом IFN I типа будут более восприимчивы к SARS-CoV-2. С другой стороны, пациенты с РС, получающие терапию IFN I типа, будут более защищены от тяжелых форм COVID-19. Эта возможность подтверждена в работе M.P. Sormani IFN [18], которая показала более низкий, хотя и незначительный, риск заражения вирусом SARS-CoV-2 у пациентов с РС. Таким образом, учитывая способность вируса проникать в ЦНС и заражать пациентов с РС с дефицитом IFN I, можно предположить, что COVID-19 способен вызывать рецидив основного заболевания или ухудшать его симптомы. Ось Th1/Th17, отвечающая за выработку IFN-γ и IL-17, также является общей для обеих патологий. Вклад этих подгрупп Т-хелперов в иммунопатогенез РС убедительно подтверждается данными литературы [19]. Установлено, что подмножество Th17 развивается в кишечнике и варьирует в зави-

симости от изменений микробиоты. Тяжелая форма COVID-19 связана с высоким уровнем IFN-γ, поляризацией Th17 и дисбактериозом кишечника [20]. Этот сценарий предполагает, что активная ось Th1/Th17 у пациентов с COVID-19 или РС может усугублять симптомы данных заболеваний.

Еще одним важным звеном связи между COVID-19 и РС являются инфламмасомы – сложные молекулярные платформы, включающие сенсорный белок, воспалительные каспазы и, в некоторых случаях, адаптерные белки. Их активация способствует выработке IL-1β и IL-18, пироптозу [21]. Дизрегуляция инфламмасом может быть связана с инфекциями и воспалительными патологиями, в том числе с развитием РС, особенно важная роль отводится NLRP3-инфламмасомам. Активация последних участвует в различных стадиях РС, таких как начальное воспаление, поляризация Т-клеток, разрушение барьера ЦНС и нейродегенерация [22]. Способность SARS-CoV-2 активировать эту платформу также продемонстрирована при COVID-19 и усиливается при более агрессивном заболевании [23]. Важной причиной патогенеза и последующего течения COVID-19 является цитокиновый шторм, связанный с гиперактивацией NLRP3-инфламмасом [24].

В некоторых исследованиях показано влияние COVID-19 на риск обострения РС. Так, A. di Stadio et al. отмечают, что долгосрочные неврологические последствия, возникающие в результате инфекции SARS-CoV-2 при РС, могут быть связаны как с увеличением количества цитокинов, так и с активацией NLRP3-зависимого воспаления [25]. Авторы также предполагают, что интенсивная иммунная стимуляция и системный стресс, вызванные COVID-19, могут быть ответственны за более высокую частоту рецидивов РС [26]. M. Barzegar et al. также предполагают, что COVID-19 может спровоцировать рецидив РС [27]. Они подтверждают, что может существовать связь между COVID-19 и РС, опосредованная гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-7, IL-17, IFN-γ и TNF-α), которые вызывают SARS-синдром и могут усугублять дисфункцию гематоэнцефалического барьера и стимулировать миграцию моноцитов, макрофагов и CD4+ и CD8+ Т-клеток в ЦНС, вызывая неврологическое ухудшение и обострение РС [28].

В исследовании, проведенном A. Garjani et al., обнаружено, что при РС и инфекции SARS-CoV-2 у 57 % из 404 участников наблюдалось обострение РС; в 207 случаях отмечалось усугубление ранее существовавших симптомов РС, в 82 развились новые, а у 59 пациентов сообщалось об обоих явлениях. Авторы пришли к выводу, что у людей с большей длительностью РС во время COVID-19 тяжесть заболевания будет с большей вероятностью увеличиваться [29]. Напротив, авторы ретроспективного когортного исследования [30] заметили, что частота обострений была ниже у пациентов с рецидивирующим РС, заразившихся SARS-CoV-2, чем у неинфицированных больных. Они предполагают, что лимфопения, связанная с COVID-19, может частично препятствовать экспансии аутореактивных клеток памяти и инициированию рецидивов посредством так называемого «эффекта свидетеля инфекции SARS-CoV-2» [30]. Аналогичным образом M. Nowak-Kiczmer et al. в своем исследовании пришли к выводу, что инфекция SARS-CoV-2 не связана с ухудшением РС у большинства пациентов [31]. Несмотря на ожидание негативного влияния COVID-19 на проявления РС, исследование Y. Shi et al. показало, что независимо от тяжести течения COVID-19 не был связан с повышенным риском рецидива РС вскоре после заражения [32]. Авторы объяснили это лимфопенией после COVID-19 и использованием иммуномодулирующих препаратов для борьбы с РС, однако не исключают возможности пагубных последствий, связанных с постковидным состоянием. В.А. Малько и соавт. [33] среди лиц с РС, переболевших COVID-19, выявлено достоверно больше людей с умеренным снижением качества жизни, более высокими баллами по шкале усталости по сравнению со здоровыми добровольцами, но меньше испытывавших апатию по сравнению с не болевшими COVID-19 пациентами с РС.

Итак, многие исследования подтвердили существование неврологических проблем как долгосрочного эффекта, связанного с инфекцией COVID-19. В целом полученные на сегодняшний день результаты по связи COVID-19 и РС противоречивы и требуют дальнейших исследований. Цель настоящей работы – оценить динамику клинико-эпидемиологических характеристик РС в период пандемии COVID-19 с 01.01.2020 по 01.01.2023 в г. Новосибирске.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включено 628 пациентов с РС, проживающих в г. Новосибирске, с дебютом заболевания с 01.01.2017 до 01.01.2023. Проанализированы данные о больных РС, наблюдающихся в Областном центре рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы (г. Новосибирск). В исследование включили больных с ремиттирующим РС (РРС) и первично-прогрессирующим РС (ППРС). Собраны клинико-демографические данные, такие как пол, возраст и год дебюта РС, клинические особенности дебюта РС, возраст и

год постановки диагноза РС, количество случаев инфекции COVID-19. Пациенты были разделены на две группы: с дебютом РС в период до пандемии COVID-19 (с 01.01.2017 по 31.12.2019, n = 341) и в период пандемии (с 01.01.2020 по 01.01.2023, n = 287). В первой группе диагноз РРС установлен у 325, ППРС – у 16 больных, во второй – соответственно у 262 и 25 человек. За все периоды наблюдения 148 пациентов перенесли COVID-19 легкой степени тяжести (143 человека – с РРС, 5 – с ППРС; в 65 случаях дебют РС был связан с инфекцией), 117 – средней степени тяжести (соответственно 101, 16 и 116 пациентов).

Рассчитана истинная заболеваемость РС в Новосибирске: количество случаев первого клинического события заболевания в год на 100 тыс. населения согласно данным Росстата по Новосибирской области (https://54.rosstat.gov.ru/folder/31729). Заболеваемость РС оценивалась за 3 года до пандемии (2017–2019 гг.) и в годы пандемии (2020–2022 гг.).

Новая коронавирусная инфекция подтверждалась положительными результатами ПЦР мазка из зева и носоглотки или обнаружением антител по данным ИФА сыворотки крови (при обнаружении IgM к COVID-19 при признаках ОРВИ или IgG к COVID-19 после перенесенного ОРВИ без предварительной вакцинации). У данных пациентов оценивалась связь COVID-19 с дебютом РС, которая устанавливалась при появлении неврологической симптоматики в период клинической манифестации инфекции и в срок до 12 недель от момента выздоровления (отрицательного ПЦР-теста).

Для оценки характера течения дебюта РС в период пандемии COVID-19 выделено три группы пациентов: в первую вошли 106 человек без COVID-19, во вторую – 116 больных с инфекцией средней степени тяжести, в третью – 65 пациентов с инфекцией легкой степени тяжести. Тяжесть течения COVID-19 определялась согласно Временным рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [34]. Во всех группах оценивалась клиническая картина РС (1 – зрительные нарушения, 2 – стволовые нарушения, 3 – пирамидные нарушения, 4 – координаторные нарушения, 5 – чувствительные нарушения, 6 – тазовые нарушения, 7 – когнитивные нарушения) и степень восстановления неврологического дефицита (0 – полное восстановление, 1 – неполное восстановление).

Для анализа частот были использованы критерии χ^2 Пирсона, Стьюдента. При наличии хотя бы в одной группе менее пяти наблюдений применялся точный критерий Фишера. Также оценивали отношение шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (95 % ДИ). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Рассчитаны показатели заболеваемости РС в г. Новосибирске, которые в 2017, 2018, 2019, 2020, 2021 и 2020 гг. составили соответственно 7,1, 7,6, 6,4, 7,38, 6,92, и 3,2 на 100 тыс. населения. Средняя заболеваемость РС в исследуемый период до пандемии равнялась 7,03 на 100 тыс. населения, во время пандемии – 5,83 на 100 тыс. населения (p = 0,05).

В ходе исследования дебюта РС были сформированы две основные группы больных: с РРС и ППРС. Каждая группа разбивалась на подгруппы в соответствии с сопутствующей инфекцией, протекающей в легкой форме или средней степени тяжести. Группа РРС с легким течением инфекции включала 61 пациента (93,8 %), с инфекцией средней степени тяжести – 100 человек (86,2 %), группа ППРС – соответственно 4 (6,2 %) и 16 (13,8 %) больных.

Для каждой группы исследования выявлены клинические особенности дебюта РС. Среди них выделены зрительные нарушения, стволовые нарушения, а также пирамидальные, координаторные, чувствительные и тазовые. Наибольшая часть клинических особенностей у больных РРС независимо от течения инфекции приходилась на чувствительные нарушения, встречавшиеся у 54 пациентов (33,5 %). Также значительную часть составляли пациенты со стволовыми и зрительными нарушениями, наблюдавшимися у 42 (26,1 %) и 39 (24,2 %) пациентов. Остальные типы клинических особенностей встречались реже и составляли 19,3 % (пирамидные нарушения), 15,6 % (координаторные нарушения), 3,1 % (когнитивные нарушения) и 0,6 % (тазовые нарушения). Тазовые и когнитивные нарушения встречались лишь в комплексе с другими нарушениями и в сумме составляли 16,5 % случаев. Для оценки ассоциации клинических особенностей РС со степенью тяжести течения инфекции проанализированы частоты каждого типа нарушения при легкой и средней тяжести инфекции (таблица). По итогам анализа статистически значимая связь течения инфекции выявлена только с нарушениями координаторного типа (ОШ 0,410, 95 % ДИ 0,162–1,035), ассоциированного с более тяжелым течением инфекции.

Анализ клинических особенностей среди больных ППРС при дебюте основного заболевания позволил выявить всего четыре типа нарушений: пирамидные, координаторные, чувствительные и тазовые. При этом у 80 % пациентов

Клинические особенности дебюта РС, связанного с COVID-19

Clinical features of the onset of MS associated with COVID-19

Клинические особенности	Легкая степень тяжести COVID-19	Средняя степень тяжести COVID-19	*p*
РРС			
Зрительные нарушения	19 (29,2 %)	20 (17,2 %)	0,060
Стволовые нарушения	16 (24,6 %)	26 (22,4 %)	0,7
Пирамидные нарушения	14 (21,5 %)	33 (28,4 %)	0,3
Координаторные нарушения	7 (10,8 %)	31 (26,7 %)	0,011
Чувствительные нарушения	23 (35,4 %)	34 (29,3 %)	0,4
Тазовые нарушения	2 (3,1 %)	2 (1,7 %)	0,6
Когнитивные нарушения	1 (1,5 %)	4 (3,4 %)	0,7
ППРС			
Пирамидные нарушения	4 (100,0 %)	12 (75,0 %)	0,5
Координаторные нарушения	2 (50,0 %)	11 (68,8 %)	0,6
Чувствительные нарушения	1 (25,0 %)	2 (12,5 %)	0,5
Тазовые нарушения	1 (25,0 %)	2 (12,5 %)	0,5

были диагностированы пирамидные нарушения, составившие основную часть симптомов среди больных. Также часто наблюдались координаторные нарушения – 65 %. Чувствительные и тазовые проявления были менее распространены и были обнаружены у 15 % больных. Частотный анализ показал отсутствие зависимости между клиническими проявлениями ППРС и тяжестью течения инфекции (см. таблицу).

Кроме анализа клинических особенностей, в группах исследования изучался исход дебюта РС. Так, в группе РРС полное восстановление было отмечено у 101 пациента, неполное – у 69, при легком течении – соответственно у 47 (77 %) и 14 (23 %), при средней степени тяжести COVID-19 – у 54 (55 %) и 45 (45 %) ($p = 0{,}0042$), т.е. шансы на полное восстановление у больных с легкой формой течения инфекции примерно в 3 раза выше, чем у пациентов с инфекцией, протекающей со средней степенью тяжести (ОШ = 2,80, 95 % ДИ 1,37–5,72).

Обсуждение

Рассчитанные показатели заболеваемости РС в г. Новосибирске с 2017 по 2022 г. свидетельствуют, что первые два года пандемии не демонстрируют существенных отличий заболеваемости в сравнении с годами до пандемии. Значительно более низкий показатель (3,2 на 100 тыс. населения) мы видим в 2022 г., однако эта величина не является достоверным показателем заболеваемости, поскольку при расчете необходимо учитывать эффект накопления данных. Принимая во внимание особенности первых эпизодов РС (небольшая длительность, частый полный регресс), необходимо отметить, что достаточно большое количество пациентов обращаются за специализированной медицинской помощью на 1–2 года позже истинного начала болезни. Таким образом, складывается впечатление об отсутствии влияния инфекции COVID-19 на заболеваемость РС в период пандемии COVID-19, а низкий показатель заболеваемости за 2022 г. обусловлен несвоевременным обращением пациентов за специализированной помощью, что требует дальнейшего наблюдения и исследования.

При анализе ассоциации клинических проявлений дебюта РС с COVID-19 установлено, что у больных с инфекцией средней степени тяжести чаще, чем у пациентов с инфекцией легкой степени тяжести, наблюдались координаторные нарушения. Для пациентов с ППРС не показано статистически значимой корреляции клинических проявлений со степенью тяжести инфекции, однако отмечено преобладание многоочагового характера ППРС после более тяжелого течения инфекции (40 %). После первого клинического демиелинизирующего эпизода в группе пациентов с РРС шансы у больных с легкой степенью течения инфекции в 2,8 раза больше шансов на полное восстановление, чем у пациентов с инфекцией, протекающей со средней степенью тяжести ($p < 0{,}05$).

Таким образом, можно сделать вывод, что инфекция COVID-19 и степень ее тяжести влияют на степень инвалидизации пациентов с РС, что является одним из определяющих факторов дальнейшего ухудшения состояния пациентов.

Список литературы / References

1. Koch-Henriksen N., Sørensen P.S. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. 2010;9(5):520–532. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70064-8

2. Multiple Sclerosis International Federation, Atlas of MS, 3rd Edition. Available at: https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms

3. Burks J.S., DeVald B.L., Jankovsky L.D., Gerdes J.C. Two coronaviruses isolated from central nervous system tissue of two multiple sclerosis patients. *Science*. 1980;209(4459):933–934. doi: 10.1126/science.7403860

4. Stewart J.N., Mounir S., Talbot P.J. Human coronavirus gene expression in the brains of multiple sclerosis patients. *Virology*. 1992;191(1):502–505. doi: 10.1016/0042-6822(92)90220-J

5. Matías-Guiu J., Gomez-Pinedo U., Montero-Escribano P., Gomez-Iglesias P., Porta-Etessam J., Matias-Guiu J.A. Should we expect neurological symptoms in the SARS-CoV-2 epidemic? *Neurologia (Engl. Ed.)*. 2020;35(3):170–175. doi: 10.1016/j.nrl.2020.03.001

6. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C., Collange O., Boulay C., Fafi-Kremer S., Ohana M., Anheim M., Meziani F. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N. Engl. J. Med*. 2020;382(23):2268–2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597

7. Palao M., Fernández-Díaz E., Gracia-Gil J., Romero-Sánchez C., Díaz-Maroto I., Segura T. Multiple sclerosis following SARS-CoV-2 infection. *Mult. Scler. Relat. Disord*. 2020;45:102377. doi: 10.1016/j.msard.2020.102377

8. Parsons T., Banks S., Bae C., Gelber J., Alahmadi H., Tichauer M. COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) *J. Neurol*. 2020;267(10):2799–2802. doi: 10.1007/s00415-020-09951-9

9. Novi G., Rossi T., Pedemonte E., Saitta L., Rolla C., Roccatagliata L., Inglese M., Farinini D. Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 infection. *Neurol Neuroimmunol. Neuroinflamm*. 2020;7(5):e797. doi: 10.1212/NXI.0000000000000797

10. Reichard R.R., Kashani K.B., Boire N.A., Constantopoulos E., Guo Y., Lucchinetti C.F. Neuropathology of COVID-19: A spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol*. 2020;140(1):1–6. doi: 10.1007/s00401-020-02166-2

11. Javed A., Khan O. Acute disseminated encephalomyelitis. *Handb. Clin. Neurol*. 2014;123:705–717. doi: 10.1016/B978-0-444-53488-0.00035-3

12. Smyk D.S., Alexander A.K., Walker M., Walker M. Acute disseminated encephalomyelitis progressing to multiple sclerosis: Are infectious triggers involved? *Immunol. Res*. 2014;60(1):16–22. doi: 10.1007/s12026-014-8499-y

13. Bellucci G., Rinaldi V., Buscarinu M.C., Reniè R., Bigi R., Pellicciari G., Morena E., Romano C., Marrone A., Mechelli R., Salvetti M., Ristori G. Multiple sclerosis and SARS-CoV-2: Has the interplay started? *Front. Immunol*. 2021;12:755333. doi: 10.3389/fimmu.2021.755333

14. Brod S.A. Hypothesis: Multiple sclerosis is a type I interferon deficiency syndrome. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*. 1998;218(4):278–283. doi: 10.3181/00379727-218-44295

15. Paul S., Ricour C., Sommereyns C., Sorgeloos F., Michiels T. Type I interferon response in the central nervous system. *Biochimie*. 2007;89(6-7):770–778. doi: 10.1016/j.biochi.2007.02.009

16. Cohan S.L., Hendin B.A., Reder A.T., Smoot K., Avila R., Mendoza J.P., Weinstock-Guttman B. Interferons and multiple sclerosis: lessons from 25 years of clinical and real-world experience with intramuscular interferon beta-1a (avonex). *CNS Drugs*. 2021;35(7):743–767. doi: 10.1007/s40263-021-00822-z

17. Sui L., Zhao Y., Wang W., Wu P., Wang Z., Yu Y., Hou Z., Tan G., Liu Q. SARS-CoV-2 Membrane protein inhibits type i interferon production through ubiquitin-mediated degradation of TBK1. *Front. Immunol*. 2021;12:662989. doi: 10.3389/fimmu.2021.662989

18. Sormani M.P., Salvetti M., Labauge P., Schiavetti I., Zephir H., Carmisciano L., Bensa C., de Rossi N., Pelletier J., Cordioli C., … Covisep study groups. DMTs and COVID-19 severity in MS: a pooled analysis from Italy and France. *Ann. Clin. Transl. Neurol*. 2021;8(8):1738–1744. doi: 10.1002/acn3.51408

19. Kaskow B.J., Baecher-Allan C. Effector T cells in multiple sclerosis. *Cold Spring Harb. Perspect. Med*. 2018;8(4):a029025. doi: 10.1101/cshperspect.a029025

20. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C., Zhang F., Liu Q., Li A.Y., Chung A.C., Cheung C.P., Tso E.Y., Fung K.S., … Ng S.C. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut.* 2021;70(4):698–706. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020

21. Franchi L., Eigenbrod T., Muñoz-Planillo R., Nuñez G. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nat. Immunol.* 2009;10(3):241–247. doi: 10.1038/ni.1703

22. Barclay W., Shinohara M.L. Inflammasome activation in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE): inflammasomes in CNS autoimmunity. *Brain Pathol.* 2017;27(2):213–219. doi: 10.1111/bpa.12477

23. Rodrigues T.S., de Sá K.S.G., Ishimoto A.Y., Becerra A., Oliveira S., Almeida L., Gonçalves A.V., Perucello D.B., Andrade W.A., Castro R., … Zamboni D.S. Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. *J. Exp. Med.* 2021;218(3):e20201707. doi: 10.1084/jem.20201707

24. Dutta D., Liu J., Xiong H. NLRP3 Inflammasome activation and SARS-CoV-2-mediated hyperinflammation, cytokine storm and neurological

syndromes. *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 2022;14(3):138–160.

25. di Stadio A., Romani L., Bernitsas E. Could Sars-Cov2 affect MS progression? *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020;46:102540. doi: 10.1016/j.msard.2020.102540

26. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol*. 2020;20(6):355–362. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4

27. Barzegar M., Vaheb S., Mirmosayyeb O., Afshari-Safavi A., Nehzat N., Shaygannejad V. Can coronavirus disease 2019 (COVID-19) trigger exacerbation of multiple sclerosis? A retrospective study. *Mult. Scler. Relat. Disord*. 2021;52:102947. doi: 10.1016/J.MSARD.2021.102947

28. Dziedzic A., Saluk-Bijak J., Miller E., Niemcewicz M., Bijak M. The impact of sars-cov-2 infection on the development of neurodegeneration in multiple sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(4):1–23. doi: 10.3390/ijms22041804

29. Garjani A., Middleton R., Hunter R., Tuite-Dalton K., Coles A., Dobson R., Duddy M., Hughes S., Pearson O., Rog D., … Evangelou N. COVID-19 is associated with new symptoms of multiple sclerosis that are prevented by disease modifying therapies. *Mult. Scler. Relat. Disord*. 2021;52:102939. doi: 10.1016/J.MSARD.2021.102939

30. Etemadifar M., Sedaghat N., Aghababaee A., Kargaran P., Maracy M., Ganjalikhani-Hakemi M., Rayani M., Abhari A., Khorvash R., Salari M., Nouri H. COVID-19 and the risk of relapse in multiple sclerosis patients: a fight with no bystander effect? *Mult. Scler. Relat. Disord*. 2021;51:102915. doi: 10.1016/J.MSARD.2021.102915

31. Nowak-Kiczmer M., Kubicka-Bączyk K., Niedziela N., Adamczyk B., Wierzbicki K., Bartman W., Adamczyk-Sowa M. The course of COVID-19 infection in patients with multiple sclerosis—the experience of one center based on the population of Upper Silesia. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021;51:102925. doi: 10.1016/J.MSARD.2021.102984

32. Shi Y., Wang Y., Shao C., Huang1 J., Gan1 J., Huang1 X., Bucci E., Piacentini M., Ippolito G., Melino G. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell. Death Differ*. 2020;27(5):1451–1454. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3

33. Малько В.А., Бисага Г.Н., Топузова М.П., Власенко А.И., Щербакова О.А., Михеева А.Г., Михайлова А.А., Лагутина Д.И., Каронова Т.Л., Алексеева Т.М.. Течение новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома у пациентов с рассеянным склерозом: пилотное исследование. *Сиб. ж. клин. и эксперим. мед.* 2023;38(2):198–208. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-2-198-208

Malko V.A., Bisaga G.N., Topuzova M.P., Vlasenko A.I., Shcherbakova O.A., Mikheeva A.G., Mikhailova A.A., Lagutina D.I., Karonova T.L., Alekseeva T.M.. Analysis of new coronavirus infection and post-COVID-19 syndrome in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny = Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(2):198–208. [In Russian]. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-2-198-208

34. Временные рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (09.12.2022). Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/BMP_COVID-19_V17.pdf

Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 17 (09.12.2022). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/BMP_COVID-19_V17.pdf [In Russian].

Сведения об авторах:

Архипов Иван Евгеньевич, ORCID: 0000-0003-2740-6388, e-mail: sicvel1739@list.ru
Прокаева Анна Ивановна, ORCID: 0000-0003-2541-9302, e-mail: anna.teplyakova.95@mail.ru
Затеев Антон Владимирович, ORCID: 0000-0002-8863-2672
Козырева Владислава Константиновна, ORCID: 0009-0001-2390-8332
Коробко Денис Сергеевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7938-3782, e-mail: denis.s.korobko@gmail.com
Малкова Надежда Алексеевна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1255-8525, e-mail: yadan1@mail.ru

Information about the authors:

Ivan E. Arkhipov, ORCID: 0000-0003-2740-6388, e-mail: sicvel1739@list.ru
Anna I. Prokaeva, ORCID: 0000-0003-2541-9302, e-mail: anna.teplyakova.95@mail.ru
Anton V. Zateev, ORCID: 0000-0002-8863-2672
Vladislava K. Kozyreva, ORCID: 0009-0001-2390-8332
Denis S. Korobko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7938-3782, e-mail: denis.s.korobko@gmail.com
Nadezhda A. Malkova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1255-8525, e-mail: yadan1@mail.ru

Поступила в редакцию 23.09.2023
После доработки 15.12.2023
После повторной доработки 16.01.2024
Принята к публикации 17.01.2024

Received 23.09.2023
Revision received 15.12.2023
Second revision received 16.01.2024
Accepted 17.01.2024

УДК 616.831:616-073.756.8 DOI: 10.18699/SSMJ20240102

Оригинальное исследование / Research article

Сопоставление результатов математического моделирования зависимости между размерами желудочков головного мозга и капиллярным давлением, основанного на экспериментальных и клинических данных

Г.С. Валова[1], А.Е. Акулов[1, 2, 3], О.Б. Богомякова[1, 2], А.А. Тулупов[1, 2], А.А. Черевко[1]

[1] Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева СО РАН
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 15
[2] Институт «Международный томографический центр» СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3а
[3] ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10

Резюме

Цель исследования – сопоставить результаты математического моделирования зависимости между размерами желудочков головного мозга и капиллярным давлением у людей и животных на основе уравнений многокомпонентной пороупругой фильтрации для паренхимы головного мозга. **Материал и методы.** Рассмотрены две группы животных по четыре самца мышей инбредных линий C57Bl/6 и BALB/c в возрасте 12 недель и группа из четырех человек – здоровых добровольцев. Изображения головного мозга и ликворной системы мышей получены с помощью горизонтального МР-томографа 11,7 Тл, обследование группы людей выполнено на МР-томографе Ingenia 3,0 Тл. В качестве геометрии для математического моделирования выбран аксиальный срез на уровне –0,5 мм от брегмы в группах мышей и фронтальный срез на уровне середины тел боковых и третьего желудочков, кзади от отверстий Монро, у людей. Моделирование выполнено на основе стационарной математической модели многокомпонентной пороупругой фильтрации. Для сопоставления полученных результатов построена множественная линейная регрессия среднего смещения стенки желудочков на параметры взаимодействия жидких сред. Сравнение коэффициентов регрессии проведено с применением непараметрического дисперсионного анализа на основе критерия Краскела – Уоллиса и апостериорного критерия Данна с поправкой Холма. **Результаты.** Продемонстрировано качественное совпадение поведения капиллярного давления и среднего смещения стенки желудочков для группы людей и групп мышей. Достоверных различий между двумя линиями животных не обнаружено. Для животных, характеризующихся малыми размерами желудочков (BALB/c), наблюдается большее сходство с людьми, чем для генетической линии с гипертрофированными желудочками (C57Bl/6). Значительное отличие между людьми и мышами наблюдается только для капиллярно-венозного взаимодействия. **Заключение.** Низкая дисперсия внутри групп и имеющееся незначительное расхождение между ними указывают на возможность при дальнейшем накоплении эмпирических данных установления поправочных коэффициентов модели для животных, что приведет ее в большее соответствие с моделью для людей. Проанализированные модели в достаточной мере сопоставимы между собой.

Ключевые слова: многофазная пороупругость, МРТ, лабораторные животные, патологии церебральной циркуляции, численное моделирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-11-00264.

Автор для переписки: Валова Г.С., galinayankova2703@gmail.com

Для цитирования: Валова Г.С., Акулов А.Е., Богомякова О.Б., Тулупов А.А., Черевко А.А. Сопоставление результатов математического моделирования зависимости между размерами желудочков головного мозга и капиллярным давлением, основанного на экспериментальных и клинических данных. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):15–22. doi: 10.18699/SSMJ20240102

Comparison of the mathematical modelling results of the relationship between cerebral ventricular size and capillary pressure based on experimental and clinical data

G.S. Valova[1], A.E. Akulov[1, 2, 3], O.B. Bogomyakova[1, 2], A.A. Tulupov[1, 2], A.A. Cherevko[1]

[1] *Lavrentyev Institute of Hydrodynamics of SB RAS*
630090, Novosibirsk, Academika Lavrentieva ave., 15
[2] *International Tomography Center of SB RAS*
630090, Novosibirsk, Institutskaya st., 3a
[3] *Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS*
630090, Novosibirsk, Academika Lavrentieva ave., 10

Abstract

Aim of the study was to compare the results of mathematical modelling of the dependence between brain ventricle size and capillary pressure for humans and animals based on the equations of multicomponent poroelastic filtration for brain parenchyma. **Material and methods.** The study included two groups of animals - 4 male mice of each inbred line C57Bl/6 and BALB/C at the age of 12 weeks – and 4 healthy volunteers. The brain and cerebrospinal fluid system images of mice were obtained using an 11.7 T horizontal MR scanner, group of humans were examined using the Ingenia 3.0 T MRI scanner. An axial section at the level of –0.5 mm from bregma in the mouse groups and a frontal slice at the level of the middle of the bodies of the lateral and third ventricles, posterior to the foramen of Monroe in the human group were chosen as the geometry for mathematical modelling. Mathematical modelling is based on the stationary mathematical model of multicomponent poroelastic filtration. Multiple linear regression of mean ventricular wall displacement on fluid media interaction parameters was constructed to compare results obtained. Regression coefficients were compared using nonparametric analysis of variance based on the Kraskell–Wallis criterion and post-hoc Dunn's criterion with Hill's correction **Results.** A qualitative coincidence in the behavior of capillary pressure and mean ventricular wall displacement was demonstrated for the human and mouse groups. No significant differences were found between the two animal lines. For the animals characterized by small ventricular size (BALB/c), greater similarity to humans is observed than for the genetic line with hypertrophied ventricles (C57Bl/6). A significant difference between humans and mice is observed only for capillary-venous interaction. **Conclusions.** The low variance within groups and insignificant discrepancy between groups indicate the possibility of further accumulation of empirical data to establish correction coefficients of the animal model, which will bring it more in line with the model for humans. Thus, the analyzed models are sufficiently comparable with each other.

Key words: multicomponent poroelasticity, MRI, laboratory animals, pathologies of cerebral circulation, numerical modelling.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing: The research was supported by the grants the Russian Science Foundation, No 22-11-00264.
Correspondence author: Valova G.S., galinayankova2703@gmail.com
Citation: Valova G.S., Akulov A.E., Bogomyakova O.B., Tulupov A.A., Cherevko A.A. Comparison of the mathematical modelling results of the relationship between cerebral ventricular size and capillary pressure based on experimental and clinical data. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(1):1522. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240102

Введение

Сердечно-сосудистые и неврологические заболевания входят в пятерку лидирующих факторов человеческой смертности на планете [1]. Нарушения во взаимодействии кровеносной и ликворной систем приводят к возникновению большого числа патологических состояний головного мозга, таких как нормотензивная гидроцефалия, посттравматическая гидроцефалия, внутричерепная гипертензия, заместительная вентрикуломегалия. В диагностике патологий головного мозга приоритетное значение отведено методам компьютерной и магнитно-резонансной томографии. А при выявлении вариаций гидроцефалии чаще всего используют измерение размеров ликворных пространств, изменение их конфигурации [2, 3] и индексы Эванса и ALVI (anteroposterior diameter of the lateral ventricle index) [4, 5]. В связи с активным развитием технологий искусственного интеллекта в обозримом будущем может развиваться направление с внедрением в медицинскую практику методов

математического моделирования как дополнительного критерия оценки – так, искусственный интеллект может быстро проводить математическое моделирование патологии и представлять к суждению врача дополнительную информацию или «альтернативное мнение». Определение размеров и морфологии желудочков головного мозга и их взаимосвязи с капиллярным давлением – один из частных случаев такого развития.

На этапе развития математическое моделирование нуждается в эмпирических данных, которые могут быть получены как на пациентах, так и на животных модельных объектов. Томограммы пациентов разных когорт по здоровью являются удобной исходной точкой для моделирования нормы и патологии. Данный подход многим притягателен, поскольку перспективен для прямого практического внедрения, вместе с тем он все же имеет и ограничения: невозможны полноценная валидация и прямое экспериментальное манипулирование. В связи с этим возрастает роль построения математических моделей на животных. Наиболее востребованными модельными организмами по соотношению цены и соответствия физиологии человека на данный момент являются лабораторные мыши [6]. Существует большое разнообразие генетических линий мышей, различающихся по многим физиологическим параметрам, в том числе по размеру желудочков головного мозга. В работе выбраны две контрастные по этому показателю инбредные линии: C57Bl/6 и BALB/c.

Топологии головного мозга лабораторной мыши и человека имеют различия: мозг мыши более вытянут в рострально-окципитальном направлении, нежели в дорсовентральном, различается также положение тела в пространстве, приводящее к менее выраженным ортостатическим перепадам по сравнению с человеком. В связи с этим основной целью настоящей работы стало сопоставление результатов модельных математических расчетов для людей и животных, описывающих зависимости между размерами желудочков головного мозга и капиллярным давлением на основе уравнений многокомпонентной пороупругой фильтрации для паренхимы головного мозга [7].

Материал и методы

В качестве объекта исследования использованы по четыре самца мышей инбредных линий C57Bl/6 и BALB/c в возрасте 12 недель. Рождение, содержание и все виды манипуляций с животными выполнены в SPF-виварии «Центр генетических ресурсов лабораторных животных» Института цитологии и генетики СО РАН в соответствии с биоэтическими нормами Директивы Евросоюза (ECC Directive 86/609/EEC) для экспериментов на животных, а также одобрены биоэтической комиссией Института цитологии и генетики СО РАН (протокол № 138 от 30.11.2022).

Изображения головного мозга и ликворной системы получены с помощью горизонтального МР-томографа с напряженностью магнитного поля 11,7 Тл BioSpec 117/16 USR (Bruker, Германия). Сканирование животных выполнено под наркозом (1,5 % примеси изофлюрана в смеси атмосферного воздуха при скорости потока 280–300 мл/мин) при мониторинге с использованием датчиков Stony Brook (SA Instruments, США) основных показателей организма (температура тела ≈ 36 °C, частота сердечных сокращений ≈ 320 ударов в минуту, чистота дыхания ≈ 90 движений в минуту). Все изображения были T2-взвешенными и получены на объемной ^{1}H радиочастотной катушке (500,3 МГц, диаметр 23 мм, Bruker), с использованием импульсной последовательности RARE (Rapid Imaging with Refocused Echoes – быстрая визуализация с перефокусированными эхосигналами) с параметрами: TE – 8 мс; TEeff – 24 мс; TR – 2500 мс; RARE factor – 8. Изображения получены в аксиальной проекции с параметрами: толщина среза – 0,5 мм; поле зрения – 2 × 2 см; матрица изображения – 256 × 256 пикселей; количество срезов в пакете – 32, число усреднений – 5. Продолжительность сканирования составила 6 мин 40 с. При работе с изображениями головного мозга мышей использовали программный пакет ParaVision 5.1 (Bruker), руководствуясь атласом мозга мыши [8].

Для построения геометрии ликворных пространств людей к исследованию были привлечены четыре здоровых добровольца с соблюдением международных требований, включающих информированность, добровольное согласие и конфиденциальность. Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266, одобрено этическим комитетом ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН.

Критериями включения в группу добровольцев являлось отсутствие неврологических жалоб и симптоматики на момент опроса, неосложненный неврологический анамнез и отсутствие объемно-очаговых изменений головного мозга по данным МРТ. Изображения головного мозга и ликворной системы получены на МР-томографе Ingenia 3,0 Тл (Philips, США). Для

обследования использовалась головная SENSE-катушка. Протокол рутинного МР-исследования включал Т2-взвешенное изображение (T2-TSE), Т1-взвешенное изображение (T1W_3D_TFE), 3D_FLAIR, DWI-EPI, МР-ангиографию. Для получения геометрии ликворных пространств использовалась изовоксельная последовательность T1W_3D_TFE с параметрами: TE = 2,96 мс; TR = 6,58 мс; толщина среза – 1 мм; матрица изображения – 256 × 256 пикселей; количество срезов в пакете – 310. Изображения были получены во фронтальной плоскости.

В качестве области интереса (ROI) на МР-изображениях, полученных в группах мышей, выбран аксиальный срез на уровне –0,5 мм от брегмы, у людей – фронтальный срез на уровне середины тел боковых и третьего желудочков, кзади от отверстий Монро. Выбор срезов для людей и мышей обусловлен оптимальным отображением размеров боковых и третьего желудочков головного мозга и их повышенной вариабельностью при патологических изменениях, что также позволило сопоставить анатомию у людей и мышей.

В работе использовали стационарную математическую модель многокомпонентной пороупругой фильтрации, которая содержит уравнение для вектора перемещения мозгового вещества (u) и четыре уравнения для давления (p) четырех жидкостей: артериальная, венозная, капиллярная кровь и интерстициальная жидкость (величины с соответствующими индексами a, v, c и e). Течение всех жидкостей усредняется по пространству и моделируется как фильтрация через мозговое вещество. Предполагается, что через каждую точку паренхимы одновременно фильтруются все четыре жидкости. Фильтрация жидкостей и перемещение мозгового вещества происходят под действием пространственного перепада давления в жидкостях. В модели учитываются взаимодействия между рассматриваемыми четырьмя жидкостями, их транспорт между бассейнами пропорционален перепаду давления между бассейнами с коэффициентом пропорциональности, индивидуальным для каждого перетока (рис. 1); параметры взаимодействия жидких сред головного мозга γ_{ac}, γ_{cv}, γ_{ce}, γ_{ev} являются коэффициентами пропорциональности для перетоков. Уравнения модели подробно описаны в статье [7]. Путем выбора числовых значений коэффициентов в уравнениях и краевых условиях модель адаптируется для описания клинических и экспериментальных данных.

Для каждого исследуемого организма проведено 50 625 расчетов значений среднего смещения стенки желудочков и капиллярного давления. С целью приведения размера желудочков к безразмерному виду величина среднего смещения стенки желудочков $\bar{u}$ нормирована на корень квадратный из площади сечения головного мозга, полученная величина обозначена $\bar{u}$. Для сопоставления математических моделей построена линейная множественная регрессия среднего смещения стенки желудочков на параметры взаимодействия жидких сред γ_{ac}, γ_{cv}, γ_{ce}, γ_{ev} и проведено статистическое сравнение коэффициентов регрессии. Модель регрессии имеет следующий вид:

$$\bar{u} = \widehat{\beta_0} + \widehat{\beta_{ac}} \cdot \psi_{ac} + \widehat{\beta_{ce}} \cdot \psi_{ce} + \widehat{\beta_{ev}} \cdot \psi_{ev} + \widehat{\beta_{cv}} \cdot \psi_{cv} +$$
$$+ \widehat{\beta_{ac\,ce}} \cdot \psi_{ac} \cdot \psi_{ce} + \widehat{\beta_{ac\,ev}} \cdot \psi_{ac} \cdot \psi_{ev} + \widehat{\beta_{ac\,cv}} \cdot \psi_{ac} \cdot \psi_{cv} +$$
$$+ \widehat{\beta_{ce\,cv}} \cdot \psi_{ce} \cdot \psi_{cv},$$

где $\bar{u}$ – среднее смещение стенки желудочков; $\widehat{\beta_{ij}}$ – коэффициенты регрессии; ψ_{ij} – регрессоры, полученные путем преобразования параметров взаимодействия жидких сред γ_{ac}, γ_{cv}, γ_{ce}, γ_{ev} по формуле:

$$\psi_{ij} = \log\left(\frac{\gamma_{ij} - \min\gamma_{ij}}{\max\gamma_{ij} - \min\gamma_{ij}} + b\right), (i, j = \{a, c, ev\}, i \neq j).$$

Для приведения коэффициентов регрессии $\widehat{\beta_{ij}}$ к безразмерному виду каждый из них делится на сумму модулей всех коэффициентов:

$$\widetilde{\beta_i} = \frac{\widehat{\beta_i}}{\sum_{j=1}^{8} |\widehat{\beta_j}|}.$$

Нормированные коэффициенты $\widehat{\beta_{ij}}$ имели распределение, отличное от нормального, поэтому в статистическом анализе для сравнения трех групп (мыши линий BALB/c и C57Bl/6, люди) проводи-

Рис. 1. *Схема транспорта крови и интерстициальной жидкости через вещество головного мозга*
Fig. 1. *The scheme of blood and interstitial fluid transport through the brain parenchyma*

ли непараметрический дисперсионный анализ на основе критерия Краскела – Уоллиса и апостериорного критерия Данна с поправкой Холма. Все статистические расчеты выполнены с использованием языка статистических вычислений R [9].

Результаты и их обсуждение

Значения, полученные в ходе расчетов, отображены в виде двухмерной зависимости на рис. 2, из которого видна схожая качественная картина взаимосвязи капиллярного давления и среднего смещения стенки желудочков для всех трех групп.

Результаты сопоставления всех коэффициентов регрессии между группами представлены на рис. 3. Достоверных различий между двумя линиями животных не наблюдается. Для линии BALB/c, характеризующейся малыми размерами желудочков, наблюдаются статистически значимые отличия по величине двух из восьми регрессионных коэффициентов от группы людей с нормальными размерами желудочков, для мышей линии C57Bl/6, имеющих большие размеры желудочков, – пяти из восьми.

Для оценки количественного совпадения коэффициентов регрессии рассчитана величина по-

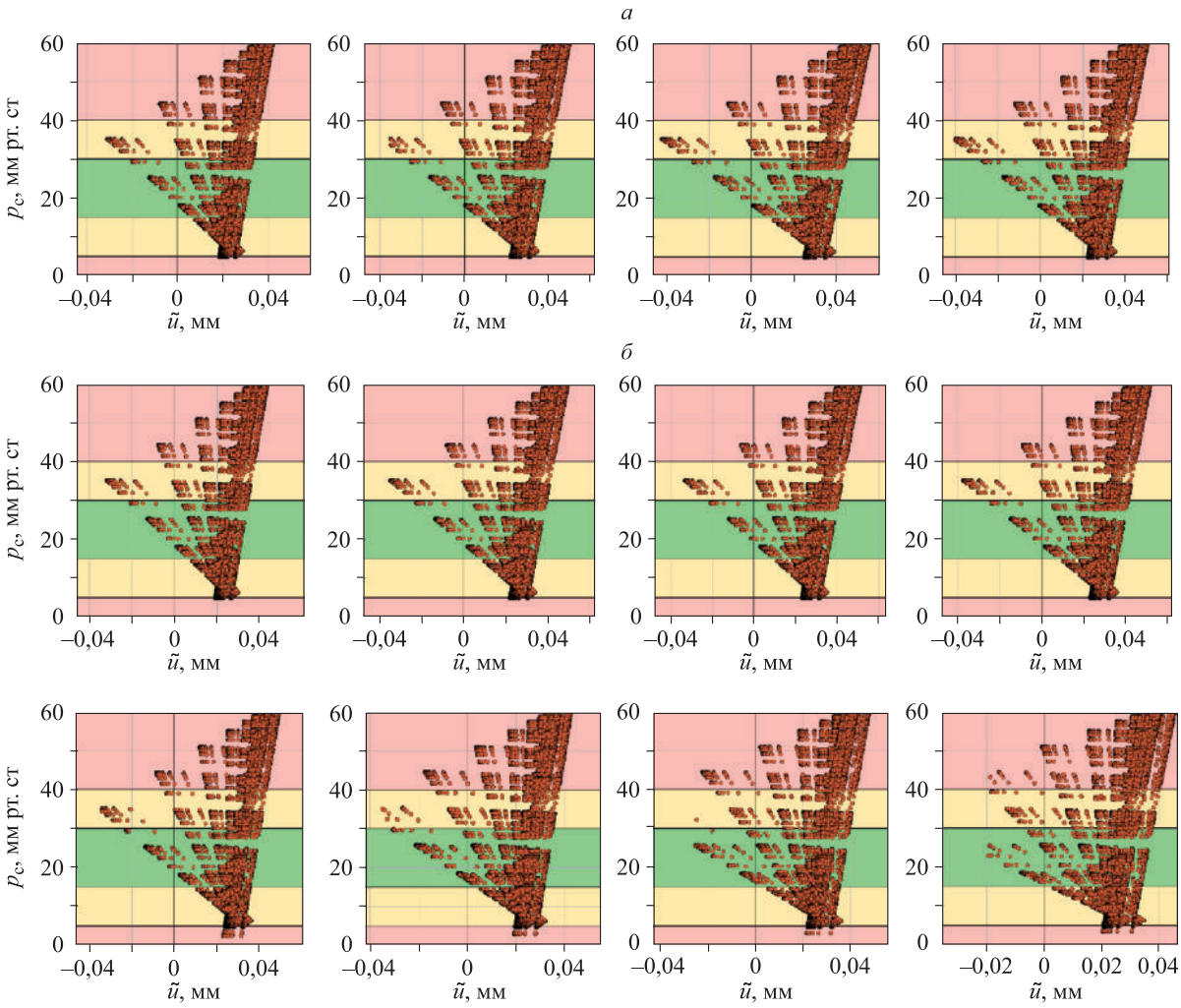


Рис. 2. *Индивидуальные наборы точек, соответствующие всем выбранным значениям параметров γ_{ac}, γ_{cv}, γ_{ce}, γ_{ev} в системе координат безразмерного среднего смещения стенки желудочков $\tilde{u}$ и капиллярного давления p_c (мм рт. ст.): четырех мышей линии BALB/c (а), четырех мышей линии C57Bl/6 (б) и четырех добровольцев (в). Плоскость ($\tilde{u}$, p_c) разделена на зоны в соответствии со значениями капиллярного давления: нормальное – зеленая зона, патологическое – желтая зона, не физиологическое – красная зона*

Fig. 2. *Individual point sets corresponding to all selected values of the parameters γ_{ac}, γ_{cv}, γ_{ce}, γ_{ev} in the coordinate system of the dimensionless ventricular wall mean displacement $\tilde{u}$ and capillary pressure p_c (mm Hg): 4 mice of BALB/c strain (a), 4 mice of C57Bl/6 strain (б) and 4 volunteers (в). The plane ($\tilde{u}$, p_c) is divided into zones according to the capillary pressure values: normal – green zone, pathological – yellow zone, non-physiological – red zone*

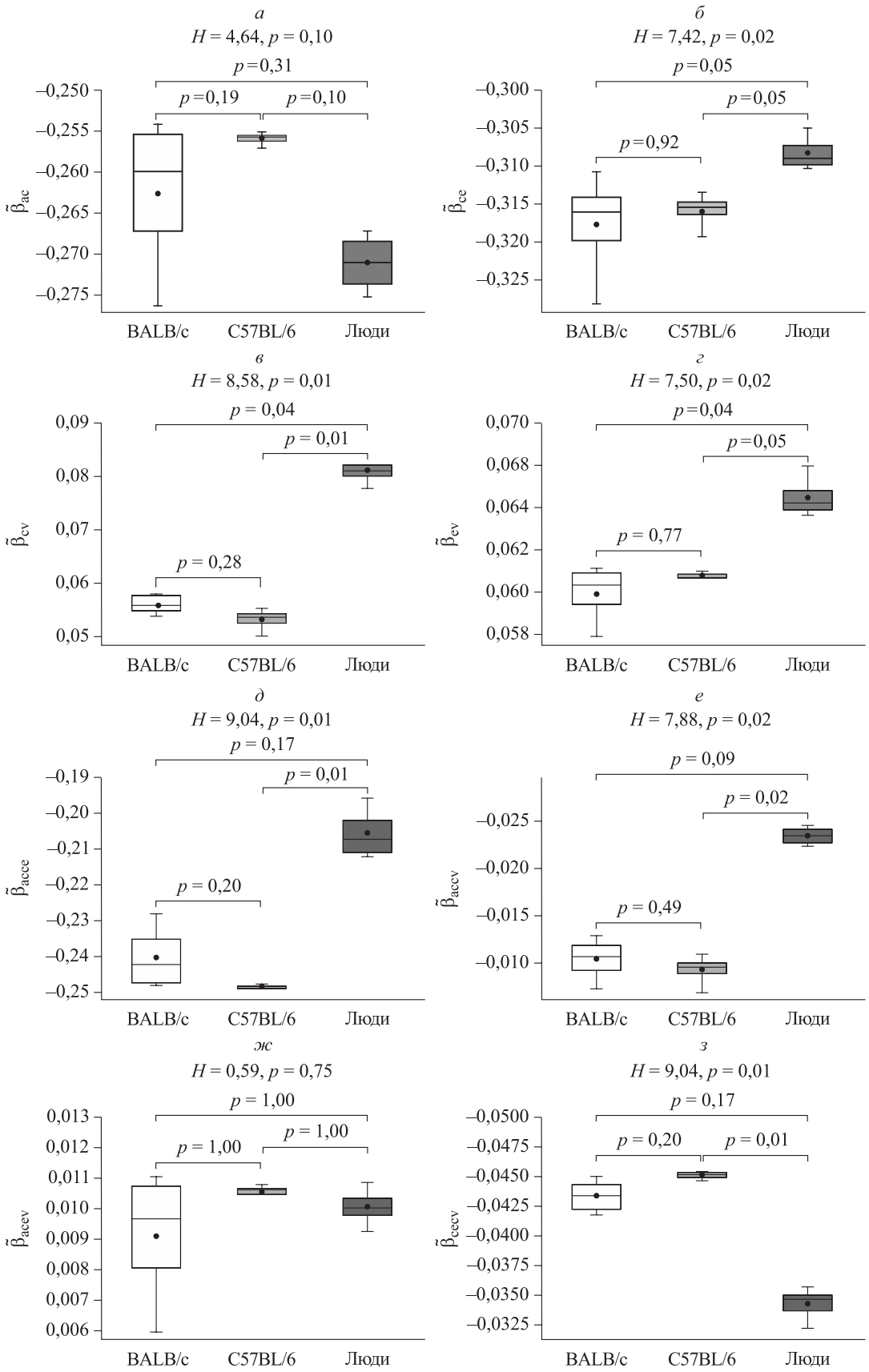

а
H = 4,64, p = 0,10
p = 0,31
p = 0,19
p = 0,10
β̃ac
–0,250
–0,255
–0,260
–0,265
–0,270
–0,275
BALB/c
C57BL/6
Люди
б
H = 7,42, p = 0,02
p = 0,05
p = 0,05
p = 0,92
β̃ce
–0,300
–0,305
–0,310
–0,315
–0,320
–0,325
BALB/c
C57BL/6
Люди
в
H = 8,58, p = 0,01
p = 0,04
p = 0,01
p = 0,28
β̃cv
0,09
0,08
0,07
0,06
0,05
BALB/c
C57BL/6
Люди
г
H = 7,50, p = 0,02
p = 0,04
p = 0,05
p = 0,77
β̃ev
0,070
0,068
0,064
0,062
0,060
0,058
BALB/c
C57BL/6
Люди
д
H = 9,04, p = 0,01
p = 0,17
p = 0,01
p = 0,20
β̃acce
–0,19
–0,20
–0,21
–0,22
–0,23
–0,24
–0,25
BALB/c
C57BL/6
Люди
е
H = 7,88, p = 0,02
p = 0,09
p = 0,02
p = 0,49
β̃accv
–0,025
–0,020
–0,015
–0,010
BALB/c
C57BL/6
Люди
ж
H = 0,59, p = 0,75
p = 1,00
p = 1,00
p = 1,00
β̃acev
0,013
0,012
0,011
0,010
0,009
0,008
0,007
0,006
BALB/c
C57BL/6
Люди
з
H = 9,04, p = 0,01
p = 0,17
p = 0,20
p = 0,01
β̃cecv
–0,0500
–0,0475
–0,0450
–0,0425
–0,0400
–0,0375
–0,0350
–0,0325
BALB/c
C57BL/6
Люди

Рис. 3. *Диаграммы для нормированных коэффициентов регрессии* $\tilde{\beta}_{ac}$ *(а),* $\tilde{\beta}_{ce}$ *(б),* $\tilde{\beta}_{ce}$ *(в),* $\tilde{\beta}_{cv}$ *(г),* $\tilde{\beta}_{acce}$ *(д),* $\tilde{\beta}_{acev}$ *(е),* $\tilde{\beta}_{accv}$ *(ж),* $\tilde{\beta}_{cecv}$ *(з). Отображены средние значения (жирные точки), медианы (черные линии внутри прямоугольников), интерквартильный размах (границы прямоугольника), значения, достижимые в пределах полутора интерквартильных размахов (усы). Межгрупповые попарные сравнения с помощью апостериорного критерия Данна с поправкой Холма отображены как p. В заголовках диаграмм приведены значения критерия Краскела – Уоллиса и уровень его статистической значимости p*

Fig. 3. *Diagrams for normalized regression coefficients* $\tilde{\beta}_{ac}$ *(а),* $\tilde{\beta}_{ce}$ *(б),* $\tilde{\beta}_{ce}$ *(в),* $\tilde{\beta}_{cv}$ *(г),* $\tilde{\beta}_{acce}$ *(д),* $\tilde{\beta}_{acev}$ *(е),* $\tilde{\beta}_{accv}$ *(ж),* $\tilde{\beta}_{cecv}$ *(з). The average values (bold dots), medians (bold black lines), interquartile range (rectangle boundaries), data achievable within one and a half interquartile ranges (whiskers) are shown. Intergroup pairwise comparisons using the post-hoc Dunn criterion with the Hill correction are displayed as p. The headings of the diagrams show the Kruskal–Wallis criterion value and its statistical significance level p*

парных отличий коэффициентов между группами (таблица). В ячейках таблицы приведены величины различий между средними значениями μ_1 и μ_2, полученные по формуле:

$$\frac{|\mu_1-\overline{\mu}|}{\overline{\mu}} \times 100\ \%, \overline{\mu} = \frac{\mu_1+\mu_2}{2}.$$

Из таблицы можно сделать вывод, что генетические линии мышей мало отличаются между собой по величине коэффициентов – от 0,3 до 7,3 %. При сравнении линий мышей с людьми для большинства коэффициентов различия также являются незначительными – от 1,2 до 9,4 %. В то же время коэффициенты, описывающие капиллярно-венозное взаимодействие, различаются в диапазоне от 11,6 до 43,8 %, что может указывать на различные особенности его влияния на смещение стенки желудочков у людей и мышей.

Заключение

Сопоставление результатов модельных математических расчетов для людей и животных продемонстрировало их качественное и в большинстве случаев значимое количественное совпадение. Низкая дисперсия внутри групп и имеющееся незначительное расхождение между группами указывают на возможность при дальнейшем накоплении эмпирических данных установления поправочных коэффициентов модели для животных, что приведет ее в большее соответствие с моделью для людей. Таким образом, математическая модель для мышей имеет достаточный трансляционный потенциал.

Список литературы / References

1. World Health Organization. World health statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789240051157

2. Rekate H.L., Raybaud C. Radiology of Hydrocephalus: From Morphology to Hydrodynamics and Pathogenesis. *In: Pediatric Hydrocephalus*. SpringerLink, 2018. 390–449, 480–482.

3. Miskin N., Patel H., Franceschi A.M., Ades-Aron B., Le A., Damadian B.E., Stanton C., Serulle Y., Golomb J., Gonen O., Rusinek H., George A.E. Diagnosis of normal-pressure hydrocephalus: Use of traditional measures in the era of volumetric MR imaging. *Radiology*. 2017;285(1):197–205. doi: 10.1148/radiol.2017161216

4. Zhou X., Xia J. Application of Evans index in normal pressure hydrocephalus patients: a mini review. *Front. Aging Neurosci*. 2022;13:783092. doi: 10.3389/fnagi.2021.783092

5. He W., Fang X., Wang X., Gao P., Gao X., Zhou X., Mao R., Hu J., Hua Y., Xia J. A new index for assessing cerebral ventricular volume in idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a comparison with Evans' index. *Neuroradiology*. 2020;62(6):661–667. doi: 10.1007/s00234-020-02361-8

6. Ye W., Chen Q. Potential applications and perspectives of humanized mouse models. *Annu. Rev. Anim. Biosci*. 2022;10:395–417. doi: 10.1146/annurev-animal-020420-033029

7. Valova G., Bogomyakova O., Tulupov A., Cherevko A. Influence of interaction of cerebral fluids on ventricular deformation: A mathematical approach. *PLoS One*. 2022;17(2):e0264395. doi: 10.1371/journal.pone.0264395

Величина попарных отличий коэффициентов регрессии между группами, %

The magnitude of pairwise differences of regression coefficients between groups, %

Группа	$\tilde{\beta}_{ac}$	$\tilde{\beta}_{ce}$	$\tilde{\beta}_{ev}$	$\tilde{\beta}_{cv}$	$\tilde{\beta}_{acce}$	$\tilde{\beta}_{acev}$	$\tilde{\beta}_{accv}$	$\tilde{\beta}_{cecv}$
BALB/c – C57Bl/6	1,3	0,3	0,8	2,6	1,7	7,3	5,8	2,1
BALB/c – Люди	1,6	1,5	4,4	18,3	7,8	5,0	38,9	11,6
C57Bl/6 – Люди	2,9	1,2	3,6	20,8	9,4	2,3	43,8	13,6

8. Ma Y., Hof P.R., Grant S.C., Blackband S.J., Bennett R., Slatest L., McGuigan M.D., Benveniste H. A three-dimensional digital atlas database of the adult C57BL/6J mouse brain by magnetic resonance microscopy. *Neuroscience*. 2005;135(4):1203–1215. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.07.014

9. The R Project for Statistical Computing. Available at: http://www.R-project.org

Сведения об авторах:

Валова Галина Сергеевна, к.ф.-м.н., ORCID: 0000-0002-0782-1819, e-mail: galinayankova2703@gmail.com
Акулов Андрей Евгеньевич, к.б.н., ORCID: 0000-0001-8499-5313, e-mail: akulov_ae@ngs.ru
Богомякова Ольга Борисовна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8880-100X, e-mail: bogom_o@tomo.nsc.ru
Тулупов Андрей Александрович, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru
Черевко Александр Александрович, к.ф.-м.н., ORCID: 0000-0003-2014-854X, e-mail: cherevko@mail.ru

Information about the authors:

Galina S. Valova, candidate of physical and mathematical sciences, ORCID: 0000-0002-0782-1819, e-mail: galinayankova2703@gmail.com
Andrey E. Akulov, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-8499-5313, e-mail: akulov_ae@ngs.ru
Olga B. Bogomyakova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8880-100X, e-mail: bogom_o@tomo.nsc.ru
Andrey A. Tulupov, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the RAS, ORCID: 0000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru
Alexander A. Cherevko, candidate of physical and mathematical sciences, ORCID: 0000-0003-2014-854X, e-mail: cherevko@mail.ru

Поступила в редакцию 15.09.2023
После доработки 13.11.2023
Принята к публикации 22.11.2023

Received 15.09.2023
Revision received 13.11.2023
Accepted 22.11.2023

УДК 616-092.4:618.19:57.032 DOI: 10.18699/SSMJ20240103

Оригинальное исследование / Research article

О влиянии установки внутрисосудистого стента в бифуркацию коронарной артерии со стенозом на перераспределение в ней кровотока: эксперимент и моделирование

Р.А. Гайфутдинов[1], Ю.О. Куянова[1], Д.А. Хелимский[2], О.В. Крестьянинов[2], А.А. Тулупов[1, 3], Д.В. Паршин[1]

[1] Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева СО РАН
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 15
[2] Национальный медицинский исследовательский центр им. Академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России
630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15
[3] Институт «Международный томографический центр» СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3а

Резюме

Ишемическая болезнь сердца является широко распространенной причиной смерти и инвалидизации в популяции. Стентирование коронарных артерий представляет собой один из наиболее распространенных способов устранения причины ишемии – стенозов коронарных артерий. В результате установки стента, как правило, происходит изменение угла сосудистой бифуркации, а также перераспределение объемного кровотока в системе коронарных артерий. Учитывая высокую вариабельность ветвистой ангиоархитектоники этих артерий, а также структуры их окружения, задача о предсказании конкретного перераспределения кровотока в этих артериях остается до сих пор не решенной; основными способами ее реализации является вычислительная и экспериментальная гемодинамика. **Материал и методы.** В данной работе в экспериментальном подходе исследовано влияние установки стента в модель стеноза коронарных артерий и выполнен анализ современного уровня осведомленности научного сообщества в этом вопросе. **Результаты и их обсуждение.** В ходе эксперимента показано, что пропускная способность модели увеличивается на 14 % по сравнению с моделью со стенозом, а перераспределение потоков в модели зависит не от диаметров, а от анатомии конкретной сосудистой сети. Данные проведенного математического моделирования в целом согласуются с результатами эксперимента до установки стента, когда коронарное дерево состоит из нескольких несущих ветвей, однако имеют количественные различия для дистальных ветвей модели коронарных артерий при наличии установленного стента. **Заключение.** Результаты работы могут быть использованы для накопления экспериментального массива данных о перестройке кровотока при ангиопластике и для верификации численной гемодинамики коронарных артерий при виртуальной установке в них стента для разрешения стеноза.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ангиопластика, стеноз, коронарная бифуркация, ангиоархитектоника, экспериментальная гемодинамика, силиконовая модель сосудов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 20-71-10034 (https://rscf.ru/project/20-71-10034/). Работа Д.А. Хелимского и О.В. Крестьянинова выполнялась в рамках договора о сотрудничестве между Институтом гидродинамики им. М.А. Лаврентьева СО РАН и Национальным медицинским исследовательским центром им. Академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России.

Автор для переписки: Куянова Ю.О., e-mail: kuyanovaj@gmail.com

Для цитирования: Гайфутдинов Р.А., Куянова Ю.О., Хелимский Д.А., Крестьянинов О.В., Тулупов А.А., Паршин Д.В. О влиянии установки внутрисосудистого стента в бифуркацию коронарной артерии со стенозом на перераспределение в ней кровотока: эксперимент и моделирование. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):23–31. doi: 10.18699/SSMJ20240103

Towards effects from stent implantation into coronary bifurcation stenosis: experiment and simulation

R.A. Gaifutdinov[1], Yu.O. Kuyanova[1], D.A. Khelimsky[2], O.V. Krestyaninov[2], A.A. Tulupov[1, 3], D.V. Parshin[1]

[1] *Lavrentyev Institute of Hydrodynamics of SB RAS*
630090, Novosibirsk, Academika Lavrentieva ave., 15
[2] *Meshalkin National Medical Research Center of Minzdrav of Russia*
630055, Novosibirsk, Reshkunovskaya st., 15
[3] *International Tomography Center of SB RAS*
630090, Novosibirsk, Institutskaya st., 3a

Abstract

Coronary artery disease is a widespread cause of death and disability in the population. Angioplasty of the coronary arteries is one of the most common methods of eliminating the cause of ischemia – stenosis of the coronary arteries. As a result of stent installation, a change in the angle of vascular bifurcation occurs usually, as well as a redistribution of volumetric blood flow in the coronary artery system. Considering the high variability of the branching angioarchitecture of these arteries, as well as the structure of their environment, the problem of predicting the specific redistribution of blood flow in these arteries remains unsolved; the main ways of its implementation are computational and experimental hemodynamics**. Material and methods.** This paper uses an experimental approach to explore the effect of stent placement in a model of coronary artery stenosis, and also provides an analysis of the current level of awareness of the scientific community on this issue. **Results and discussion**. The experiment showed that the throughput of the model increases by 14 % compared to the model with stenosis, and the redistribution of flows in the model depends not on diameters but on the anatomy of a particular vascular network. The data of the performed mathematical modeling are generally consistent with the results of the experiment before stent installation, when the coronary tree consists of several load-bearing branches, but have quantitative differences for the distal branches of the coronary artery model in the presence of an installed stent**. Conclusions.** The results of the work can be used to accumulate an experimental data array on the restructuring of blood flow during angioplasty, and can also be used to verify the numerical hemodynamics of the coronary arteries during the virtual installation of a stent in them to resolve stenosis.

Key words: coronary heart disease, angioplasty, stenosis, coronary bifurcation, angioarchitectonics, experimental hemodynamics, silicone model of blood vessels.

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

Financing. The study is supported by a grant from Russian Science Foundation 20-71-10034 (https://rscf.ru/project/20-71-10034/). The work of D.A. Khelimsky and O.V. Merozhinov was carried out within the Meshalkin National Medical Research Center of Minzdrav of Russia framework of a cooperation agreement between the Lavrentyev Institute of Hydrodynamics SB RAS and Meshalkin National Medical Research Center of Minzdrav of Russia.

Correspondence author: Kuyanova Yu.O., e-mail: kuyanovaj@gmail.com

Citation: Gaifutdinov R.A., Kuyanova Yu.O., Khelimsky D.A., Krestyaninov O.V., Tulupov A.A., Parshin D.V. Towards effects from stent implantation into coronary bifurcation stenosis: experiment and simulation. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(1):23–31. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240103

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), несмотря на значительные успехи современной медицины, остается ведущей причиной заболеваемости и смертности в развитых странах. Так, по данным ВОЗ смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 31 %, а на территории Российской Федерации этот показатель достигает 47 %, из которых на долю ИБС выпадает более половины всех случаев. При этом частота встречаемости ИБС с возрастом увеличивается, составляя 10–20 % у лиц 65–74 лет [1], и сопровождается повышением частоты сопутствующей кардиальной патологии. Основной причиной ИБС является образование атеросклеротической бляшки, суживающей просвет артерии и приводящей к ишемии миокарда (дефициту снабжения кровью самого сердца). Коронарные сосуды образуют геометрически сложную разветвленную сеть, отличающуюся большой вариативностью

для различных пациентов и специфической гемодинамикой, отличной от той, которая имеет место в других сосудах. Это создает ряд проблем как при моделировании данной сети, так и при медицинском вмешательстве. При установке внутрисосудистых устройств отдельно остро встает вопрос о химической кинетике в области установки их на предмет возможного развития рестеноза артерий [2].

Бифуркация коронарных артерий является областью сосудистой системы, где наиболее часто формируются атеросклеротические бляшки [3]. При этом угол бифуркации между основным сосудом и боковой ветвью является одним из важнейших факторов, определяющих кровоток и пристеночное напряжение сдвига, которые в свою очередь влияют на формирование и прогрессирование атеросклеротической бляшки [4, 5]. Кроме того, угол бифуркации не только определяет особенности атеросклеротического поражения в этой области, но также ассоциируется с более высокой частотой рестеноза или тромбоза стента [6]. Неблагоприятные результаты бифуркационного стентирования могут быть обусловлены такими факторами, как мальпозиция стента, деформация страт стента и увеличение площади низкого напряжения сдвига.

Предыдущие стендовые [7] и клинические исследования [8] изучали влияние угла бифуркации на гемодинамические показатели и клинические результаты. Однако в настоящее время существуют противоречивые данные относительно взаимосвязи угла бифуркации, гемодинамических изменений и клинических результатов.

Материал и методы

Гидродинамический эксперимент

В настоящей работе нами использован экспериментальный подход с использованием гидродинамического стенда, в состав которого входят насос, обеспечивающий пульсирующий поток с заданной частотой («BiomapMed», Россия), силиконовая анатомическая модель коронарных артерий («BiomapMed»), которая помещена в желатиновый матрикс, система самотока с регулировочными клапанами, гибкой гидроподводкой и измерительными емкостями, ультразвуковой комплекс Logic V2 (GE, США) с линейным датчиком (частота сканирования 7 МГц) (рис. 1).

Насос обеспечивал подачу жидкости в модель с анатомическим профилем типа кардиоиды, заданным производителем, использовалась частота 1 Гц. В качестве флюида-носителя в гидродина-

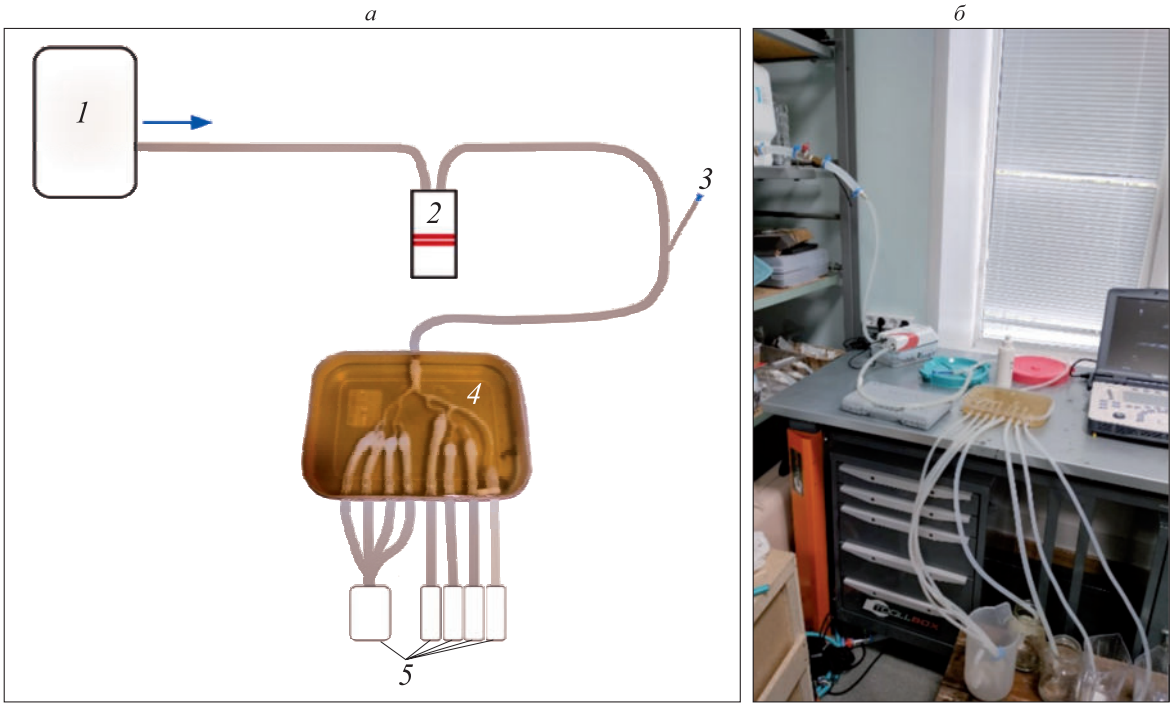


Рис. 1. *Гидродинамический стенд. а – принципиальная схема: 1 – бак для жидкости, синей стрелкой указано направление течения флюида, 2 – насос, 3 – катетер проводниковый, 4 – силиконовая анатомическая модель коронарных артерий, 5 – измерительные емкости для выходов; б – натурный вид*

Fig. 1. *Hydrodynamic stand. a – schematic diagram: 1 – fluid tank, blue arrow indicates the direction of fluid flow, 2 – pump, 3 – guide catheter, 4 – silicone anatomical model of the coronary arteries, 5 – measuring capacitances for outputs; б – full-scale view*

мической системе использовалась смесь воды и глицерина комнатной температуры (25 °C) в соотношении по объему 55 % воды и 45 % глицерина, что требовалось для достижения вязкости, равной вязкости крови 4 мПа × с [9]. Желатиновый матрикс обеспечивал поддержку модели и имитацию окружения сосудов, которое позволяет выполнять УЗИ для оценки изменения просвета сосудов и их гидродинамики. Использование желатина в качестве окружения для модели сосудов является адекватной и распространенной практикой [10].

Объемный расход для насоса был постоянным и составлял около 1475 мл/мин. Поскольку целевой оцениваемой характеристикой являлся объемный расход, пропускаемый через ветви модели артерий, для достижения этой цели в целом подходит стационарное моделирование кровотока (численное или лабораторное) [11].

Внутрисосудистое вмешательство

Для устранения заданного дефекта типа стеноза коронарной артерии использовались: платиново-хромовый коронарный стент, фиксированный на баллонном катетере, диаметром 3 мм и длинной 18 мм; коронарный проводник с гидрофильным покрытием диаметром 0,014 дюйма, длиной 190 см; проводниковый катетер для доставки стента с внутренним диаметром 2 мм; устройство для раздувания баллонных катетеров в виде шприца-индефлятора с манометром и гибкой соединительной линией с вращающимся адаптером Луер на конце. Имплантация стента выполнялась путем продвижения последнего по коронарному проводнику к месту стеноза (сужения) и последующим раздуванием давлением 20 атм (рис. 2).

Методика измерений

Измерение просвета выполнялось с помощью УЗИ-датчика в В-режиме до и после установки стента. Диаметр просвета после установки стента в точности соответствовал размеру стента и был равен 3 мм (рис. 3). Измерение среднего расхода через выходы из силиконовой модели сосудов коронарных артерий проводилось путем двух последовательных измерений протекшего за 1 мин флюида и их усреднения. Отклонение в результатах последовательных измерений не превышало 5 %. Измерение углов между участками сосудов модели проводилось относительно изменения углов между центральными линиями этих сосудов. Угол после установки стента оценивался после повторной заливки желатинового матрикса, окружающего сосуды.

Математическое моделирование

На основе геометрии силиконовой анатомической модели выполнены численные расчеты с использованием гидравлической модели ламинарного потока вязкой несжимаемой жидкости [12]. Подобные модели являются золотым стандартом и входят в различное радиологическое программное обеспечение для вычисления текущего и прогнозируемого фракционного резерва кровотока [13]. Расход в данной модели задается формулой Пуазейля:

$$Q = \frac{\pi R^4}{8\mu l} \Delta p \quad , \qquad (1)$$

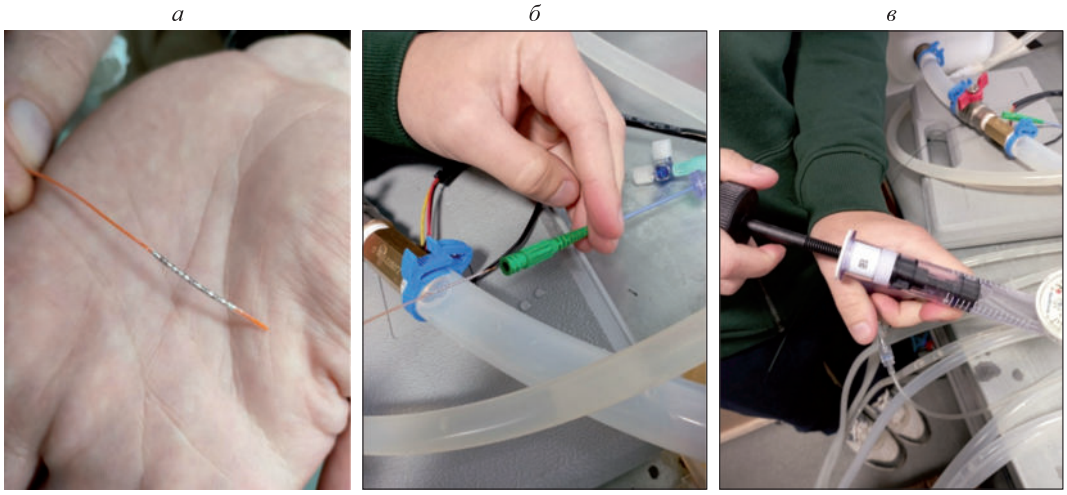


Рис. 2. *Эндоваскулярный инструмент и расходный материал, использованный для выполнения исследования: коронарный платиново-хромовый стент (а), катетер проводниковый (в гидродинамической системе) (б), индефлятор (в)*

Fig. 2. *Endovascular instrument and consumables used to perform the study: coronary platinum-chromium stent (a), guide catheter (in a hydrodynamic system) (б), inflator (в)*

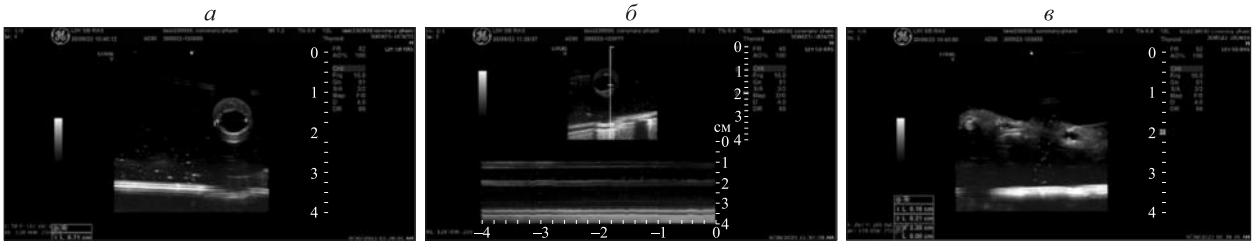


Рис. 3. *Геометрические характеристики области течения: сечение материнской артерии ортогонально оси сосуда (а), левой (здоровой) дочерней ветки ортогонально оси сосуда (б) и правой (пораженной стенозом) дочерней ветки вдоль оси сосуда (в)*

Fig. 3. *Geometric characteristics of the flow area: section of the mother artery orthogonal to the axis of the vessel (a), section of the left (healthy) daughter branch orthogonal to the axis of the vessel (б) and section of the right (affected by stenosis) daughter branch along the axis of the vessel (в)*

где R – радиус трубки; l – длина трубки; μ – динамическая вязкость крови, Δp – перепад давления. В точке ветвления такой модели ставятся условия равенств расходов и неразрывности давления:

$$Q_0 = Q_1 + Q_2, [P] = 0, \qquad (2)$$

где Q_0 – несущий сосуд; Q_1, Q_2 – дочерние сосуды.

Программа, вычисляющая распределения расходов в здоровую и стенозированную ветку на основе представленной модели, реализована на языке Python. На вход в конфигурацию подавался объемный расход согласно экспериментальным данным. Длины и радиусы трубок расчетной области соответствуют геометрии сосудов в силиконовой модели.

Результаты

Гидродинамические изменения

В результате установки стента в модель коронарных артерий со стенозом визуально отмечено изменение угла бифуркации с установленным на ней стентом. При этом изменение угла на бифуркации составило не более 1º, в то время как изменения углов отдельных дистальных участков модели сосудистой сети достигли почти 6º.

В ходе исследования обнаружено, что перераспределение течения после установки стента в стенозированный участок модели сосудистой сети происходит существенно нелинейно. Так, если изначально расходы через выходы 5 (см. рис. 1) составляли в среднем 1150, 12,5, 17,5, 5 и 200 мл/мин, то после установки стента – соответственно 1005, 85, 115, 75, 300 мл/мин. Это говорит не только об изменении перераспределения кровотока на той бифуркации, которая прилегала к зоне ангиопластики, но и о диспропорциональном (относительно радиуса) перераспределении потока на более дистальных бифуркациях, следующих за установленным стентом. Таким образом, объемный расход не просто перераспределился, но в результате изменения углов и диаметра одной из дочерних ветвей сопротивление на бифуркации изменилось, в результате чего общая пропускная способность модели при том же самом напоре составила примерно на 14 % больше.

Результаты математического моделирования

Для валидации результатов математического моделирования с экспериментом проведено сравнение радиусов сосудов анатомической модели с

Рис. 4. *Углы отхождения дочерних ветвей коронарной артерии до (а) и после установки стента (б)*

Fig. 4. *Discharge angles of origin of the daughter branches of the coronary artery before (a) and after stent installation (б)*

Показатель закона Мюррея (n), фактическое (r0^n) и предсказанное значение радиуса материнской ветви при заданном показателе закона Мюррея

Murray's law exponent (n), actual (r0^n) and predicted value of the radius of the parent branch for a given Murray's law exponent

n	*r0^n*	*r1^n + r2^n*
4,9 [15]	0,6	0,07
2,7 [16]	0,75	0,31
1,7	0,83	0,6
1,2	0,88	0,87
1,1	0,89	0,93

радиусами, которые соответствуют закону Мюррея распределения потоков на бифуркации с различными показателями [14] (таблица). Как видно из таблицы, наилучшим приближением обладает степень 1,2. Нами обнаружено, что показатель 1,7 оптимально соответствует параметрам бифуркации аорты у пациентов с аневризматическими и атеросклеротическими поражениями аорты и подвздошных артерий [17].

Анализ результатов моделирования показывает, что гидравлическая модель хорошо аппроксимирует распределение потоков в случае, когда ветвистость дерева сосудов не выражена ярко (до установки стента, см. выше данные расходов). После установки стента происходит существенное перераспределение потоков, что значительно увеличивает ветвистость дерева сосудов и, как следствие, вызывает рост ошибки в вычислении распределения потоков, поскольку в формуле (1) не учитываются углы отхождения сосудов, хотя существуют работы, в которых представлена связь закона Мюррея и угла бифуркации [18].

Обсуждение

Отметим, что результаты, подобные полученным, являются предметом научного интереса множества исследователей. Так, в работе [19] удалось количественно определить изменения геометрии сосудов вследствие внутричерепной установки стента и оценить его потенциальное влияние на гемодинамику. Для этого были проанализированы данные визуализации пациентов с аневризмами передней соединительной артерии с широкой шейкой, проходивших лечение с помощью стентирования. Угол бифуркации сегментов A1, A2 рассчитывали для определения точного изменения угла после установки стента. У 20 обследованных стент вызывал отчетливое изменение геометрии материнского сосуда, а изменение сосудистого угла, связанное со стентом, колебалось от 7,60 до 74,88° (в среднем 29,95°). В 50 % случаях угол изменился более чем на 30°. В работе [20] авторы также говорят о том, что изменения геометрии сосудов играют важную роль в реканализации аневризмы. Показано, что более крупные аневризмы и последующее изменение угла менее чем на 30° были независимыми предикторами реканализации аневризм, расположенных на мелких артериях. В исследовании [21] использовалось 3D- и гидродинамическое моделирование для проектирования и оценки нового стента с локально увеличенным сегментом путем изменения пропорций и длины увеличенной площади поверхности на основе уравнения Бернулли. В качестве оптимизированной конструкции выбран стент с увеличением площади поверхности на 10 % и длиной в три сгиба диаметра стента. При использовании данной конструкции по результатам моделирования среднее давление на боковых ветвях возросло на 43,6 %, что способствует адекватному кровоснабжению нижестоящих органов. Кроме того, среднее напряжение сдвига стенки на боковых стенках увеличилось на 9,2 %, на стенке артерии – снизилось на 14,1 %.

Помимо моментального влияния стента, большой интерес представляют отложенные гемодинамические изменения. Так, в работе [22] авторы исследовали влияние угла изгиба при поражениях коронарных артерий на проходимость стента в отдаленном периоде. Анализ показал, что изменение естественного извилистого хода коронарных сосудов при имплантации стента с уменьшением угла изгиба коронарных артерий является потенциально основным фактором, способствующим несостоятельности стентированного сегмента. Анализ результатов лечения пациентов с единичными поражениями в нативных коронарных артериях показал, что использование биорезорбируемого сосудистого каркаса вызывает меньшее изменение угла коронарной артерии [23]. Схожий результат продемонстрирован в работе [24], где установлено, что изменение естественного извилистого хода коронарных сосудов в результате имплантации стента может повлиять на клинический долгосрочный прогноз, поскольку уменьшение угла изгиба коронарных артерий потенциально является основным фактором, влияющим на рестеноз после имплантации стента. Учитывая высокую вариабельность ангиоархитектоники коронарных сосудов, представляет интерес то, насколько существенные изменения в ней происходят при установке стента. Так, группа исследователей проверяла взаимосвязь между трехмерными параметрами целевых сегментов коронарной артерии и рестенозом после имплан-

тации стента [25]. Достоверные отрицательные корреляции были обнаружены в случаях углов изгиба проксимального или дистального края. Углы изгиба краев до стента менее 7° часто увеличивались после имплантации стента, тогда как при более высоких исходных значениях они обычно уменьшались. Кроме того, показано, что изменения углов краев стента после его имплантации коррелируют с исходными углами локального изгиба. Использование стентов с более тонкими стратами, минимально изменяющими естественные изгибы коронарных артерий, может снизить частоту рестеноза в отдаленном периоде.

Принимая во внимание результаты настоящей работы, правильным видится проведение большего числа подобных экспериментов как с анатомическими моделями, так и более стандартизированными для выявления общих эффектов. Однако, поскольку изготовление подобных моделей требует определенного времени и существенных финансовых ресурсов, довольно сложно ожидать значительные серии экспериментов, а извлечение стента с большой долей вероятности приведет к повреждению искусственной стенки сосуда, что сделает модель непригодной для дальнейших исследований. Решением этого вопроса видится в проведении численных экспериментов, которые, однако, нуждаются в верификации с экспериментами, аналогичными выполненным в настоящей работе. Кроме того, важно оценить влияние сочетания различных углов и различной жесткости сосудов, что в реальной ситуации соответствовало бы различным гистоморфологическим характеристикам атеросклеротических бляшек, однако известно множество проблем достижения унифицированных свойств полимерных материалов, таких как различные характеристики компонентов смеси (даже в зависимости от производителя), факторы транспортировки и хранения и даже факторы старения подобных материалов [26]. Большой интерес представляет учет углов бифуркации и перераспределения потоков в случае сочетанных патологий, таких как артериальная гипертензия [27]. Учитывая, что угол сосудистой бифуркации существенным образом определяет гемодинамику в дочерних ветвях, его влияние существенно и при определении структуры тромба, которое вместо проведения внутрисосудистого УЗИ [28] или оптической когерентной томографии [29] можно было бы выполнять с помощью математического моделирования [30].

Заключение

В работе выполнено экспериментальное моделирование установки стента в силиконовую анатомическую модель сосудов коронарных артерий с разрешением в ней стеноза. В результате проведенной манипуляции показано существенное нелинейное перераспределение потока в дистальных сегментах модели относительно места расположения стеноза, а также изменение угла основной бифуркации (наиболее крупных артерий) под воздействием стента и в совокупности сопротивления модели, в результате чего общий объем пропускаемого потока увеличился примерно на 14 %. Результаты проведенного математического моделирования качественно согласуются с результатами эксперимента, однако при возникновении ощутимых потоков через сеть коронарных сосудов со сложной анатомической ангиоархитектоникой предсказательная способность таких простых моделей, как гидравлическая стационарная, снижается для дистальных ветвей коронарного дерева сосудов, что заставляет разрабатывать для предсказания фракционного резерва кровотока новые модели. Полученные результаты могут быть интересны для дальнейшей экспериментальной работы по оценке изменения гемодинамики сети коронарных сосудов после установки стента при множественном поражении коронарного дерева, а также при различных анатомических особенностях коронарных артерий.

Список литературы / References

1. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., de Ferranti S., Després J.P., Fullerton H.J., Howard V.J., … American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131(4):e29–322. doi: 10.1161/CIR.0000000000000152

2. Liu X., Wang M., Zhang N., Fan Z., Fan Y., Deng X. Effects of endothelium, stent design and deployment on the nitric oxide transport in stented artery: a potential role in stent restenosis and thrombosis. *Med. Biol. Eng. Comput*. 2015;53(5):427–439. doi: 10.1007/s11517-015-1250-6

3. Botas J. Bifurcation lesions: the last great frontier for coronary interventions. *Rev. Esp. Cardiol.* 2008;61(9):911–913. doi: doi: 10.1016/S1885-5857(08)60249-2

4. Eshtehardi P., McDaniel M.C., Suo J., Dhawan S.S., Timmins L.H., Binongo J.N., Golub L.J., Corban M.T., Finn A.V., Oshinski J.N., Quyyumi A.A., Giddens D.P., Samady H. Association of coronary wall shear stress with atherosclerotic plaque burden, composition, and distribution in patients with coronary artery disease. *J. Am. Heart. Assoc*. 2012;1(4):e002543. doi: 10.1161/JAHA.112.002543

5. Shishikura D., Sidharta S.L., Honda S., Takata K., Kim S.W., Andrews J., Montarello N., Delacroix S., Baillie T., Worthley M.I., Psaltis P.J., Nicholls St.J. The relationship between segmental wall shear stress and lipid core plaque derived from near-infrared spectroscopy. *Atherosclerosis*. 2018;275:68–73. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.022

6. Geerlings-Batt J., Sun Z. Evaluation of the relationship between left coronary artery bifurcation angle and coronary artery disease: a systematic review. *J. Clin. Med.* 2022; 11(17):5143. doi: 10.3390/jcm11175143

7. Feng J., Wang N., Wang Y., Tang X., Yuan J. Haemodynamic mechanism of formation and distribution of coronary atherosclerosis: A lesion-specific model. *Proc. Inst. Mech. Eng. H.* 2020;234(11):1187–1196. doi: 10.1177/0954411920947972

8. Murasato Y., Meno K., Mori T., Tanenaka K. Impact of coronary bifurcation angle on the pathogenesis of atherosclerosis and clinical outcome of coronary bifurcation intervention-A scoping review. *PLoS One*. 2022;17(8):e0273157. doi: 10.1371/journal.pone.0273157

9. Baskurt O.K., Hardeman M.R., Rampling M.W., Meiselman H.J. Handbook of hemorheology and hemodynamics biomedical and health research. IOSPress, 2007. 468 p.

10. Chen R., Wang B., Liu Y., He J., Lin R., Li D. Gelatin-based perfusable, endothelial carotid artery model for the study of atherosclerosis. *Biomed. Eng. Online*. 2019;18(1):87. doi: 10.1186/s12938-019-0706-6

11. Geers A.J., Larrabide I., Morales H.G., Frangi A.F. Approximating hemodynamics of cerebral aneurysms with steady flow simulations. *J. Biomech*. 2014;47(1):178–185. doi: 10.1016/j.jbiomech.2013.09.033

12. Каро К., Педли Т., Шротер Р., Сид У. Механика кровообращения. М.: Мир, 1981. 624 с.

Caro K., Pedley T., Schroter R., Seed U. Circulatory mechanics. Moscow: Mir, 1981. 624 p. [In Russian].

13. Hu X., Liu X., Wang H., Xu L., Wu P., Zhang W., Niu Zh., Zhang L., Gao Q. A novel physics-based model for fast computation of blood flow in coronary arteries. *Biomed. Eng. OnLine.* 2023;22(1):56. doi: 10.1186/s12938-023-01121-y

14. Taylor D.J., Feher J., Halliday I., Hose D.R., Gosling R., Aubiniere-Robb L., van ‘t Veer M., Keulards D., Tonino P.A.L., Rochette M., Gunn J., Morris P.D. Refining our understanding of the flow through coronary artery branches; revisiting Murray’s law in human epicardial coronary arteries. *Front. Physiol.* 2022;13:871912. doi: 10.3389/fphys.2022.871912

15. Schoenenberger A.W., Urbanek N., Toggweiler S., Seelos R., Jamshidi P., Resink Th.J., Erne P. Deviation from Murray’s law is associated with a higher degree of calcification in coronary bifurcations. *Atherosclerosis.* 2012;221(1):124–130. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.040

16. Painter P.R., Edén P., Bengtsson H.U. Pulsatile blood flow, shear force, energy dissipation and Murray’s Law. *Theor. Biol. Med. Model*. 2006;3:31. doi: 10.1186/1742-4682-3-31

17. Tikhvinskii D.V., Merzhoeva L.R., Chupakhin A.P., Karpenko A.A., Parshin D.V. Computational analysis of the impact of aortic bifurcation geometry to AAA haemodynamics. *Russ. J. Num. Anal. Math. Modell*. 2022;37(5):311–329. doi: 10.1515/rnam-2022-0026

18. Sciubba E. A critical reassessment of the Hess–Murray law. *Entropy*. 2016;18(8):283. doi: 10.3390/e18080283

19. Huang Q.H., Wu Y.F., Xu Y., Hong B., Zhang L., Liu J.M. Vascular geometry change because of endovascular stent placement for anterior communicating artery aneurysms. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2011;32(9):1721–1725. doi: 10.3174/ajnr.A2597

20. Yao L., Wu Q., Yuan B., Wen L., Yi R., Zhou X., He W., Zhang R., Chen Sh., Zhang X. Correlation between vascular geometry changes and long-term outcomes after enterprise stent deployment for intracranial aneurysms located on small arteries. *World Neurosurg*. 2021;153:e96-e104. doi: 10.1016/j.wneu.2021.06.038

21. Niu Yu., Sun A., Wang Z., Yao Ch., Song J. A hypothetical vascular stent with locally enlarged segment and the hemodynamic evaluation. *Cardiol. Res. Pract*. 2020;2020:7041284. doi: 10.1155/2020/7041284

22. Zhang B.C., Tu S.X., Karanasos A., van Geuns R.J., de Jaegere P., Zijlstra F., Regar E. Association of stent-induced changes in coronary geometry with late stent failure: Insights from three-dimensional quantitative coronary angiographic analysis. *Catheter Cardiovasc. Interv*. 2018;92(6):1040–1048. doi: 10.1002/ccd.27520

23. Silva M.V., Costa J.R., Abizaid A., Staico R., Taiguara D., Borghi T.C., Costa R., Chamié D., Sousa A.G.M.R., Sousa J.E. Changes in coronary angulation after bioresorbable vascular scaffold and cobalt-chromium and stainless steel stent implantation. *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva (English Edition).* 2013;21(4):332–337. doi: 10.1016/S2214-1235(15)30155-1

24. Zhang B., Shengxian T.U. Does the stent induced change in coronary geometry affect prognosis? Insights from 3-dimensional quantitative coronary angiographic analysis on the impact of vessel bending on coronary in-stent resten. *European Heart Journal*. 1973;38(1):ehx502.1973. doi: 10.1093/eurheartj/ehx502.1973

25. Üveges Á., Jenei C., Kiss T., Szegedi Z., Tar B., Szabó G.T., Czuriga D., Kőszegi Z. Three-dimensional evaluation of the spatial morphology of stented coronary artery segments in relation to restenosis. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2019;35(10):1755–1763. doi: 10.1007/s10554-019-01628-3

26. Bocharnikov M.V. Relationship between phytocenotic diversity of the Northeastern Transbaikal orobiome and bioclimatic parameters. *Dokl.*

Biol. Sci. 2022;507(1):281–300. doi: 10.1134/S0012496622060011

27. Bahrami S., Norouzi M. A numerical study on hemodynamics in the left coronary bifurcation with normal and hypertension conditions. *Biomech. Model. Mechanobiol*. 2018; 17(6):1785–1796. doi: 10.1007/s10237-018-1056-1

28. Bangalore S., Bhatt D.L. Coronary intravascular ultrasound. *Circulation*. 2013; 127(25):e868–e874. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003534

29. Araki M., Park S.J., Dauerman H.L., Uemura S., Kim J.S., di Mario C., Johnson T.W., Guagliumi G., Kastrati A., Joner M., … Jang I.K. Optical coherence tomography in coronary atherosclerosis assessment and intervention. *Nat. Rev. Cardiol*. 2022;19(10):684–703. doi: 10.1038/s41569-022-00687-9

30. Candreva A., Gallo D., Munhoz D., Rizzini M.L., Mizukami T., Seki R., Sakai K., Sonck J., Mazzi V., Ko B., … Collet C. Influence of intracoronary hemodynamic forces on atherosclerotic plaque phenotypes. *Int. J. Cardiol*. 2023;131668. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.131668

Сведения об авторах:

Гайфутдинов Ринат Айдарович, ORCID: 0009-0006-7047-3382, e-mail: r.gaifutdinov@g.nsu.ru
Куянова Юлия Олеговна, ORCID: 0000-0003-0359-648X, e-mail: kuyanovaj@gmail.com
Хелимский Дмитрий Александрович, к.м.н., ORCID: 000-0001-5419-913X
Крестьянинов Олег Викторович, д.м.н., ORCID: 0000-0001-5214-8996
Тулупов Андрей Александрович, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru
Паршин Даниил Васильевич, к.ф.-м.н., ORCID: 0000-0002-2496-3042

Information about the authors:

Rinat A. Gaifutdinov, ORCID: 0009-0006-7047-3382, e-mail: r.gaifutdinov@g.nsu.ru
Yulia O. Kuyanova, ORCID: 0000-0003-0359-648X, e-mail: kuyanovaj@gmail.com
Dmitry A. Khelimsky, candidate of medical sciences, ORCID: 000-0001-5419-913X
Oleg V. Krestyaninov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5214-8996
Andrey A. Tulupov, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the RAS, ORCID: 0000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru
Daniil V. Parshin, candidate of physical and mathematical sciences, ORCID: 0000-0002-2496-3042

Поступила в редакцию 03.10.2023
После доработки 15.01.2024
Принята к публикации 16.01.2024

Received 03.10.2023
Revision received 15.01.2024
Accepted 16.01.2024

УДК 616.831-006:614.876:004 DOI: 10.18699/SSMJ20240104
Оригинальное исследование / Research article

Искусственный интеллект в технологиях сегментации и классификации нейроонкологических очагов

А.Ю. Летягин[1, 2], Б.Н. Тучинов[1], Е.В. Амелина[1], Е.Н. Павловский[1], С.К. Голушко[1], М.Е. Амелин[1, 3], Д.А. Рзаев[3]

[1] Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1
[2] НИИ клинической и экспериментальной лимфологии –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2
[3] Федеральный нейрохирургический центр Минздрава России
630048, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 132/1

Резюме

Исследование посвящено анализу результативности современных подходов к формированию диагностической технологии анализа МРТ-изображений в нейроонкологии, построенной на основе искусственного интеллекта (ИИ) и компьютерного зрения. Такие подходы необходимы для быстрого и диагностически эффективного анализа в целях реализации принципа индивидуализированной медицины. **Материал и методы.** Выполнен анализ результативности выбора технологий ИИ для формирования процессов сегментации и классификации нейроонкологических МРТ-изображений. ИИ был обучен на собственной аннотированной базе данных (SBT Dataset), содержащей около 1000 клинических случаев на основе архивных данных предоперационных МРТ-исследований в ФГБУ «Федеральный нейрохирургический центр» (Новосибирск), у пациентов с астроцитомой, глиобластомой, менингиомой, невриномой и с метастазами соматических опухолей, с гистологическим и гистохимическим послеоперационным подтверждением. **Результаты и их обсуждение.** Результативность и эффективность разработанных технологий проверена в ходе международных соревнований BraTS, в которых предлагалось сегментировать и классифицировать случаи из набора данных по нейроонкологическим пациентам, подготовленного организаторами соревнования. **Заключение.** Предложенные в статье методологические подходы в разработке диагностических систем на основе ИИ и принципов компьютерного зрения показали высокую эффективность на уровне десятки мировых лидеров и могут использоваться для разработки программно-аппаратных комплексов для диагностической нейрорадиологии с функциями «помощника врача».

Ключевые слова: МРТ, нейроонкология, искусственный интеллект, сегментация опухоли, классификация опухолей головного мозга.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Летягин А.Ю., e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru
Для цитирования: Летягин А.Ю., Тучинов Б.Н., Амелина Е.В., Павловский Е.Н., Голушко С.К., Амелин М.Е., Рзаев Д.А Искусственный интеллект в технологиях сегментации и классификации нейроонкологических очагов. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):32–38. doi: 10.18699/SSMJ20240104

Artificial intelligence in technologies for segmentation and classification of neuro-oncological lesions

A.Yu. Letyagin[1, 2], B.N. Tuchinov[1], E.V. Amelina[1], E.N. Pavlovsky[1], S.K. Golushko[1], M.E. Amelin[1, 3], D.A. Rzaev[3]

[1] Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 1
[2] Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology –
Branch of the Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630060, Novosibirsk, Timakova st., 2
[3] Federal Neurosurgical Center of the Ministry of Health of Russia
630048, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko st., 132/1

Abstract

The study is devoted to considering the effectiveness of modern approaches to the development of diagnostic technology for analyzing MRI images in neuro-oncology, based on artificial intelligence (AI) and computer vision. Such approaches are necessary for rapid and diagnostically effective analysis to implement the principle of individualized medicine. **Material and methods.** An analysis of the effectiveness of the choice of AI technologies for the formation of processes of segmentation and classification of neuro-oncological MRI images has been presented. AI was trained on its own annotated database (SBT Dataset), containing about 1000 clinical cases based on archival data from preoperative MRI studies at the Federal Neurosurgical Center (Novosibirsk, Russian Federation), in patients with astrocytoma, glioblastoma, meningioma, neuroma, and with metastases of somatic tumors, with histological and histochemical postoperative confirmation. **Results and discussion.** The effectiveness and efficiency of the developed technologies was tested during the international BraTS competition, in which it was proposed to segment and classify cases from a dataset of neuro-oncological patients prepared by the competition organizers. **Conclusions.** The methodological approaches proposed in the article in the development of diagnostic systems based on AI and the principles of computer vision have shown high efficiency at the level of dozens of world leaders and can be used to develop software and hardware systems for diagnostic neuroradiology with the functions of a "doctor's assistant."

Key words: MRI, neuro-oncology, artificial intelligence, tumor segmentation, classification of brain tumors.

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

Correspondence author: Letyagin A.Yu., e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru

Citation: Letyagin A.Yu., Tuchinov B.N., Amelina E.V., Pavlovsky E.N., Golushko S.K., Amelin M.E., Rzaev D.A. Artificial intelligence in technologies for segmentation and classification of neuro-oncological lesions. *Sibirskij nauchnyj meditsinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(1):32–38 [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240104

Введение

Предоперационная диагностика в нейроонкологии с контрастным усилением Gd-содержащими препаратами имеет системные проблемы из-за схожих визуализационных признаков (биомаркеров) на МРТ-изображениях, выполненных на клинических МРТ-сканерах с индукцией магнитного поля 1,5–3,0 Тл. Классификация опухолей ЦНС в 5-м издании ВОЗ основана на гистологических характеристиках опухолей, хотя после 2016 г. все больше ориентируются на молекулярно-генетические параметры опухолей. Максимально корректная предоперационная характеристика, близкая к патогистологической и молекулярно-генетической, определяет тактику и объем оперативного пособия. Биопсийный материал становится доступным только в послеоперационном периоде, поэтому предоперационная МРТ с Gd-контрастированием является международным признанным «золотым» стандартом. В «ручном» режиме сегментация нейроонкологических очагов является важной, но трудоемкой и сложной частью диагностики из-за неявных различий в форме, размере, расположении и параметрах контрастирования.

Имеются дву- и трехмерные архитектуры сверточных нейронных сетей. Первые быстрее для задач сегментации изображений, последние позволяют улучшить качество сегментации, но требуют больших вычислительных затрат (с повышением времени обучения и снижением скорости работы). Разработана автоматическая система сегментации на основе искусственного интеллекта (ИИ) с помощью программы 3D Slicer (https://www.slicer.org/), обеспечивающая достаточно быструю и точную сегментацию опухоли в реальном масштабе времени, что важно для диагностики и планирования оперативного пособия. На основе модели пациента и модели информационного обмена между членами коллектива разработчиков базы данных (SBT Dataset, более 900 клинических случаев) отстроена процедура сегментации с контролем двумя сертифицированными нейрорадиологами. SBT Dataset сопоставима по объему и уровню верификации с наиболее популярными мировыми базами [1].

Многоклассовая классификация опухолей головного мозга в виде автоматических алгоритмов на основе ИИ – популярная тема исследований. Как правило, они основаны на сетевых открытых данных, которые, однако, не являются репрезентативными для российских пациентов. Более того, в большинстве исследований показатель точности используется как единственный критерий оценки эффективности модели. Такая статистика игнорирует распределение классов в данных и может привести к неточным результатам. Мы попытались решить эти задачи, используя базу данных пациентов, живущих в России, для обучения, проверки и тестирования с разделением данных по идентификаторам случаев и с использованием различных метрик мульти-

классовой классификации. Также мы сравниваем и анализируем результаты производительности простой нейронной сети, обученной с нуля для конкретной задачи, с предварительно обученной глубокой нейронной сетью [2].

Цель работы – разработать и проанализировать эффективность технологий персонализированной диагностики МРТ-изображений нейроонкологических заболеваний с использованием ИИ на основе методов глубокого машинного обучения. Для задачи сегментации изображений и классификации (дифференциальной диагностики) опухолей головного мозга использовались методы ИИ, основанные на внимании.

Материал и методы

Процесс ИИ-сегментации начинается с присвоения меток (объектов) каждому вокселу на МРТ-изображении. На основании первичной разметки формировались производные классы, как принято в международных соревнованиях по тестированию программ ИИ для медицинской визуализации: ET (часть опухоли, поглощающая Gd-содержащий контраст) = EnTu; TC (tumor core – ядро опухоли) = ET + Necr + NenTu; WT (whole tumor – опухоль целиком) = TC + Ed. Использовалась кроссплатформенная бесплатная система сегментации, регистрации, планирования и навигации медицинских 3D-изображений – программный продукт с открытым исходным кодом 3D Slicer [3]. Применяли два варианта сегментации: ручной режим двумя высококвалифицированными независимыми экспертами-рентгенологами и автоматическая конвейерная ИИ-сегментация с оценкой масок сегментации также двумя экспертами-радиологами (в ряде случаев – с ручной коррекцией).

Технология ИИ-сегментации на основе 2D нейронной сети включала повоксельное вычитание T1 из T1C (с Gd-контрастированием); поиск максимального усиления сигнала (накопления контрастного препарата); включенные каналы: уникальный вход с фильтрацией и конструирование изображений с бинарным объединением данных из пакетов T1, T1C (Gd) и T2-FLAIR; создание псевдоцветного RGB-подобного 3-канального изображения с едиными координатами вокселов из трех базовых МРТ-технологий в одно псевдо-RGB-изображение; эксперименты на обучающей выборке проводились с 5-кратной перекрестной проверкой.

Основные методы и инструменты: язык программирования Python/CUDA; OpenCV – библиотека алгоритмов компьютерного зрения, обработки изображений и численных алгоритмов общего назначения с открытым кодом; PyTorch – фреймворк машинного обучения для языка Python с открытым исходным кодом, созданный на базе Torch и использующийся для решения задач компьютерного зрения; Keras – открытая библиотека на языке Python, обеспечивающая взаимодействие с искусственными нейронными сетями и нейросетевой библиотекой TensorFlow; TensorFlow – библиотека для решения задач построения и тренировки нейронной сети, автоматического нахождения и классификации образов по аналогии с человеческим восприятием.

Использовались двумерные сети U-Net и LinkNet и трехмерные PSPNet и FPN, а также nnU-Net и TransBTS с разными базовыми сетями (backbones) – Resnet18, Resnet34, ResNet50, ResNet101, SeResNet50, SeResNet101, SeResNext50, SeResNext101.

Одна из наиболее успешных 2D-архитектур для сегментации LinkNet [4] сравнивалась по скорости и количеству параметров с DMFnet [5], легкая и быстрая архитектура на основе LinkNet и DMFNet с nnU-Net сравнивалась с 3D-архитектурой, использующей трансформеры TransBTS (победитель BraTS2020) [6]. Дополнительно проверялась целесообразность использования оптимизационных алгоритмов Adam, SGD (стохастический оптимизатор градиентного спуска), оптимизаторов RMSprop, Adagrad, Adadelta, Adamax, Nesterov Adam. Также применялась технология «увеличенного времени тестирования» (the test time augmentation, TTA) – метод компьютерного зрения для повышения точности модели за счет увеличения количества данных на этапе вывода (для каждого тестового изображения создавались версии, развернутые на определенные углы, и с увеличением краев для устранения артефактов негомогенности поля). Принципиальная схема проведения экспериментов представлена на рисунке.

Результаты

В ходе обучения моделей сегментации было предположено, что срезы, включающие только отечную часть поражения, не информативны и могут быть исключены из тестового набора (принцип edema cut). Предположение реализовано с помощью технологии TTA. Это дало улучшение прогнозов на модели LinkNet: в исходном варианте Sx101 Initial точность по срезу (точность по случаю) была на уровне 0,7809 (0,85), а в модифицированном варианте Sx101+edema cut+TTA – 0,8939 (0,925). Поэтому принцип исключения отека использован нами и в других архитектурах ИИ. Выполнено сравнение эффектив-

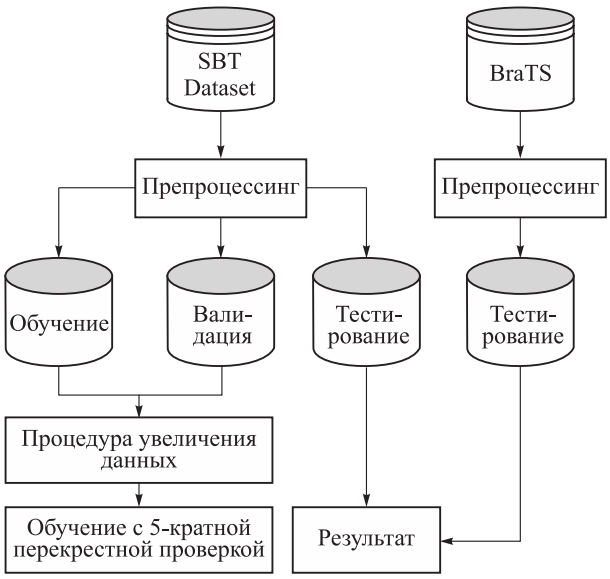


Схема проведения экспериментов: сначала выполняется предварительная обработка наборов данных для преобразования 3D-изображений МРТ в 2D-срезы опухолей, после этого проводится обучение и проверка с сегментацией и без нее, и затем – тестирование как на SBT Dataset, так и на открытых базах данных BraTS

Experimental design: first, preprocessing of data sets is performed to convert 3D MRI images into 2D tumor sections, then training and testing with and without segmentation are carried out, and then testing is carried out both on the SBT Dataset and on the open databases of BraTS

ности различных подходов 3D- и 2D-сетей ИИ, с предварительной обработкой чистых данных с самоконтролем, различных методов оптимизации постобработки и различных архитектур нейронных сетей. Прогнозирование элементов опухоли для каждого тестового объема МРТ-изображений производилось с использованием схемы «голосования» среди всех МРТ-срезов, включающих только объект интереса – опухоль.

SBT Dataset использовалась как инструмент обучения ИИ с последующим анализом тестовых наборов международных конкурсов BraTS 2020 и BraTS 2021. Основные результаты моделей для сегментации оценены по метрикам точности Sensivity (чувствительность) и Specifity (специфичность), Dice для областей ET, TC и WT (соответственно Sens, Spec, DiceET, DiceTC и DiceWT). Наилучшие результаты получены на обучающей выборке из SBT Dataset (363 пациента), для анализа выборки BraTS 2020 из 494 пациентов (табл. 1).

В другом случае соревновательный набор данных BraTS 2021 состоял из 2000 случаев глиом, включая части обучения (1251) и проверки (219), а данные тестирования приведены на примере SBT Dataset v.2 2021 г. (во всех случаях это были МРТ-изображения по технологиям T1; T1C; T2; T2-FLAIR). Реализация выполнялась с нахождением границ (сегментации) описанных выше структур (табл. 2).

По результатам, представленным в табл. 1 и 2, можно заключить следующее: LinkNet показал худшие результаты, чем другие архитектуры, на данных BraTS 2021, но «вышел» на 2-е место на данных SBT; nnU-net показал отличные результаты на обоих наборах данных, что еще раз подтверждает стабильность метода; DMFnet – быстрый и стабильный метод, хорошо работал с обоими наборами данных; TransBTS – многообещающий подход-трансформер, хорошо показал себя на данных BraTS 2021 (сегментация глиом), но дал худший результат по сравнению с другими при увеличении количества типов и классов опухолей. Это может указывать на проблему при обучении методов с помощью Transformers: чем больше классов, тем больше данных нужно для обучения этой архитектуры.

Разработанные и обученные нами модели ИИ с различной архитектурой (табл. 3) проверялись на тестовом наборе конкурса BraTS 2021, и усложнение архитектуры с добавлением блока самоконтроля (nn-Unet with self-supervised) в сочетании двух технологий (nn-Unet + DMFnet и nn-Unet with self-supervised + DMFnet) позволило достичь уровня Dice 0,9242 для сегментации всего объема опухоли [7].

Таблица 1. *Результаты сегментации на соревновательном наборе данных BraTS 2020 Challenge*

Table 1. *Segmentation results on the BraTS 2020 Challenge competitive dataset*

Модель архитектуры ИИ / Результат	DiceET	DiceTC	DiceWT	Sens	Spec
LinkNet	0,614	0,758	0,871	0,790	0,998
nnU-net	0,771	0,836	0,916	0,868	0,999
DMFNet	0,742	0,812	0,893	0,848	0,998
TransBTS	0,764	0,817	0,897	0,846	0,999

Примечание. Обучение моделей ИИ с различной архитектурой выполнено на примере SBT v.1 2020 г., все показатели являются средними результатами для 5-кратного повторения.

***Таблица 2**. Результаты сегментации на примере SBT v.2 2021 года после обучения на наборе данных BraTS 2021*

***Table 2.** Segmentation results using the example of SBT v.2 2021, after training on the BraTS 2021 data set. AI models with different architectures*

Модель архитектуры ИИ / Результат	DiceET	DiceTC	DiceWT	Sens	Spec
LinkNet	0,826	0,826	0,911	0,872	1,000
nnU-net	0,846	0,867	0,917	0,881	1,000
DMFNet	0,796	0,827	0,900	0,851	1,000
TransBTS	0,756	0,753	0,858	0,868	1,000

***Примечание**.* Модели ИИ с различной архитектурой, все показатели являются средними результатами для 5-кратного повторения.

***Таблица 3.** Результаты ИИ-сегментации с различной архитектурой на проверочном наборе данных конкурса BraTS 2021*

***Table 3.** AI segmentation results with different architectures on the validation dataset of the BraTS 2021 competition*

Архитектура	Число подходов	Dice ET	Dice TC	Dice WT
LinkNet	15	0,763	0,828	0,9020
nn-Unet + DMFnet	70	**0,8498**	0,8768	0,9229
nn-Unet with self-supervised + DMFnet	73	0,8474	**0,8820**	**0,9242**

Также в рамках задачи сегментации опухолей головного мозга разработан и протестирован 2D-подход – как на SBT Dataset, так и в рамках соревнований BraTS 2020 и BraTS 2021. Решалась дополнительная исследовательская задача по оценке меры неопределенности при сегментации субрегионов глиом. Выявлены методы «уверенности», которые: (а) «уверены», когда верны, и (б) «не уверены», когда неверны. Неопределенности были связаны метриками Dice. Значения неопределенности нормализовались от 0 до 100 по всему набору данных, где «0» представлял наиболее надежный прогноз, а «100» – наиболее неопределенный. Формировались три карты неопределенности, содержащие метки классов для каждого воксела. Карты неопределенности должны быть связаны с областями ET, TC и WT [8–10]. Данная исследовательская задача моделирует диагностическую работу радиологов и нейрохирургов при определении границ сегментов, накапливающих и не накапливающих контрастный препарат, некроза в опухолях головного мозга и перифокального (перитуморального) отека. Достигнуты уровни 0,866, 0,869 и 0,921 для оценок Dice ET, TC и WT соответственно.

Для задачи классификации опухолей также выполнено сравнение эффективности различных архитектур магистральных 3D- и 2D-нейронных сетей (на основе ИИ) с предварительной обработкой чистых данных с самоконтролем и различными методами оптимизации постобработки. Прогнозирование класса опухоли для каждого тестового объема МРТ-изображений производилось с использованием схемы «голосования» среди всех срезов, включающих только опухоль (по результатам сегментации) [11]. Мультиклассовый классификатор оценивался с использованием следующих метрик: ACC – точность, измеряет общую оценку того, насколько хорошо модель предсказывает весь набор данных (показатель интуитивно понятен, но он игнорирует распределение классов); F1 – средневзвешенное значение точности и полноты (чувствительности), объединяет данные показатели в рамках понятия среднего гармонического, обычно используется, когда данные искажены; Sens – чувствительность, показывает вероятность точного предсказания действительно положительных образцов текущего класса; Spec – специфичность, показывает вероятность правильного классифицирования фактических отрицательных образцов; PRE – прецизионная точность, показывает долю спрогнозированных положительных образцов текущего класса, которые являются правильными. Все показатели варьируют от 0 до 1 (чем выше, тем лучше), а матрица ошибок используется при тестировании для анализа и сравнения производительности.

Для изучения производительности нейронной сети с предварительно обученной моделью в задаче классификации опухолей головного мозга были обучены нейронная сеть SplNet и последний слой предварительно обученной сети VGG16 с двумя наборами данных: SBT Dataset с сег-

Таблица 4. *Значения показателей оценки для четырех моделей*

Table 4. *Values of evaluation indicators for four model*

Модель	ACC	F1	Sens	Spec	PRE
SpltNet	0,8599	0,856	0,8599	0,9533	0,872
SplNet_noseg	0,5574	0,5155	0,5574	0,8525	0,5182
VGG	0,8951	0,8943	0,8951	0,965	0,9045
VGG_noseg	0,8087	0,8082	0,8087	0,9362	0,8186

ментацией по семантическим признакам и SBT Dataset без сегментации. Эти модели были названы SpltNet, VGG, SplNet_noseg и VGG_noseg соответственно. Установлено, что SplNet и VGG, обученные с помощью сегментации, превосходят модели без сегментации (табл. 4). Получается, что сегментация опухоли в виде набора семантических признаков (биомаркеров) «направляет» модель к соответствующим областям на изображениях и предоставляет классификаторам полезную информацию о внутренней структуре опухоли.

Результаты, полученные на выборке данных 255 пациентов из SBT Dataset, подтверждают стабильность и надежность ИИ-технологии для четырех типов опухолей (менингиома, невринома, глиобластома и астроцитома), что важно с клинической точки зрения для решения задач сегментации и классификации.

Заключение

Повышение точности и своевременности медицинской визуализации в реальной клинической практике нейрохирургии – актуальная проблема для решения с помощью ИИ. Поиск и сегментация (контурирование) «подозрительных» патологических объектов может выполняться автоматически через многомерные измерения на медицинских трехмерных МРТ-изображениях, с формализацией количественных показателей, с более точной и быстрой интерпретацией, как инструмент принятия решений для врача-нейрорадиолога. Для обучения, валидации и тестирования сети целесообразно предварительно исключать из баз данных T2-взвешенные изображения, и также FLAIR-изображения с областями отека и срезы, не содержащие опухоль. Для улучшения процесса классификации (дифференциальной диагностики) опухолей мозга с помощью сверхточной нейронной сети (CNN) целесообразно использовать сегментацию опухолей на стандартные зоны опухолевого процесса в качестве исходных дополнительных семантических признаков. Разработана нейронная сеть из четырех сверточных слоев для извлечения признаков и двух линейных слоев для классификации. Классификатор, обученный с помощью предварительной сегментации, достигает достаточно высоких показателей точности – 0,92, чувствительности – 0,934, специфичности – 0,91 и оценки F1 – 0,90.

Список литературы / References

1. Амелина Е.В., Летягин А.Ю., Тучинов Б.Н., Толстокулаков Н.Ю., Амелин М.Е., Павловский Е.Н., Гроза В.В., Голушко С.К. Особенности создания базы данных нейроонкологических 3D МРТ-изображений для обучения искусственного интеллекта. *Сиб. науч. мед. ж*. 2022;42(6):51–59. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220606

Amelina E.V., Letyagin A.Yu., Tuchinov B.N., Tolstokulakov N.Yu., Amelin M.E., Pavlovsky E.N., Groza V.V., Golushko S.K. Specific features of designing a database for neuro-oncological 3D MRI images to be used in training artificial intelligence. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(6):51–59. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220606

2. Sao Khue L.M., Pavlovskiy E. Improving brain tumor multiclass classification with semantic features. *2022 Ural-Siberian Conference on Computational Technologies in Cognitive Science, Genomics and Biomedicine (CSGB):* proc. conf., 4–8 July, 2022. Novosibirsk. P. 150–154. doi: 10.1109/CSGB56354.2022.9865366

3. Fedorov A., Beichel R., Kalpathy-Cramer J., Finet J., Fillion-Robin J.C., Pujol S., Bauer C., Jennings D., Fennessy F.M., Sonka M., Buatti J., Aylward S.R., Miller J.V., Pieper S., Kikinis R. 3D Slicer as an image computing platform for the quantitative imaging network. *Magn. Reson. Imaging*. 2012;30(9):1323–1341. doi: 10.1016/j.mri.2012.05.001

4. Chaurasia A., Culurciello E. Linknet: exploiting encoder representations for efficient semantic segmentation. *arXiv.* 2017;1707:03718. doi: 10.48550/arXiv.1707.03718

5. Chen C., Liu X., Ding M., Zheng J., Li J. 3D Dilated multi-fiber network for real-time brain tumor segmentation in MRI. *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention – MICCAI 2019:* conf. paper. Lecture Notes in Computer Science (LNCS), vol. 11766. Springer, Cham. 12–20. doi: 1007/978-3-030-32248-9_21

6. Chen J., Lu Y., Yu Q., Luo X., Adeli E., Wang Y., Lu L., Yuille A.L., Zhou Y. TransUNet: Transformers make strong encoders for medical image segmen-

tation. *arXiv*. 2021;2102.04306. doi: 10.48550/arXiv.2102.04306

7. Pnev S., Groza V., Tuchinov B., Amelina E., Pavlovskiy E., Tolstokulakov N., Amelin M., Golushko S., Letyagin A. Brain tumor segmentation with self-supervised enhance region post-processing. *International MICCAI Brainlesion Workshop:* proc. conf., virtual, online, 27.09.2021. Springer, Cham, 2022. 267–275. doi: 10.1007/978-3-031-09002-8_24

8. McKinley R., Rebsamen M., Dätwyler K., Meier R., Radojewski P., Wiest R. Uncertainty-driven refinement of tumor-core segmentation using 3D-to-2D networks with label uncertainty. *arXiv*. 2020;2012:06436. doi: 10.48550/arXiv.2012.06436

9. McKinley R., Wepfer R., Aschwanden F., Grunder L., Muri R., Rummel C., Verma R., Weisstanner C., Reyes M., Salmen A., Chan A., Wagner F., Wiest R. Simultaneous lesion and brain segmentation in multiple sclerosis using deep neural networks. *Sci. Rep*. 2021;11(1):1087. doi: 10.1038/s41598-020-79925-4

10. Vu M.H., Nyholm T., Löfstedt T. Multi-decoder networks with multi-denoising inputs for tumor segmentation. *arXiv*. 2020:2012:03684. doi: 10.48550/arXiv.2012.03684

11. Pnev S., Groza V., Tuchinov B., Amelina E., Pavlovskiy E., Tolstokulakov N., Amelin M., Golushko S., Letyagin A. Multi-Class brain tumor segmentation via 3d and 2d neural networks. *19th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI):* proc. symp., 28–31 March 2022, Kolkata, India. IEEE, 2022. 1-5. INSPEC Accession Number: 21760341. doi: 10.1109/ISBI52829.2022.9761538

Сведения об авторах:

Летягин Андрей Юрьевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-9293-4083, e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru
Тучинов Баир Николаевич, ORCID: 0000-0002-8931-9848, e-mail: bairt@nsu.ru
Амелина Евгения Валерьевна, к.ф.-м.н., ORCID ID: 0000-0001-7537-3846, e-mail: amelina.evgenia@gmail.com
Павловский Евгений Николаевич, к.ф.-м.н., ORCID: 0000-0001-6976-1885, e-mail: pavlovskiy@post.nsu.ru
Голушко Сергей Кузьмич, д.ф.-м.н., проф., ORCID: 0000-0002-0207-7648, e-mail: s.k.golushko@gmail.com
Амелин Михаил Евгеньевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5933-6479, e-mail: amelin81@gmail.com
Рзаев Джамиль Афетович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-3885-3004, e-mail: jamilrzaev@gmail.com

Information about the authors:

Andrey Yu. Letyagin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-9293-4083; e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru
Bair N. Tuchinov, ORCID: 0000-0002-8931-9848, e-mail: bairt@nsu.ru
Evgenia V. Amelina, candidate of physical and mathematical sciences, ORCID: 0000-0001-7537-3846, e-mail: amelina.evgenia@gmail.com
Evgeny N. Pavlovsky, candidate of physical and mathematical sciences, ORCID: 0000-0001-6976-1885, e-mail: pavlovskiy@post .nsu.ru
Sergey K. Golushko, doctor of physical and mathematical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-0207-7648, e-mail: s.k.golushko@gmail.com
Mikhail E. Amelin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5933-6479, e-mail: amelin81@gmail.com
Jamil A. Rzaev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3885-3004, e-mail: jamilrzaev@gmail.com

Поступила в редакцию 16.09.2023
Принята к публикации 29.11.2023

Received 16.09.2023
Accepted 29.11.2023

УДК 616.832-004.5 DOI: 10.18699/SSMJ20240105
Обзор литературы / Review article

Рассеянный склероз: современные диагностические маркеры и прогностические факторы прогрессирования

А.И. Прокаева[1, 2, 3], И.Е. Архипов[1, 2], Е.Е. Дорчинец[1], Д.С. Коробко[1, 2, 3], Н.А. Малкова[1, 2, 3]

[1] Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52
[2] Государственная Новосибирская областная клиническая больница
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130
[3] Институт «Международный томографический центр» СО РАН
630090, Новосибирск, ул. Институтская, 3а

Резюме

Рассеянный склероз (РС) является одной из наиболее частых причин инвалидизации лиц молодого трудоспособного возраста. Распространенность данного заболевания значительно увеличилась в течение последних лет и на сегодняшний день составляет более 2 900 000 человек во всем мире. Переход ремиттирующего РС во вторично прогрессирующий наблюдается в 25 % случаев в течение 10 лет болезни, и с дальнейшим течением времени доля пациентов с вторично прогрессирующим РС увеличивается. Несмотря на важность предотвращения инвалидизации пациентов, на сегодняшний день диагноз «вторично прогрессирующий РС» устанавливается ретроспективно, что делает вопрос выявления ранних маркеров прогрессирования заболевания чрезвычайно актуальным. Наиболее перспективные диагностические маркеры позволяют дифференцировать прогрессирующий РС с чувствительностью до 87 % и специфичностью до 90 %. В данном обзоре рассмотрены многообещающие клинические, инструментальные и биологические признаки раннего прогрессирования РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, маркеры прогрессирования, нейродегенерация, оптическая когерентная томография, атрофия головного и спинного мозга, нейрофиламенты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-15-00377).

Автор для переписки: Прокаева А.И., e-mail: anna.teplyakova.95@mail.ru

Для цитирования: Прокаева А.И., Архипов И.Е., Дорчинец Е.Е., Коробко Д.С., Малкова Н.А. Рассеянный склероз: современные диагностические маркеры и прогностические факторы прогрессирования. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):39–51. doi: 10.18699/SSMJ20240105

Multiple sclerosis: modern diagnostic markers and prognostic factors of disease progression

A.I. Prokaeva[1, 2, 3], I.E. Arkhipov[1, 2], E.E. Dorchinets[1], D.S. Korobko[1, 2, 3], N.A. Malkova[1, 2, 3]

[1] Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52
[2] State Novosibirsk Regional Clinical Hospital
630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko st., 130
[3] International Tomography Center of SB RAS
630090, Novosibirsk, Institutskaya st., 3a

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is one of the most common causes of disability in young people of working age. The prevalence of this disease has increased significantly in recent years and today amounts to more than 2 900 000 people worldwide. The transition from relapsing-remitting MS to secondary progressive MS is observed in 25 % of cases within 10

years the disease duration, and with further time the proportion of patients with secondary progressive MS increases. Despite the importance of preventing patient disability, today the diagnosis of secondary progressive MS is established retrospectively, which makes the issue of identifying early markers of disease progression extremely relevant. The most promising diagnostic markers allow the differentiation of progressive MS with a sensitivity of up to 87 % and a specificity of up to 90 %. This review will consider the most promising clinical, instrumental and biological signs of early progression of MS.

Key words: multiple sclerosis, progression markers, neurodegeneration, optical coherence tomography, brain and spinal cord atrophy, neurofilaments.

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

Financing. The study was conducted with financial support from the Russian Science Foundation (project No. 23-15-00377).

Correspondence author: Prokaeva A.I., e-mail: anna.teplyakova.95@mail.ru

Citation: Prokaeva A.I., Arkhipov I.E., Dorchinets E.E., Korobko D.S., Malkova N.A. Multiple sclerosis: modern diagnostic markers and prognostic factors of disease progression. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(1):39–51. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240105

Введение

Рассеянный склероз (РС) является хроническим воспалительным демиелинизирующим нейродегенеративным заболеванием центральной нервной системы (ЦНС) и наиболее частой причиной инвалидизации лиц молодого возраста после травматических повреждений [1]. Во всем мире имеется нарастание числа случаев РС, что связано как с улучшением диагностики и повышением возможностей патогенетической и симптоматической терапии, так и с истинным увеличением заболеваемости. По данным Атласа международной ассоциации РС число пациентов с РС во всем мире увеличилось с 2 300 000 человек в 2013 г. до 2 900 000 человек в 2023 г. [2]. От 85 до 90 % пациентов имеют ремиттирующее течение РС, характеризующееся стадиями обострения и ремиссии. При этом у каждого второго пациента с ремиттирующим РС (РРС) тип течения меняется на вторично прогрессирующий через 15 лет от начала заболевания, а через 30 лет неуклонное прогрессирование наблюдается у 2/3 пациентов, что проявляется нарастанием неврологического дефицита [3]. Таким образом, при отсутствии адекватного современного лечения в среднем через 10 лет до 50 % пациентов имеют трудности в выполнении профессиональных обязанностей, через 15 лет более 50 % ограничены в самостоятельном передвижении, а при длительности РС более 20 лет – имеют проблемы в самообслуживании [4].

На сегодняшний день диагноз «вторично прогрессирующий РС» (ВПРС) устанавливается ретроспективно на основании подтвержденного прогрессирования инвалидизации в течение периода не менее 6 месяцев. Учитывая гетерогенность симптомов заболевания, диагностика ВПРС может затягиваться на 3 года и более, что ведет к несвоевременной коррекции терапии препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), и накоплению инвалидизирующих симптомов. С появлением препаратов, способных воздействовать на прогрессирование, вопрос ранней диагностики ВПРС и выявления пациентов с высоким риском конверсии РС в прогрессирующий тип течения становится все более актуальным [5–7].

В данном обзоре мы рассмотрим наиболее перспективные клинические, инструментальные и биологические маркеры раннего перехода РРС в ВПРС.

Стратегия поиска и критерии отбора данных

Поиск публикаций проводился на двух языках (русском и английском) с использованием ресурсов Научной электронной библиотеки РФ (www.elibrary.ru), Национальной медицинской библиотеки США (www.pubmed.org). Поисковые запросы на английском языке включали термины: «biomarkers», «Expanded Disability Status Scale», «Multiple Sclerosis Functional Composite», «Symbol Digit Modalities Test», «brain atrophy», «slowly expanding lesion», «spinal cord atrophy», «optical coherence tomography», «peripapillary retinal nerve fiber layer», «macular ganglion cell-inner plexiform layer», «neurofilaments», «disease progression» и «multiple sclerosis». Поисковые запросы на русском языке включали термины: «рассеянный склероз», «прогрессирование», «оптическая когерентная томография», «атрофия мозга», «нейрофиламенты». Глубина поиска — 20 лет. Дата последнего поиска — 10.08.2023. Получено 4502 результата. Применялись следующие критерии исключения: дублирующие публикации; исследования без подходящих для использования данных; клинические случаи; обзоры исследований низкого качества. После их применения отобра-

ны 218 подходящих публикаций, из которых 77 включены в обзор и проанализированы.

Прогрессирование РС: клинические проявления и методы оценки

Расширенная шкала оценки инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS)

Объективизировать выраженность симптомов и оценить динамику состояния пациента с РС позволяет шкала Kurtzke – EDSS. В соответствии с набором и выраженностью симптомов, имеющихся у пациента, а также учитывая его способность к передвижению и самообслуживанию, проводится оценка степени инвалидизации по данной шкале в баллах от 0 до 10 [8]. По EDSS подтвержденное прогрессирование инвалидизации – стойкое нарастание неврологических нарушений по сравнению с исходным уровнем, вне периода обострений и не связанное с перенесенным ранее обострением. Значимым нарастанием неврологических нарушений является увеличение EDSS на ≥ 1,5 балла при исходном балле EDSS = 0, на ≥ 1,0 балла для пациентов с исходным EDSS = 1,0–5,5 баллов или ≥ 0,5 балла – для пациентов с исходным уровнем EDSS ≥ 6,0 [9]. Самый ранний период, когда подтвержденное прогрессирование может быть зафиксировано, составляет 3 месяца. Более достоверным и важным для рутинной практики можно считать подтвержденное прогрессирование инвалидизации через 6 месяцев [10].

Однако показатель EDSS не обладает большой чувствительностью к таким немаловажным симптомам, как ухудшение функции верхней конечности и когнитивной функции [11]. Также EDSS не позволяет оценить выраженность утомляемости, снижения работоспособности и толерантности к физическим нагрузкам, хотя такие жалобы нередко являются признаками, позволяющими заподозрить ВПРС у длительно болеющих пациентов, и это затягивает диагностику ВПРС. Следовательно, становится упущенным «окно терапевтических возможностей», позволяющее осуществить своевременную коррекцию терапии. Учитывая, что лишь немногие препараты, эффективные при РРС, показали эффективность и при прогрессирующих формах РС, выявление как можно более ранних маркеров прогрессирования заболевания является актуальным вопросом в ведении пациентов с РС.

Комплексный тест оценки состояния больных РС (Multiple Sclerosis Functional Composite, MSFC)

MSFC состоит из трех последовательных тестов: теста на определение скорости прохождения 25-футовой дистанции (7,62 м) (Timed 25-Foot Walk, T25FW), теста на оценку моторной координации (9-Hole Peg Test, 9-HPT – определяет время, за которое пациент устанавливает, а затем убирает 9 колышков в 9 отверстий) и слухового теста на сложение в заданном темпе (Paced Auditory Serial Addition Test, PASAT-3). Финальный результат теста MSFC включает в себя значение трех составляющих: 1) усредненное значение четырех испытаний теста 9-HPT; 2) усредненное значение двух испытаний теста T25FW; 3) количество правильных ответов, полученных при проведении теста PASAT-3 [12].

Использование MSFC делает оценку симптомов РС более полной и позволяет обнаруживать прогрессирование РС чаще, чем при изолированной оценке EDSS [13]. Клинически значимым для выявления прогрессирования инвалидизации считается увеличение времени выполнения T25FW или 9-HPT на 20 % и более [11, 14, 15]. PASAT-3, в свою очередь, не показал значимой чувствительности в выявлении ухудшения когнитивных функций при ВПРС [16, 17]. Кроме того, результаты 9-HPT и PASAT-3 могут быть улучшены путем повторений на практике, поэтому T25FW является более надежным клиническим тестом для выявления прогрессирования заболевания [18, 19]. Также показано, что оценка EDSS в совокупности с T25FW и 9-HPT (EDSS-Plus) примерно в 2 раза чувствительнее в отношении выявления прогрессирования инвалидизации у пациентов с ВПРС, чем изолированная оценка EDSS [11]. Таким образом, комплексная оценка состояния пациента, включающая EDSS, T25FW и 9-HPT, может быть полезной для оценки прогрессирования инвалидизации как у пациентов с ВПРС, так и у длительно болеющих больных РРС.

Символьно-цифровой тест (Symbol Digit Modalities Test, SDMT)

Когнитивные нарушения у больных РС регистрируются уже на ранних стадиях заболевания и усугубляются по мере прогрессирования болезни, они встречаются в 54–70 % случаев [20]. Несмотря на достаточно высокую распространенность ухудшения когнитивной функции и значительное влияние на качество жизни при РС, в настоящее время ему уделяется недостаточно внимания в клинической практике. Показано, что когнитивные нарушения коррелируют с атрофией корковых и подкорковых областей головного мозга, мозолистого тела и верхнего продольного пучка [21, 22]. Символьно-цифровой тест SDMT, оценивающий главным образом скорость обработки информации, со специфичностью 60 % и

чувствительностью 91 % позволяет выявить когнитивные нарушения у пациентов с РС. При этом клинически значимым считается снижение количества правильных ответов на 10 %, или 4 балла [23]. SDMT более прост в выполнении, чем PASAT-3, а также имеет большую чувствительность к снижению когнитивной функции у пациентов с РС [24]. Среди других нейропсихологических и языковых тестов SDMT показал наибольшую корреляцию с длительностью и тяжестью РС [25]. Использование SDMT рекомендуется для скрининга когнитивных нарушений или оценки изменения когнитивных функций в динамике у пациентов с РС.

МРТ

Использование МРТ резко изменило не только процесс диагностики РС, но и объем фундаментальных исследований, позволив изучать патофизиологические механизмы *in vivo*, начиная с самых ранних стадий заболевания. Тем не менее «классические» изменения головного мозга, такие как очаговое поражение белого вещества или количество очагов, накапливающих контрастный препарат, лишь отчасти отражают клиническую картину необратимой инвалидизации [26]. Гораздо больший вклад в постепенное накопление стойкого неврологического дефицита или ухудшение когнитивной функции вносят процессы нейродегенерации, которые также могут быть оценены благодаря МРТ.

Атрофия головного мозга

В течение многих лет появление новых Т2-гиперинтенсивных очагов и Т1-очагов, накапливающих контрастный препарат, были основными параметрами, используемыми с целью оценки активности заболевания и эффективности лечения. Однако прогрессирование РС и накопление необратимого неврологического дефицита в большей степени обусловлено нейродегенеративным, а не воспалительным процессом. Так, атрофия головного мозга начинается на самых ранних стадиях заболевания и развивается как при ремиттирующем, так и при прогрессирующем типе течения РС [27].

Исследование, в котором участвовали 206 пациентов (180 с РРС, 14 с ВПРС, 12 с ППРС) и 35 здоровых добровольцев, показало, что скорость уменьшения объема головного мозга превышала физиологические пределы при всех фенотипах заболевания, составляя 0,52 ± 0,29 % в год у пациентов с РРС и 0,45 ± 0,18 % в год у пациентов с прогрессирующими формами РС. При этом уменьшение объема даже на 0,4 % в год имело клиническое значение – у лиц со скоростью атрофии более 0,4 % более выраженно увеличивались баллы EDSS [28]. Кроме того, уровень атрофии головного мозга может быть предиктором накопления неврологического дефицита в долгосрочной перспективе [29]. В исследованиях J. von Gumberz et al. и E. Ciampi et al. показано, что пациенты с более выраженным уменьшением объема головного мозга (за счет уменьшения объема серого вещества) в течение первого года наблюдения демонстрировали прогрессирование инвалидизации к третьему году периода наблюдения [30, 31]. В 10-летнем проспективном когортном исследовании с участием 81 больного РС установлено, что уменьшение объема коры головного мозга на 1 % связано с повышением риска прогрессирования инвалидизации через 5 лет в 1,4 раза [32]. Тесная связь прогрессирования неврологического дефицита со степенью атрофии коры головного мозга показана и по результатам ряда исследований других авторов [33–36], и на сегодняшний день кортикальная атрофия является одним из наиболее изученных маркеров нейродегенерации.

Благодаря развитию и совершенствованию методик МРТ стала возможной оценка не только глобальной, но и региональной атрофии головного мозга, начиная с самых ранних этапов болезни [37]. В трехлетнем динамическом исследовании пациентов с РРС И.А. Коротенковой и соавт. при выполнении повторной МРТ через 3 года от начала наблюдения выявлена атрофия серого вещества (СВ) в целом, левой поясной извилины и СВ передних долей мозжечка, также отмечалось уменьшение белого вещества как в целом, так и отдельно полушарий большого мозга и мозолистого тела, при этом атрофия СВ имела более значимый характер по сравнению с атрофией белого вещества. Также авторами показано, что темп прогрессирования неврологической симптоматики зависит от степени атрофии лентикулярных ядер (r = 0,98, p = 0,005) и правых центральных извилин (r = 0,97, p = 0,005), т. е. связан как с подкорковым СВ, так и с корой [38]. При сравнении пациентов с РРС и с ВПРС у последних отмечалась более выраженная атрофия подкоркового СВ, а именно лентикулярных ядер в обоих полушариях большого мозга и тела левого хвостатого ядра, без различий в объеме СВ в целом [39].

По данным A. Eshaghi et al., пациенты с ВПРС имели меньший объем кортикального и глубокого СВ по сравнению с пациентами с РРС. Уменьшение объема СВ в височном полюсе и задней части островка происходит быстрее у больных ВПРС (1,21 %), чем у больных РРС (0,77 %). Объем глубокого СВ имел прогностическое значение в отношении накопления неврологического дефи-

цита до выявления подтвержденного прогрессирования инвалидизации. При этом наибольшей прогностической ценностью в отношении нарастания балла EDSS у пациентов с РРС обладает оценка объема таламуса (исходная атрофия таламуса увеличивала риск инвалидизации на 37 %), а также объема гиппокампа и угловой извилины [40]. В исследовании L. Hofstetter et al. наиболее выраженная разница между группами стабильных пациентов РС и больных с прогрессированием инвалидизации установлена по результатам оценки атрофии области precuneus правой теменной доли и глазничной извилины правой лобной доли [41]. В исследовании K. Hänninen et al. с участием 24 пациентов с впервые диагностированным РРС и 36 пациентов с ВПРС показано, что изолированная атрофия таламуса появлялась раньше, чем глобальная атрофия головного мозга: 1 из 60 пациентов имел глобальную атрофию мозга в отсутствие атрофии таламусов, у 16 из 60 больных была атрофия таламусов без глобальной атрофии мозга. Пациенты с ВПРС имели значительно меньший объем таламуса в начале и в конце исследования, чем пациенты с РРС. При этом изолированная атрофия таламуса в начале исследования являлась фактором риска прогрессирования инвалидизации и недостижения NEDA-3 (No Evidence of Disease Activity, отсутствие данных об активности заболевания) через 2 года наблюдения [42]. Исходя из этих данных, оценка общей регионарной атрофии головного мозга может быть использована для выявления пациентов с риском прогрессирования РС и перехода от РРС к ВПРС [43].

В клинических исследованиях показана роль церебральной атрофии как биомаркера типа течения РС, отражающего тяжесть инвалидизации, наличие и выраженность снижения когнитивной функции, и ее оценка была добавлена к критериям NEDA-4 для мониторинга эффективности ПИТРС наряду с основными нейровизулизационными и клиническими параметрами [40, 43, 44].

Очаги «тлеющего» воспаления

Известно, что одним из компонентов прогрессирующего нейродегенеративного процесса является хроническое очаговое воспаление в ЦНС. При интактном гематоэнцефалическом барьере участки хронического воспаления обнаруживаются в менингеальном и периваскулярном пространствах [45, 46]. При этом некоторые очаги демиелинизации сохраняют кольцевидный участок медленно протекающего воспалительного процесса вокруг неактивного «ядра». Подобные хронические активные очаги называют «тлеющими» (smoldering), или «медленно расширяющимися», поражениями (slowly expanding lesions, SELs) [47]. В результате фагоцитоза на периферии данных очагов в макрофагах и активированных клетках микроглии накапливается железо, формируя парамагнитный ободок, который может быть визуализирован на SWI-последовательностях (susceptibility weighted imaging – изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости). Конечным результатом процессов, протекающих в этих хронических активных очагах, является необратимая деградация миелина и дегенерация аксонов [47, 48]. «Тлеющие» очаги практически всегда наблюдаются только при прогрессирующих формах РС (ВПРС, ППРС), вне зависимости от наличия или отсутствия сохраняющейся активности [49].

Оценивая вклад SELs в прогрессирование РС, P. Preziosa et al. провели исследование с участием 52 пациентов с РРС. Участникам была выполнена МРТ в начале исследования, а затем через 6, 12 и 24 месяца; период наблюдения составил 9,1 года. Была выявлена связь между увеличением EDSS через 9 лет болезни и средней долей SELs ($p = 0{,}045$), наличием не менее 4 SELs ($p = 0{,}018$) на исходной томографии, а также исходно сниженным средним коэффициентом передачи намагниченности SELs ($p = 0{,}026$). Ассоциация с переходом в ВПРС при длительности заболевания более 9 лет отмечена для снижения коэффициента передачи намагниченности SELs в начале исследования ($p = 0{,}037$) и интенсивности сигнала SELs на T1-изображениях по результатам 2-летней МРТ по сравнению с исходными данными ($p = 0{,}041$). Результаты проведенного исследования позволили предположить, что количество SELs и их микроструктурные изменения являются независимыми факторами риска увеличения EDSS и перехода заболевания в ВПРС [45]. M. Absinta et al. продемонстрировали, что у пациентов, исходно имеющих четыре и более хронических активных очага с парамагнитным ободком, риск прогрессирования заболевания был в 1,6 раза больше, чем у больных без подобных очаговых изменений. При исключении из статистического анализа пациентов старше 50 лет риск прогрессирования увеличился в 3,2 раза. Более того, у данных лиц с хроническими активными очагами отмечена более высокая степень глобальной и регионарной атрофии головного мозга (включая таламус, скорлупу, хвостатое ядро) [48].

Атрофия спинного мозга

На сегодняшний день становится все более очевидным, что вовлечение спинного мозга в патологический процесс также имеет немаловажное значение. Особенно актуальным явля-

ется вопрос оценки поражения спинного мозга для прогрессирующих форм РС, поскольку его очаговое поражение и атрофия тесно связаны с нарастанием инвалидизации [50–52]. По данным метаанализа, проведенного в 2018 г. C. Casserly et al., установлено, что у пациентов с РС среднегодовая степень атрофии шейного отдела спинного мозга составляет 1,78 %, которая увеличивается до 2,08 %, если рассматривать только больных с прогрессирующими формами РС [53]. Учитывая, что она значительно превышает скорость атрофии головного мозга, данный показатель является многообещающим прогностическим МРТ-маркером течения РС.

В многоцентровом исследовании M.A. Rocca et al. изучены показатели атрофии спинного мозга у большой группы пациентов (326 с РРС, 41 с ВПРС) и 179 здоровых добровольцев. В течение пятилетнего наблюдения у 120 из 367 (33 %) больных РС наблюдалось увеличение балла EDSS, а у 14 % пациентов произошла конверсия РРС в ВПРС. При этом исходно большее количество очагов поражения спинного мозга и меньшая площадь его поперечного сечения являлись независимыми прогностическими факторами увеличения уровня инвалидизации в ближайшие 5 лет [54].

В исследовании A. Bischof et al. проводилось наблюдение за когортой пациентов с РС (360 с РРС и 47 с ВПРС), а также здоровыми добровольцами (n = 80) в течение 12 лет. За период наблюдения у 54 пациентов с РРС зарегистрирована его конверсия в ВПРС, а у 159 больных отмечено прогрессирование инвалидизации. У пациентов, перешедших в ВПРС, средняя скорость атрофии спинного мозга составляла 2,19 % в год (в течение 4 лет до конверсии в ВПРС), в то время как у стабильных больных РРС – 0,88 % в год. Также показано, что атрофия спинного мозга на 1 % в год была связана с сокращением времени до перехода в ВПРС на 53 % [55].

По результатам исследований C. Tsagkas et al. также продемонстрирована связь атрофии спинного мозга с прогрессированием инвалидизации. За 12 месяцев исследования у пациентов с признаками прогрессирования РС (по результатам оценки EDSS, T25FWT, или 9-HPT) по сравнению со стабильными больными выявлено более выраженное уменьшение площади спинного мозга, данное различие отчетливее отмечалось в каудальной части шейного отдела спинного мозга, чем в ростральной [56]. Кроме того, у пациентов с прогрессирующими формами РС отмечалось уменьшение площади передних рогов спинного мозга по сравнению с больными РРС, также более выраженное в каудальной части спинного мозга [57].

Несмотря на то что использование методов оценки глобальной и регионарной атрофии головного мозга, спинного мозга и оценки хронических активных очагов в реальной клинической практике ограничено из-за их трудоемкости, данные параметры являются многообещающими маркерами для прогнозирования накопления неврологического дефицита и перехода в ВПРС.

Оптическая когерентная томография (ОКТ)

Как известно, нейродегенеративный процесс при РС диффузно распространяется на всю нервную ткань ЦНС. Учитывая отсутствие анатомических барьеров между веществом головного мозга и зрительным нервом, все нейрональные структуры сетчатки глаза оказываются также вовлечены в этот патологический процесс [58]. Таким образом, лишенные миелиновой оболочки нервные волокна сетчатки могут служить в качестве модели нейродегенеративного процесса, обусловленного течением РС [59]. Наиболее современным и информативным методом, позволяющим визуализировать нейрональные слои сетчатки и зрительного нерва, является ОКТ. Этот простой неинвазивный метод получения изображений сетчатки с помощью инфракрасного излучения позволяет быстро и точно оценить ее структуру [60, 61]. При РС основное внимание уделяется слою перипапиллярных нервных волокон сетчатки (pRNFL), который составляют аксоны ганглиозных клеток, а также комплексу ганглиозного и внутреннего плексиформного слоев (mGCIPL), состоящему из тел и дендритов ганглиозных клеток. Учитывая истончение данных структур вследствие нейродегенеративного процесса при РС, pRNFL и mGCIPL представляют собой многообещающие маркеры прогрессирования заболевания [62].

E.H. Martinez-Lapiscina et al. на большой когорте пациентов (879 человек) продемонстрировали ассоциацию толщины pRNFL и прогрессирования РС. Так, снижение толщины pRNFL ≤ 88 было связано с двукратным увеличением риска прогрессирования инвалидизации в последующие годы [63]. G. Bsteh et al. получили схожие данные на группе пациентов с РРС. Исходная толщина mGCIPL <77 мкм (Spectralis) коррелировала с трехкратным увеличением риска подтвержденного прогрессирования инвалидизации или ухудшения когнитивной функции (показателей SDMT) [64]. Кроме того, истончение pRNFL > 1,5 мкм в год или mGCIPL ≥ 1,0 мкм/год (Spectralis) приводило к 15- и 18-кратному увеличению риска прогрессирования или ухудшения когнитивной функции [65]. N. Schurz et al. получили подобные

результаты на более широкой группе пациентов (в исследование были включены лица с РРС, ВПРС и ППРС). Риск нарастания балла EDSS увеличивался в 6 раз при истончении pRNFL > 1,5 мкм в год и в 7 раз при истончении mGCIPL ≥ 1,0 мкм год [66].

По результатам ряда других исследований пороговые значения несколько различались в зависимости от исследуемого параметра. Так, в еще одной работе G. Bsteh et al. установлено, что истончение pRNFL ≥ 2,0 мкм или mGCIPL > 0,5 мкм в год соответствовало трех- и пятикратному увеличению риска прогрессирования инвалидизации после начала лечения [65]. V. Cilingir et al. на группе молодых пациентов с РС (в возрасте от 16 до 45 лет) с небольшой продолжительностью заболевания (не более 5 лет) показали двукратное увеличение риска нарастания балла EDSS в течение следующих нескольких лет, в случае если исходная толщина pRNFL была ≤ 97 мкм (Spectralis) [67]. J. Lambe et al. при длительном (более 10 лет) наблюдении за пациентами с РС обнаружили, что исходная толщина mGCIPL <70 мкм (Cirrus) приводит к четырехкратному увеличению риска нарастания балла EDSS [68]. По данным О.М. Андрюхиной и соавт., при исследовании пациентов с РРС согласно данным мониторинга показателей ОКТ 1 раз в 3 месяца в течение двух лет выявлены статистически достоверные корреляционные связи между изменением EDSS и средней толщиной pRNFL в верхне- и нижневисочном отделах, а также общей толщиной pRNFL. При этом чем тяжелее были нарушения неврологического статуса (EDSS), тем меньше толщина pRNFL, причем снижение показателя наблюдалось на обоих глазах [69].

Отдельного внимания заслуживает неврит зрительного нерва (оптический неврит, ОН) при РС. По данным нескольких исследовательских групп, глаза лиц с перенесенным ОН в анамнезе демонстрировали уменьшение толщины pRNFL и mGCIPL по сравнению с глазами без ОН, при этом основной объем повреждения нервных структур развивался в течение первых нескольких месяцев после возникновения неврита. Спустя 6 месяцев истончение нейрональных слоев сетчатки на глазах с перенесенным ОН и без ОН протекало с одинаковой скоростью [70–72]. Подобные результаты продемонстрированы в статье М.А. Жостковой и соавт., которые выявили снижение толщины pRNFL и mGCIPL как у пациентов с ОН в анамнезе, так и без него, при этом наличие перенесенного ОН не влияло на скорость изменения толщины pRNFL и mGCIPL [73].

Кроме того, показано, что истончение pRNFL и mGCIPL коррелирует с другими маркерами нейродегенерации (глобальной и регионарной атрофией головного мозга, объемом кортикальных поражений) и лабораторными биомаркерами (нейрофиламентами и др.) [74–76].

Таким образом, структурные изменения pRNFL и mGCIPL по данным ОКТ у пациентов с РС отражают степень выраженности диффузного нейродегенеративного процесса и коррелируют с тяжестью неврологического дефицита и уровнем инвалидизации.

Лабораторные маркеры в крови и цереброспинальной жидкости

Нейрофиламенты, гетерополимерные белки цитоскелета аксонов, которые имеют решающее значение для внутриклеточного транспорта, состоят из трех пептидов, называемых легкой, средней и тяжелой цепями (NF-L, NF-M, NF-H) [77, 78]. В норме нейрофиламенты находятся внутри нейронов, однако из-за повреждения аксонов ЦНС или периферической нервной системы они могут появляться в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и крови [79]. Уровень NF-L в ЦСЖ связан с тяжестью симптомов РС, очаговым поражением по результатам МРТ и эффективностью лечения [80, 81]. Содержание NF-L в ЦСЖ на момент постановки диагноза является ранним прогностическим биомаркером долгосрочного клинического результата и перехода от РРС к ВПРС [82, 83].

До недавнего времени, учитывая низкую чувствительность тест-систем, исследования нейрофиламентов были доступны для анализа только в ЦСЖ, что являлось ограничением в использовании данного метода, поскольку он включал в себя инвазивную процедуру забора ЦСЖ. Появление технологии SIngle MOlecule Array (Simoa R) позволило проводить высокочувствительный количественный анализ концентрации NF-L и в сыворотке крови. С учетом того что уровни NF-L в ЦСЖ и сыворотке крови тесно взаимосвязаны, интерес к изучению уровня NF-L в крови значительно возрос [84]. Показано, что содержание NF-L в крови коррелирует с атрофией мозга на МРТ и определяет активность заболевания при прогрессирующих формах РС [85]. Сывороточный уровень NF-L может прогнозировать увеличение балла EDSS с прямой корреляцией между снижением объема головного и спинного мозга [79]. Также установлено, что риск перехода РРС в ВПРС связан с увеличением концентрации NF-L в ЦСЖ и плазме крови [86].

Таким образом, NF-L сыворотки является многообещающим биомаркером-кандидатом для оценки активности РС, выявления и прогнозирования конверсии в ВПРС. Тем не менее этот показатель требует дальнейшего изучения перед

непосредственным внедрением в клиническую практику.

Заключение

В данном обзоре литературы рассмотрены потенциальные клинические, инструментальные и лабораторные маркеры конверсии РРС в ВПРС. Учитывая расширение возможностей терапии ПИТРС, выявление как можно более ранних маркеров прогрессирования заболевания является актуальным вопросом в ведении пациентов с РС. Оценка чувствительности и специфичности в отношении диагностики ВПРС проведена далеко не во всех анализируемых публикациях. Так, атрофия головного мозга на 0,4 % в год была связана с прогрессированием инвалидизации (чувствительность 65 %, специфичность 80 %) [28]. Скорость истончения pRNFL более 1,5 мкм в год позволяла выявить пациентов с прогрессированием РС (специфичность 90 %, чувствительность 76 %) [64], снижение толщины GCIPL ≥ 1 мкм в год – больных с прогрессированием РС (чувствительность 87 %, специфичность 90 %) [65]. Эти показатели могут рассматриваться как наиболее надежные предикторы клинического прогрессирования, хотя немногочисленность подобных результатов отражает необходимость проведения дальнейших исследований в данной области. Более ранняя диагностика ВПРС благодаря использованию дополнительных методов оценки прогрессирования позволит уменьшить степень инвалидизации и предотвратить ее последующее усиление. Дальнейшее изучение данных показателей будет иметь практическую значимость для выявления прогрессирования заболевания и своевременной коррекции терапии.

Список литературы / References

1. Koch-Henriksen N., Sørensen P.S. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):520–532. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70064-8

2. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS. Available at: https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms.

3. Inojosa H., Proschmann U., Akgün K., Ziemssen T. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition. *J. Neurol*. 2021;268(4):1210–1221. doi: 10.1007/s00415-019-09489-5

4. Thompson A.J., Baneke P. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) design and editorial support by summers editorial & design graphics by nutmeg productions printed by modern colour solutions.; 2013. Available at: www.msif.org.

5. Krajnc N., Bsteh G., Berger T. Clinical and paraclinical biomarkers and the hitches to assess conversion to secondary progressive multiple sclerosis: a systematic review. *Front. Neurol.* 2021;12:666868. doi: 10.3389/fneur.2021.666868

6. Ziemssen T., Bhan V., Chataway J., Chitnis T., Campbell Cree B.A., Havrdova E.K., Kappos L., Labauge P., Miller A., Nakahara J., … Hach T. Secondary progressive multiple sclerosis: A review of clinical characteristics, definition, prognostic tools, and disease-modifying therapies. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2022;10(1):e200064. doi: 10.1212/NXI.0000000000200064

7. Maier S., Barcutean L., Andone S., Manu D., Sarmasan E., Bajko Z., Balasa R. Recent progress in the identification of early transition biomarkers from relapsing-remitting to progressive multiple sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(5):4375. doi: 10.3390/ijms24054375

8. Степанова А.Д., Евдошенко Е.П., Шумилина М.В., Коробко Д.С., Барабанова М.А., Аброськина М.В., Василенко А.Ф., Юрченко Ю.Н., Давыдовская М.В. Валидация расширенной шкалы статуса инвалидизации (РСШИ) на русском языке для пациентов с рассеянным склерозом в Российской Федерации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2023;(1):41–49. doi: 10.17116/medtech20234501141

Stepanova A.D., Evdoshenko E.P., Shumilina M.V., Korobko D.S., Barabanova M.A., Abroskina M.V., Vasilenko A.F., Yurchenko Yu.N., Davydovskaya M.V. Validation of Russian-language version of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) for patients with multiple sclerosis in the Russian Federation. *Meditsinskiye tekhnologii. Otsenka i vybor = Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2023;(1):41–49. [In Russian]. doi: 10.17116/medtech20234501141

9. Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A., Cutter G.R., Sørensen P.S., Thompson A.J., Wolinsky J.S., Balcer L.J., Banwell B., Barkhof F., … Polman C.H. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278–286. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560

10. Клинические рекомендации. Рассеянный склероз. Всероссийское общество неврологов. 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1.

Clinical recommendations. Multiple sclerosis. All-Russian Society of Neurologists. 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1. [In Russian].

11. Cadavid D., Cohen J.A., Freedman M.S., Goldman M.D., Hartung H.P., Havrdova E., Jeffery D., Kapoor R., Miller A., Sellebjerg F., … Mikol D. The EDSS-Plus, an improved endpoint for disability progression in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2017;23(1):94–105. doi: 10.1177/1352458516638941

12. Demir S. Multiple Sclerosis Functional Composite. *Noro Psikiyatr. Ars.* 2018;55(Suppl 1):S66–S68. doi: 10.29399/npa.23349

13. Bin Sawad A., Seoane-Vazquez E., Rodriguez-Monguio R., Turkistani F. Evaluation of the Expanded Disability Status Scale and the Multiple Sclerosis Functional Composite as clinical endpoints in multiple sclerosis clinical trials: quantitative meta-analyses. *Curr. Med. Res. Opin.* 2016;32(12):1969–1974. doi: 10.1080/03007995.2016.1222516

14. Kragt J.J., van der Linden F.A., Nielsen J.M., Uitdehaag B.M., Polman C.H. Clinical impact of 20 % worsening on timed 25-foot walk and 9-hole peg test in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2006;12(5):594–598. doi: 10.1177/1352458506070768

15. Bosma L.V., Kragt J.J., Brieva L., Khaleeli Z., Montalban X., Polman C.H., Thompson A.J., Tintoré M., Uitdehaag B.M. Progression on the multiple sclerosis functional composite in multiple sclerosis: what is the optimal cut-off for the three components? *Mult. Scler.* 2010;16(7):862–867. doi: 10.1177/1352458510370464

16. Rudick R.A., Cutter G., Reingold S. The multiple sclerosis functional composite: a new clinical outcome measure for multiple sderosis trials. *Mult. Scler*. 2002;8(5):359–365. doi: 10.1191/1352458502ms845oa

17. Orbach R., Zhao Z., Wang Y.C., O'Neill G., Cadavid D. Comparison of disease activity in SPMS and PPMS in the context of multicenter clinical trials. *PLoS One.* 2012;7(10):e45409. doi: 10.1371/journal.pone.0045409

18. Rosti-Otajärvi E., Hämäläinen P., Koivisto K., Hokkanen L. The reliability of the MSFC and its components. *Acta Neurol. Scand.* 2008;117(6):421–427. doi: 10.1111/j.1600-0404.2007.00972.x

19. Solari A., Radice D., Manneschi L., Motti L., Montanari E. The multiple sclerosis functional composite: different practice effects in the three test components. *J. Neurol. Sci.* 2005;228(1):71–74. doi: 10.1016/j.jns.2004.09.033

20. Langdon D.W., Amato M.P., Boringa J., Brochet B., Foley F., Fredrikson S., Hämäläinen P., Hartung H.P., Krupp L., Penner I.K., Reder A.T., Benedict R.H. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult. Scler.* 2012;18(6):891–898. doi: 10.1177/1352458511431076

21. Manca R., Stabile M.R., Bevilacqua F., Cadorin C., Piccione F., Sharrack B., Venneri A. Cognitive speed and white matter integrity in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019;30:198–207. doi: 10.1016/j.msard.2019.02.021

22. Eijlers A.J.C., van Geest Q., Dekker I., Steenwijk M.D., Meijer K.A., Hulst H.E., Barkhof F., Uitdehaag B.M.J., Schoonheim M.M., Geurts J.J.G. Predicting cognitive decline in multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Brain.* 2018;141(9):2605–2618. doi: 10.1093/brain/awy202

23. van Schependom J., D'hooghe M.B., Cleynhens K., D'hooge M., Haelewyck M.C., de Keyser J., Nagels G. The Symbol Digit Modalities Test as sentinel test for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2014;21(9):1219–1225. doi: 10.1111/ene.12463

24. López-Góngora M., Querol L., Escartín A. A one-year follow-up study of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) in relapsing-remitting multiple sclerosis: an appraisal of comparative longitudinal sensitivity. *BMC Neurol.* 2015;15:40. doi: 10.1186/s12883-015-0296-2

25. Ntoskou K., Messinis L., Nasios G., Martzoukou M., Makris G., Panagiotopoulos E., Papathanasopoulos P. Cognitive and language deficits in multiple sclerosis: comparison of relapsing remitting and secondary progressive subtypes. *Open Neurol. J.* 2018;12:19–30. doi: 10.2174/1874205X01812010019

26. Chard D., Trip S.A. Resolving the clinico-radiological paradox in multiple sclerosis. *F1000Res*. 2017;6:1828. doi: 10.12688/f1000research.11932.1

27. Barkhof F., Calabresi P.A., Miller D.H., Reingold S.C. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. *Nat. Rev. Neurol.* 2009;5(5):256–266. doi: 10.1038/nrneurol.2009.41

28. de Stefano N., Stromillo M.L., Giorgio A., Bartolozzi M.L., Battaglini M., Baldini M., Portaccio E., Amato M.P., Sormani M.P. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2016;87(1):93–99. doi: 10.1136/jnnp-2014-309903

29. University of California, San Francisco MS-EPIC Team; Cree B.A.C., Hollenbach J.A., Bove R., Kirkish G., Sacco S., Caverzasi E., Bischof A., Gundel T., Zhu A.H., … Hauser S.L. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2019;85(5):653–666. doi: 10.1002/ana.25463

30. von Gumberz J., Mahmoudi M., Young K., Schippling S., Martin R., Heesen C., Siemonsen S., Stellmann J.P. Short-term MRI measurements as predictors of EDSS progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: grey matter atrophy but not lesions are predictive in a real-life setting. *PeerJ.* 2016;4:e2442. doi: 10.7717/peerj.2442

31. Ciampi E., Pareto D., Sastre-Garriga J., Vidal-Jordana A., Tur C., Río J., Tintoré M., Auger C., Rovira A., Montalban X. Grey matter atrophy is associated with disability increase in natalizumab-treated patients. *Mult. Scler.* 2017;23(4):556–566. doi: 10.1177/1352458516656808

32. Jacobsen C., Hagemeier J., Myhr K.M., Nyland H., Lode K., Bergsland N., Ramasamy D.P., Dalaker T.O., Larsen J.P., Farbu E., Zivadinov R. Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients: a 10-year follow-up study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2014;85(10):1109–1115. doi: 10.1136/jnnp-2013-306906

33. Bermel R.A., Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2006;5(2):158–170. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70349-0

34. Treabă C.A., Bălaşa R., Podeanu D.M., Simu I.P., Buruian M.M. Cerebral lesions of multiple sclerosis: is gadolinium always irreplaceable in assessing lesion activity? *Diagn. Interv. Radiol.* 2014;20(2):178–184. doi: 10.5152/dir.2013.13313

35. Zivadinov R., Jakimovski D., Gandhi S., Ahmed R., Dwyer M.G., Horakova D., Weinstock-Guttman B., Benedict R.R., Vaneckova M., Barnett M., Bergsland N. Clinical relevance of brain atrophy assessment in multiple sclerosis. Implications for its use in a clinical routine. *Exper. Rev. Neurother.* 2016;16(7):777–793. doi: 10.1080/14737175.2016.1181543

36. Zivadinov R., Horakova D., Bergsland N., Hagemeier J., Ramasamy D.P., Uher T., Vaneckova M., Havrdova E., Dwyer M.G. A Serial 10-year follow-up study of atrophied brain lesion volume and disability progression in patients with relapsing-remitting MS. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2019;40(3):446–452. doi: 10.3174/ajnr.A5987

37. Tavazzi E., Zivadinov R., Dwyer M.G., Jakimovski D., Singhal T., Weinstock-Guttman B., Bergsland N. MRI biomarkers of disease progression and conversion to secondary-progressive multiple sclerosis. *Expert. Rev. Neurother.* 2020;20(8):821–834. doi: 10.1080/14737175.2020.1757435

38. Кротенкова И.А., Брюхов В.В., Захарова М.Н., Морозова С.Н., Кротенкова М.В., Аскарова Л.Ш. Атрофия головного и спинного мозга у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: 3-летнее динамическое исследование. *Луч. диагност. и терапия.* 2017;(1):35–39. doi: 22328/2079-5343-2017-1-35-39

Krotenkova I.A., Bryuhov V.V., Zaharova M.N., Morozova S.N., Krotenkova M.V., Askarova L.Sh. Brain and spine atrophy in relapsing remitting multiple sclerosis: a 3-year follow-up study. *Luchevaya diagnostika i terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2017;(1):35–39. [In Russian]. doi: 10.22328/2079-5343-2017-1-35-39

39. Кротенкова И.А., Брюхов В.В., Кротенкова М.В., Захарова М.Н., Аскарова Л.Ш. Атрофия головного мозга и перфузионные изменения у пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2018;8(2):47–54. doi: 10.17116/jnevro201811808247

Krotenkova I.A., Bryukhov V.V., Krotenkova M.V., Zakharova M.N., Askarova L.Sh. Brain atrophy and perfusion changes in patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;8(2):47–54. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro201811808247

40. Eshaghi A., Prados F., Brownlee W.J., Altmann D.R., Tur C., Cardoso M.J., de Angelis F., van de Pavert S.H., Cawley N., de Stefano N., … MAGNIMS study group. Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2018;83(2):210–222. doi: 10.1002/ana.25145

41. Hofstetter L., Naegelin Y., Filli L., Kuster P., Traud S., Smieskova R., Mueller-Lenke N., Kappos L., Gass A., Sprenger T., … Bendfeldt K. Progression in disability and regional grey matter atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2014;20(2):202–213. doi: 10.1177/1352458513493034

42. Hänninen K., Viitala M., Paavilainen T., Karhu J.O., Rinne J., Koikkalainen J., Lötjönen J., Soilu-Hänninen M. Thalamic atrophy predicts 5-year disability progression in multiple sclerosis. *Front. Neurol.* 2020;11:606. doi: 10.3389/fneur.2020.00606

43. Hänninen K., Viitala M., Paavilainen T., Karhu J.O., Rinne J., Koikkalainen J., Lötjönen J., Soilu-Hänninen M. Thalamic atrophy without whole brain atrophy is associated with absence of 2-year NEDA in multiple sclerosis. *Front. Neurol.* 2019;10:459. doi: 10.3389/fneur.2019.00459

44. Guevara C., Garrido C., Martinez M., Farias G.A., Orellana P., Soruco W., Alarcón P., Diaz V., Silva C., Kempton M.J., Barker G., de Grazia J. Prospective assessment of no evidence of disease activity-4 status in early disease stages of multiple sclerosis in routine clinical practice. *Front. Neurol.* 2019;10:788. doi: 10.3389/fneur.2019.00788

45. Preziosa P., Pagani E., Meani A., Moiola L., Rodegher M., Filippi M., Rocca M.A. Slowly expanding lesions predict 9-year multiple sclerosis disease progression. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2022;9(2):e1139. doi: 10.1212/NXI.0000000000001139

46. Luchetti S., Fransen N.L., van Eden C.G., Ramaglia V., Mason M., Huitinga I. Progressive multiple sclerosis patients show substantial lesion activity that correlates with clinical disease severity and sex: a retrospective autopsy cohort analysis. *Acta Neuropathol.* 2018;135(4):511–528. doi: 10.1007/s00401-018-1818-y

47. Kolb H., Al-Louzi O., Beck E.S., Sati P., Absinta M., Reich D.S. From pathology to MRI and back: Clinically relevant biomarkers of multiple sclerosis lesions. *Neuroimage Clin.* 2022;36:103194. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103194

48. Absinta M., Sati P., Masuzzo F., Nair G., Sethi V., Kolb H., Ohayon J., Wu T., Cortese I.C.M., Reich D.S. Association of chronic active multiple sclerosis lesions with disability *in vivo*. *JAMA Neurol.* 2019;76(12):1474–1483. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2399

49. Попова Е.В., Брюхов В.В., Бойко А.Н., Кротенкова М.В. Радиологически изолированный синдром – возможная доклиническая стадия первично-прогрессирующего рассеянного склероза.

Ж. неврол. и психиатрии. 2018;118(8-2):35–39. doi: 10.17116/jnevro201811808235

Popova E.V., Bryuhov V.V., Boyko A.N., Krotenkova M.V. Radiologically isolated syndrome as a possible preclinical stage of primary-progressive multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(8-2):35–39. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro201811808235

50. Bernitsas E., Bao F., Seraji-Bozorgzad N., Chorostecki J., Santiago C., Tselis A., Caon C., Zak I., Millis S., Khan O. Spinal cord atrophy in multiple sclerosis and relationship with disability across clinical phenotypes. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2015;4(1):47–51. doi: 10.1016/j.msard.2014.11.002

51. Tsagkas C., Magon S., Gaetano L., Pezold S., Naegelin Y., Amann M., Stippich C., Cattin P., Wuerfel J., Bieri O., Sprenger T., Kappos L., Parmar K. Spinal cord volume loss: A marker of disease progression in multiple sclerosis. *Neurology.* 2018;91(4):e349–e358. doi: 10.1212/WNL.0000000000005853

52. Casserly C., Seyman E.E., Alcaide-Leon P., Guenette M., Lyons C., Sankar S., Svendrovski A., Baral S., Oh J. Spinal cord atrophy in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Neuroimaging.* 2018;28(6):556–586. doi: 10.1111/jon.12553

53. Casserly C., Seyman E.E., Alcaide-Leon P., Guenette M., Lyons C., Sankar S., Svendrovski A., Baral S., Oh J. Spinal cord atrophy in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Neuroimaging.* 2018;28(6):556–586. doi: 10.1111/jon.12553

54. Rocca M.A., Valsasina P., Meani A., Gobbi C., Zecca C., Barkhof F., Schoonheim M.M., Strijbis E.M., Vrenken H., Gallo A., … MAGNIMS Study Group. Spinal cord lesions and brain grey matter atrophy independently predict clinical worsening in definite multiple sclerosis: a 5-year, multicentre study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2023;94(1):10–18. doi: 10.1136/jnnp-2022-329854

55. Bischof A., Papinutto N., Keshavan A., Rajesh A., Kirkish G., Zhang X., Mallott J.M., Asteggiano C., Sacco S., Gundel T.J., … Henry R.G. Spinal cord atrophy predicts progressive disease in relapsing multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2022;91(2):268–281. doi: 10.1002/ana.26281

56. Tsagkas C., Huck-Horvath A., Cagol A., Haas T., Amann M., Barakovic M., Ruberte E., Melie-Garcia L., Weigel M., Pezold S., … Parmar K. Longitudinal assessment of cervical spinal cord compartments in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Rela. Disord.* 2023;71:104545. doi: 10.1016/j.msard.2023.104545

57. Tsagkas C., Huck-Horvath A., Cagol A., Haas T., Barakovic M., Amann M., Ruberte E., Melie-Garcia L., Weigel M., Pezold S., … Parmar K. Anterior horn atrophy in the cervical spinal cord: A new biomarker in progressive multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2023;29(6):702–718. doi: 10.1177/13524585221139152

58. Давыдовская М.В., Цысарь М.А., Бойко А.Н., Акопян В.С., Семенова Н.С., Филоненко И.В., Фомин А.В., Гусев Е.И. Повреждение комплекса ганглиозных клеток и слоя нервных волокон сетчатки при рассеянном склерозе. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2012;2(2):47–51.

Davydovskaya M.V., Tsysar' M.A., Boyko A.N., Akopyan V.S., Semenova N.S., Filonenko I.V., Fomin A.V., Gusev E.I. Damage of macular ganglion cell complex and peripapillary retinal nerve fiber layer in multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;2(2):47–51. [In Russian].

59. Green A.J., McQuaid S., Hauser S.L., Allen I.V., Lyness R. Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. *Brain*. 2010;133(Pt 6):1591–1601. doi: 10.1093/brain/awq080

60. Britze J., Frederiksen J.L. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye (Lond).* 2018;32(5):884–888. doi: 10.1038/s41433-017-0010-2

61. Alonso R., Gonzalez-Moron D., Garcea O. Optical coherence tomography as a biomarker of neurodegeneration in multiple sclerosis: A review. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2018;22:77–82. doi: 10.1016/j.msard.2018.03.007

62. Swinnen S., de Wit D., van Cleemput L., Cassiman C., Dubois B. Optical coherence tomography as a prognostic tool for disability progression in MS: a systematic review. *J. Neurol.* 2023;270(2):1178–1186. doi: 10.1007/s00415-022-11474-4

63. Martinez-Lapiscina E.H., Arnow S., Wilson J.A., Saidha S., Preiningerova J.L., Oberwahrenbrock T., Brandt A.U., Pablo L.E., Guerrieri S., Gonzalez I., … IMSVISUAL consortium. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2016;15(6):574–584. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00068-5

64. Bsteh G., Hegen H., Teuchner B., Berek K., Wurth S., Auer M., di Pauli F., Deisenhammer F., Berger T. Peripapillary retinal nerve fibre layer thinning rate as a biomarker discriminating stable and progressing relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2019;26(6):865–871. doi: 10.1111/ene.13897

65. Bsteh G., Berek K., Hegen H., Altmann P., Wurth S., Auer M., Zinganell A., di Pauli F., Rommer P., Leutmezer F., Deisenhammer F., Berger T. Macular ganglion cell-inner plexiform layer thinning as a biomarker of disability progression in relapsing multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2021;27(5):684–694. doi: 10.1177/1352458520935724

66. Schurz N., Sariaslani L., Altmann P., Leutmezer F., Mitsch C., Pemp B., Rommer P., Zrzavy T., Berger T., Bsteh G. Evaluation of retinal layer thickness parameters as biomarkers in a real-world multiple scle-

rosis cohort. *Eye Brain.* 2021;13:59–69. doi: 10.2147/EB.S295610

67. Cilingir V., Batur M. First measured retinal nerve fiber layer thickness in RRMS can be used as a biomarker for the course of the disease: threshold value discussions. *J. Neurol.* 2021;268(8):2858–2865. doi: 10.1007/s00415-021-10469-x

68. Lambe J., Fitzgerald K.C., Murphy O.C., Filippatou A.G., Sotirchos E.S., Kalaitzidis G., Vasileiou E., Pellegrini N., Ogbuokiri E., Toliver B., … Calabresi P.A. Association of spectral-domain OCT with long-term disability worsening in multiple sclerosis. *Neurology*. 2021;96(16):e2058–e2069. doi: 10.1212/WNL.0000000000011788

69. Андрюхина О.М., Рябцева А.А., Котов С.В., Якушина Т.И., Кучина Н.В. Мониторинг офтальмологических индикаторов у больных рассеянным склерозом. *Альм. клин. мед.* 2015;(36):53–58.

Andryuhina O.M., Ryabtseva A.A., Kotov S.V., Jakushina T.I., Kuchina N.V. Monitoring of ophthalmological indicators in patients with multiple sclerosis. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine.* 2015;(36):53–58. [In Russian].

70. Gabilondo I., Martínez-Lapiscina E.H., Martínez-Heras E., Fraga-Pumar E., Llufriu S., Ortiz S., Bullich S., Sepulveda M., Falcon C., Berenguer J., Saiz A., Sanchez-Dalmau B., Villoslada P. Trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2014;75(1):98–107. doi: 10.1002/ana.24030

71. Kupersmith M.J., Garvin M.K., Wang J.K., Durbin M., Kardon R. Retinal ganglion cell layer thinning within one month of presentation for optic neuritis. *Mult. Scler.* 2016;22(5):641–648. doi: 10.1177/1352458515598020

72. Britze J., Frederiksen J.L. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye (Lond).* 2018;32(5):884–888. doi: 10.1038/s41433-017-0010-2

73. Жосткова М.А., Давыдовская М.В., Бойко А.Н., Акопян В.С. Изменение сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом в течение 3-летнего периода. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2016;116(10-2):35–41.

Zhostkova M.A., Davydovskaya M.V., Boyko A.N., Akopyan V.S. The three-year follow-up study of retinal changes in patients with multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2016;116(10-2):35–41.

74. Skirková M., Mikula P., Maretta M., Fedičová M., Vitková M., Frigová L., Szilasi J., Moravská M., Horňák M., Szilasiová J. Associations of optical coherence tomography with disability and brain MRI volumetry in patients with multiple sclerosis. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2022;56(4):326–332. doi: 10.5603/PJNNS.a2022.0022

75. Glasner P., Sabisz A., Chylińska M., Komendziński J., Wyszomirski A., Karaszewski B. Retinal nerve fiber and ganglion cell complex layer thicknesses mirror brain atrophy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Restor. Neuro. Neurosci.* 2022;40(1):35–42. doi: 10.3233/RNN-211176

76. Mizell R., Chen H., Lambe J., Saidha S., Harrison D.M. Association of retinal atrophy with cortical lesions and leptomeningeal enhancement in multiple sclerosis on 7T MRI. *Mult. Scler*. 2022;28(3):393–405. doi: 10.1177/13524585211023343

77. Khalil M., Teunissen C.E., Otto M., Piehl F., Sormani M.P., Gattringer T., Barro C., Kappos L., Comabella M., Fazekas F., … Kuhle J. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat. Rev. Neurol.* 2018;14(10):577–589. doi: 10.1038/s41582-018-0058-z

78. Yuan A., Nixon R.A. Neurofilament proteins as biomarkers to monitor neurological diseases and the efficacy of therapies. *Front. Neurosci.* 2021;15:689938. doi: 10.3389/fnins.2021.689938

79. Barro C., Benkert P., Disanto G., Tsagkas C., Amann M., Naegelin Y., Leppert D., Gobbi C., Granziera C., Yaldizli Ö., … Kuhle J. Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *Brain.* 2018;141(8):2382–2391. doi: 10.1093/brain/awy154

80. Disanto G., Barro C., Benkert P., Naegelin Y., Schädelin S., Giardiello A., Zecca C., Blennow K., Zetterberg H., Leppert D., … Swiss Multiple Sclerosis Cohort Study Group. Serum neurofilament light: a biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2017;81(6):857–870. doi: 10.1002/ana.24954

81. Novakova L., Zetterberg H., Sundström P., Axelsson M., Khademi M., Gunnarsson M., Malmeström C., Svenningsson A., Olsson T., Piehl F., Blennow K., Lycke J. Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein. *Neurology*. 2017;89(22):2230–2237. doi: 10.1212/WNL.0000000000004683

82. Bhan A., Jacobsen C., Myhr K.M., Dalen I., Lode K., Farbu E. Neurofilaments and 10-year follow-up in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2018;24(10):1301–1307. doi: 10.1177/1352458518782005

83. Ferrazzano G., Crisafulli S.G., Baione V., Tartaglia M., Cortese A., Frontoni M., Altieri M., Pauri F., Millefiorini E., Conte A. Early diagnosis of secondary progressive multiple sclerosis: focus on fluid and neurophysiological biomarkers. *J. Neurol.* 2021;268(10):3626–3645. doi: 10.1007/s00415-020-09964-4

84. Khalil M., Teunissen C.E., Otto M., Piehl F., Sormani M.P., Gattringer T., Barro C., Kappos L., Comabella M., Fazekas F., … Kuhle J. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat. Rev. Neurol.* 2018;14(10):577–589. doi: 10.1038/s41582-018-0058-z

85. Ferreira-Atuesta C., Reyes S., Giovanonni G., Gnanapavan S. The evolution of neurofilament light chain in multiple sclerosis. *Front. Neurosci.* 2021;15:642384. doi: 10.3389/fnins.2021.642384

86. Manouchehrinia A., Stridh P., Khademi M., Leppert D., Barro C., Michalak Z., Benkert P., Lycke J., Alfredsson L., Kappos L., … Kockum I. Plasma neurofilament light levels are associated with risk of disability in multiple sclerosis. *Neurology.* 2020;94(23):e2457–e2467. doi: 10.1212/WNL.0000000000009571

Сведения об авторах:

Прокаева Анна Ивановна, ORCID: 0000-0003-2541-9302, e-mail: anna.teplyakova.95@mail.ru
Архипов Иван Евгеньевич, ORCID: 0000-0003-2740-6388, e-mail: sicvel1739@list.ru
Дорчинец Екатерина Евгеньевна, e-mail: dr.dorchinets@gmail.com
Коробко Денис Сергеевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7938-3782, e-mail: denis.s.korobko@gmail.com
Малкова Надежда Алексеевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-1255-8525, e-mail: yadan1@mail.ru

Information about the authors:

Anna I. Prokaeva, ORCID: 0000-0003-2541-9302, e-mail: anna.teplyakova.95@mail.ru
Ivan E. Arkhipov, ORCID: 0000-0003-2740-6388, e-mail: sicvel1739@list.ru
Ekaterina E. Dorchinets, e-mail: dr.dorchinets@gmail.com
Denis S. Korobko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7938-3782, e-mail: denis.s.korobko@gmail.com
Nadezhda A. Malkova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-1255-8525, e-mail: yadan1@mail.ru

Поступила в редакцию 15.09.2023
После доработки 04.12.2023
Принята к публикации 14.12.2023

Received 15.09.2023
Revision received 04.12.2023
Accepted 14.12.2023

УДК 57.054 DOI: 10.18699/SSMJ20240106

Оригинальное исследование / Research article

Влияние модуляторов оксида азота на отток цереброспинальной жидкости через решетчатую кость мышей линии C57Bl/6

Д.В. Петровский[1, 2], В.А. Ким[1], М.Б. Шарапова[1], Д.С. Зуев[1], А.Ж. Ибраева[1], Е.К. Сильванович[1], М.П. Мошкин[1], А.В. Ромащенко[1, 3, 4]

[1] ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10
[2] Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева СО РАН
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 15
[3] ФИЦ Институт вычислительных технологий СО РАН
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 6
[4] Институт «Международный томографический центр» СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3а

Введение

В ЦНС лимфатическая система кроме выведения метаболических отходов участвует в регуляции внутричерепного давления, критически важного параметра для жизнедеятельности организма. Одним из возможных путей дренажа цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) является ее ток через отверстия решетчатой кости (РК) в носовую полость. Несмотря на значимый вклад назального пути в общую ликвородинамику, о механизмах данного процесса и способах его регуляции известно мало. В силу своего влияния на тонус кровеносных и перистальтику лимфатических сосудов оксид азота (NO) является мощным модулятором движения ликвора, но его эффекты на назальный отток ЦСЖ до сих пор не изучены. **Цель и методы исследования.** При помощи диффузионно-взвешенной (ДВ) МРТ охарактеризовано изменение движения ЦСЖ через РК мышей линии C57Bl/6 под влиянием интраназальной аппликации модуляторов синтеза NO. **Результаты.** При помощи данных ДВ МРТ, совмещенных с результатами КТ-картирования РК, детектирован значительный отток ЦСЖ через ее наиболее крупные дорсальные и вентральные отверстия, расположенные вдоль носовой перегородки. При этом скорость потока ЦСЖ через дорсальные отверстия РК была наибольшей. Показано, что интраназальное введение донора NO уже через 30 мин приводит к значимому снижению скорости диффузии воды через РК, тогда как аппликация неспецифического ингибитора NO-синтазы в носовую полость усиливает назальный отток. Эффекты используемых модуляторов не имели каких-либо выраженных пространственных паттернов, ток ЦСЖ достоверно менялся по всем отверстиям РК вне зависимости от их размера или локализации. **Заключение.** Полученные результаты демонстрируют потенциальную возможность неинвазивной локальной регуляции ликвородинамики, что может быть полезно при разработке как новых подходов к терапии внутричерепной гипертензии различной этиологии, так и методов детоксикации ЦНС.

Ключевые слова: диффузионно-взвешенная МРТ, назальный отток, цереброспинальная жидкость, оксид азота.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-11-00264).

Автор для переписки: Ромащенко А.В., e-mail: yuter2006@yandex.ru

Для цитирования: Петровский Д.В., Ким В.А., Шарапова М.Б., Зуев Д.С., Ибраева А.Ж., Сильванович Е.К., Мошкин М.П., Ромащенко А.В. Влияние модуляторов оксида азота на отток цереброспинальной жидкости через решетчатую кость мышей линии C57Bl/6. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):52–60. doi: 10.18699/SSMJ20240106

Effect of nitric oxide modulators on cerebrospinal fluid outflow through the cribriform plate of C57Bl/6 mice

D.V. Petrovsky[1, 2], V.A. Kim[1], M.B. Sharapova[1], D.S. Zuev[1], A.Zh. Ibrayeva[1], E.K. Silvanovich[1], M.P. Moshkin[1], A.V. Romashchenko[1, 3, 4]

[1] Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630090, Novosibirsk, Academika Lavrentieva ave., 10
[2] Lavrentiev Institute of Hydrodynamics of SB RAS
630090, Novosibirsk, Academika Lavrentieva ave., 15
[3] Federal Research Center Institute of Computational Technologies of SB RAS
630090, Novosibirsk, Academika Lavrentieva ave., 6
[4] International Tomography Center of SB RAS
630090, Novosibirsk, Institutskaya st., 3a

Abstract

Introduction. Beside the excretion of metabolic wastes, the lymphatic system in CNS play a crucial role in the regulation of intracranial pressure that is vital for the organism. One of the possible pathways of cerebrospinal fluid (CSF) drainage is its flow through the foramen of the cribriform plate (CP) into the nasal cavity. Despite the significant contribution of the nasal tract to the overall dynamics of the liquor, not much is known about the mechanisms of this process and how it is regulated. Due to its influence on the tone of blood vessels and peristalsis of lymphatic vessels, nitric oxide (NO) is a powerful modulator of liquor outflow, but its effects on nasal CSF outflow have not been studied yet. **Aim and Methods**. Using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW MRI), we characterized the changes in CSF outflow through the CP of C57Bl/6 mice influenced by intranasal application of NO synthesis modulators. **Results**. In our study, using DW MRI and computer tomography (CT) mapping of the CP, we detected significant CSF outflow through its large dorsal and ventral foramen located along the nasal septum. At the same time, the CSF flow rate through the dorsal orifices of the CP was the highest. In addition, we showed that intranasal introduction of NO donor after 30 min leads to a significant decrease of water diffusion through the CP whereas application of a nonspecific NO synthase inhibitor into the nasal cavity enhances nasal outflow. The effects of the NO modulators did not have any significant spatial patterns; CSF outflow was significantly altered across all CP orifices regardless of their size or localization. **Conclusion**. The obtained results demonstrate the potential possibility of noninvasive local regulation of liquor dynamics, which may be used in the development of new approaches to the therapy of intracranial hypertension of various etiologies and methods of CNS detoxification.

Key words: diffusion-weighted MRI, nasal outflow, cerebrospinal fluid, nitric oxide.

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

Financing. The work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (grant No. 22-11-00264)

Correspondence author: Romashchenko A.V., e-mail: yuter2006@yandex.ru

Citation: Petrovsky D.V., Kim V.A., Sharapova M.B., Zuev D.S., Ibrayeva A.Zh., Silvanovich E.K., Moshkin M.P., Romashchenko A.V. Effect of nitric oxide modulators on cerebrospinal fluid outflow through the cribriform plate of C57Bl/6 mice. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(1):52–60. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240106

Введение

Лимфатическая система выполняет ряд важных функций в организме, включая выведение лишней жидкости и метаболических отходов. Ранее считалось, что центральная нервная система (ЦНС) является единственной системой органов, в которой отсутствует система удаления продуктов жизнедеятельности из интерстициального пространства. Впоследствии было показано, что в твердых оболочках мозга присутствуют лимфатические сосуды, а клиренс инвестиция ЦНС осуществляется с помощью лимфатической системы [1, 2]. Несмотря на то что было проведено множество исследований, посвященных изучению ликвородинамики, и идентифицировано несколько путей оттока цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), значение каждого в процессе очистки ликвора до конца непонятно.

Изменения в циркуляции ЦСЖ оказывают решающее значение в регуляции внутричерепного давления (ВЧД), что лежит в основе терапии многих нейропатологий. Поскольку ткань мозга несжимаема и ограничена жесткой черепной коробкой, диаметр сосудов головного мозга и баланс между продукцией и оттоком ЦСЖ определяют значение ВЧД. При неврологических заболеваниях развивается внутричерепная гипертензия, и основные стратегии медикаментозной терапии данного симптома заключаются в снижении продукции ликвора сосудистыми сплетениями мозга, изменении осмотического давления крови и улучшении дренирования ликвора [3]. На данный момент в клинической практике применяют большое количество протоколов снижения ВЧД, базирующихся на первых двух подходах, которые имеют ряд серьезных недостатков (трудности с

подбором дозировок вследствие высокой вариабельности индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам, невозможность длительной терапии из-за возникновения побочных эффектов) [4]. Поэтому возникает необходимость в разработке новых альтернативных методик лечения внутричерепной гипертензии, основанных на фармакологической регуляции экстракраниального оттока ЦСЖ, которые в сочетании с уже существующими позволят повысить эффективность терапии.

Конкретные пути, по которым ЦСЖ может достигать лимфатической системы, в полной мере не изучены, однако большая часть современных литературных источников описывает следующие основные анатомические пути ее клиренса: арахноидальные грануляции, пути вдоль черепно-мозговых нервов и лимфатические сосуды твердой мозговой оболочки. Считается, что помимо арахноидальной грануляции огромную роль в регуляции оттока ЦСЖ играет именно путь вдоль обонятельных нервов [5]. Ликвор вытекает из головного мозга либо через внеклеточное пространство между пучками аксонов обонятельных сенсорных нервов, поскольку межклеточное пространство между пучками аксонов обеспечивает направленные пути с низким сопротивлением потока для жидкости или вдоль кровеносных сосудов по перваскулярному пространству, либо напрямую по лимфатическим сосудам, идущим сквозь решетчатую кость (РК) вдоль ольфакторных нервов [6]. Поскольку в подслизистой оболочке носовой полости расположено большое количество сосудов, часть которых тянется вдоль обонятельных нервов и пересекает вместе с ними РК, их диаметр может оказывать влияние на гидравлическое сопротивление оттока ЦСЖ через РК [7]. При этом блокада назального оттока повышает ВЧД [8] и, вероятно, влияет на траекторию циркуляции ЦСЖ. Таким образом, управляя тонусом сосудов, проходящих через отверстия РК, возможно напрямую влиять на отток ЦСЖ в носовую полость, корректировать траекторию движения ликвора в ЦНС и изменять ВЧД.

Одним из мощных модуляторов диаметра сосудов является оксид азота (NO) [9]. Также NO является вазодилататором и играет значимую роль в антивирусной и антибактериальной защите организма, поэтому активно синтезируется клетками верхних и нижних дыхательных путей, где вероятность контакта с этими патогенами максимальна [10, 11]. В верхних дыхательных путях наибольшее количество NO синтезируется клетками параназальных синусов [10]. Известно, что NO способен влиять на проницаемость и перистальтическую активность лимфатических сосудов [12], поэтому модуляция синтеза назального NO гипотетически может позволить регулировать отток ЦСЖ из ЦНС как через РК, так и вдоль других черепных нервов, соответственно, влиять на ВЧД [13]. В данной работе мы при помощи диффузионно-взвешенной (ДВ) МРТ охарактеризовали изменение движения ЦСЖ через решетчатую кость мыши под влиянием интраназальной аппликации модуляторов синтеза оксида азота.

Материал и методы

Животные

Работа выполнена на базе ЦКП SPF-виварий Института цитологии и генетики СО РАН (RFMEFI62119X0023). Эксперимент проводился на 30 самцах мышей инбредной линии C57Bl/6 возрастом 6–8 недель. Подопытных мышей содержали в однополых группах по 5 животных в индивидуально вентилируемых клетках системы OptiMice (Animal Care Systems, США) в контролируемых условиях при 22–26 °C, относительной влажности 30–60 %, при искусственном световом режиме 14C:10T, при выключении освещения в 16:00 и включении в 02:00 [14]. В качестве подстила использовали автоклавированную березовую обеспыленную мелкую стружку (1–2 мм). Животные получали в режиме *ad libitum* комбикорм «Дельта Фидс» («БиоПро», РФ) и водопроводную воду, фильтруемую системой ELIX 35 (Millipore, США). Содержание и манипуляции с животными проводились в соответствии с международными правилами работы с животными (European Communities Counsil Directive (86/609 EEC) и регламентировались стандартными операционными процедурами, разработанными в соответствии с требованиями ГОСТ 33044-2014 (Принципы надлежащей лабораторной практики) и принципами и нормами биоэтики (заключение биоэтической комиссии Института цитологии и генетики СО РАН № 138 от 30.11.2022). При проведении испытаний использовались здоровые животные с подтвержденным статусом здоровья.

Модуляторы образования NO и их введение животным

В качестве модуляторов синтеза NO использованы растворы донора NO N-ацетил-3-(нитрозотио)-DL-валина (SNAP; 1,7 мг/мл) и неселективного ингибитора NO-синтазы, N^G-нитро-L-аргининметилового эфира (L-NAME; 3,8 мг/мл). Препараты вводили мышам интраназально при помощи автоматической пипетки в каждую ноздрю по 7 мкл [15, 16].

МРТ-диагностика

Параметры движения ЦСЖ мышей исследовали при помощи МРТ на томографе Ultra-High-Definition BioSpec 117/16 USR 11,7 Тл (Bruker, Германия). Сканирование проводили с помощью объемной приемопередающей катушки с круговой поляризацией (Bruker, T12970V3). МРТ-сканирование и последующую обработку полученных изображений выполняли в соответствии со следующим протоколом. За 2–3 минуты до исследования мышей обездвиживали изофлураном (Baxter Healthcare Corp., США) при помощи наркозного аппарата в режиме воздушного потока 300–350 мл/мин с подачей 4 % наркотизирующего вещества (The Univentor 400 Anaesthesia Unit, Univentor, Мальта), при МРТ-сканировании подавали 2 % наркотизирующего вещества. Температуру животных поддерживали с помощью водного контура в томографическом столике-кроватке, имевшем температуру поверхности 30 °C. Под нижнюю часть туловища помещали пневматический датчик дыхания (SA Instruments, США), что позволяло контролировать глубину наркоза.

Данные по диффузии воды через РК были получены с помощью T2*-взвешенной импульсной последовательности, метод спин-эхо эхопланарной визуализации (echo planar imaging, EPI) [17, 18]. Сканирование проводили в одном ортогональном направлении, перпендикулярном плоскости РК. Исходя из предварительных мультитензорных экспериментов, по этому направлению скорость диффузии воды была максимальна. Параметры использованной последовательности: TR = 3000 мс, TE = 32,1 мс, поле зрения (FOV) – 20 × 20 мм^2, размер матрицы – 128 × 128, количество срезов (NS) – 1, количество усреднений (NA) – 3, толщина среза (ST) – 1 мм, ширина полосы (BW) – 2 × 10^5 Гц, количество сегментов – 3, значение b = 6 (30, 60, 120, 250, 500, 1000 с/мм^2). Параметры диффузии и перфузии для МРТ были получены путем применения модели двойной экспоненциальной регрессии с использованием следующего уравнения:

$$S/S_o = f_{IVIM}\, e^{-(D^* + D_{blood})} + (1 - f_{IVIM})\, e^{-bD} \quad ,$$

где b – градиент магнитного поля; f_{IVIM} – фракция перфузии; D^* – коэффициент псевдодиффузии; D_{blood} – коэффициент диффузии воды в крови; D – коэффициент диффузии воды в ткани.

Измерив интенсивность сигнала при разных градиентах магнитного поля, согласно модели линейного затухания, мы определили значение границы между перфузией и диффузией жидкости в области РК у мышей инбредной линии C57Bl (b > 230–240). Обозначив параметры диффузии для ДВ МРТ, далее использовали три значения градиента магнитного поля (b = 250; 500; 1000) для исследования динамики оттока ЦСЖ через РК. Для позиционирования среза при ДВ МРТ использовали данные, полученные на основе T2*-взвешенных изображений с использованием метода TurboRARE (Rapid Imaging with Refocused Echoes). Параметры импульсной последовательности метода: TE = 33 мс, TR = 3200 мс, NA = 1; параметры изображения: размер 2,5 × 2,5 см, матрица 256 × 256 точек, ориентация срезов – сагиттальная; общее время сканирования 2 мин.

Статистический анализ

Оценку нормальности распределения признака проводили с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Для попарного сравнения нормально распределенных признаков использовали t-критерий Стьюдента. Визуализация данных производилась в программах ImageJ и Adobe Illustrator.

Результаты

Картирование оттока ЦСЖ через РК

Морфологическое строение РК достаточно консервативное. У разных мышей могут быть отличия в размерах, количестве и локализации мелких отверстий в кости, однако у всех встречаются четыре крупных отверстия, имеющие схожую локализацию в РК [7]. Несмотря на подробное описание анатомического строения РК в других работах, на данный момент нет *in vivo* данных по количественному вкладу отдельных отверстий в отток ЦСЖ. При помощи ДВ МРТ и компьютерной томографии (КТ) мы смогли визуализировать паттерн диффузии ЦСЖ через отверстия РК. Используя полученные ДВ МРТ-изображения РК, рассчитали коэффициент действительной диффузии (ADC) для каждого вокселя в области РК и построили «тепловые» карты движения ЦСЖ. Совместив полученные карты с данными КТ по структуре кости, мы подтвердили, что рассчитанные нами ADC-карты соответствуют анатомически наиболее крупным отверстиям РК (рис. 1, *б*). Это позволило верифицировать используемый нами подход для оценки диффузии воды через РК. Для оценки влияния индивидуальных особенностей морфофункционального строения РК на ADC-ландшафт мы рассчитали средний ADC для каждого пикселя изображения РК и построили усредненную по всем животным тепловую карту, иллюстрирующую общую тенденцию оттока ликвора при физиологических условиях. Среди остальных фенестраций кости максимальное значение ADC отмечалось в области самых крупных из них, находящихся в передней части кости, латеральнее петушиного гребня (*crista*

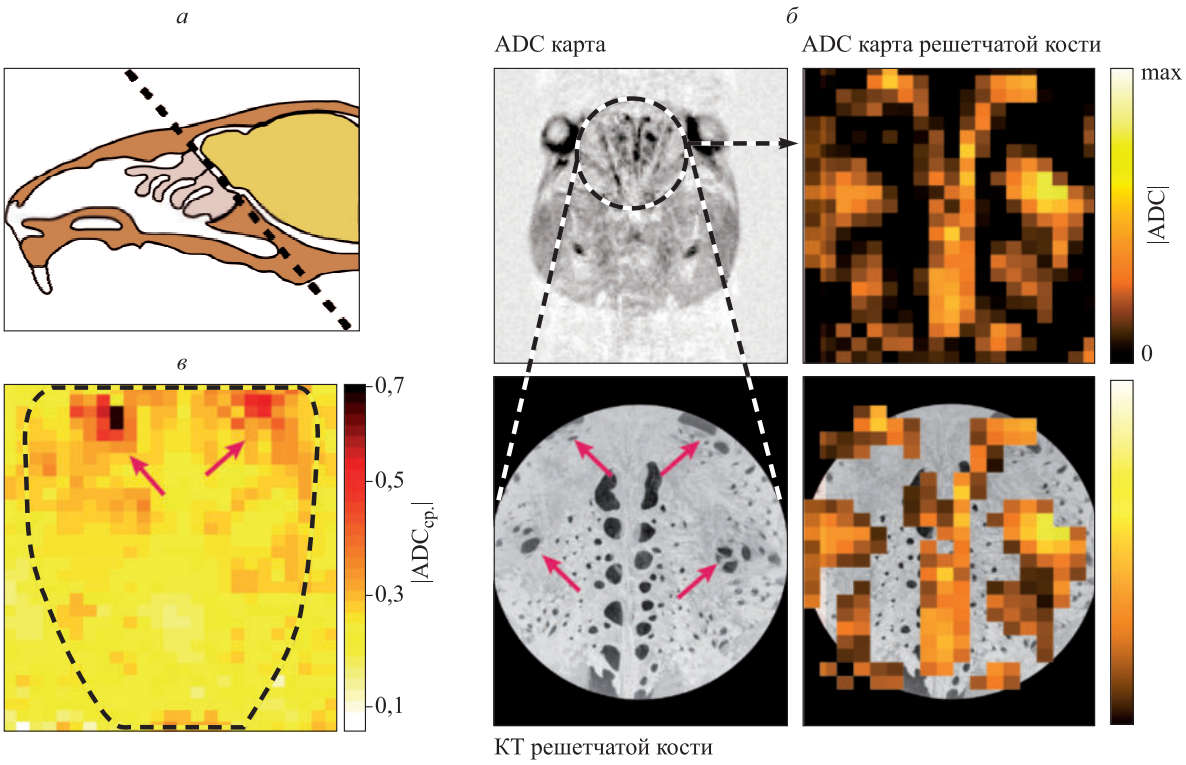


Рис. 1. *Карта распределения значений коэффициента диффузии ADC по РК мыши. а – ориентация среза при проведении ДВ МРТ; б – пример ADC-карты, вычисленной на основе данных ДВ МРТ, наложенной на КТ-изображение РК мыши; в – усредненная ADC-карта (n = 6). Для упрощения визуализации на рисунке представлен модуль ADC. Пунктиром обозначены границы РК, красными стрелками – основные входы пучков ольфакторных нервов в череп мыши*

Fig. 1. *Map of the distribution of ADC diffusion coefficient values across the mouse CP. a – the slice orientation of DW MRI; б – example ADC map calculated from DW MRI data superimposed on the CT image of the mouse CP; в – averaged ADC map (n = 6). To simplify the visualisation, the ADC module is used in the figure. The dotted line indicates the boundaries of the CP, red arrows – the main inputs of the olfactory nerve bundles into the mouse skull*

galli), где проходят дорсальные волокна обонятельного нерва.

Влияние модуляторов образования NO на отток ЦСЖ через РК

Далее мы исследовали влияние интраназального введения модуляторов продукции NO на отток ЦСЖ через РК. Ранее показано, что в регуляции оттока ЦСЖ из мозга в носовую полость участвуют как лимфатические сосуды, проходящие через РК, так и кровеносные, находящиеся в твердой мозговой оболочке [19, 20]. Известно, что NO влияет и на тонус кровеносных сосудов, и на интенсивность перистальтики лимфатических сосудов [21, 22]. Таким образом, концентрация назального NO может являться значимым фактором регуляции оттока ЦСЖ. Измерение движения жидкости в области РК проводилось при помощи ДВ МРТ через 30 минут после введения донора NO (SNAP) или ингибитора NO-синтазы (L-NAME). В качестве характеристики этого процесса использовали отношение ADC-коэффициентов движения ЦСЖ через РК до и после введения веществ, которое рассчитывали индивидуально для каждой мыши (рис. 2).

При одноразовом введении SNAP в носовую полость мыши мы отметили достоверное по сравнению с контрольной группой, которой интраназально вводили растворитель, снижение отношения $ADC_{после/до}$, что говорит о снижении скорости диффузии протонов через РК. L-NAME, неспецифический ингибитор NO-синтазы, достоверно усиливал отток жидкости через РК (см. рис. 2, *б*). Для оценки пространственных паттернов в проявлении наблюдаемых эффектов модуляторов образования NO мы построили «тепловые» карты повоксельного сравнения ADC коэффициентов до и после введения препаратов (см. рис. 2, *в*). Исходя из полученных данных, и усиление, и снижение оттока ЦСЖ под действием SNAP и L-NAME происходило относительно равномерно по всей площади РК.

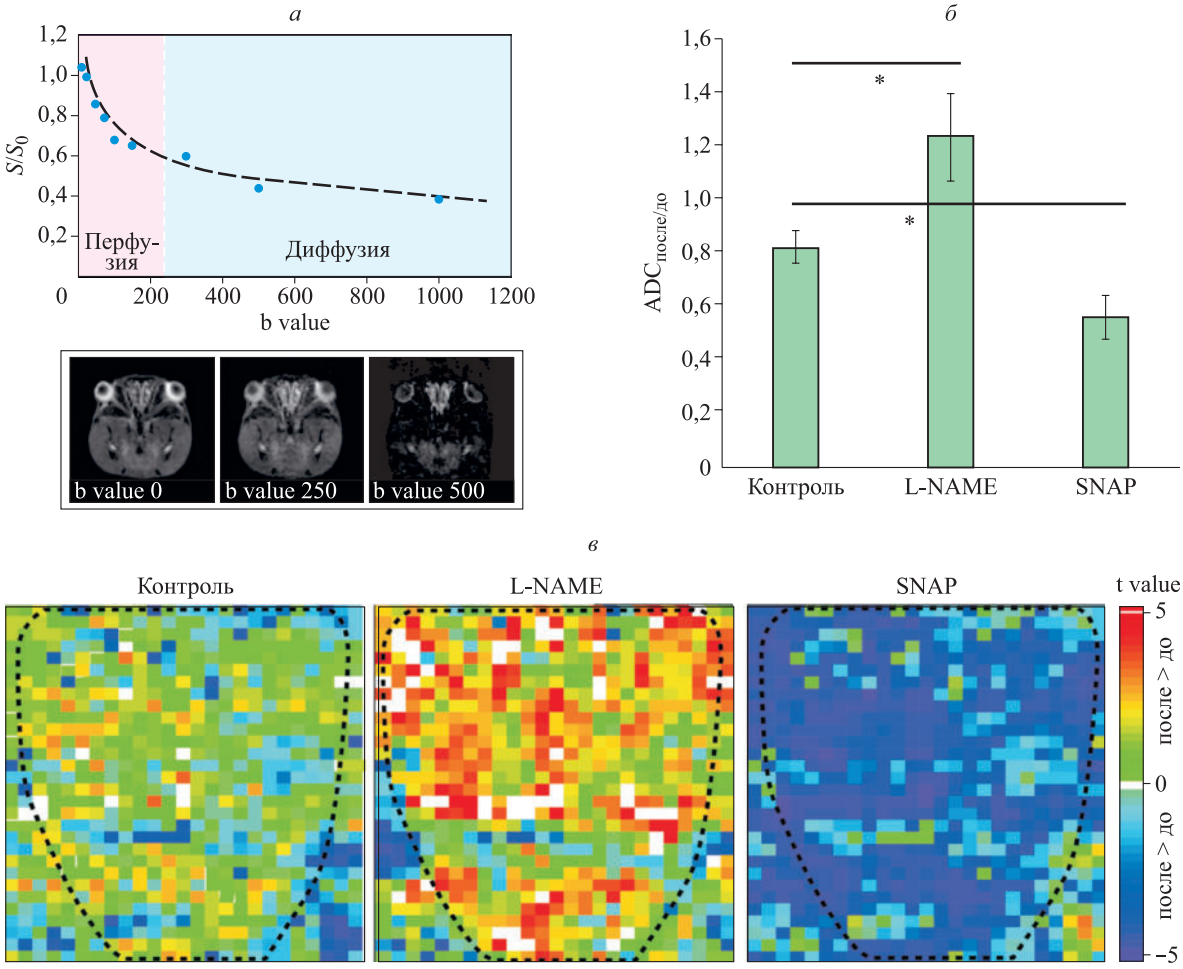


Рис. 2. *Влияние модуляторов клеточной продукции NO на диффузию воды через РК. а – зависимость интенсивности сигнала на T2*-взвешенных МРТ-изображениях от градиента магнитного поля (b-value). МРТ-сигнал выражен как отношение сигнала в области интереса при определенных значениях b (10–1000 мТ/см²) к сигналу в этой же области в отсутствие градиента магнитного поля. На панели снизу приведены примеры T2*-взвешенных МРТ изображений при разных значениях b. б – отношение величин ADC до и через 30 мин после введения препаратов (растворитель (контроль) (n = 6), L-NAME (n = 6), SNAP (n = 6)). в – пространственные паттерны распределения t-критерия (обозначен цветом), полученного в результате повоксельных сравнений ADC РК (границы обозначены пунктиром) до и после введения препаратов. Для построения «тепловых» карт использовали значение t-критерия Стьюдента для зависимых выборок, * – отличие от соответствующих величин в контроле статистически значимо (p < 0,05)*

Fig. 2. *Effect of modulators of cellular NO production on water diffusion through the CP. a – dependence of signal intensity of T2*-weighted MR images on magnetic field gradient (b-value). MRI signal is expressed as the ratio of the signal in the region of interest at certain b values (10–1000 mT/cm²) to the signal in the same region in the absence of magnetic field gradient. The panel at the bottom shows examples of T2*-weighted MR images at different b-values. б – actual diffusion coefficient (ADC) ratio before and 30 min after drug administration (solvent (control) (n = 6), L-NAME (n = 6), SNAP (n = 6)). в – spatial patterns of t-test distribution (indicated by color) obtained from voxel comparisons of ADC (boundaries of CP indicated by dashed lines) before and after drug injection. The t-test value for dependent samples was used to construct heat maps, * – significant differences compared to control (p < 0.05)*

Обсуждение

ВЧД определяется мозговым кровообращением и циркуляцией ЦСЖ. При этом сосудистый компонент трудно выразить количественно, так как он определяется множеством переменных, таких как артериальное давление и церебральный венозный отток. Наибольшее значение имеет ликвородинамика, играющая ключевую роль в определении ВЧД [23]. Известно, что внутричерепная гипертензия становится причиной многих неврологических заболеваний [18], в связи с этим поиск способов регуляции оттока ЦСЖ – важная

терапевтической задача. Основная доля ЦСЖ абсорбируется арахноидальными грануляциями, которые выпячиваются из субарахноидального пространства в венозные синусы твердой мозговой оболочки [21]. Любые подходы к регуляции ЦСЖ через системное воздействие на кровеносную систему индуцируют большое количество побочных эффектов в организме [4], поэтому локальные методы модуляции ликворооттока более предпочтительны с терапевтической точки зрения. Помимо сосудистых сплетений, отток ЦСЖ происходит по менингеальным лимфатическим сосудам, располагающимся в твердой мозговой оболочке, и вдоль черепно-мозговых нервов, среди которых особое внимание уделяется обонятельным [5]. Показано, что у мышей дренаж ЦСЖ вдоль обонятельных нервов является одним из основных путей оттока ликвора из головного мозга, у крупных млекопитающих играет значимую роль в ликвородинамике [6]. Учитывая возможность неинвазивно регулировать ольфакторный отток ЦСЖ, назначая препараты интраназально, данный способ дренажа ликвора может расширить возможности терапии внутричерепной гипертензии и снизить количество побочных эффектов.

Назальный отток предполагает движение ЦСЖ через отверстия РК с последующим всасыванием экстракраниальными лимфатическими сосудами носовой полости. Расположение и размеры отверстий РК демонстрируют высокую межиндивидуальную изменчивость, тем не менее у всех мышей имеется две пары (дорсальная и вентральная) отверстий с консервативной локализацией на РК [7]. В нашем исследовании с помощью данных ДВ МРТ, совмещенных с результатами КТ-картирования РК, мы детектировали значимый отток ЦСЖ через дорсальные, вентральные и крупные отверстия, расположенные вдоль носовой перегородки (см. рис. 1). При этом скорость оттока ЦСЖ через дорсальные отверстия РК была наибольшей. Возможно, полученные данные объясняются анатомическими особенностями этих двух областей назального эпителия. У млекопитающих через дорсальную, самую крупную, пару отверстий проходят аксоны ольфакторных нейронов, обладающих большей чувствительностью к запаховым стимулам в сравнении с нейронами вентральной части носовой полости [24]. Это возможно благодаря высокой скорости потока воздуха в дорсальной части носового хода, что, с одной стороны, позволяет концентрировать большее количество молекул запахового стимула в мукозальном слое [20, 25], с другой – предполагает более высокую седиментацию наноразмерных ксенобиотиков и патогенов [20]. При этом отток ЦСЖ по межклеточным пространствам ольфакторных нервов препятствует парааксональному проникновению патогенов в мозг млекопитающих [26]. В свете этого более высокая скорость оттока ЦСЖ из ЦНС в носовую полость по инвестицию дорсальных пучков аксонов ольфакторных нейронов может компенсировать повышенный риск контаминации в этой области.

Исходя из современных представлений о возможных механизмах назального оттока, ЦСЖ либо движется вдоль оболочек обонятельных нервов через интерстициальное пространство до лимфатических сосудов подслизистой оболочки [27], либо дренирование ЦСЖ лимфатическими сосудами происходит непосредственно в субарахноидальном пространстве [23]. NO, являясь не только одним из наиболее эффективных вазодилататоров, но и регулятором перистальтики лимфатических сосудов [13, 21], может изменять и ликворооттoк ЦСЖ из ЦНС в носовую полость. Данные по влиянию NO на ольфакторный отток особенно интересны в связи с тем, что он активно вырабатывается клетками параназального синуса и назальным эпителием [13]. Используя ДВ МРТ, мы показали, что интраназальное введение донора NO приводит к снижению скорости диффузии воды через РК, тогда как аппликация неспецифического ингибитора NO-синтазы в носовую полость усиливает ток ЦСЖ через РК. Эффекты используемых модуляторов не имели каких-либо выраженных пространственных паттернов, ток ЦСЖ достоверно менялся по всем отверстиям РК вне зависимости от их размера или локализации. Показано, что NO индуцирует перистальтическую активность лимфатических сосудов, усиливая таким образом лимфооттoк [28]. Мы наблюдали обратный эффект, из чего можно заключить, что изменения оттока ЦСЖ возникают не за счет движения жидкости по лимфатическим сосудам РК. Одним из возможных механизмов реализации данных эффектов может быть вызываемая NO вазодилатация сосудов носовой полости. Управляя локальной концентрацией NO, можно менять тонус сосудов РК, ее гидравлическое сопротивление и, соответственно, назальный отток ЦСЖ. Кроме того, изменение тонуса сосудов может приводить к увеличению тканевого давления и снижению вследствие этого перфузии ткани и лимфооттока. Другим возможным механизмом влияния NO на диффузию воды через РК может быть его действие на транспорт электролитов. Известно, что NO, продуцируемый NO-синтазой в почках, способствует натрийурезу и диурезу за счет расширения почечной сосудистой сети и ингибирования транспорта по нефрону [29]. На-

против, NO, генерируемый NO-синтазой в эндотелиальных клетках системной сосудистой сети, ингибирует захват Na^+ и способствует задержке жидкости [30].

Таким образом, в рамках данной работы нам впервые удалось показать связь между синтезом NO в носовой полости млекопитающих и оттоком ЦСЖ через РК. Полученные результаты демонстрируют потенциальную возможность неинвазивной локальной регуляции ликвородинамики, что может быть полезно при разработке как новых подходов к терапии внутричерепной гипертензии различной этиологии, так и методов детоксикации ЦНС.

Список литературы / References

1. Hablitz L. M., Nedergaard M. The glymphatic system: a novel component of fundamental neurobiology. *J. Neurosci*. 2021;41(37):7698–7711. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0619-21.2021

2. Nedergaard M., Goldman S.A. Brain drain. *Sci. Am*. 2016;314(3):44–49. doi: 10.1038/SCIENTIFICAMERICAN0316-44

3. Poca M.A., Sahuquillo J. Short-term medical management of hydrocephalus. *Expert. Opin. Pharmacother*. 2005;6(9):1525–1538. doi: 10.1517/14656566.6.9.1525

4. Rangel-Castillo L., Gopinath S., Robertson C.S. Management of intracranial hypertension. *Neurol. Clin*. 2008;26(2):521–541. doi: 10.1016/J.NCL.2008.02.003

5. Proulx S.T. Cerebrospinal fluid outflow: a review of the historical and contemporary evidence for arachnoid villi, perineural routes, and dural lymphatics. *Cell. Mol. Life Sci*. 2021;78(60):2429–2457. doi: 10.1007/S00018-020-03706-5

6. Spera I., Cousin N., Ries M., Kedracka A., Castillo A., Aleandri S., Vladymyrov M., Mapunda J.A., Engelhardt B., Luciani P., Detmar M., Proulx S.T. Open pathways for cerebrospinal fluid outflow at the cribriform plate along the olfactory nerves. *EBioMedicine.* 2023;91:104558. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104558

7. Norwood J.N., Zhang Q., Card D., Craine A., Ryan T.M., Drew P.J. Anatomical basis and physiological role of cerebrospinal fluid transport through the murine cribriform plate. *Elife*. 2019; 8:e44278. doi: 10.7554/ELIFE.44278

8. Silver I., Kim C., Mollanji R., Johnston M. Cerebrospinal fluid outflow resistance in sheep: impact of blocking cerebrospinal fluid transport through the cribriform plate. *Neuropathol. Appl. Neurobiol*. 2002;28(1):67–74. doi: 10.1046/J.1365-2990.2002.00373.X

9. Chen L., Liu P., Gao H., Sun B., Chao D., Wang F., Zhu Y., Hedenstierna G., Wang C.G. Inhalation of nitric oxide in the treatment of severe acute respiratory syndrome: a rescue trial in Beijing. *Clin. Infect. Dis.* 2004;39(10):1531–1535. doi: 10.1086/42535

10. Djupesland P.G., Chatkin J.M., Qian W., Haight J.S. Nitric oxide in the nasal airway: a new dimension in otorhinolaryngology. *Am. J. Otolaryngol.* 2001;22(1):19–32. doi: 10.1053/AJOT.2001.20700

11. Ghaffari A., Miller C., McMullin B., Ghahary A. Potential application of gaseous nitric oxide as a topical antimicrobial agent. *Nitric oxide.* 2006;14(1):21–29. doi: 10.1016/J.NIOX.2005.08.003

12. Scallan J.P., Hill M.A., Davis M.J. Lymphatic vascular integrity is disrupted in type 2 diabetes due to impaired nitric oxide signalling. *Cardiovasc. Res*. 2015;107(1):89–97. doi: 10.1093/CVR/CVV117

13. Martel J., Ko Y.F., Young J. D., Ojcius D.M. Could nasal nitric oxide help to mitigate the severity of COVID-19? *Microbes Infect.* 2020;22(4-5):168–171. doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.002

14. Ромащенко А.В., Киреева П.Е., Шарапова М.Б., Запара Т.А., Ратушняк А.С. Сенсорная пластичность нейронов ольфакторного эпителия мыши при ассоциативном обучении. *Вавил. ж. генет. и селекции.* 2018;22(8):1070–1077. doi: 10.18699/VJ18.452

Romashchenko A.V., Kireeva P.E., Sharapova M.B., Zapara T.A., Ratushnyak A.S. Learning-induced sensory plasticity of mouse olfactory epithelium. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2018;22(8):1070–1077. [In Russian]. doi: 10.18699/VJ18.452

15. Romashchenko A., Petrovsky D., Moshkin M.P. Congruence of intranasal aerodynamics and functional heterogeneity of olfactory epithelium. *Biology Bulletin Reviews*. 2018;8:23–31. doi: 10.1134/S207908641801005X

16. Ромащенко А.В., Шарапова М.Б., Петровский Д.В., Мошкин М.П. Эффективность ольфакторного транспорта наночастиц оксида марганца (II) при однократном или многократном интраназальном введении. *Вавил. ж. генет. и селекции.* 2017;21(3):304–311. doi: 10.18699/VJ17.24

Romashchenko A.V., Sharapova M.B., Petrovskii D.V., Moshkin M.P. Olfactory transport efficiency of the manganese oxide nanoparticles (II) after their single or multiple intranasal administrations. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2017;21(3):304–311. [In Russian]. doi: 10.18699/VJ17.248

17. Завьялов Е.Л., Разумов И.А., Герлинская Л.А., Ромащенко А.В. *In vivo* МРТ-визуализация динамики развития глиобластомы U87 в модели ортотопической ксенотрансплантации мышам линии SCID. *Вавил. ж. генет. и селекции*. 2015; 19(4):460–465. doi: 10.18699/J15.061

Zavjalov E.L., Razumov I.A., Gerlinskaya L.A., Romashchenko A.V. *In vivo* MRI visualization of growth and morphology in the orthotopic xenotrasplantation U87 glioblastoma mouse SCI D model. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii = Vavilov Journal of*

Genetics and Breeding. 2015;19(4):460–465. [In Russian]. doi: 10.18699/J15.061

18. Alshuhri M.S., Gallagher L., McCabe C., Holmes W.M. Change in CSF dynamics responsible for ICP elevation after ischemic stroke in rats: a new mechanism for unexplained END? *Transl. Stroke Res*. 2020;11(2):310–318. doi: 10.1007/S12975-019-00719-6

19. Sakka L., Coll G., Chazal J. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis*. 2011;128(6):309–316. doi: 10.1016/J.ANORL.2011.03.002

20. Yang G.C., Scherer P.W., Zhao K., Mozell M.M. Numerical modeling of odorant uptake in the rat nasal cavity. *Chem. Senses*. 2007;32(3):273–284. doi: 10.1093/CHEMSE/BJL056

21. Ohhashi T., Yokoyama S. Nitric oxide and the lymphatic system. *Jpn. J. Physiol*. 1994;44(4):327–342. doi: 10.2170/JJPHYSIOL.44.327

22. Zhao Y., Vanhoutte P.M., Leung S.W. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *J. Pharmacol. Sci*. 2015;129(2):83–94. doi: 10.1016/J.JPHS.2015.09.002

23. Kasprowicz M., Lalou D.A., Czosnyka M., Garnett M., Czosnyka Z. Intracranial pressure, its components and cerebrospinal fluid pressure–volume compensation. *Acta Neurol. Scand*. 2016;134(3):168–180. doi: 10.1111/ANE.12541

24. Challis R.C., Tian H., Wang J., He J., Jiang J., Chen X., Yin W., Connelly T., Ma L., Yu C.R., … Ma M. An olfactory cilia pattern in the mammalian nose ensures high sensitivity to odors. *Curr. Biol*. 2015;25(19):2503–2512. doi: 10.1016/J.CUB.2015.07.065

25. Kimbell J., Godo M., Gross E., Joyner D., Richardson R., Morgan K. Computer simulation of inspiratory airflow in all regions of the F344 rat nasal passages. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 1997;145(2):388–398. doi: 10.1006/TAAP.1997.8206

26. Dhuria S.V., Hanson L.R., Frey W.H. 2nd. Intranasal delivery to the central nervous system: mechanisms and experimental considerations. *J. Pharm. Sci*. 2010;99(4):1654–1673. doi: 10.1002/JPS.21924

27. Martinez J., Duma R., Nelson E., Moretta F. Experimental naegleria meningoencephalitis in mice. Penetration of the olfactory mucosal epithelium by Naegleria and pathologic changes produced: a light and electron microscope study. *Lab. Invest*. 1973;29(2):121–133.

28. Schwager S., Detmar M. Inflammation and lymphatic function. *Front. Immunol*. 2019;10:308. doi: 10.3389/FIMMU.2019.00308

29. Carlström M. Nitric oxide signalling in kidney regulation and cardiometabolic health. *Nat. Rev. Nephrol*. 2021;17(9):575–590. doi: 10.1038/s41581-021-00429-z

30. Perez-Rojas J.M., Kassem K.M., Beierwaltes W.H., Garvin J.L., Herrera M. Nitric oxide produced by endothelial nitric oxide synthase promotes diuresis. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2010;298(4):R1050–R1055. doi: 10.1152/AJPREGU.00181.2009

Сведения об авторах:

Петровский Дмитрий Валерианович, к.б.н., ORCID: 0000-0002-0623-0363, e-mail: dm_petr@bionet.nsc.ru
Ким Владимир Александрович, e-mail: akademmik130@yandex.ru
Шарапова Марина Борисовна, ORCID: 0000-0001-9238-2568, e-mail: super.barberry@yandex.ru
Зуев Даниил Сергеевич, e-mail: zudanievil@yandex.ru
Ибраева Ажар Жангельдиновна, e-mail: ibraevaazh@yandex.ru
Сильванович Елизавета Константиновна, e-mail: foxy2002@yandex.ru
Мошкин Михаил Павлович, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-5388-2946, e-mail: mmp@bionet.nsc.ru
Ромащенко Александр Викторович, к.б.н., ORCID: 0000-0002-0674-0574, e-mail: arom@bionet.nsc.ru

Information about the authors:

Dmitrii V. Petrovsky, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-0623-0363, e-mail: dm_petr@bionet.nsc.ru
Vladimir A. Kim, e-mail: akademmik130@yandex.ru
Marina B. Sharapova, ORCID: 0000-0001-9238-2568, e-mail: super.barberry@yandex.ru
Daniil S. Zuev, e-mail: zudanievil@yandex.ru
Azhar Zh. Ibrayeva, e-mail: ibraevaazh@yandex.ru
Elizaveta K. Silvanovich, e-mail: foxy2002@yandex.ru
Mikhail P. Moshkin, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-5388-2946, e-mail: mmp@bionet.nsc.ru
Aleksandr V. Romashchenko, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-0674-0574, e-mail: arom@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 07.09.2023
Принята к публикации 18.12.2023

Received 07.09.2023
Accepted 18.12.2023

УДК: 616.145.1-007.21+616.145.1-007.271]-07 DOI: 10.18699/SSMJ20240107
Оригинальное исследование / Research article

Ремоделирование экстракраниальных вен и венозно-артериальный дисбаланс при наружном стенозе и гипоплазии внутренних яремных вен

С.Е. Семенов[1], Д.В. Бондарчук[2], И.Н. Малков[1], М.Г. Шатохина[3]

[1] НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6
[2] Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы
127051, г. Москва, ул. Петровка, 24, стр. 1
[3] Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России
197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Резюме

Цель исследования – сравнение параметров гемодинамики и последовательности ремоделирования яремных и внеяремных путей оттока мозговой венозной крови при наружном стенозе и гипоплазии внутренней яремной вены (ВЯВ). **Материал и методы.** Сравнены группы с наружной компрессией и стенозом ВЯВ (n = 50), с гипоплазией ВЯВ (n = 27), после перевязки/резекции ВЯВ (n = 6) в качестве модели окклюзии ВЯВ с клиникой минимальной церебральной венозной недостаточности и венозной энцефалопатии, контрольная группа (n = 31). Всем выполнены неврологический осмотр, ультразвуковое исследование ВЯВ (J2 и на уровне стеноза), общей сонной и позвоночной артерий (V2), а также магнитно-резонансная (МР) венография вен шеи 2DToF или 3DToF. Определяли степень стеноза ВЯВ, площадь поперечного сечения и усредненную скорость кровотока, расчетный показатель венозно-артериального баланса (ВАБ) по модифицированной формуле. **Результаты и их обсуждение.** В группе наружной компрессии ВЯВ стеноз в среднем составил 64,52 %. Площадь ВЯВ в месте стеноза была в 6 раз, а в стандартном месте (J2) – в 3 раза меньше, чем площадь противоположной ВЯВ. Гипоплазированная ВЯВ на всем протяжении (от J1 до J3) имела одинаковую площадь (0,21 ± 0,12 см^2), контуры ровные, без локальных расширений или сужений. Для стеноза характерна очень низкая скорость кровотока (10,2 ± 11,67 см/с) в отличие от нормальной скорости в гипоплазированной вене и в контрольной группе. Скорость кровотока в контралатеральной ВЯВ при наружном стенозе не отличается от нормальной, но при гипоплазии повышена (34,62 ± 12,23 см/с). При МР-венографии возможны обнаружение стенозирующего фактора, симптомов дефекта наполнения, снижения или потери сигнала кровотока, оценка общей картины ремоделирования венозной сети шеи. Уменьшение площади ВЯВ на стороне поражения/аномалии соответствует отрицательному, а расширение противоположной ВЯВ – положительному ремоделированию. При сохранении обструкции расширяется гомолатеральная, затем контралатеральная наружная яремная вена, позвоночные вены и сплетения, спинномозговые эпидуральные вены, передние яремные и задние шейные вены. Величина ВАБ на стороне аномалии/патологии при гипоплазии не отличалась от значения при стенозе (9 %), но была несколько меньше, чем на противоположной ВЯВ (соответственно 53,39 ± 13,40 и 67,24 ± 18,02 %, p < 0,06) и существенно меньше по сравнению с контролем (24,16 ± 8,06 % слева и 33,15 ± 8,27 % справа, p < 0,0001), что делает этот показатель хорошим дополнительным критерием ненормальности оттока по ВЯВ одной стороны.

Ключевые слова: венозно-артериальный баланс, внутренняя яремная вена, наружный стеноз, гипоплазия, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная венография.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири» (научный руководитель – академик РАН О.Л. Барбараш).

Автор для переписки: Семенов С.Е., e-mail: dr_semenov_s@mail.ru

Для цитирования: Семенов С.Е., Бондарчук Д.В., Малков И.Н., Шатохина М.Г. Ремоделирование экстракраниальных вен и венозно-артериальный дисбаланс при наружном стенозе и гипоплазии внутренних яремных вен. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):61–75. doi: 10.18699/SSMJ20240107

Remodeling of extracranial veins and venous-arterial imbalance in extrinsic stenosis and hypoplasia of the internal jugular veins

S.E. Semenov[1], D.V. Bondarchuk[2], I.N. Malkov[1], M.G. Shatokhina[3]

[1] *Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases*
650002, Kemerovo, Sosnoviy blvd., 6
[2] *Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department*
12705, Moscow, Petrovka st., 124/1
[3] *Almazov National Medical Research Centre of Minzdrav of Russia*
197341, St. Petersburg, Akkuratova st., 2

Abstract

The aim of the study was to compare hemodynamic parameters, the sequence of remodeling of the jugular and extrajugular outflow tracts of cerebral venous circulation in extrinsic stenosis and hypoplasia of the internal jugular vein (IJV). **Material and methods.** Groups with external compression and IJV stenosis (n = 50), with IJV hypoplasia (n = 27), and after IJV ligation/resection (n = 6) as a model of IJV occlusion with a minimal cerebral venous insufficiency and venous encephalopathy and control group (n = 31) were compared. All patients underwent a neurological examination, ultrasound duplex scanning of the IJV (J2 and at the level of stenosis), common carotid and vertebral artery (V2), 2DToF or 3DToF magnetic resonance venography of the neck veins. The degree of stenosis of the IJV, the cross-sectional area and the time average blood flow velocity, the calculated indicator of the venous-arterial balance (VAB) were determined according to the modified formula. **Results and discussion.** In the group of external compression of the IJV, stenosis averaged 64.52 %. The area of the IJV at the site of stenosis was 6 times, and at the standard place (J2) – 3 times less than the area of the opposite IJV. The hypoplastic IJV throughout its entire length (from J1 to J3) had the same area (0.21 ± 0.12 cm^2), smooth contours, without local expansions or narrowings. A very low blood flow velocity (10.2 ± 11.67 cm/s) is characteristic for stenosis, in contrast to the normal velocity in the hypoplastic vein and in the control group. The blood flow velocity in the contralateral IJV with external stenosis does not differ from normal, but it is increased with hypoplasia (34.62 ± 12.23 cm/s). With MR venography, it is possible to detect a stenosing factor, symptoms of a filling defect, a decrease or loss of a blood flow signal, and an assessment of the overall picture of remodeling of the venous network of the neck. A decrease in the IJV area on the side of the lesion/anomaly corresponds to negative remodeling, while an expansion of the opposite IJV corresponds to positive remodeling. If the obstruction persists, the homolateral, then the contralateral external jugular vein expands, then the vertebral veins and plexuses, spinal epidural veins, anterior jugular and posterior cervical veins expand too. The magnitude of the IJV on the side of the anomaly/pathology with hypoplasia did not differ from the value with stenosis (9 %), but was slightly less than on the opposite IJV (53.39 ± 13.40 and 67.24 ± 18.02 %, respectively, $p < 0.06$) and significantly less compared to the control (24.16 ± 8.06 % on the left and 33.15 ± 8.27 % on the right, $p < 0.0001$), which makes this indicator a good additional criterion for outflow abnormality according to the IJV of one side.

Key words: venous-arterial balance, internal jugular vein, extrinsic stenosis, hypoplasia, ultrasound, magnetic resonance venography.

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

Financing. The study was carried out within the framework of the fundamental theme of the Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases «Development of innovative models for managing the risk of developing diseases of the circulatory system, taking into account comorbidity based on the study of fundamental, clinical, epidemiological mechanisms and organizational technologies of medical care in the industrial region of Siberia» (scientific supervisor – academician RAS O.L. Barbarash).

Correspondence author: Semenov S.E., e-mail: dr_semenov_s@mail.ru

Citation: Semenov S.E., Bondarchuk D.V., Malkov I.N., Shatokhina M.G. Remodeling of extracranial veins and venous-arterial imbalance in extrinsic stenosis and hypoplasia of the internal jugular veins. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(1):61–75. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240107

Введение

Лучевая диагностика нарушений церебрального венозного кровообращения и в особенности нарушений оттока крови от головы на экстракраниальном уровне остается малоизученной и нередко спорной проблемой. Анатомическая вариабельность венозной системы с асимметрией кровотока по внутренней яремной вене (ВЯВ) даже в норме не способствует легкой диагностике этих нарушений. В последнее время интерес к данной проблеме вырос, особенно в связи с расширением технических возможностей диагностики, когда врачи-исследователи сталкиваются с очевидной асимметрией анатомии и гемодинамических параметров ВЯВ, но не имеют определенных навыков в их интерпретации. Нередко сходные между собой локальные показатели гемодинамики стеноза и гипоплазии ВЯВ при МРТ не позволяют убедительно различить их, а ведь если гипоплазия является конституционально обусловленным состоянием без обязательного корригирующего вмешательства, то наружный стеноз обычно имеет компримирующий агент, на который можно воздействовать. Такое воздействие аргументируется все чаще прослеживаемой связью между клиническими проявлениями внутричерепной гипертензии и локальным сужением просвета церебральных венозных структур [1]. Так, например, мышечно-тонические расстройства на уровне шейного отдела позвоночника с рефлекторным и непосредственным физическим влиянием на экстракраниальные вены являются одной из возможных причин формирования церебральной венозной дисциркуляции [2], тогда как исследование вен шеи выполняется далеко не всегда, даже при наличии клинических проявлений синдрома верхней апертуры грудной клетки [3].

В литературе в последнее время появляется все больше публикаций о различных видах наружной компрессии внутренних яремных вен, даже с последующим хирургическим воздействием на компримирующие агенты. Поэтому дифференциальная диагностика патологического наружного стеноза (extrinsic stenosis) и аномалии размера (гипоплазии) может иметь важное значение. Анализ различных ультразвуковых параметров и визуальной картины магнитно-резонансной (МР) венографии как наиболее доступных и безопасных способов диагностики нарушений кровотока по экстракраниальным венам может оказаться полезным [4].

Целью данного исследования явилось сравнение региональных параметров гемодинамики и последовательности ремоделирования яремных и внеяремных путей оттока мозговой венозной крови при наружном стенозе и гипоплазии ВЯВ.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) и ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер им. акад. Барбараша Л.С.» в рамках фундаментальной темы «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири», одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (выписка из протокола внеочередного заседания № 12 от 10.06.2022). Все пациенты подписали информированное согласие на исследование.

Группы выборок были сформированы за период 2001–2023 гг. из пациентов, направленных как с выраженными (венозная энцефалопатия), так и с минимальными клиническими проявлениями церебральной венозной дисциркуляции («минимальная церебральная венозная недостаточность» [5]). Основанием для включения пациентов в исследование было заключение специалистов лучевой диагностики о стенозе или гипоплазии ВЯВ при отсутствии других обнаруженных причин для развития клинической симптоматики.

В исследование включены 114 человек: 50 пациентов с наружной компрессией и стенозом ВЯВ (в 32 случаях стеноз зарегистрирован слева, в 17 случаях – справа, в одном случае – с двух сторон, по 25 женщин и мужчин в возрасте от 21 до 71 года, в среднем 48,24 ± 8,02 года); 27 человек с гипоплазией ВЯВ (17 случаев гипоплазии левой ВЯВ и 10 – справа, сочетающихся в 9 случаях с гипоплазией ипсилатеральных сигмовидного и поперечного синусов – 7 слева и 2 справа, 22 женщины и 5 мужчин в возрасте от 20 до 75 лет, в среднем 43,51 ± 11,67 года); 6 пациентов после перевязки/резекции ВЯВ с одной стороны (по 3 справа и слева, 2 женщины и 4 мужчины в возрасте от 30 до 55 лет, в среднем 46 ± 8,67 года); 31 здоровый доброволец (группа контроля, 16 женщин и 15 мужчин в возрасте от 41 до 59 лет, в среднем 50,22 ± 4,89 года).

Принципиально важной была сопоставимость групп для сравнения по величине брахиоцефального венозного угла [6], что ставило их в равные условия исходной асимметрии кровотока

по ВЯВ. Так, в группе наружного стеноза только 6 (12 %) пациентов имели клинические проявления венозной энцефалопатии, остальные – признаки минимальной церебральной венозной недостаточности. Ведущей жалобой при минимальном церебральном венозном застое является головная боль, возникающая или усиливающаяся при принятии пациентом горизонтального положения, наклоне головы, кашле, чихании, натуживании, но уменьшающаяся к вечеру при достаточной физической активности. Интенсивность головной боли по визуально-аналоговой шкале составляла от 3 до 5 баллов, появляясь иногда по типу мигрени [7]. В трети случаев имело место незначительное снижение когнитивных способностей в виде плохого усвоения новых знаний и снижения концентрации внимания, а также астенический (астеновегетативный) синдром. В группе с гипоплазией ВЯВ два (7,4 %) пациента имели клинику венозной энцефалопатии, остальные – признаки минимальной церебральной венозной недостаточности. В группе после перевязки/резекции ВЯВ два (33 %) пациента имели клинику минимальной церебральной венозной недостаточности, остальные жалоб не предъявляли. В контрольной группе клинических проявлений венозной дисциркуляции не было. В подострой стадии наружной компрессии ВЯВ нами обследован один пациент, остальные 49 (98 %) – в хронической стадии.

В исследовании определены следующие причины наружного стеноза ВЯВ: в 25 (50 %) случаях – гипертрофированная грудино-ключично-сосцевидная (кивательная) мышца, в 10 (20 %) – опухоль щитовидной железы, по 3 случая – опухоли гортани (6 %) и основания черепа (6 %), 5 случаев (10 %) межкостной компрессии между шиловидным отростком височной кости черепа и боковой массой атласа («шейный спондилотический синдром внутренней яремной вены» [8]), по одному случаю (2 %) – наружная компрессия опухолью позвонка, гипертрофированного шилоподъязычной и двубрюшной мышцей, а также протяженное сдавление при флегмоне шеи.

Критерии исключения из исследования: инсульт в анамнезе и любые объемные образования мозга по данным МР- или компьютерной томографии, болезнь Миньера, доброкачественное позиционное головокружение, эпилептическая болезнь, признаки сердечной, легочной или легочно-сердечной недостаточности, наследственные заболевания нервной системы, каротидно-кавернозные соустья, артериальные аневризмы и артериовенозные мальформации, тромбоз венозных структур и стенозы брахиоцефальных артерий > 50 %, извитость или стеноз позвоночных артерий (ПА), краниовертебральные аномалии, системные флебогипертензии / флебогипертензии в системе верхней полой вены.

Всем пациентам и здоровым добровольцам выполнены неврологический осмотр, УЗИ ВЯВ на уровне J2 и на уровне стеноза (при технической возможности), общей сонной артерии (ОСА) и ПА (на уровне V2), а также МР-венография шеи. Определялись степень стеноза ВЯВ, площадь поперечного сечения и усредненная по времени линейная скорость кровотока (ЛСК) сосудов в средней трети шеи на уровне сегмента J2 (рис. 1).

УЗИ ВЯВ, ОСА и ПА выполнено на сонографах Sonos 2500 (HP, США), Aloka 5500 (Hitachi Aloka Medical Ltd., Япония), Vivid 7 (GE, США) линейным датчиком с частотой 7 МГц с измерением площади (S, см^2) и усредненной по времени ЛСК (уср., см/с), рассчитанной за три сердечных цикла допплеровского спектра. ВЯВ измеряли на отрезке J2 [9,10] (далее – стандартное место) по известной методике, в положении на спине в проекции фиксированной анатомической метки – по нижнему краю лопаточно-подъязычной мышцы – через толстый слой геля, без давления на шею обследуемого для избегания компрессии вены при прямо расположенной голове [11], затем выполняли поиск места стеноза вены и сравнение исследуемых параметров на этом уровне с противоположной стороны. Площадь поперечного сечения ВЯВ, являющегося в большинстве случаев эллипсом, оценивали по формуле $S = \pi \times r \times R$ (произведение длин большой и малой полуосей на число π). В случаях щелевидной формы вены площадь определяли путем трассировки периметра.

Степень стеноза пораженной вены – локальный критерий, который высчитывался по аналогии с известной методикой NASCET, т. е. отношение площади в месте стеноза к площади вены более ×100 %. Дополнительным параметром оценки гемодинамики был расчетный показатель венозно-артериального баланса (ВАБ) отдельно по сторонам по формуле:

$$\text{ВАБ} = \frac{(S_{\text{ВЯВ}} \times \text{ЛСК}_{\text{уср. ВЯВ}})}{\Sigma L, R\,(S_{\text{ОСА}} \times \text{ЛСК}_{\text{уср. ОСА}}) + \Sigma L, R\,(S_{\text{ПА}} \times \text{ЛСК}_{\text{уср. ПА}})} \times 100,$$

где ВЯВ – внутренняя яремная вена (отдельно с каждой стороны); S – площадь, см^2; ЛСК $_{\text{уср}}$ (усредненная по времени скорость кровотока: для вен – диастолическая, для артерий – систолическая, см/с) на уровне J2 и V2; ОСА – общая сонная артерия; ПА – позвоночная артерия на уровне V2; $\Sigma L, R$ – суммарный объем кровотока по ОСА

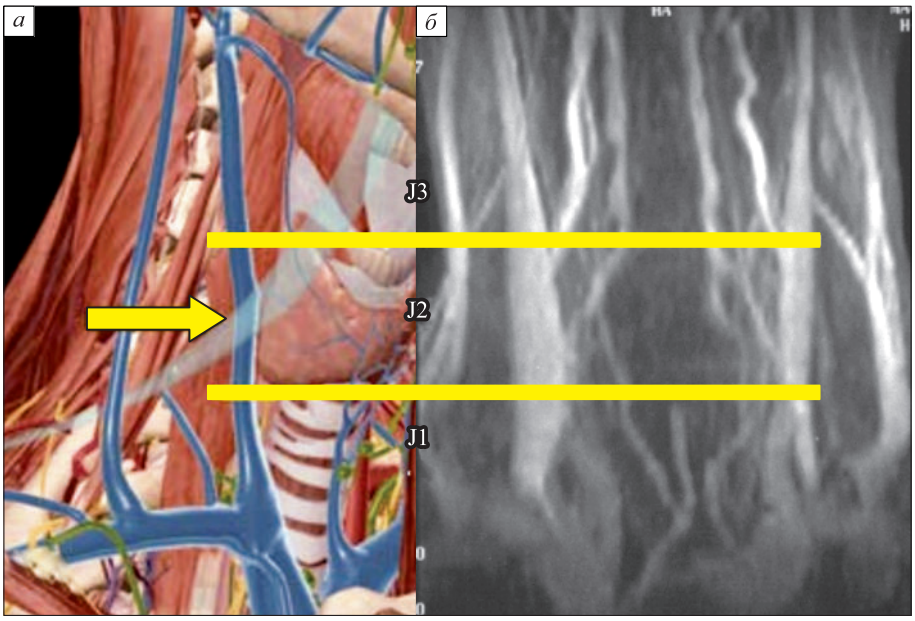


Рис. 1. *Анатомические сегменты ВЯВ с внешними ориентирами на схематическом изображении (а) [9] (проксимальный сегмент J1 от слияния с подключичной веной до нижнего уровня щитовидной железы, средний сегмент J2 между нижним краем щитовидной железы до уровня бифуркации сонной артерии или перстневидного хряща (стрелкой указано место пересечения ВЯВ двубрюшной мышцей (представлена полупрозрачной), дистальный сегмент J3 выше бифуркации сонной артерии до самой высокой точки при технической возможности визуализации) и на МР-венограмме в корональной проекции без визуализации внешних ориентиров (б)*

Fig. 1. *Anatomical segments of the internal jugular veins with external landmarks on a schematic image (a) [9] (proximal segment J1 from the confluence with the subclavian vein to the lower level of the thyroid gland, middle segment J2 between the lower edge of the thyroid gland to the level of the bifurcation of the carotid artery or cricoid cartilage (the arrow indicates the place of intersection of the IJV with the digastric muscle (shown as translucent), distal segment J3 above the bifurcation of the carotid artery to the highest point, if visualization is technically possible) and on an MR venogram in a coronal projection without visualization of external landmarks (б)*

и ПА слева и справа). Данная формула является модифицированной версией нескольких вариантов такого рода расчетов, которые исходят из того, что нормальный суммарный по обеим сторонам ВАБ, оцененный у здоровых пациентов, при площади ВЯВ, превышающей площадь ОСА в 2–2,5 раза, может составлять от 65 до 85 % (в среднем 72,5 %) при средней скорости кровотока по ВЯВ от 1/3 до 1/2 от средней скорости кровотока по ОСА [11–13]. К сожалению, технически с помощью ультразвуковых методов в большинстве случаев не представляется возможным количественно измерить весь объем венозного церебрального оттока. С достаточной точностью может быть оценен кровоток по крупным сосудам: ОСА, ПА, ВЯВ. Площадь сечения артерий определяли либо обведением контура при УЗИ, либо по формуле $S = \pi \times r^2$. Для позвоночных вен (ПВ) такая оценка в большом количестве случаев затруднена различными вариантами анатомического строения (сплетение, футляр для ПА и т.д.). С помощью представленной формулы определялся вклад в отток венозной крови от головного мозга каждой из ВЯВ в отдельности. При расчете общего вклада оттока по обеим ВЯВ показатели ВАБ каждой стороны суммировались.

МР-исследование вен шеи выполнялось на МР-томографах Magnetom OPEN и Magnetom Concerto (Siemens AG, Германия) с напряженностью поля 0,2 Т, а также Magnetom Avante (Siemens AG), Magnetom Sola (Siemens AG) и ExcelArt (Toshiba, Япония) 1,5 Т с использованием последовательностей время-пролетной (2DToF или 3DToF) ангиографии от основания черепа до уровня верхней полой вены с преднасыщением на область аорты для подавления сигнала артерий и последующей реконструкцией MIP (проецирование максимальной интенсивности) полученных изображений.

Интенсивность МР-сигнала измерялась как на уровне средней трети шеи, так и на уровне стеноза (в месте стеноза и на противоположной стороне). На основании реконструированных в MIP МР-венограмм шеи оценивалась общая картина развития венозной сети шеи, а также результат ее ремоделирования.

Результаты приведены как среднее арифметическое число и стандартное отклонение. Для проверки нормальности распределения использовали критерий Шапиро – Уилка. Различия между тремя и двумя независимыми выборками оценивали посредством критерия Краскала – Уоллиса и Манна – Уитни соответственно. Для количественной оценки связи между явлениями использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты

В случаях односторонней наружной компрессии ВЯВ степень стенозирования в среднем составила 64,52 % (в диапазоне от 24,44 до 96,44 %). В соответствии с классификацией стеноза при наружной компрессии ВЯВ [14] степень стеноза в нашем исследовании соответствовала 1 grade (стеноз > 20 % и ≤ 80 %), 2 grade (> 80 %) и 3 grade (> 80 % + выраженные шейные венозные коллатерали). На уровне наибольшей компрессии поперечное сечение ВЯВ было представлено обычно в виде эллипса с большой разницей между малой и большой осями. В ряде случаев форма была щелевидной. Площадь поперечного сечения стенозированной ВЯВ в месте стеноза была в среднем в 6 раз меньше, а в стандартном месте (J2) – в 3 раза меньше, чем площадь противоположной ВЯВ (соответственно 0,25 ± 0,22, 0,54 ± 0,46 и 1,49 ± 0,65 см^2). При МР-венографии (рис. 2) визуализирующийся кровоток в ВЯВ на уровне стеноза обрисовывал контур компримирующего агента со стороны компрессии как дефект наполнения с сохранением сигнала в просвете вены, что наблюдалось при стенозе ВЯВ до 50%-го уровня. При стенозе ВЯВ > 50 % происходило значительное снижение или потеря сигнала кровотока на уровне компрессии из-за очень низкой скорости и турбулентности. При стенозе > 80 % наблюдалось значимое увеличение площади поперечного сечения и сигнала кровотока не только контралатеральной ВЯВ, но также позвоночных вен и сплетений и других венозных коллекторов шеи (спинномозговых эпидуральных вен, наружных яремных вен, передних яремных вен, задних шейных и подкожных вен), появление коллатералей и шунтов между венами как проявление механизма компенсации венозного оттока из полости черепа. Снижение сигнала в области стеноза при МР-венографии в ВЯВ в большинстве случаев сочеталось с уменьшением скорости потока при УЗИ, что ранее в литературе отмечалось при выполнении фазово-контрастной МР-венографии [15], однако нами при использовании 2DToF- и 3DToF МР-венографии не получено достоверной корреляции этих параметров.

При односторонней обструкции ВЯВ выявлена определенная последовательность компенсаторного расширения коллатеральных путей оттока крови от головы (рис. 3). В подострый период отмечено расширение только контралатеральной ВЯВ. В большинстве случаев стеноза grade 1 и 2 визуализировались нерасширенные позвоночные вены и сплетения. При сохранении обструкции в хроническом периоде расширяется гомолатеральная наружная яремная вена и после – контралатеральная наружная яремная вена, далее (при стенозе grade 2 и 3) наблюдается усиление МР-сигнала и увеличение площади поперечного сечения позвоночных вен и сплетений, спинномозговых эпидуральных вен. Наибольшего развития венозные коллатерали и шунты достигают при двустороннем поражении внутренних яремных вен (в нашем исследовании в одном случае) с расширением также передних яремных и задних шейных вен.

Нами изучены показатели кровотока экстракраниальных сосудов в группе пациентов после перевязки или резекции одной из ВЯВ (в ходе операции на сонных артериях и по поводу туберкулезного процесса на уровне шеи) в сроки от двух недель до двух месяцев после оперативного вмешательства. Интерес к данной группе обусловлен тем, что такие случаи представляют модель унилатеральной окклюзии (100%-го стеноза) ВЯВ. Наблюдение начиналось вскоре после операции и продолжалось на протяжении 1,5–2 лет, вначале через 2 месяца, затем с полугодовой периодичностью проведения МР-венографии и УЗИ. В результате исследования отмечены те же процессы, что и при выраженной (> 80 %) односторонней обструкции ВЯВ (см. рис. 3). Также во всех случаях происходило перераспределение кровотока в интракраниальных венозных синусах, ведущее к снижению сигнала в проекции гомолатеральных поперечного и сигмовидного синусов. В той же последовательности происходило развитие коллатерального кровотока, сопровождающегося расширением вначале контралатеральной ВЯВ, затем гомо- и контралатеральной наружных яремных вен (в течение первых двух месяцев) и впоследствии значительным расширением позвоночных вен и сплетений (в течение первого полугода), а также выраженное развитие и расширение межвенозных шунтов и спинномозговых эпидуральных вен преимущественно со стороны перевязки/резекции ВЯВ. Необходимо отметить, что только два (33 %) пациента имели клинику минимальной церебральной венозной недостаточности, что возможно было связано с

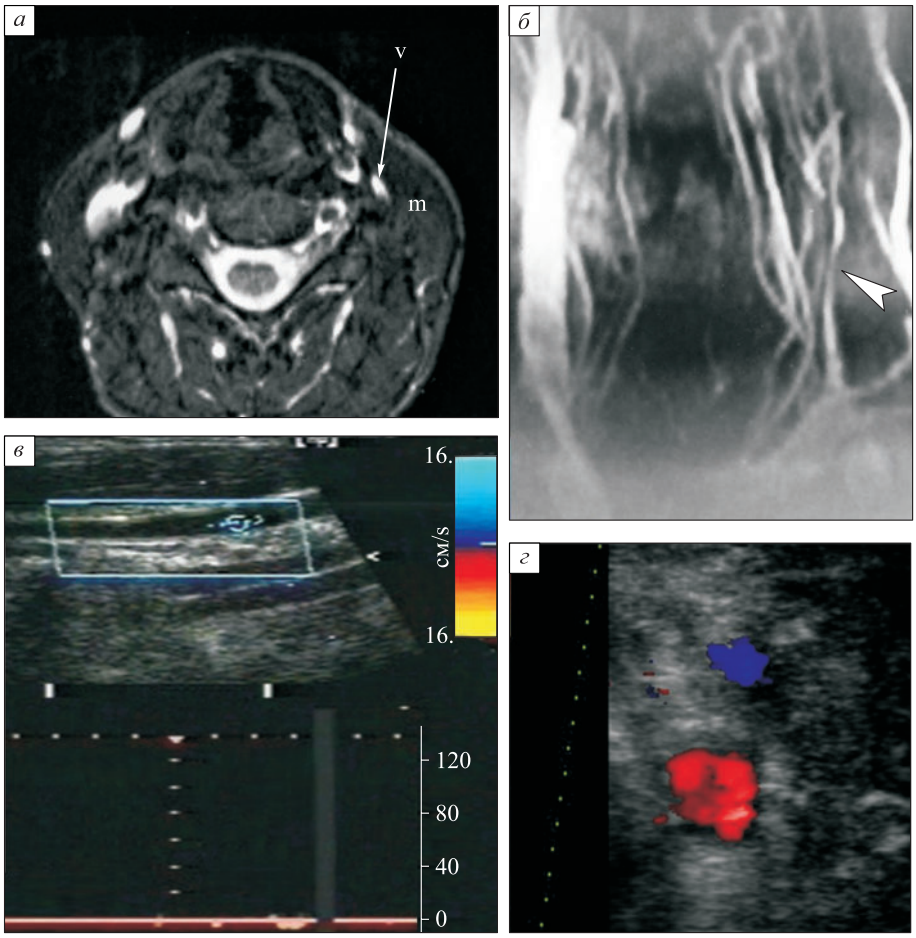


Рис. 2. *Наружный стеноз левой ВЯВ гипертрофированной грудино-ключично-сосцевидной (кивательной) мышцей. а – на аксиальном «сыром» МР-срезе (белая стрелка указывает на компримированную ВЯВ, m – утолщенная кивательная мышца); б – на реконструированной в MIP МР-венограмме (белая стрелка указывает на компримированную ВЯВ, имеющую локальные сужения и расширения на протяжении), противоположная ВЯВ расширена; в – при продольном УЗИ просвет ВЯВ сужен, скорость кровотока на спектрограмме очень низкая; г – при поперечном УЗИ компримированная ВЯВ (кодирована синим цветом) значительно уменьшена в размерах*

Fig. 2. *Extrinsic stenosis of the left IJV by the hypertrophied sternocleidomastoid muscle. a – on the axial "raw" MR-section (the white arrow indicates the compressed IJV, "m" indicates the thickened sternocleidomastoid muscle); б – on the MIP-reconstructed MR-venogram (white arrow indicates a compressed IJV, which has local narrowing and expansion along the length, the opposite IJV is enlarged; в – with longitudinal ultrasound scanning, the lumen of the IJV is narrowed, the blood flow velocity on the spectrogram is very low; г – with transverse ultrasound scanning, the compressed IJV is significantly reduced in size (coded in blue)*

психологическим превалированием для остальных большей важности ведущего диагноза.

Нередко, особенно при протяженной компрессии ВЯВ с одной стороны гипертрофированной кивательной мышцей, вена представлялась уменьшенной в поперечном сечении почти равномерно, лишь с небольшой разницей на протяжении, что в ряде случаев заставляло исследователей дифференцировать состояние с гипоплазией. Гипоплазированная ВЯВ на всем протяжении (от J1 до J3) имеет площадь поперечного сечения одинаковую, а контуры ровными, без локальных расширений или сужений. Сочетание методик МР-венографии и УЗИ позволило во всех случаях уверенно визуализировать все участки ВЯВ (рис. 4) и исключить при гипоплазии наличие наружного компримирующего фактора. При УЗИ истинные размеры ВЯВ (для исключения гипоплазии) оцениваются при проведении пробы Вальсальвы. Характерным для МР-венографии было отсутствие участков снижения или потери сигнала потока, что свидетельствовало в пользу гипоплазии, а не наружной компрессии ВЯВ со стенозом. В девяти случаях гипоплазия ВЯВ сочеталась с гипоплазией ипси-

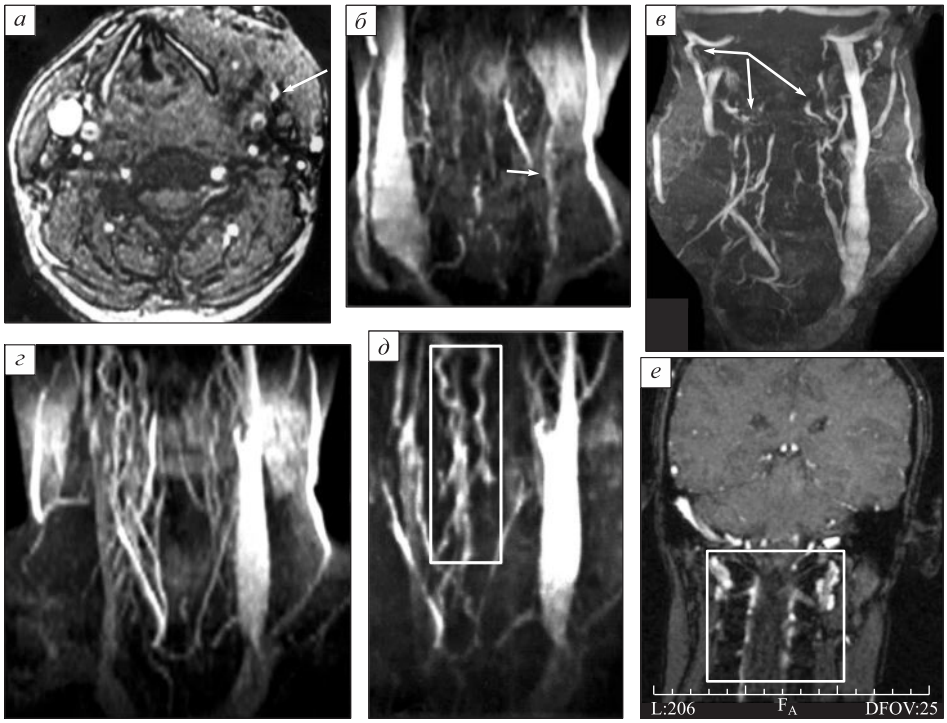


Рис. 3. *Последовательность ремоделирования яремных и внеяремных венозных шейных коллекторов: на аксиальном «сыром» МР-срезе хорошо визуализируется компримирующий левую ВЯВ (тонкая черная стрелка) фактор – воспалительно измененные мягкие ткани шеи при флегмоне, правая ВЯВ на уровне J2 незначительно расширена (а); на корональной MIP МР-венограмме при левосторонней флегмоне шеи в подострый период сигнал в левой ВЯВ снижен, диаметр кровотока в ней уменьшен (белая стрелка), отмечается расширение левой наружной яремной вены и правой ВЯВ (б); на корональной MIP МР-венограмме через 2 недели после резекции правой ВЯВ визуализируется расширение позвоночных венозных сплетений, наличие венозного шунта между правым сигмовидным дуральным синусом и задней шейной веной (белые стрелки) (в); на корональной MIP МР-венограмме через 2 месяца после резекции правой ВЯВ отмечается расширение противоположной ВЯВ, позвоночных вен и сплетений с обеих сторон (г); на корональной MIP МР-венограмме через 6 месяцев после резекции правой ВЯВ наблюдается значительное расширение левой ВЯВ, позвоночных вен и сплетений, наружной яремной вены справа, а также спинномозговых эпидуральных вен (в белом прямоугольнике) (д); на корональном «сыром» МР-срезе в хроническом периоде выраженной обструкции ВЯВ визуализируется поток в расширенных позвоночных венозных сплетениях и спинномозговых эпидуральных венах (в белом прямоугольнике) (е)*

Fig. 3. *The sequence of remodeling of the jugular and extrajugular venous cervical collectors: on the axial "raw" MR-section, the compressing left IJV (thin black arrow) factor is well visualized – inflammatory changes in the soft tissues of the neck with phlegmon, the right IJV at the J2 level slightly enlarged (a); on the coronal MIP MR-venogram with left-sided phlegmon of the neck in the subacute period, the signal in the left IJV is reduced, the diameter of the blood flow signal in it is reduced (white arrow), there is an enlarged of the left external jugular vein and right IJV (б); on the coronal MIP MR venogram 2 weeks after resection of the right IJV, the enlarged of the vertebral venous plexuses is visualized, the presence of a venous shunt between the right sigmoid dural sinus and the posterior jugular vein (white arrows) (в); on the coronal MIP MR venogram, 2 months after resection of the right IJV, there is an enlarged of the opposite IJV, vertebral veins and venous plexuses on both sides; e) on the coronal MIP MR venogram 6 months after resection of the right IJV, there is a significant enlarged of the left IJV, vertebral veins and venous plexuses, external jugular vein on the right, spinal epidural veins (in white box) (г); on the coronal "raw" MR-section in the chronic period of severe obstruction of the IJV, the flow in the dilated vertebral venous plexuses and spinal epidural veins is visualized (in white box) (e)*

латерального поперечного (выраженной в большей степени) и сигмовидного (в меньшей степени) дуральных венозных синусов.

Основным критерием ремоделирования церебральных вен на уровне шеи является изменение площади ВЯВ (таблица). Так, в стандартном месте при УЗИ со стороны патологии/аномалии площадь ВЯВ статистически значимо различалась во все группах исследования, что может служить основанием для дифференциальной диагностики

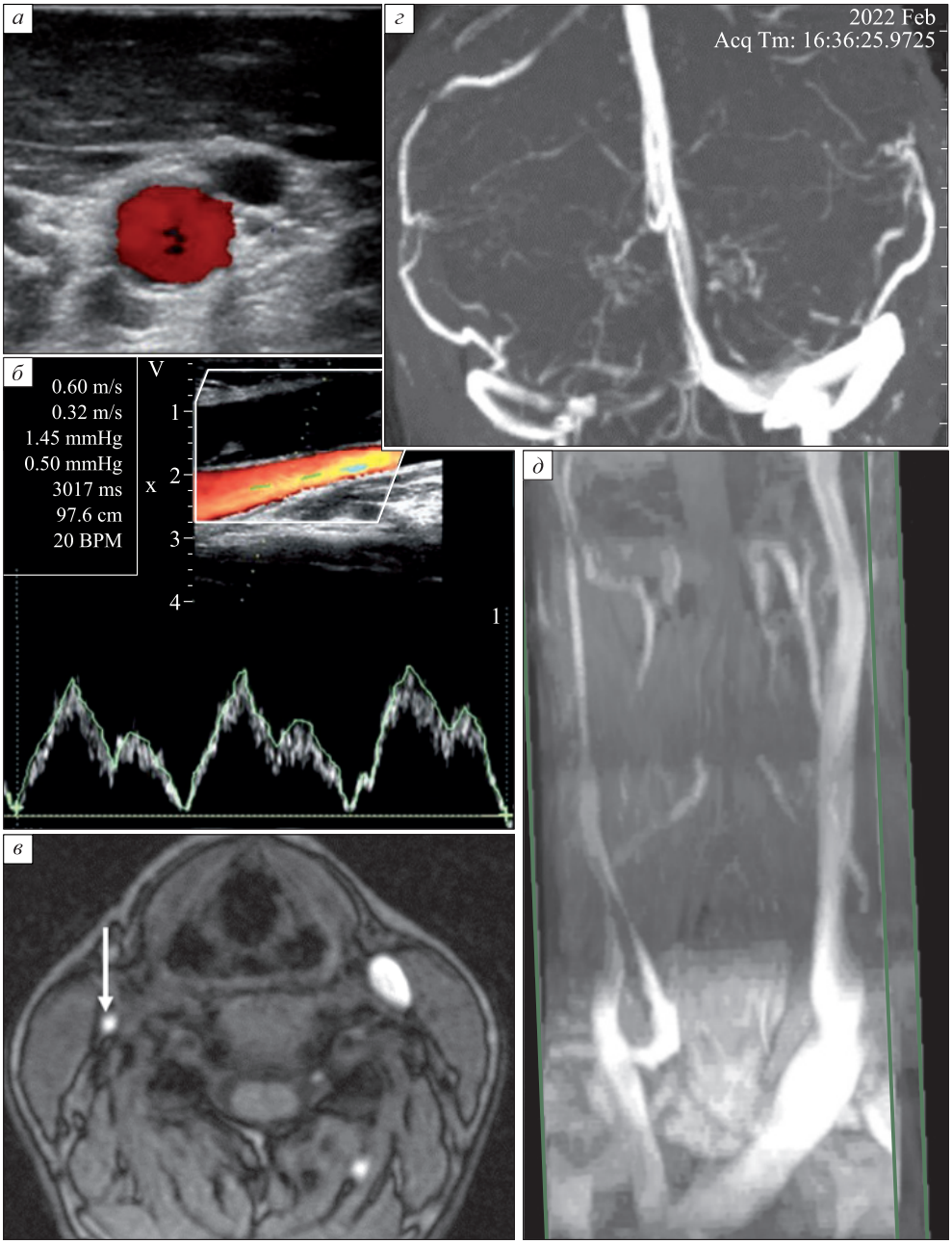


Рис. 4. *Гипоплазия ВЯВ. а – на поперечном УЗ-срезе на уровне J2 площадь поперечного сечения ВЯВ значительно меньше площади ОСА; б – на продольной УЗ-веноспектрограмме гипоплазированной ВЯВ отмечаются ее маленький диаметр и слегка повышенная скорость кровотока; в – на аксиальном «сыром» МР-срезе правая гипоплазированная ВЯВ (белая стрелка) имеет очень маленькую площадь поперечного сечения округлой формы, компримирующие факторы отсутствуют; г, д – на «сшитой» корональной MIP МР-венограмме отмечается очень маленький диаметр потока крови правой ВЯВ, правых поперечного и сигмовидного дуральных синусов без расширения других венозных коллекторов шеи*

Fig. 4. *Hypoplasia of the IJV. a – on the transverse ultrasound section at the level of J2, the cross-sectional area of the IJV is significantly less than the cross-sectional area of the CCA; б – on the longitudinal ultrasound spectrogram of the hypoplastic IJV, its small diameter and slightly increased blood flow velocity are noted; в – on the axial "raw" MR-section, the right hypoplastic IJV (white arrow) has a very small rounded cross-sectional area, there are no compressing factors; г, д – the stitched coronal MIP MR venogram shows a very small blood flow signal diameter of the right IJV, right transverse and sigmoid dural sinuses without dilatation of other venous collectors of the neck*

Региональные показатели гемодинамики ВЯВ при наружном компрессионном стенозе, односторонней гипоплазии, одностороннем удалении/перевязке и в контрольной группе

Regional hemodynamic parameters of the IJV in extrinsic stenosis, unilateral hypoplasia, unilateral ligation/ resection and in the control group

Показатель	Наружный стеноз (1)	Гипоплазия (2)	Перевязка, удаление (3)	Контрольная группа (4)	*p*
$S_{ВЯВ}$ в стандартном месте со стороны поражения (справа в контрольной группе), см^2	0,54 ± 0,46	0,21 ± 0,12	0	0,84 ± 0,21	p_{1-2} = 0,00000 p_{1-3} = 0,00007 p_{1-4} = 0,00000 p_{2-3} = 0,0001 p_{2-4} = 0,00000 p_{3-4} = 0,0001
ЛСК $_{уср.\ ВЯВ}$ в стандартном месте со стороны поражения (справа в контрольной группе), см/с	10,2 ± 11,67	27,82 ± 11,92	0	26,21 ± 6,53	p_{1-2} = 0,00000 p_{1-3} = 0,00007 p_{1-4} = 0,00000 p_{2-3} = 0,0001 p_{2-4} = 0,99 p_{3-4} = 0,0001
S контралатеральной ВЯВ в стандартном месте (слева в контрольной группе), см^2	1,49 ± 0,65	1,25 ± 0,78	2,48 ± 2,28	0,87 ± 0,33	p_{1-2} = 0,056 p_{1-3} = 0,75 p_{1-4} = 0,00000 p_{2-3} = 0,21 p_{2-4} = 0,013 p_{3-4} = 0,052
ЛСК $_{уср.}$ контралатеральной ВЯВ в стандартном месте (слева в контрольной группе), см/с	20,32 ± 8,9	34,62 ± 12,23	24,73 ± 14,15	18,58 ± 4,52	p_{1-2} = 0,00000 p_{1-3} = 0,48 p_{1-4} = 0,47 p_{2-3} = 0,13 p_{2-4} = 0,00000 p_{3-4} = 0,35
ВАБ на стороне поражения (справа в контрольной группе), %	8,95 ± 7,58	8,88 ± 5,92	0	33,15 ± 8,27	p_{1-2} = 0,704 p_{1-3} = 0,00007 p_{1-4} = 0,00000 p_{2-3} = 0,0001 p_{2-4} = 0,00000 p_{3-4} = 0,0001
ВАБ контралатерально (слева в контрольной группе), %	54,51 ± 9,96	53,39 ± 13,40	67,24 ± 18,02	24,16 ± 8,06	p_{1-2} = 0,84 p_{1-3} = 0,07 p_{1-4} = 0,00000 p_{2-3} = 0,06 p_{2-4} = 0,00000 p_{3-4} = 0,0001
ВАБ суммарный, %	63,46 ± 5,87	62,28 ± 11,58	67,24 ± 18,02	57,32 ± 11,53	p_{1-2} = 0,67 p_{1-3} = 0,6 p_{1-4} = 0,003 p_{2-3} = 0,59 p_{2-4} = 0,08 p_{3-4} = 0,18

между нормой и патологией, между наружным компрессионным стенозом и гипоплазией ВЯВ.

Площадь ВЯВ в стандартном месте в случаях наружной компрессии при УЗИ составляла 0,12–3 см^2, при гипоплазии – 0,04–0,37 см^2 (см. таблицу). В сравнении с нормальными показателями (0,57–1,82 см^2) изменения площади ВЯВ на стороне поражения/аномалии соответствуют отрицательному ремоделированию [16]. Положительное ремоделирование [16] противоположной ВЯВ с достоверным увеличением ее площади при наружном стенозе (0,46–3,2 см^2) и гипоплазии (0,3–3,7 см^2) по сравнению с площадью правой ВЯВ в контрольной группе (0,58–1,81 см^2) (см. таблицу) также свидетельствует о возможности использования данного критерия для вывода о наличии отклонения от нормы при УЗИ- или МР-исследовании.

Усредненная по времени скорость кровотока в ВЯВ со стороны наружного стеноза (0,1–57 см/с) была достоверно меньше, чем на стороне гипоплазии (10–57,5 см/с) и в контрольной группе (14–39 см/с), тогда как между группой гипоплазии и контрольной статистически значимых различий не выявлено (см. таблицу). В отличие от артериального стеноза при подострой наружной обструкции ВЯВ в случае флегмоны шеи мы не наблюдали повышения скорости в месте сужения, что свидетельствует о перераспределении венозного оттока по другим венозным коллекторам шеи. При этом усредненная по времени скорость кровотока в контралатеральной ВЯВ достоверно различалась между группами наружного стеноза (6–51 см/с) и гипоплазии (9–50 см/с) и группами гипоплазии и контрольной группы (10–32 см/с) (см. таблицу). Таким образом, более высокая, чем при стенозе и даже в норме, скорость кровотока в уменьшенной по калибру ВЯВ может служить признаком компенсаторного перераспределения кровотока. Достоверных различий между другими группами не выявлено. Даже в группе резекции/перевязки ВЯВ скорость в противоположной вене (7,5–44,4 см/с) не отличалась от нормальной, что, учитывая отсутствие различий в площади поперечного сечения в этих группах, говорит, вероятно, о компенсации кровотока за счет внеяремных коллатералей (позвоночных вен и сплетений, венозных шунтов интра- и экстракраниального оттока).

Статистически значимая зависимость между уменьшением площади сечения стенозированной вены и увеличением площади ($r = 0{,}74$, $p < 0{,}05$) и скорости кровотока ВЯВ с противоположной стороны ($r = 0{,}71$, $p < 0{,}05$), а также уменьшением скорости потока в стенозированной вене и увеличением скорости ($r = 0{,}63$, $p < 0{,}05$) и площади ($r = –0{,}71$, $p < 0{,}05$) противоположной ВЯВ может также свидетельствовать о том, что эти изменения связаны между собой и представляют элементы ремоделирования венозной сети шеи и компенсации кровотока.

Отсутствовали достоверные различия ВАБ между группами гипоплазии (1,36–28,57 %) и стеноза (0,03–25,96 %) на стороне аномалии/патологии, тогда как все остальные группы статистически значимо различались (см. таблицу). ВАБ с противоположной стороны достоверно отличался во всех группах от контрольной. Суммарный ВАБ при унилатеральном нарушении оттока по ВЯВ был близок к его величине в контрольной группе и статистически значимо отличался от последнего лишь в группе наружного стеноза ВЯВ (см. таблицу).

Обсуждение

Такой патологический процесс, как наружный стеноз ВЯВ вследствие воздействия различных компримирующих агентов на уровне шеи, приводит к клинически выраженным проявлениям венозной дисциркуляции и венозной энцефалопатии [17, 18]. Роль гипоплазии ВЯВ в возникновении нарушений внутричерепного венозного оттока у пациентов с неврологическими расстройствами мало освещена в литературе. Критерии определения гипоплазии ВЯВ известны, но имеют различные отправные точки для оценки. Исследователи применяют для установления заключения о гипоплазии ВЯВ как четырехкратное уменьшение площади ВЯВ относительно площади контралатеральной вены [19], так и сравнение с ОСА. Считается, что в норме площадь поперечного сечения ВЯВ должна быть больше площади ОСА в 2–3 раза, а гипоплазированной можно считать ВЯВ, если в расправленном виде (при пробе Вальсальвы) ее площадь меньше площади поперечного сечения ОСА [11]. Нами в недавней публикации средняя площадь поперечного сечения гипоплазированной ВЯВ определена со значением $0{,}22 \pm 0{,}08$ см^2 [20]. Если же площади поперечного сечения ВЯВ и ОСА равны, то ВЯВ считается малой (малого размера). Пациенты с гипоплазированной и малой ВЯВ имеют ограниченный резерв венозного оттока (узкий венозный гемодинамический диапазон) и при присоединении патологии контралатеральной вены (тромбоз, экстравазальная компрессия) могут клинически декомпенсироваться. Вену, противоположную гипоплазированной или малой ВЯВ, определяют как доминантную [11].

Использование в диагностике лишь локальных признаков, таких как площадь поперечного сечения в месте стеноза ВЯВ и ЛСК, ограничивает возможности правильного заключения о региональных изменениях, включающих критерии ремоделирования и изменения гемодинамики всей венозной сети шеи. Визуальная картина при УЗИ и МР-венографии шеи может быть очень схожей при наружном стенозе и гипоплазии, отличаясь лишь в деталях. Ремоделирование сосудов – это активный адаптивный процесс структурных изменений, включающий изменение диаметра сосуда с последующим изменением площади его поперечного сечения. Положительное ремоделирование – это компенсаторное расширение просвета сосуда, тогда как отрицательное ремоделирование приводит к уменьшению его площади [16].

Инструментами для нашего исследования были выбраны УЗИ и МР-венография шейного

уровня венозной сосудистой сети. С нашей точки зрения, такое сочетание в тандеме в клинической практике и научных исследованиях оптимально в плане доступности и безопасности [21]. Таким путем мы стремились избежать недостатков УЗИ при изучении уровней J1 и J3 ВЯВ [20], дополняя изучение параметров гемодинамики отрезков J2 и места стеноза общей картиной венозной сосудистой сети, получаемой при МР-венографии [4, 22, 23]. В нашем исследовании степень стенозирования при односторонней наружной компрессии ВЯВ в среднем составила 64,52 %, что сопоставимо со значением, полученным в другом исследовании, в котором он оценивался для левой и правой ВЯВ как 63,49 и 60,32 % соответственно [24], умеренным считался стеноз > 50 %, выраженным – более 80 % [19].

При учете региональных критериев (повышенная скорость и одинаково маленький калибр на всем протяжении гипоплазированной ВЯВ, сочетание с гипоплазией ипсилатерального поперечного синуса) [21] появляется возможность уверенного различения при МРТ гипоплазии ВЯВ и наружного компрессионного стеноза. В то же время для наружного стеноза ВЯВ (включая протяженный стеноз, с которым приходится дифференцировать гипоплазию) характерна очень низкая скорость кровотока в компрометированной вене. При долго длящемся нарушении венозного оттока в условиях сужения ВЯВ, соответствующего стенозу 1 и 2 grade [14], формируются внеяремные пути оттока венозной крови, что позволяет классифицировать уже grade 3. Учитывая, что ПВ, как не основной по значению путь венозного церебрального дренажа, не может быть прецизионно оценен при УЗИ из-за разнообразности и анатомического строения, а изучение объемного кровотока без учета точных данных площади поперечного сечения невозможно, выполнение МР-венографии позволило нам получить картину оттока венозной крови от головного мозга в целом, с визуализацией как яремных вен, так и внеяремных путей оттока [25, 26], развитие которых отражало механизмы компенсации венозного дренажа при его нарушениях [4].

Необходимо отметить, что ПВ в положении лежа хорошо визуализировались практически во всех случаях, включая контрольную группу. Это не совсем согласуется с мнением, что задние венозные структуры становятся очевидно значимыми только при вертикализации [27] или как последний механизм компенсации нарушений яремного кровотока [6]. Кроме того, существует точка зрения, что несмотря на компенсаторное расширение вен позвоночного сплетения при выраженных нарушениях яремного оттока, у таких пациентов из-за ограниченности расширения в костном канале сохраняются клинические проявления нарушений венозного церебрального оттока [28]. Альтернативным путем оттока мозговой венозной крови считаются спинномозговые эпидуральные вены, которые мы визуализировали у пациентов с наружным стенозом grade 3 в горизонтальном положении. В литературе указаний на визуализацию этих сосудистых структур в горизонтальном положении тела нам не встретилось, имеет место описание их визуализации в вертикальном положении для компенсации прекращения кровотока по яремным венам при двусторонней резекции ВЯВ [29]. Существуют данные, что поперечное сечение вен окольного русла в среднем на 12 % больше площади сечения обеих ВЯВ, но в 1/3 случаев площадь окольного оттока не превосходит суммарной площади ВЯВ [30].

Раздельный вклад ВЯВ, а также ПВ и других внеяремных путей церебрального венозного оттока являлся одним из пунктов нашего интереса. С этой целью во всех случаях был рассчитан ВАБ для каждой ВЯВ в отдельности, а также суммарный ВАБ с использованием параметров площади сечения, усредненной скорости кровотока ВЯВ, ОСА, ПА. В исследовании использована модифицированная формула ВАБ для оценки вклада каждой ВЯВ в объем оттока церебральной венозной крови в отдельности. Ранее исследователями при расчете подобных показателей использовались термины «артериовенозный баланс» [11], «показатель артериовенозного соотношения» [31]. Считается, что нормальные значения суммарного ВАБ составляют от 65 до 85 % [11, 12, 32], а при венозной энцефалопатии [12] или венозном инсульте вследствие церебрального венозного тромбоза [31] он составляет менее 50 %. Отсутствие в нашем исследовании достоверных различий ВАБ для ВЯВ в группах гипоплазии и стеноза (только около 9 %) на стороне аномалии/патологии при статистически значимых различиях во всех остальных группах не делает данный расчетный показатель инструментом дифференциальной диагностики этих двух состояний, но может служить хорошим дополнительным критерием аномалии или патологии венозного оттока.

ВАБ ВЯВ с противоположной стороны в нашем исследовании показал себя также хорошим подспорьем в определении наличия нарушений венозного оттока в принципе, так как выявлено достоверное отличие его величины во всех группах от значения контрольной группы. ВАБ справа в норме чуть больше, что связано с анатомо-физиологическими особенностями, а именно отсутствием изгибов сосудистого русла справа, в отличие от того, что слева при впадении ВЯВ

в безымянную вену и далее безымянной вены в верхнюю полую вену существуют изгибы, препятствующие прямому току крови. Суммарный же ВАБ (сумма вклада обеих ВЯВ в отток венозной крови от головного мозга) при унилатеральном нарушении оттока по ВЯВ и при гипоплазии, и при стенозе, и при перевязке/резекции ВЯВ был близок к значению контрольной группы и к данным другого исследования [12], что говорит о верности гипотезы сохранения венозно-артериального баланса со вкладом ВЯВ в отток, составляющим около 2/3 от всего оттока и суммарного притока крови. В нашем исследовании величина суммарного ВАБ в контрольной группе оказалась несколько ниже аналогичных показателей, ранее описанных в литературе [8, 11, 12], но тем не менее близкой к условным 2/3 общего интракраниального венозного оттока [6, 33] и согласующейся с нашим наблюдением почти обязательного присутствия вклада внеяремных путей оттока венозной крови от головы даже в горизонтальном положении тела.

Заключение

Наружный стеноз ВЯВ вследствие воздействия различных компримирующих факторов на уровне шеи приводит к клиническим проявлениям минимальной церебральной венозной недостаточности и венозной энцефалопатии. Визуальная картина при УЗИ и при МР-венографии вен шеи может быть очень сходна при наружном стенозе и гипоплазии, отличаясь лишь в деталях ремоделирования площади поперечного сечения ВЯВ и внеяремных путей оттока крови от головы, скоростных характеристик кровотока.

В группе наружной компрессии ВЯВ стеноз в среднем составил 64,52 %. Площадь поперечного сечения стенозированной ВЯВ в месте стеноза была в 6 раз меньше, а в стандартном месте (J2) – в 3 раза меньше, чем площадь противоположной ВЯВ. Гипоплазированная ВЯВ на всем протяжении (от J1 до J3) имеет одинаковую площадь поперечного сечения (0,21 ± 0,12 см^2), сходную с площадью при наружном стенозе, но ровные контуры, без локальных расширений или сужений. Характерна очень низкая скорость кровотока (10,2 ± 11,67 см/с), в отличие от скорости в гипоплазированной вене (27,82 ± 11,92 см/с) и контрольной группе (26,21 ± 6,53 см/с). Скорость кровотока в контралатеральной ВЯВ при наружном стенозе была нормальной (20,32 ± 8,9 см/с), при гипоплазии – повышенной (34,62 ± 12,23 см/с). При МР-венографии на уровне наружной компрессии ВЯВ вероятно обнаружение компримирующего агента, симптомов дефекта наполнения, снижения или потери сигнала кровотока на уровне компрессии, а также оценка общей картины ремоделирования венозной сети шеи. Выявлена определенная последовательность компенсаторного расширения коллатеральных путей оттока крови от головы. Уменьшение площади ВЯВ на стороне поражения/аномалии соответствует отрицательному ремоделированию, расширение противоположной ВЯВ – положительному ремоделированию при условии отсутствия системной флебогипертензии или флебогипертензии в системе верхней полой вены. В большинстве случаев стеноза grade 1 и 2 была отмечена визуализация нерасширенных позвоночных вен и сплетений. При сохранении обструкции в хроническом периоде расширяется гомолатеральная и затем контралатеральная наружная яремная вена, далее (при стенозе grade 2 и 3) наблюдается усиление МР-сигнала и увеличение площади поперечного сечения позвоночных вен и сплетений, спинномозговых эпидуральных вен. Наибольшего развития венозные коллатерали и шунты с расширением также передних яремных и задних шейных вен достигают при двустороннем поражении внутренних яремных вен.

Суммарный ВАБ при унилатеральном нарушении оттока не отличался от нормальных значений, что близко к условным 2/3 общего интракраниального венозного оттока, и согласуется с присутствием вклада внеяремных путей оттока венозной крови от головы даже в горизонтальном положении тела. Не выявлено различий ВАБ на стороне аномалии/патологии при гипоплазии и стенозе (9 %), но его величина была меньше, чем для противоположной ВЯВ (соответственно 53,39 ± 13,40 и 67,24 ± 18,02 %) и контрольной группы (24,16 ± 8,06 % слева и 33,15 ± 8,27 % справа), что делает этот показатель хорошим дополнительным критерием аномалии или патологии оттока по ВЯВ одной стороны.

Список литературы / References

1. Bateman A.R., Bateman G.A., Barber T. The relationship between cerebral blood flow and venous sinus pressure: can hyperemia induce idiopathic intracranial hypertension? *Fluids Barriers CNS.* 2021;18(1):5. doi: 10.1186/s12987-021-00239-2

2. Молдавская И.В. Радиологические критерии стенозирования брахиоцефальных вен и клиническая выраженность церебрального венозного застоя: автореф. дис. … канд. мед. наук. Томск, 2013.

Moldavskaya I.V. Radiological criteria for stenosis of the brachiocephalic veins and clinical severity of cerebral venous stasis: Abstract of thesis … cand. med. sci. Tomsk, 2013. [In Russian].

3. Dollinger P., Böhm J., Arányi Z. Combined nerve and vascular ultrasound in thoracic outlet syndrome: A sensitive method in identifying the site of neurovascular compression Combined nerve and vascular ultrasound in thoracic outlet syndrome: A sensitive method in identifying the site of neurovascular compression. *PLoS One*. 2022;17(5):e0268842. doi: 10.1371/journal.pone.0268842

4. Kefayati S., Amans M., Faraji F., Ballweber M., Kao E., Ahn S., Meisel K., Halbach V., Saloner D. The manifestation of vortical and secondary flow in the cerebral venous outflow tract: An in vivo MR velocimetry study. *J. Biomech.* 2017;50:180–187. doi: 10.1016/j.jbiomech.2016.11.041

5. Семенов С.Е., Шатохина М.Г., Бондарчук Д.В., Молдавская И.В. К проблеме диагностики начальных проявлений недостаточности венозного церебрального кровообращения. *Клин. физиол. кровообращ.* 2022;19(3):266–279. doi: 10.24022/1814-6910-2022-1

Semenov S.E., Shatokhina M.G., Bondarchuk D.V., Moldavskaya I.V. On the problem of diagnosing the initial manifestations of insufficiency of venous cerebral circulation. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya = Clinical Physiology of Circulation.* 2022;19(3):266–279. [In Russian]. doi: 10.24022/1814-6910-2022-1

6. Семенов С.Е. Неинвазивная лучевая диагностика обструктивных нарушений церебрального венозного кровообращения: автореф. дис. … докт. мед. наук. Томск, 2003.

Semenov S.E. Noninvasive radiodiagnosis of obstructive disorders of cerebral venous circulation: Abstract of thesis … doct. med. sci. Tomsk, 2003. [In Russian].

7. Giani L., Corno S., Laganà M.M., Baglio F., Lovati C. Cerebral venous outflow in migraine. *Neurol. Sci.* 2019;40(Suppl 1):181–182. doi: 10.1007/s10072-019-03804-8

8. Ding J.Y., Zhou D., Pan L.Q., Ya J.Y., Liu C., Yan F., Fan C.Q., Ding Y.C., Ji X.M., Meng R. Cervical spondylotic internal jugular venous compression syndrome. *CNS Neurosci. Ther.* 2020;26(1):47–54. doi: 10.1111/cns.13148

9. de Sio S., Mandolesi S., Niglio T., D'Alessandro A., D'Alessandro A., Vitarelli A., Ricci S. Risk of jugular compression blocks in workers exposed to prolonged upright posture. *Ann. Ig.* 2016;28(3):227–232. doi: 10.7416/ai.2016.2101

10. Thibault P., Lewis W., Niblett S. Objective duplex ultrasound evaluation of the extracranial circulation in multiple sclerosis patients undergoing venoplasty of internal jugular vein stenoses: a pilot study. *Phlebology.* 2015;30(2):98–104. doi: 10.1177/0268355513515473

11. Шумилина М.В. Ультразвуковые исследования при головных болях у пациентов с сердечно-сосудистой патологией: учеб.-методич. руководство. М.: НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2022. 78 с.

Shumilina M.V. Ultrasound examinations for headaches in patients with cardiovascular pathology. Educational and methodological manual. Moscow, 2022. 78 p. [In Russian].

12. Шумилина М.В. Нарушения венозного церебрального кровообращения у больных с сердечно-сосудистой патологией: автореф. дис. … докт. мед. наук. М., 2002.

Shumilina M.V. Disturbances of cerebral venous circulation in patients with cardiovascular pathology: Abstract of thesis…doct. med. sci. Moscow, 2002. [In Russian].

13. Семенов С.Е., Юркевич Е.А., Молдавская И.В., Шатохина М.Г., Семенов А.С. Диагностика венозного ишемического инсульта. Часть II (алгоритмы и семиотика лучевой диагностики. Ограничения использования в клинической практике). Обзор. *Комплекс. пробл. серд.-сосуд. заболев.* 2019;8(3):104–115. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-3-104-115

Semenov S.E., Yurkevich E.A., Moldavskaya I.V., Shatokhina M.G., Semenov A.S. Diagnosis of venous ischemic stroke. Part II (algorithms and semiology of diagnostic radiology. Limitations in clinical practice). A review. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(3):104–115. [In Russian]. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-3-104-115

14. Han K., Chao A.C., Chang F.C., Chung C.P., Hsu H.Y., Sheng W.Y., Wu J., Hu H.H. Obstruction of venous drainage linked to transient global amnesia. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132893. doi: 10.1371/journal.pone.0132893

15. İlhan Z., Açıkgözoğlu S., Demir O. Associations between doppler internal jugular vein blood flow and transverse sinus stasis detected by magnetic resonance imaging. *J. Ultrasound Med*. 2021;40(8):1591–1601. doi: 10.1002/jum.15541

16. Smolock E., Berk B.C. Vascular smooth muscle cell remodeling in atherosclerosis and restenosis. *Muscle*. 2012;2:1301–1109. doi: 10.1016/B978-0-12-381510-1.00098

17. Bateman G.A., Subramanian G.M., Yap S.L., Bateman A.R. The incidence of obesity, venous sinus stenosis and cerebral hyperaemia in children referred for MRI to rule out idiopathic intracranial hypertension at a tertiary referral hospital: a 10 year review. *Fluids Barriers CNS.* 2020;17(1):59. doi: 10.1186/s12987-020-00221-4

18. Nicholson P., Kedra A., Shotar E., Bonnin S., Boch A.L., Shor N., Clarençon F., Touitou V., Lenck S. Idiopathic intracranial hypertension: glymphedema of the brain. *J. Neuroophthalmol.* 2021;41(1):93–97. doi: 10.1097/WNO.0000000000001000

19. Zhou D., Ding J.Y., Ya J.Y., Pan L.Q., Yan F., Yang Q., Ding Y.C., Ji X.M., Meng R. Understanding jugular venous outflow disturbance. *CNS Neurosci. Ther.* 2018;24(6):473–482. doi: 10.1111/cns.12859

20. Семенов С.Е., Бондарчук Д.В., Малков И.Н., Шатохина М.Г. Ультразвуковая и магнитно-резонансная семиотика компрессий и гипоплазии внутренних яремных вен. *Комплекс. пробл. серд.-сосуд. заболев.* 2023;12(1):72–83. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-72-83

Semenov S.E., Bondarchuk D.V., Malkov I.N., Shatokhina M.G. Ultrasound and magnetic resonance of extrinsic stenosis and hypoplasia of internal jugular veins. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases*.2023;12(1):72–83. [In Russian]. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-72-83

21. Chao A.C., Han K., Chang F.C., Hsu H.Y., Chung C.P., Sheng W.Y., Chan L., Wu J., Hu H.H. Ultrasound diagnosis of transverse sinus hypoplasia using flow profiles of the internal jugular vein. *PLoS One*. 2017:12(7):e0181119. doi: 10.1371/journal.pone.0181119

22. de Vis J.B., Lu H., Ravi H., Hendrikse J., Liu P. Spatial distribution of flow and oxygenation in the cerebral venous drainage system. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2018;47(4):1091–1098. doi: 10.1002/jmri.25833

23. Paoletti M., Germani G., de Icco R., Asteggiano C., Zamboni P., Bastianello S. Intra- and extracranial MR venography: technical notes, clinical application, and imaging development. *Behav. Neurol.* 2016;2016:2694504. doi: 10.1155/2016/2694504

24. Ahn S.S., Miller T.J., Chen S.W., Chen J.F. Internal jugular vein stenosis is common in patients presenting with neurogenic thoracic outlet syndrome. *Ann. Vasc. Surg.* 2014;28(4):946–950. doi: 10.1016/j.avsg.2013.12.009

25. Doepp F., Schreiber S.J., von Münster T., Rademacher J., Klingebiel R., Valdueza J.M. How does the blood leave the brain? A systematic ultrasound analysis of cerebral venous drainage patterns. *Neuroradiology.* 2004;46(7):565–570. doi: 10.1007/s00234-004-1213-3

26. Andeweg J. The anatomy of collateral venous flow from the brain and its value in aetiological interpretation of intracranial pathology. *Neuroradiology.* 1996;38(7):621–628. doi: 10.1007/s002340050321

27. Kosugi K., Yamada Y., Yamada M., Yokoyama Y., Fujiwara H., Yoshida K., Yoshida K., Toda M., Jinzaki M. Posture-induced changes in the vessels of the head and neck: evaluation using conventional supine CT and upright CT. *Sci. Rep.* 2020;10(1):16623. doi: 10.1038/s41598-020-73658-0

28. Шумилина М.В., Колесник Д.И. Влияние ортостатической пробы (или вертикализации) на кровоток по внутренним яремным и позвоночным венам. *Комплекс. пробл. серд.-сосуд. заболев.* 2023;12(1):39–48. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-39-48

Shumilina M.V., Kolesnik D.I. The influence of orthostatic test (or verticalization) on the blood flow through the internal jugular and vertebral veins. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023;12(1):39–-48. [In Russian]. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-39-48

29. Valdueza J.M., Münster T., Hoffman O., Schreiber S., Einhäupl K. Postural dependency of the cerebral venous outflow. *Lancet.* 2000;355(9199):200–201. doi: 10.1016/s0140-6736(99)04804-7

30. Беков Д.Б. Атлас венозной системы головного мозга человека. М.: Медицина, 1965. 359 с.

Bekov D.B. Atlas of the human cerebral venous system. Moscow: Meditsina, 1965. 359 p. [In Russian].

31. Semenov S., Yurkevich E., Semenov A. Determination of indicator model of cerebral venous thrombosis by using brachiocephalic vessels ultrasound index of arteriovenous ratio and headache visual analogue scale. *Recent Developments in Medicine and Medical Research.* 2021;15:18–28. doi: 10.9734/bpi/rdmmr/v15/15014D

32. Mohammadyari P., Gadda G., Taibi A. Modelling physiology of haemodynamic adaptation in short-term microgravity exposure and orthostatic stress on Earth. *Sci.. Rep.* 2021;11(1):4672. doi: 10.1038/s41598-021-84197-7

33. Бердичевский М.Я. Венозная дисциркуляторная патология головного мозга. М.: Медицина, 1989. 224 с.

Berdichevskiy M.Ya. Venous discirculatory pathology of the brain. Moscow: Meditsina, 1989. 224 p. [In Russian].

Сведения об авторах:

Семенов Станислав Евгеньевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1827-606X, e-mail: dr_semenov_s@mail.ru
Бондарчук Дмитрий Владимирович, ORCID: 0000-0001-8752-0591
Малков Иван Николаевич, ORCID: 0000-0001-7943-9937
Шатохина Мария Геннадьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0485-4586

Information about the authors:

Stanislav E. Semenov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1827-606X, e-mail: dr_semenov_s@mail.ru
Dmitriy V. Bondarchuk, ORCID: 0000-0001-8752-0591
Ivan N. Malkov, ORCID: 0000-0001-7943-9937
Maria G. Shatokhina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0485-4586

Поступила в редакцию 11.09.2023
После доработки 09.10.2023
Принята к публикации 05.11.2023

Received 11.09..2023
Revision received 09.10.2023
Accepted 05.11.2023

УДК 616.145.1-007.21+616.145.1-007.271]-07 DOI: 10.18699/SSMJ20240108
Обзор литературы / Review article

Индикаторы нетромботических нарушений церебрального венозного дренажа по экстракраниальным венам

С.Е. Семенов[1], Д.В. Бондарчук[2], А.Н. Коков[1], М.Г. Шатохина[3]

[1] НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6
[2] Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы
127051, г. Москва, ул. Петровка, 24, стр. 1
[3] Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России
197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Резюме

Рост числа исследований на тему нарушений церебрального венозного кровообращения, связанных с наружным стенозом внутренних яремных вен, а также попытки хирургическим путем воздействовать на восстановление кровотока являются показателем важности этой проблемы. Исследования показывают, что нарушения экстракраниального оттока связаны с широким спектром неврологических клинических проявлений, могут способствовать развитию застойной внутричерепной гипертензии. Анатомические варианты развития экстракраниальной венозной системы, конституциональная недостаточность и стеноз играют нередко сходные роли в развитии нарушений церебрального венозного оттока, но отличаются параметрически. Стандартные диагностические критерии дифференциальной диагностики отсутствуют, параметры нормы и патологии разноречивы, а диагноз во многом зависит от комбинированного использования методов визуализации. История попыток изучения нарушений церебрального венозного кровообращения достаточно долгая, связана с появлением технических новинок в каждый отрезок времени. Наиболее неинвазивными, доступными и безопасными инструментами диагностики нетромботических поражений и аномалий внутренних яремных вен на сегодняшний день признаются УЗ-сканирование и МР-венография в тандеме. Исследователями отмечаются как локальные нарушения гемодинамики на уровне стеноза, так и изменение общей картины венозной сосудистой сети шеи с определенными закономерностями ее ремоделирования. Патологическое значение компенсаторного расширения неяремных путей оттока (позвоночных, параспинальных коллатеральных, спинальных эпидуральных вен и др.) до сих пор является спорным вопросом. МРТ и УЗИ комплексно показывают высокую степень соответствия результатов, что должно стимулировать дальнейшие исследования патофизиологии и дифференциации различных причин и выраженности нетромботических поражений яремных вен.

Ключевые слова: нетромботические нарушения, кровоток, яремные вены, внеяремные коллатерали, ультразвук, МР-венография.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование в рамках фундаментальной темы НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири».

Автор для переписки: Семенов С.Е., e-mail: dr_semenov_s@mail.ru

Для цитирования: Семенов С.Е., Бондарчук Д.В., Коков А.Н., Шатохина М.Г. Индикаторы нетромботических нарушений церебрального венозного дренажа по экстракраниальным венам. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):76–87. doi: 10.18699/SSMJ20240108

Indicators of cerebral venous drainage with non-thrombotic disorders in extracranial veins

S.E. Semenov[1], D.V. Bondarchuk[2], A.N. Kokov[1], M.G. Shatokhina[3]

[1] *Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases*
650002, Kemerovo, Sosnoviy blvd., 6
[2] *Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department*
127051, Moscow, Petrovka st., 24/1
[3] *Almazov National Medical Research Centre of Minzdrav of Russia*
197341, Saint Petersburg, Akkuratova st., 2

Abstract

The growing number of studies on cerebral venous circulation disorders associated with extrinsic stenosis of the internal jugular veins, as well as attempts to surgically influence the restoration of blood flow, are an indicator of the importance of this problem. Studies show that extracranial outflow disorders are associated with a wide range of neurological clinical manifestations and may contribute to the development of congestive intracranial hypertension. Anatomical variants of the development of the extracranial venous system, constitutional insufficiency and stenosis often play similar roles in the development of disorders of the cerebral venous outflow, but differ parametrically. There are no standard diagnostic criteria for differential diagnosis, normal and pathological parameters are contradictory, and the diagnosis largely depends on the combined use of imaging techniques. The history of attempts to study disorders of the cerebral venous circulation is quite long, associated with the technical innovations in every period of time. The most non-invasive, accessible and safe tools for diagnosing non-thrombotic lesions and anomalies of the internal jugular veins are currently recognized as ultrasound scanning and MR venography in tandem. Researchers note both local hemodynamic disturbances at the level of stenosis and changes in the overall picture of the venous vascular network of the neck with certain patterns of its remodeling. The pathological significance of the compensatory expansion of non-jugular outflow tracts (vertebral, paraspinal collateral, spinal epidural veins, etc.) is still a controversial issue. MRI and ultrasound combined show a high degree of agreement between the results, which should stimulate further research into the pathophysiology and differentiation of various causes and severity of non-thrombotic lesions of the jugular veins.

Key words: Non-thrombotic disorders, blood flow, jugular veins, non-jugular collaterals, ultrasound, MR venography.

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

Financing. Research within the framework of the fundamental theme of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases "Development of innovative models for managing the risk of developing diseases of the circulatory system, taking into account comorbidity based on the study of fundamental, clinical, epidemiological mechanisms and organizational technologies of medical care in the industrial region of Siberia".

Correspondence author: Semenov S.E., e-mail: dr_semenov_s@mail.ru

Citation: Semenov S.E., Bondarchuk D.V., Kokov A.N., Shatokhina M.G. Indicators of cerebral venous drainage with non-thrombotic disorders in extracranial veins. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(1):76–87. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240108

Введение

Роль нарушений венозного кровообращения в патологии центральной нервной системы (ЦНС) активно обсуждается в научном и практическом сообществе, однако то, что касается экстракраниальных путей оттока от головы, включая яремные и позвоночные вены, изучено далеко не исчерпывающе. В литературе в последние годы появляется все больше публикаций о различных видах наружной компрессии внутренних яремных вен (ВЯВ), препятствующих нормальному оттоку крови от головного мозга. Все более активную тактику избирают для восстановления церебрального венозного дренажа, включая даже хирургическое воздействие на компримирующие агенты [1].

Нарушения экстракраниального оттока связаны с широким спектром неврологических заболеваний и соответствующими клиническими проявлениями, в том числе внутричерепной гипертензией. Выраженность клинических проявлений нарушения оттока по ВЯВ может варьировать от отсутствия таковых до минимальной церебральной венозной недостаточности [2] и даже венозной энцефалопатии в зависимости от индивидуальных особенностей и компенсаторных возможностей. Даже «легкие», но утомительные для пациентов жалобы, снижающие качество жизни при минимальной церебральной венозной недостаточности, не могут оставаться поводом игнорировать проблему, несмотря на определенные сложности в интерпретации результатов диагностических исследований [2]. Предполагается, что нетромботический односторонний или двусторонний стеноз ВЯВ, при отсутствии каких-либо внутричерепных патологий, может составлять очень важную часть идиопати-

ческой внутричерепной гипертензии (ИВГ) [1, 3], а наиболее частыми в практике причинами могут являться очень распространенные мышечно-тонические синдромы [4] на уровне шейного отдела позвоночника с рефлекторным и контактным компрессионным воздействием на ВЯВ, в том числе в комплексе проявлений синдрома верхней апертуры грудной клетки [5].

Клинические симптомы

Ведущей жалобой минимального церебрального венозного застоя описывается головная боль, наиболее выраженная в горизонтальном положении, особенно утром, после длительного пребывания в таком положении. Этот симптом проявляется также при наклоне головы, кашле, чихании, натуживании и может значительно уменьшаться к вечеру после активной физической нагрузки [6].

Выраженность головной боли обычно оценивают с использованием визуально-аналоговой шкалы (от 0 до 10 баллов). При нарушении оттока на уровне латеральных дуральных синусов она составляет в среднем 6 баллов [7], что соответствует проявлению венозной энцефалопатии (ВЭ), тогда как средние значения интенсивности головной боли при минимальном венозном застое вследствие церебрального венозного тромбоза оценивают от 3 до 5 баллов, и это является наиболее частым (до 90 % случаев) начальным симптомом венозного ишемического инсульта [8]. Исследований, оценивающих венозный застой отдельно при наружном стенозе и гипоплазии ВЯВ, нет. Когнитивные расстройства нередко сопровождают внутричерепной венозный застой в стадии церебральной венозной дистонии (ЦВД) и описываются как характерный признак при ВЭ. Нарушения когнитивных способностей коррелируют с выраженностью венозного застоя. Астеноневротический синдром бывает представлен при церебральном венозном застое и проявляется клинически довольно рано. Симптомы вестибулопатии и эпилепсии проявляются реже и позднее, уже при выраженных признаках застоя [4].

Обычно в литературе выделяют три степени выраженности церебрального венозного застоя. Так, более 30 лет назад широкое распространение получила классификация, выделявшая помимо ЦВД и ВЭ (в качестве средней и высокой степени выраженности) также и латентный (доклинический) застой [9], возможный к выявлению лишь инструментальным способом с помощью реоэнцефалографии, которая в настоящее время не играет значимой роли. По другой (более ранней) классификации выделялась минимальная стадия – венозный застой, средняя стадия – ВЭ, и наивысшая стадия – острое нарушение мозгового кровообращения [10, 11]. Среднюю степень выраженности застоя именуют по-разному. Термины «церебральная венозная дисциркуляция», «церебральная венозная дистония», «церебральная венозная дисфункция» [7] по сути описывают одинаковые клинические симптомы. На основании очень малой вероятности доказательства латентной степени застоя, а также того, что в исследовании математически при кластеризации эти пациенты были отнесены либо к ЦВД, либо к ВЭ [12], предлагается выделение только двух категорий – «невыраженный застой» или «минимальная церебральная венозная недостаточность» [2] и «выраженный застой» (или ВЭ). Наиболее выраженную степень застоя связывают с хронической ВЭ, ИВГ, а при обнаружении, например, признаков церебрального венозного тромбоза считают «псевдотуморозным синдромом» [13].

Причины нетромботических нарушений яремного оттока мозговой крови

Гипертрофированные грудино-ключично-сосцевидные (кивательные) мышцы могут быть наиболее частой причиной компрессии ВЯВ с последующим развитием церебрального венозного застоя. Опухоли на шейном уровне (чаще опухоли щитовидной железы и средостения [14], реже гортани, основания черепа и позвонков) также часто компримируют ВЯВ [4]. Нередко описывается костная компрессия (между шиловидным отростком височной кости черепа и боковой массой атласа – «шейный спондилотический синдром внутренней яремной вены» [15, 16]. Есть мнение, основанное на модельных исследованиях, что стриктуры в верхних сегментах ВЯВ наиболее гемодинамически значимы [17]. Оно косвенно подтверждается тем, что у пациентов с двусторонним стенозом или внешним импиджментом доминирующей ВЯВ между шиловидным отростком и латеральной массой шейного позвонка С1, связанным с центральной венозной гипертензией, успешно применяется хирургическая резекция структур-виновников или стентирование ВЯВ на уровне стеноза [18, 19]. В этих условиях модифицированная стилоидэктомия рассматривается как потенциальный дополнительный терапевтический подход, который облегчает внутричерепную гипертензию, связанную со стенозом ВЯВ.

Имеют место описания случаев компрессии подъязычной костью [20] и флегмоной шеи [21], а также гипертрофированными шилоподъязычной и двубрюшной мышцами [6]. Кроме того, компримирующим фактором могут являться более жесткие сонные артерии с аневризматическим расширением. Убедительные исследования также выявили связь между нейрогенным синдро-

мом верхней грудной апертуры и аномалиями ВЯВ. Синдром верхней апертуры грудной клетки (thoracic outlet syndrome, TOS) указывался как причина стеноза ВЯВ в среднем при ее сужении на 60–63 % [14]. Признаки церебрального венозного застоя отмечаются в ряде случаев при гипоплазии ВЯВ [4]. Гипоплазия ВЯВ мало освещена в литературе и выявляется как «случайная находка» при МР-венографии, выполненной с целью поиска церебрального венозного тромбоза [22]. Исследователи делают заключение о гипоплазии ВЯВ при четырехкратном уменьшении площади ВЯВ в сравнении с контралатеральной веной [23] или на основании того, что ВЯВ в расправленном виде (при пробе Вальсальвы) имеет площадь меньше площади поперечного сечения общей сонной артерии [6]. В недавней публикации средняя площадь поперечного сечения гипоплазированной ВЯВ определена со значением 0,22 ± 0,08 см^2 [24]. Пациенты с гипоплазированной ВЯВ имеют ограниченный резерв венозного оттока (узкий венозный гемодинамический диапазон) и при присоединении патологии контралатеральной вены (тромбоз, экстравазальная компрессия) могут клинически декомпенсироваться. Вену, противоположную гипоплазированной ВЯВ, называют доминантной [6].

Инструментальные способы диагностики нарушений экстракраниального венозного кровотока, дифференциация стеноза, гипоплазии и вариантов нормы

История попыток изучения нарушений церебрального венозного кровообращения достаточно долгая, связана с появлением технических новинок в каждый отрезок времени. Уже около столетия застой на глазном дне считают признаком ИВГ, что описано W. Dandy еще в 1937 г. Отек диска зрительного нерва в недавно пересмотренных критериях ИВГ занимает, наряду с увеличением давления цереброспинальной жидкости и результатами МРТ, ведущее место [25], однако он встречается только у 28 % пациентов даже с церебральным венозным тромбозом (ЦВТ) [26], что не делает данный критерий основополагающим в инструментальной диагностике венозного застоя. Столь же спорным является полагание в диагностике венозного застоя на рентгенографию черепа. Ранее считалось, что при длительном нарушении венозного оттока на краниограмме отражаются изменения костей черепа, связанные с усилением оттока через наружные покровы головы, что обусловливает усиленное развитие диплоических вен, выпускников и вен твердой мозговой оболочки. Однако вопрос об оценке выраженности диплоических вен всегда был спорным, их асимметрия скорее правило, чем исключение. Реоэнцефалография сосудов головного мозга и шеи – абсолютно безопасный и безболезненный метод обследования, который дает возможность оценивать состояние тонуса сосудов, эластичности их стенок, косвенно судить о венозном оттоке из полости черепа, реактивности сосудов при воздействии факторов, которые изменяют кровообращение. Однако оценка эта очень косвенна, не дает возможности делать точные заключения ни об объеме кровотока, ни о степени внутричерепной гипертензии. Тензометрическая шейная плетизмография («объемная сегментарная сфигмография»), подразумевает регистрацию объемных изменений с приблизительной оценкой скорости распространения пульсовой волны, также редко применяется для косвенной оценки венозных церебральных нарушений и считается методом, который позволяет исследователям получить общее представление о венозной функции на основе венозной емкости и сопротивления.

Техника цифровой субтракционной рентгенографии наиболее точно отражает внутренний слепок сосудов [27], внутрипросветный кровоток с возможностью точного вычисления степени стеноза ВЯВ, но является инвазивным методом, неоправданно рискованным для пациентов с обструктивными нарушениями церебрального венозного кровотока, а также с довольно значимым облучением в течение процедуры, поэтому крайне редко применяется. Ушедшие или уходящие в историю методики инструментальной диагностики церебральных венозных нарушений внесли свой вклад в развитие темы, но применение их в настоящее время крайне ограниченно.

УЗИ

УЗ-допплерография является доступным и недорогим современным методом визуализации ВЯВ, наиболее часто используемым в практике. Неинвазивность, отсутствие ионизирующего излучения, простота транспортировки оборудования и низкая стоимость делают УЗИ предпочтительным вариантом для рутинного обследования при патологии, аномалиях или вариантах развития ВЯВ, с изучением скоростных показателей и диаметра (площади), а также состояния клапанного аппарата. Стандартным доступом является место по нижнему краю лопаточно-подъязычной мышцы через толстый слой геля, без давления на шею обследуемого для избегания компрессии вены при прямо расположенной голове [6]. Диастолическая объемная скорость по брахиоцефальным венам зависит от величины центрального венозного давления, диастолической функции правых отделов сердца, размеров ВЯВ, угла слия-

ния брахиоцефальных вен, наличия тех или иных видов компрессии, реологических свойств крови [28].

Если ранее измерение центрального венозного давления было связано с прямой пункцией венозного русла и выполнялось только в условиях реанимационного отделения [29], то ультразвук позволяет сейчас сделать это неинвазивно. Допплерографическому методу уже 10 лет, и заключается он в отношении величины венозного давления в плечевой вене к коэффициенту пересчета (4,5), полученному опытным путем [30]. Еще один расчетный показатель, именуемый «артериовенозный баланс» [6], «показатель артериовенозного соотношения» [31], существует также порядка 10 лет, рассчитывается как отношение объемного кровотока в ВЯВ к суммарному объемному кровотоку по экстракраниальным артериям и в норме в среднем составляет от 65 до 85 % [6, 32, 33], т. е. не менее 2/3 общего интракраниального венозного оттока [9, 21]. При венозной энцефалопатии [32] или венозном инсульте вследствие ЦВТ этот показатель составляет менее 50 % [31], при клинически минимальном венозном застое и умеренном наружном стенозе ВЯВ – 18 %, при гипоплазии – 11 %, что свидетельствует о значительном уменьшении вклада аномальной ВЯВ в отток венозной крови от головы, тогда как противоположная ВЯВ осуществляет 94 и 64 % оттока соответственно [24].

Радиологические критерии, сопровождающие внутричерепной венозный застой, могут быть выявлены при выраженных степенях венозного застоя, запаздывая в сравнении с развитием клинических проявлений. Так, стеноз одной из ВЯВ > 50 % считается пороговым для развития доклинического застоя, а клиника ЦВД и ВЭ ожидается при стенозе > 70 % [12]. Правостороннее поражение считают более значимым [34]. Градация стеноза при наружной компрессии ВЯВ отражена в классификации [35]: степень стеноза 1 grade (стеноз > 20 % и ≤ 80 %), 2 grade (> 80 %) и 3 grade (> 80 % + выраженное расширение шейных венозных коллатералей). Патологическое сужение одной ВЯВ компенсаторно приводит к расширению противоположной, что являет собой процесс ремоделирования вен шеи. Ремоделирование сосудов – это активный адаптивный процесс структурных изменений, включающий изменение диаметра сосуда с последующим изменением площади его поперечного сечения. Так, уменьшение площади ВЯВ на стороне поражения/аномалии соответствует отрицательному ремоделированию, а расширение противоположной ВЯВ – положительному [36]. Интерпретация нормальности/ненормальности диаметра и площади ВЯВ – непростой процесс, что связано с вариабельностью анатомии ВЯВ и асимметрией даже в норме. Кроме того, площадь поперечного сечения ВЯВ у здоровых людей увеличивается с возрастом [37]. Парные ВЯВ могут соединяться друг с другом через анастомозирующие венозные сплетения, которые рассматриваются как основные коллатеральные каналы, обеспечивающие свободный венозный отток при недостаточности ВЯВ [38, 39]. Сообщения также присутствуют между ВЯВ и другими экстракраниальными шейными венами, такими как переднее мыщелковое сплетение и его ветви. Анастомозы, соединяющие внутричерепные и экстракраниальные вены, разделены на четыре группы в зависимости от их расположения по отношению к позвоночному столбу: подзатылочное венозное сплетение, заднее внутреннее позвоночное сплетение, переднее внутреннее позвоночное сплетение и переднее наружное позвоночное сплетение [40, 41].

В условиях значительного сужения ВЯВ формируются внеяремные венозные коллатерали для того, чтобы компенсировать затруднение путей первичного венозного оттока, и их изучение не менее важно, чем изучение пораженных ВЯВ. Однако точность измерения кровотока шейных вен до сих пор под сомнением [27] и ограничена, по большей части, изучением ВЯВ на отрезке J2 [42] и позвоночных вен на отрезках V2 (средние сегменты). Основные недостатки УЗИ заключаются в плохой визуализации отрезков J1 (верхний сегмент) и J3 (нижний сегмент) ВЯВ, вариабельности внутренних яремных, позвоночных вен и других венозных сосудов, возможности лишь дискретной визуализации позвоночных вен, а также высокой зависимости от навыков оператора [27, 43]. Расширение позвоночных вен градуируется на две степени: легкую (незначительное расширение < 25 %) и тяжелую (серьезное расширение от 25 до 50 % расчетной площади поперечного сечения с умеренным расширением наружных позвоночных вен) [44, 45]. Недавнее исследование показало корреляцию между степенью сужения ВЯВ и расширением позвоночных вен, но указывается, что кровоток в передних наружных позвоночных сплетениях, дренирующих пещеристые синусы, мыщелковые вены и вены щитовидной железы, может повлиять на оценку позвоночного венозного коллатерального кровообращения [46]. При этом неправильный анализ объема оттока по ВЯВ может вести к ошибочной интерпретации величины и функциональной роли экстракраниальных венозных гемодинамических нарушений [47].

Внутрисосудистая ультрасонография значительно превосходит другие методики в выявлении

внутрипросветных поражений ВЯВ (патологии клапанов, тромбов) у пациентов с экстракраниальными венозными аномалиями, позволяет более точно определить площадь поперечного сечения венозных сосудов на всем протяжении. Однако данный метод не является рутинно используемым ни для диагностики нарушений оттока ВЯВ, ни для выбора наиболее подходящей процедуры стентирования/ангиопластики, и нет единого мнения относительно оптимальной конечной точки процедуры [48, 49]. Транскраниальная допплерография, в свою очередь, также выполняется в комплексе УЗИ, и нарушения венозного оттока на уровне шеи могут сопровождаться при степени стенозирования ВЯВ > 70 % повышением пиковых скоростей кровотока в венозных структурах мозга, уменьшением пиковой скорости в средних мозговых артериях (< 70 см/с) и цереброваскулярной реактивности (≤ 0,45) [4].

МРТ

В сравнении с УЗ-допплерографией МР-венография способна давать более полное представление о морфологии вен головы и шеи. Обычно это отнимает немного времени и мало зависит от оператора, что объясняет частое использование данной методики в дизайне клинических исследований. Формирование МР-сигнала и его интенсивность в большой степени зависят от скорости кровотока в изучаемых сосудах. При интерпретации «сырых» поперечных срезов возможна идентификация стеноза ВЯВ и создающих его компримирующих агентов [4, 21]. Такие МР-последовательности, как фазово-контрастная МР-венография и 4D-визуализация потока, позволяют оценивать внутрипросветные характеристики кровотока (ламинарность, скорость). Четырехмерная потоковая МРТ – полезный инструмент для неинвазивной, объемной и количественной оценки гемодинамики (скорости и объема кровотока, площади поперечного сечения и пульсативного индекса) без необходимости применения гадолиниевых контрастных веществ [50]. Некоторые исследования использовали МРТ для изучения анатомических и количественных гемодинамических изменений спинномозговых вен при цереброспинальной венозной недостаточности с помощью фазовоконтрастной МРТ, показали при этом увеличение кровотока в параспинальных коллатеральных венах [51]. Отмечалась также связь увеличения скорости кровотока в латеральном синусе с повышением внутричерепного давления при ИВГ [3]. Эти методики сложны и применяются в основном в научных целях. Известны и характеристики объемной скорости кровотока по ВЯВ – в норме слева обычно меньше (4,19 ± 0,74 мл/с), чем справа (5,53 ± 0,97 мл/с) [52].

В практической же медицине требованиям «необходимости и достаточности» в полной мере отвечает обычно времяпролетная (2D и 3D ToF) МР-венография. Использование ToF МР-венографии дает возможность получить анатомическую картину церебрального венозного дренажа в целом, включая экстра- и интракранильный уровень. Указанная асимметрия нормального оттока по ВЯВ связывается с различной формой брахиоцефального венозного угла, которая конституционально обусловлена. На основании применения МР-венографии отмечалось, что слева как в латеральном синусе, так и в ВЯВ МР-сигнал кровотока ниже, чем справа, что связывали с анатомическим строением стока синусов и значениями угла брахиоцефальных вен. Справа величина угла между верхним сагиттальным и поперечным синусом составляет в среднем 113°, а слева – 108°, т. е. справа угол более гидродинамически «удобен» для потока, как и для кровотока в правой ВЯВ. В случаях асимметричного μ-угла (у 30 % здоровых людей равен примерно 90°) и γ-угла (у 60 % людей в среднем равен 75°) МР-сигнал слева ниже, чем справа. Лишь в случаях, когда обе безымянные вены вливаются в верхнюю полую под равными углами к ее оси при Y-типе брахиоцефального венозного угла (у 9,6 % людей), кровоток справа и слева имеет равные условия, и сигнал в противоположных венах имеет одинаковую интенсивность [21]. Это согласуется с тем, что вклад правой ВЯВ в отток в норме больше (38 %), чем слева (27 %) [24], из-за отсутствия выраженных изгибов сосудистого русла справа, препятствующих прямому току крови, и с тем, что правостороннее поражение ВЯВ, как правило, более значимо [34].

При МР-венографии на уровне стеноза ВЯВ со значением < 50 % определяется симптом дефекта наполнения с сохранением сигнала кровотока в визуализирующемся просвете вены. При стенотическом поражении ВЯВ > 50 % отмечается снижение интенсивности МР-сигнала кровотока компрометированной ВЯВ в сравнении с контралатеральной веной из-за низкой скорости и турбулентности [24]. Снижение сигнала в области стеноза при МР-венографии в ВЯВ в большинстве случаев сочетается со сниженной скоростью потока при УЗИ, что в литературе отмечалось при выполнении фазовоконтрастной МР-венографии [53]. При стенозе ВЯВ > 80 % наблюдается значимое увеличение площади поперечного сечения и сигнала кровотока не только контралатеральной вены, но также позвоночных вен и сплетений и других венозных коллекторов

шеи (спинномозговых эпидуральных, наружных и передних яремных, задних шейных и подкожных вен), появление коллатералей и шунтов между венами как проявление механизма компенсации венозного оттока из полости черепа. Компенсаторный характер расширения коллатеральных вен при стенозе ВЯВ подтверждается тем, что после хирургической коррекции яремного оттока оно заметно снижается по сравнению с контролем [54]. Однако расширение позвоночных вен может существовать и в норме, а корреляция между сужением ВЯВ и расширением параспинальных коллатеральных вен не считается доказанной [55]. Степень расширения позвоночных вен и закономерности коллатерального кровообращения могут быть не в прямой зависимости от стеноза ВЯВ [46].

В большинстве случаев наружный стеноз ВЯВ локальный, не протяженный, за исключением компрессии гипертрофированной кивательной мышцей, и это позволяет дифференцировать состояние с гипоплазией. Гипоплазированная ВЯВ на всем протяжении (от J1 до J3) имеет площадь поперечного сечения одинаковую, а контуры ровными, без локальных расширений или сужений. Характерным считается отсутствие участков снижения или потери МР-сигнала потока [24].

С помощью характеристик макрососудов, доступных МР-исследованию с определением градиента между временем появления пиков линейных или объемных скоростей в артериальном и венозном сосудах, можно получить данные о состоянии микрососудов. Этот показатель назван артериовенозной задержкой (arterio-venous delay, AVD) и отражается в процентах от времени одного сердечного цикла. Чем меньше AVD, тем быстрее пульсовая волна достигает венозного конца системы и тем больше вклад кинетической энергии в продвижение этой волны по сосудам, а значит, меньше вклад растяжения стенок микроциркуляторного русла из-за их ригидности или повышенного тонуса [56]. Интересно отметить, что пациенты с нарушениями экстракраниального венозного оттока демонстрировали заметное снижение видимости венозных сосудов при венографии со взвешиванием по магнитной восприимчивости (SWI) [57]. Это отличает наружный стеноз ВЯВ от ЦВТ латерального синуса, при котором отмечается расширение крупных вен намета мозжечка и сети мелких вен в верхних отделах мозжечка [58]. Такие микроциркуляторные изменения, как снижение церебральной перфузии, наблюдались у пациентов с нарушениями экстракраниального венозного оттока [59, 60], в отличие от венозного инсульта в результате острого ЦВТ, при котором определялось фокальное умеренное повышение перфузии (или роскошная избыточная перфузия) [61].

Анализ различных УЗ-параметров и визуальной картины МР-венографии как наиболее доступных и безопасных способов диагностики нарушений кровотока по экстракраниальным венам может оказаться очень полезным, особенно при оценке не только локальных проявлений уровня стеноза, но, что более важно, состояния коллатерального кровообращения, которое рассматривается как имеющее жизненно важное значение [62]. Недостатком МР-венографии является невозможность детально выявить внутрипросветные аномалии, такие как пороки развития клапанов, мембран и перегородок, и иногда недооценка калибра вен.

Компьютерно-томографическая венография (КТВ)

Хотя сведения об эффективности методов КТВ экстракраниальных шейных вен немногочисленны, метод демонстрирует те же преимущества, что и МР-венография, без потери контраста из-за низкой скорости потока. КТВ наиболее точна и привлекательна из-за хорошей визуализации костных структур, могущих являться компримирующими факторами для ВЯВ [63]. Нативная КТ, обычно выполняемая в комплексе с КТВ, помогает подтвердить стеноз ВЯВ, связанный с внешней костной компрессией. В отличие от МР-венографии, КТВ позволяет визуализировать состояние непарной вены, что важно для диагностики хронической цереброспинальной венозной недостаточности [1]. Основные недостатки КТВ заключаются в использовании контрастных средств и облучении, что и ограничивает ее применение в широкой медицинской практике в отношении нетромботических нарушений кровотока по ВЯВ.

Заключение

Литературные данные свидетельствуют о возрастающем интересе к нетромботическим нарушениям церебрального венозного кровообращения, связанным с наружным стенозом ВЯВ или гипоплазией. Степень выраженности клинических проявлений при этих состояниях обычно выражается в минимальной церебральной венозной недостаточности, но в ряде случаев проявляется венозной энцефалопатией и внутричерепной гипертензией. А наиболее частыми в практике причинами наружного стеноза ВЯВ могут быть очень распространенные мышечно-тонические синдромы на уровне шейного отдела позвоночника с рефлекторным и контактным компрессион-

ным воздействием. Исследователями отмечается изменение общей картины венозной сосудистой сети шеи с определенными закономерностями ее ремоделирования. Патологическое значение компенсаторного расширения неяремных путей оттока (позвоночных, параспинальных коллатеральных, спинальных эпидуральных и других вен) до сих пор является спорным вопросом. Разноречивые мнения сохраняются в отношении вклада позвоночных вен и позвоночной венозной системы в целом в компенсацию нарушенного оттока венозной крови от головы при нетромботических поражениях и аномалиях ВЯВ, в частности в зависимости от положения тела (клиностаз/ортостаз). Степень расширения позвоночных вен и закономерности коллатерального кровообращения могут быть не в прямой зависимости от выраженности стеноза ВЯВ.

Рост числа исследований на эту тему, а также попытки хирургическим путем воздействовать на восстановление кровотока по ВЯВ являются показателем важности данной проблемы. Анатомические варианты развития экстракраниальной венозной системы и компримирующие ВЯВ образования играют нередко сходные роли в развитии нарушений церебрального венозного оттока, но отличаются параметрически. Стандартные диагностические критерии дифференциальной диагностики патологического наружного стеноза и аномалий размера (гипоплазии) отсутствуют, параметры нормы и патологии разноречивы, а диагноз во многом зависит от комбинированного использования методов визуализации. Наиболее неинвазивными, доступными и безопасными инструментами диагностики нетромботических поражений и аномалий ВЯВ признаются УЗ-сканирование и МР-венография в тандеме, что также важно с учетом взаимного дополнения этих методов в отношении изучения параметров гемодинамики во всех сегментах шейных вен. МРТ и УЗИ комплексно показывают высокую степень соответствия результатов, что должно стимулировать дальнейшие исследования патофизиологии и дифференциации различных причин и выраженности нетромботических поражений ВЯВ.

Список литературы / References

1. Zhou D., Meng R., Zhang X., Guo L., Li S., Wu W., Duan J., Song H., Ding Y., Ji X. Intracranial hypertension induced by internal jugular vein stenosis can be resolved by stenting. *Eur. J. Neurol.* 2018;25(2):365-e13. doi: 10.1111/ene.13512

2. Семенов С.Е., Шатохина М.Г., Бондарчук Д.В., Молдавская И.В. К проблеме диагностики начальных проявлений недостаточности венозного церебрального кровообращения. *Клин. физиол. кровообращ.* 2022;19(3):266–279. doi: 10.24022/1814-6910-2022-1

Semenov S.E., Shatokhina M.G., Bondarchuk D.V., Moldavskaya I.V. On the problem of diagnosing the initial manifestations of insufficiency of cerebral venous circulation. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya = Clinical Physiology of Circulation.* 2022;19(3):266–279. [In Russian]. doi: 10.24022/1814-6910-2022-1

3. Bateman A.R., Bateman G.A., Barber T. The relationship between cerebral blood flow and venous sinus pressure: can hyperemia induce idiopathic intracranial hypertension? *Fluids Barriers CNS.* 2021;18(1):5. doi: 10.1186/s12987-021-00239-2

4. Молдавская И.В. Радиологические критерии стенозирования брахиоцефальных вен и клиническая выраженность церебрального венозного застоя: автореф. дис. … канд. мед. наук. Томск, 2013.

Moldavskaya I.V. Radiological criteria for brachiocephalic vein stenosis and clinical severity of cerebral venous stasis: abstract of thesis….cand. med. sci. Tomsk, 2013. [In Russian].

5. Dollinger P., Böhm J., Arányi Z. Combined nerve and vascular ultrasound in thoracic outlet syndrome: A sensitive method in identifying the site of neurovascular compression. *PLoS One*. 2022;17(5):e0268842. doi: 10.1371/journal.pone.0268842

6. Шумилина М.В. Ультразвуковые исследования при головных болях у пациентов с сердечно-сосудистой патологией: учеб.-методич. руководство. М.: НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2022.78 с.

Shumilina M.V. Ultrasound examinations for headaches in patients with cardiovascular pathology. Moscow: NMITSSSKH im. A.N. Bakuleva, 2022. 78 p. [In Russian].

7. Алексеев В.В., Шехтер А.И., Скоробогатых К.В., Шашкова Е.В. Головные боли при интракраниальной венозной дисфункции. *Боль.* 2008;(3):15–21.

Alekseev V.V., Shekhter A.I., Skorobogatykh K.V., Shashkova E.V. Headaches due to intracranial venous dysfunction. *Bol' = The pain.* 2008;(3):15–21. [In Russian].

8. Семенов С.Е., Коваленко А.В., Молдавская И.В., Хромов А.А., Жучкова Е.А., Хромова А.Н., Семенов А.С. Диагностика и роль церебрального венозного полнокровия в течении и исходах негеморрагического инсульта. *Комплекс. пробл. серд.-сосуд. заболев.* 2014;(3):108–117. doi.org/10.17802/2306-1278-2014-3-108-117

Semenov S.E., Kovalenko A.V., Moldavskaya I.V., Khromov A.A., Zhuchkova E.A., Khromova A.N., Semenov A.S. Diagnosis and role of cerebral venous congestion in the course and outcome of non-hemorrhagic stroke. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovas-*

cular Diseases. 2014;(3):108–117. [In Russian]. doi: 10.17802/2306-1278-2014-3-108-117

9. Бердичевский М.Я. Венозная дисциркуляторная патология головного мозга. М.: Медицина, 1989. 224 с.

Berdichevskiy M.Ya. Venous discirculatory pathology of the brain. Moscow: Meditsina, 1989. 224 p. [In Russian].

10. Сосудистые заболевания нервной системы. Ред. Е.В. Шмидт. М.: Медицина, 1975. 664 с.

Vascular diseases of the nervous system. Ed. E.V. Shmidt. Moscow: Meditsina, 1975. 664 p. [In Russian].

11. Верулашвили И., Берая М., Кортушвили М. Особенности церебральной венозной гемодинамики при хронических нарушениях мозгового кровообращения. *Эффектив. фармакотерапия.* 2018;24:88–92.

Verulashvili I., Beraya M., Kortushvili M. Features of cerebral venous hemodynamics in chronic cerebrovascular accidents. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy*. 2018;24:88–92. [In Russian].

12. Семенов С.Е., Молдавская И.В., Коваленко А.В., Хромов А.А., Хромова А.Н., Жучкова Е.А., Портнов Ю.М., Коков А.Н. Радиологические критерии стенозирования брахиоцефальных вен и клиническая выраженность церебрального венозного застоя. *Клин. физиол. кровообращ.* 2013;(2):35–44.

Semenov S.E., Moldavskaya I.V., Kovalenko A.V., Khromov A.A., Khromova A.N., Zhuchkova E.A., Portnov Yu.M., Kokov A.N. Radiological criteria for stenosis of the brachiocephalic veins and the clinical severity of cerebral venous stasis. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya = Clinical Physiology of Circulation.* 2013;(2):35–44. [In Russian].

13. Назарова Ж.А., Бахадирханов М.М. Особенности венозной церебральной гемодинамики при острых нарушениях мозгового кровообращения. *Вестн. экстр. мед.* 2019;12(6):35–41.

Nazarova Zh.A., Bahadirkhanov M.M. Features of venous cerebral hemodynamics in acute cerebrovascular accidents. *Vestnik ekstrennoy meditsiny = The Bulletin of Emergency Medicine*. 2019;12(6):35–41. [In Russian].

14. Ahn S.S., Miller T.J., Chen S.W., Chen J.F. Internal jugular vein stenosis is common in patients presenting with neurogenic thoracic outlet syndrome. *Ann. Vasc. Surg.* 2014;28(4):946–50. doi: 10.1016/j.avsg.2013.12.009

15. Ding J.Y., Zhou D., Pan L.Q., Ya J.Y., Liu C., Yan F., Fan C.Q., Ding Y.C., Ji X.M., Meng R. Cervical spondylotic internal jugular venous compression syndrome. *CNS Neurosci. Ther.* 2020;26(1):47–54. doi: 10.1111/cns.13148

16. Li M., Sun Y., Chan C.C., Fan C., Ji X., Meng R. Internal jugular vein stenosis associated with elongated styloid process: five case reports and literature review. *BMC Neurol.* 2019;19(1):112. doi: 10.1186/s12883-019-1344-0

17. Rashid A., Iqrar S.A., Rashid A., Simka M. Results of numerical modeling of blood flow in the internal jugular vein exhibiting different types of strictures. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(11):2862. doi: 10.3390/diagnostics12112862

18. Dashti S.R., Nakaji P., Hu Y.C., Frei D.F., Abla A.A., Yao T., Fiorella D. Styloidogenic jugular venous compression syndrome: diagnosis and treatment: case report. *Neurosurgery.* 2012;70(3):E795–799. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182333859

19. Higgins J.N., Garnett M.R., Pickard J.D., Axon P.R. An evaluation of styloidectomy as an adjunct or alternative to jugular stenting in idiopathic intracranial hypertension and disturbances of cranial venous outflow. *J. Neurol. Surg. B. Skull. Base*. 2017;78(2):158–163. doi: 10.1055/s-0036-1594238

20. Oushy S., Wald J.T., Janus J., Fulgham J.R., Lanzino G. Dynamic internal jugular vein compression by hypertrophic hyoid bone: management and outcomes. *Cureus.* 2020;12(3):e7445. doi: 10.7759/cureus.7445

21. Семенов С.Е. Неинвазивная лучевая диагностика обструктивных нарушений церебрального венозного кровообращения: автореф. дис. … докт. мед. наук. Томск, 2003.

Semenov S.E. Noninvasive radiodiagnosis of obstructive disorders of cerebral venous circulation: abstract of thesis… doct. med. sci. Tomsk, 2003. [In Russian].

22. Сероусова О.В., Карпова М.И., Надточий Н.Б., Короткова Д.Г., Василенко А.Ф. Нейровизуализация при головной боли: возможные находки и их интерпретация. *Рос. ж. боли.* 2022;20(3):52–61. doi: 10.17116/pain20222003152

Serousova O.V., Karpova M.I., Nadtochiy N.B., Korotkova D.G., Vasilenko A.F. Neuroimaging for headache: possible findings and their interpretation. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain.* 2022;20(3):52–61 [In Russian] doi: 10.17116/pain20222003152

23. Nicholson P., Kedra A., Shotar E., Bonnin S., Boch A.L., Shor N., Clarençon F., Touitou V., Lenck S. Idiopathic intracranial hypertension: glymphedema of the brain. *J. Neuroophthalmol.* 2021;41(1):93–97. doi: 10.1097/WNO.0000000000001000

24. Семенов С.Е., Бондарчук Д.В., Малков И.Н., Шатохина М.Г. Ультразвуковая и магнитно-резонансная семиотика компрессий и гипоплазии внутренних яремных вен. *Комплекс. пробл. серд.-сосуд. заболев.* 2023;12(1):72–83. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-72-83

Semenov S.E., Bondarchuk D.V., Malkov I.N., Shatokhina M.G. Ultrasound and magnetic resonance of extrinsic stenosis and hypoplasia of internal jugular veins. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovas-*

cular Diseases. 2023;12(1):72–83. [In Russian]. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-72-83

25. Friedman D.I., Liu G.T., Digre K.B. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology.* 2013;81(13):1159–1165. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a55f17

26. Ferro J.M., Canhao P., Stam J., Bousser M.G., Barinagarrementeria F.; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke.* 2004;35(3):664–670. doi: 10.1161/01.STR.0000117571.76197.26

27. Dolic K., Siddiqui A.H., Karmon Y., Marr K., Zivadinov R. The role of noninvasive and invasive diagnostic imaging techniques for detection of extracranial venous system anomalies and developmental variants. *BMC Med.* 2013;11:155. doi: 10.1186/1741-7015-11-155

28. Шумилина М.В., Аракелян В.С., Дарвиш Н.А., Озолиньш А.А. К проблеме изучения артериального и венозного кровообращения у пациентов. *Клин. физиол. кровообращ*. 2018; 15(1):50–53.

Shumilina M.V., Arakelyan V.S., Darvish N.A., Ozolinsh A.A. On the problem of studying arterial and venous circulation in patients. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya = Clinical Physiology of Circulation*. 2018;15(1):50–53. [In Russian].

29. Myerson A., Loman J. Internal jugular venous pressure in men, its relationship to cerebrospinal fluid and carotid arterial pressures. *Arch. Neurol. Psychiatry*. 1932;27(4):836–846. doi: 10.1001/archneurpsyc.1932.02230160077008

30. Шумилина М.В., Махмудов Х.Х., Мукасеева А.В., Стрелкова Т.В. Способ измерения венозного давления. Пат. 2480149 РФ; опубл. 27.04.2013.

Shumilina M.V., Makhmudov Kh.Kh., Mukaseyeva A.V., Strelkova T.V. Method for measuring venous pressure. Patent 2480149 RF; published 27.04.2013. [In Russian].

31. Semenov S., Yurkevich E., Semenov A. Determination of indicator model of cerebral venous thrombosis by using brachiocephalic vessels ultrasound index of arteriovenous ratio and headache visual analogue scale. *Recent Developments in Medicine and Medical Research.* 2021;15:18–28. doi: 10.9734/bpi/rdmmr/v15/15014D

32. Шумилина М.В. Нарушения венозного церебрального кровообращения у больных с сердечно-сосудистой патологией: автореф. дис. … докт. мед. наук. М., 2002.

Shumilina M.V. Disturbances of cerebral venous circulation in patients with cardiovascular pathology: abstract of thesis … doct. med. sci. Moscow, 2002. [In Russian].

33. Mohammadyari P., Gadda G., Taibi A. Modelling physiology of haemodynamic adaptation in short-term microgravity exposure and orthostatic stress on Earth. *Sci. Rep.* 2021;11(1):4672. doi: 10.1038/s41598-021-84197-7

34. Семенов С.Е., Бурдин С.Н., Бухтоярова В.И., Молдавская И.В., Сизова И.Н., Тен С.Б. Ультразвуковые критерии гемодинамической значимости обструкции брахиоцефальных вен. *Клин. физиол. кровообращ.* 2009;(3):42–50.

Semenov S.E., Burdin S.N., Bukhtoyarova V.I., Moldavskaya I.V., Sizova I.N., Ten S.B. Ultrasound criteria for the hemodynamic significance of obstruction of the brachiocephalic veins. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya = Clinical Physiology of Circulation*. 2009;(3):42–50. [In Russian].

35. Han K., Chao A.C., Chang F.C., Chung C.P., Hsu H.Y., Sheng W.Y., Wu J., Hu H.H. Obstruction of venous drainage linked to transient global amnesia. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132893. doi: 10.1371/journal.pone.0132893

36. Smolock E., Berk B.C. Chapter 98 – Vascular smooth muscle cell remodeling in atherosclerosis and restenosis. *Muscle*. 2012;2:1301–1309. doi: 10.1016/B978-0-12-381510-1.00098-3

37. Magnano C., Belov P., Krawiecki J., Hagemeier J., Beggs C., Zivadinov R. Internal jugular vein cross–sectional area enlargement is associated with aging in healthy individuals. *PLoS ONE.* 2016;11(2):e0149532. doi: 10.1371/journal.pone.0149532

38. Doepp F., Schreiber S.J., von Münster T., Rademacher J., Klingebiel R., Valdueza J.M. How does the blood leave the brain? A systematic ultrasound analysis of cerebral venous drainage patterns. *Neuroradiology.* 2004;46(7):565–570. doi: 10.1007/s00234-004-1213-3

39. Tanoue S., Kiyosue H., Sagara Y., Hori Y., Okahara M., Kashiwagi J., Mori H. Venous structures at the craniocervical junction: anatomical variations evaluated by multidetector row CT. *Br. J. Radiol.* 2010;83(994):831–840. doi: 10.1259/bjr/85248833

40. Schaller B. Physiology of cerebral venous blood flow: from experimental data in animals to normal function in humans. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2004;46(3):243–260. doi: 10.1016/j.brainresrev.2004.04.005

41. Zamboni P., Consorti G., Galeotti R., Gianesini S., Menegatti E., Tacconi G., Carinci F. Venous collateral circulation of the extracranial cerebrospinal outflow routes. *Curr. Neurovasc. Res.* 2009;6(3):204–212. doi: 10.2174/156720209788970054

42. Thibault P., Lewis W., Niblett S. Objective duplex ultrasound evaluation of the extracranial circulation in multiple sclerosis patients undergoing venoplasty of internal jugular vein stenoses: a pilot study. *Phlebology.* 2015;30(2):98–104. doi: 10.1177/0268355513515473

43. Gadda G., Taibi A., Sisini F., Gambaccini M., Sethi S.K., Utriainen D.T., Haacke E.M., Zamboni P., Ursino M. Validation of a hemodynamic model for the study of the cerebral venous outflow system using MR imaging and echo-color Doppler data. *AJNR Am.*

J. Neuroradiol. 2016;37(11):2100–2109. doi: 10.3174/ajnr.A4860

44. Traboulsee A.L., Knox K.B., Machan L., Zhao Y., Yee I., Rauscher A., Klass D., Szkup P., Otani R., Kopriva D., Lala S., Li D.K., Sadovnick D. Prevalence of extracranial venous narrowing on catheter venography in people with multiple sclerosis, their siblings, and unrelated healthy controls: a blinded, case-control study. *Lancet.* 2014;383(9912):138–145. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61747-X

45. Ding J.Y., Zhou D., Pan L.Q., Ya J.Y., Liu C., Yan F., Fan C.Q., Ding Y.C., Ji X.M., Meng R. Cervical spondylotic internal jugular venous compression syndrome. *CNS Neurosci. Ther.* 2020;26(1):47–54. doi: 10.1111/cns.13148

46. Wang Z., Ding J., Bai C., Ding Y., Ji X., Meng R. Clinical classification and collateral circulation in chronic cerebrospinal venous insufficiency. *Front. Neurol.* 2020;11:913. doi: 10.3389/fneur.2020.00913

47. Marr K., Jakimovski D., Mancini M., Carl E., Zivadinov R. Jugular venous flow quantification using Doppler sonography. *Ultrasound. Med. Biol.* 2018;44(8):1762–1769. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.04.010

48. Karmon Y., Zivadinov R., Weinstock-Guttman B., Marr K., Valnarov V., Dolic K., Kennedy C.L., Hojnacki D., Carl E.M., Hagemeier J., Hopkins L.N., Levy E.I., Siddiqui A.H. Comparison of intravascular ultrasound with conventional venography for detection of extracranial venous abnormalities indicative of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2013;24(10):1487–1498.e1. doi: 10.1016/j.jvir.2013.06.012

49. Scalise F., Farina M., Manfredi M., Auguadro C., Novelli E. Assessment of jugular endovascular malformations in chronic cerebrospinal venous insufficiency: colour-Doppler scanning and catheter venography compared with intravascular ultrasound. *Phlebology.* 2013;28(8):409–417. doi: 10.1258/phleb.2012.012079

50. Roberts G.S., Peret A., Jonaitis E.M., Koscik R.L., Hoffman C.A., Rivera-Rivera L.A., Cody K.A., Rowley H.A., Johnson S.C., Wieben O., Johnson K.M., Eisenmenger L.B. Normative cerebral hemodynamics in middle-aged and older adults using 4D flow MRI: initial analysis of vascular aging. *Radiology.* 2023;307(3):e222685. doi: 10.1148/radiol.222685

51. Sethi S.K., Daugherty A.M., Gadda G., Utriainen D.T., Jiang J., Raz N., Haacke E.M. Jugular anomalies in multiple sclerosis are associated with increased collateral venous flow. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2017;38(8):1617–1622. doi: 10.3174/ajnr.A5219

52. Савельева Л.А., Тулупов А.А. Особенности венозного оттока от головного мозга, по данным магнитно-резонансной ангиографии. *Вестн. НГУ. Сер. Биол., клин. мед*. 2009;7(1):36–40.

Savelyeva L.A., Tulupov A.A. Features of venous outflow from the brain, according to magnetic resonance angiography. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: biologiya, clinicheskaya meditsina = Vestnik NSU. Series: Biology, clinical medicine*. 2009;7(1):36–40. [In Russian]

53. İlhan Z., Açıkgözoğlu S., Demir O. Associations between Doppler internal jugular vein blood flow and transverse sinus stasis detected by magnetic resonance imaging. *J. Ultrasound. Med.* 2021;40(8):1591–1601. doi: 10.1002/jum.15541

54. Zamboni P., Menegatti E., Cittanti C., Sisini F., Gianesini S., Salvi F., Mascoli F. Fixing the jugular flow reduces ventricle volume and improves brain perfusion. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2016;4(4):434–445. doi: 10.1016/j.jvsv.2016.06.006

55. Torres C., Hogan M., Patro S., Chakraborty S., Nguyen T., Thornhill R., Freedman M., Bussiere M., Dabirzadeh H., Schwarz B.A., Belanger S., Legault-Kingstone L., Schweitzer M., Lum C. Extracranial venous abnormalities: a true pathological finding in patients with multiple sclerosis or an anatomical variant? *Eur. Radiol.* 2017;27(1):239–246. doi: 10.1007/s00330-016-4314-6

56. El Sankari S., Gondry-Jouet C., Fichten A., Godefroy O., Serot J.M., Deramond H., Meyer M.E., Balédent O. Cerebrospinal fluid and blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a differential diagnosis from idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS.* 2011;8(1):12. doi: 10.1186/2045-8118-8-12

57. Zivadinov R., Poloni G.U., Marr K., Schirda C.V., Magnano C.R., Carl E., Bergsland N., Hojnacki D., Kennedy C., Beggs C.B., Dwyer M.G., Weinstock-Guttman B. Decreased brain venous vasculature visibility on susceptibility-weighted imaging venography in patients with multiple sclerosis is related to chronic cerebrospinal venous insufficiency. *BMC Neurol.* 2011;11:128. doi: 10.1186/1471-2377-11-128

58. Семенов С.Е. Лучевая диагностика венозного ишемического инсульта. СПб.: Фолиант, 2018. 216 с.

Semenov S.E. Radiologic diagnosis of venous ischemic stroke. Saint-Petersburg: Foliant, 2018. 216 p. [In Russian].

59. Zamboni P., Menegatti E., Weinstock-Guttman B., Dwyer M.G., Schirda C.V., Malagoni A.M., Hojnacki D., Kennedy C., Carl E., Bergsland N., Magnano C., Bartolomei I., Salvi F., Zivadinov R. Hypoperfusion of brain parenchyma is associated with the severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional preliminary report. *BMC Med.* 2011;9:22. doi: 10.1186/1741-7015-9-22

60. Garaci F.G., Marziali S., Meschini A., Fornari M., Rossi S., Melis M., Fabiano S., Stefanini M., Simonetti G., Centonze D., Floris R. Brain hemodynamic changes associated with chronic cerebrospinal venous insufficiency are not specific to multiple

sclerosis and do not increase its severity. *Radiology.* 2012;265(1):233–239. doi: 10.1148/radiol.12112245

61. Семенов С.Е., Юркевич Е.А., Молдавская И.В., Шатохина М.Г., Семенов А.С. Диагностика венозного ишемического инсульта. Часть II (алгоритмы и семиотика лучевой диагностики. Ограничения использования в клинической практике). Обзор. *Комплекс. пробл. серд.-сосуд. заболев.* 2019;8(3):104–115. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-3-104-115

Semenov S.E., Yurkevich E.A., Moldavskaia I.V., Shatokhina M.G., Semenov A.S. Diagnosis of venous ischemic stroke. Part II (algorithms and semiology of diagnostic radiology. Limitations in clinical practice). A review. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019;8(3):104–115. [In Russian]. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-3-104-115

62. Kefayati S., Amans M., Faraji F., Ballweber M., Kao E., Ahn S., Meisel K., Halbach V., Saloner D. The manifestation of vortical and secondary flow in the cerebral venous outflow tract: An in vivo MR velocimetry study. *J. Biomech.* 2017;50:180–187. doi: 10.1016/j.jbiomech.2016.11.041

63. Jayaraman M.V., Boxerman J.L., Davis L.M., Haas R.A., Rogg J.M. Incidence of extrinsic compression of the internal jugular vein in unselected patients undergoing CT angiography. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2012;33(7):1247–1250. doi: 10.3174/ajnr.A2953

Сведения об авторах:

Семенов Станислав Евгеньевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1827-606X, e-mail: dr_semenov_s@mail.ru
Бондарчук Дмитрий Владимирович, ORCID: 0000-0001-8752-0591
Коков Александр Николаевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7573-0636
Шатохина Мария Геннадьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0485-4586

Information about the authors:

Stanislav E. Semenov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1827-606X, e-mail: dr_semenov_s@mail.ru
Dmitriy V. Bondarchuk, ORCID: 0000-0001-8752-0591
Alexandr N. Kokov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7573-0636
Maria G. Shatokhina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0485-4586

Поступила в редакцию 14.09.2023
Принята к публикации 25.11.2023

Received 14.09.2023
Accepted 25.11.2023

УДК 616.8-07 DOI: 10.18699/SSMJ20240109

Оригинальное исследование / Research article

Изучение возможностей неинвазивной оценки повышения внутричерепного давления по данным МРТ на примере пациентов с вторичной внутричерепной гипертензией

Н.Н. Сидиков[1], О.Б. Богомякова[2, 3], Ю.А. Станкевич[2, 3], А.А. Тулупов[2, 3]

[1] Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2
[2] Институт «Международный томографический центр» СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3а
[3] Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева СО РАН
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 15

Резюме

Современные методы нейровизуализации позволяют разработать подходы для оценки внутричерепного давления как замену «золотому стандарту» инвазивного мониторинга. Цель исследования – изучить возможности применения МР-характеристик для оценки повышения внутричерепного давления у пациентов с вторичной внутричерепной гипертензией. **Материал и методы.** 1-я группа – 40 пациентов с объемными образованиями головного мозга (ГМ), 2-я группа – 15 больных с сообщающейся гидроцефалией, группа контроля – 36 человек. Выполнена МРТ ГМ с определением диаметра оболочки зрительного нерва (ДОЗН), вертикального размера оптохиазмальной цистерны и гипофиза, извитости ЗН. Пациентам группы 2 провели исследование с использованием фазовоконтрастной МРТ с оценкой скоростных и объемных характеристик потоков крови и ликвора с расчетом индекса интракраниального комплайнса (ICC). Программа FreeSurfer использовалась для оценки объемов ГМ. **Результаты и их обсуждение.** Выявлено статистически значимое увеличение ДОЗН в группах пациентов при сравнении с группой контроля (на 24 %, $p < 0{,}05$), уменьшение вертикального размера гипофиза и увеличение вертикального размера оптохиазмальной цистерны ($p < 0{,}05$), а также снижение ICC в группе 2 (в 1,7 раза, $p < 0{,}05$), свидетельствующее о нарушении динамических объемных взаимодействий. Извитость ЗН в группе 1 наблюдалась чаще, чем в других. Обнаружена статистически значимая положительная корреляция между ДОЗН и объемом ГМ у пациентов группы 1 ($r = 0{,}55$, $p < 0{,}05$) и отрицательная корреляция между объемом ГМ и ICC у больных группы 2 ($r = –0{,}86$, $p < 0{,}05$). **Заключение.** Исходя из представленных результатов, мы считаем, что сочетанное использование качественных и количественных МР-критериев может расширить диагностические возможности неинвазивной оценки повышенного внутричерепного давления.

Ключевые слова: внутричерепное давление, МРТ, диаметр оболочки зрительного нерва, индекс краниального комплайнса, градиент внутричерепного давления.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность Министерству науки и высшего образования РФ за доступ к МР-оборудованию и содействие в выполнении исследования.

Финансирование. Блок работ по количественной оценке ликвородинамики выполнен при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-11-00264).

Автор для переписки: Богомякова О.Б., e-mail: bogom_o@tomo.nsc.ru

Для цитирования: Сидиков Н.Н., Богомякова О.Б., Станкевич Ю.А., Тулупов А.А. Изучение возможностей неинвазивной оценки повышения внутричерепного давления по данным МРТ на примере пациентов с вторичной внутричерепной гипертензией. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):88–94. doi: 10.18699/SSMJ20240109

Study of the possibilities of non-invasive assessment of increased intracranial pressure according to MRI data on the example of patients with secondary intracranial hypertension

N.N. Sidikov[1], O.B. Bogomyakova[2, 3], Yu.A. Stankevich[2, 3], A.A. Tulupov[2, 3]

[1] *Novosibirsk State University*
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 2
[2] *International Tomographic Center of SB RAS*
630090, Novosibirsk, Institutskaya st., 3a
[3] *Lavrentyev Institute of Hydrodynamics of SB RAS*
630090, Novosibirsk, Academika Lavrentieva ave., 15

Abstract

Modern methods of neuroimaging make it possible to develop approaches for assessing intracranial pressure as a replacement for the "gold standard" of invasive monitoring. Aim of the study was to investigate the possibility of using magnetic resonance (MR) characteristics to assess the increase in intracranial pressure in patients with secondary intracranial hypertension. **Material and methods.** Group 1 – 40 patients with brain tumors, group 2 – 15 patients with communicating hydrocephalus, control group – 36 individuals. The patients underwent MRI with measurement and evaluation of the optic nerve sheath diameter (ONSD), the optochiasmal cistern and the pituitary gland vertical sizes, and tortuosity of the ON. Patients of the 2nd group underwent a phase-contrast MRI with an assessment of the velocity and volumetric characteristics of blood and cerebrospinal fluid flows with the calculation of the intracranial compliance index (ICC). Using the FreeSurfer program, the brain volumes were estimated. **Results and discussion.** A statistically significant increase in ONSD was found in the groups of patients compared with the control group (by 24 %, $p < 0.05$), decrease in the vertical size of the pituitary gland and an increase in the vertical size of the optochiasmal cistern ($p < 0.05$), as well as ICC lowering in group 2 (by 1.7 times, $p < 0.05$). Tortuosity of ON in group 1 was observed more often than in other groups. A statistically significant positive correlation between ONSD and brain volumes in group 1 ($r = 0.55$, $p < 0.05$) and a negative correlation between brain volumes and ICC in group 2 ($r = –0.86$, $p < 0.05$) has been found. **Conclusions.** Based on the presented results, we believe that the combined use of qualitative and quantitative MRI criteria can expand the diagnostic capabilities of non-invasive assessment of increased intracranial pressure.

Key words: intracranial pressure, magnetic resonance imaging, optic nerve sheath diameter, cranial compliance index, intracranial pressure gradient.

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

Acknowledgments. The team of authors expresses gratitude to the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for access to MR equipment and assistance in carrying out the study.

Financing: A block of work on the cerebrospinal fluid flow quantitative assessment was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (project No. 22-11-00264).

Correspondence author: Bogomyakova O.B., e-mail: bogom_o@tomo.nsc.ru

Citation: Sidikov N.N., Bogomyakova O.B., Stankevich Yu.A., Tulupov A.A. Study of the possibilities of non-invasive assessment of increased intracranial pressure according to MRI data on the example of patients with secondary intracranial hypertension. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(1):88–94. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240109

Введение

Внутричерепное давление (ВЧД) является важным параметром для оценки клинического состояния пациентов с неврологической и нейрохирургической патологией. Его основными составляющими компонентами являются мозговая ткань, цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) и кровь. Согласно учению Монро – Келли, общий объем этих компонентов постоянен. Следовательно, увеличение объема любого из них, а также развитие других патологических процессов (например, кровотечение) должно быть компенсировано уменьшением объема остальных. Подобное равновесие существует до того момента, когда исчерпывается компенсаторный резерв и развивается синдром внутричерепной гипертензии [1]. ВЧД более 20 мм рт. ст. считается патологическим и может являться причиной вторичного повреждения, что ведет к необратимым структурным изменениям головного мозга (ГМ), поэтому мониторинг ВЧД крайне важен для раннего выявления и лечения его повышения и предотвращения вторичных осложнений [2]. Существуют инвазивные и неинвазивные методики измерения ВЧД. В настоящее время «золотым стандартом» считаются инвазивные методики (введение катетера в мозговую ткань и/или желудочки ГМ), обладающие, однако, рядом таких недостатков, как инфекционные осложнения, внутрижелудочковые, субарахноидальные кровоизлияния, риск возникновения которых увеличивается на 5 % через пять дней после проведения [3, 4].

Появление современных методов нейровизуализации и новых диагностических инструментов привело к разработке множества подходов, которые исследуются на предмет возможности их использования для оценки ВЧД и замены «золотого

стандарта» инвазивного мониторинга. Идея разработки неинвазивного метода измерения внутричерепного давления привлекательна, так как теоретически ожидается, что он позволит избежать осложнений, характерных для инвазивной диагностики, а также будет простым в использовании, точным, надежным, воспроизводимым и недорогим.

Целью данного исследования является изучение возможности применения МР-характеристик для оценки повышения ВЧД у пациентов с вторичной внутричерепной гипертензией.

Материал и методы

В ходе исследования сформированы две группы пациентов и группа контроля. В первую группу включено 40 человек в возрасте от 20 до 86 лет с клиническими симптомами ВЧД на фоне объемных образований ГМ с развитием у части пациентов обструктивной гидроцефалии, во вторую – 15 больных в возрасте от 19 до 77 лет с сообщающейся гидроцефалией в стадии клинической суб- и декомпенсации, в группу контроля – 36 человек в возрасте от 20 до 71 года. Условиями включения в группу контроля являлось отсутствие патологических структурных изменений ГМ по данным МРТ, отсутствие активных жалоб на момент исследования.

Все обследованные подписали информированное согласие на участие в исследовании, которое проведено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и одобрено локальным этическим комитетом ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН.

Выполнялось рутинное МР-исследование ГМ, включающее Т2-ВИ axi (толщина среза 3 мм, межсрезовый интервал 1 мм), изовоксельную 3D_T1_TFE sag (размер вокселя 1×1×1 мм, межсрезовый интервал 0,5 мм), 3D_FLAIR_SPIR (размер вокселя 1,1×1,1×1,1 мм, межсрезовый интервал 0 мм), DWI-WI axi (с расчетом ADC-card), SWI axi для оценки структуры ГМ, а также бесконтрастные МР-ангиографию (3D_TOF axi) и МР-миелографию (MYUR sag). Глаза обследуемого во время проведения процедур были закрыты во избежание двигательных артефактов. Работа выполнена на высокопольном МР-томографе Ingenia (Philips, США) с напряженностью магнитного поля 3,0 Тл, использовалась головная SENSE-катушка.

Всем пациентам проводилась оценка МР-критериев, связанных с повышенным внутричерепным давлением, а именно: диаметр оболочки зрительного нерва (ДОЗН, расстояние между внешними краями видимых оболочек, покрывающих зрительный нерв, на аксиальных Т2-ВИ, на расстоянии 3 и 7 мм от склеры (рис. 1, *а*)), извитость зрительного нерва, выпячивание его сосочка в аксиальном срезе ГМ, вертикальный размер оптохиазмальной цистерны во фронтальном срезе ГМ, вертикальный размер гипофиза по сре-

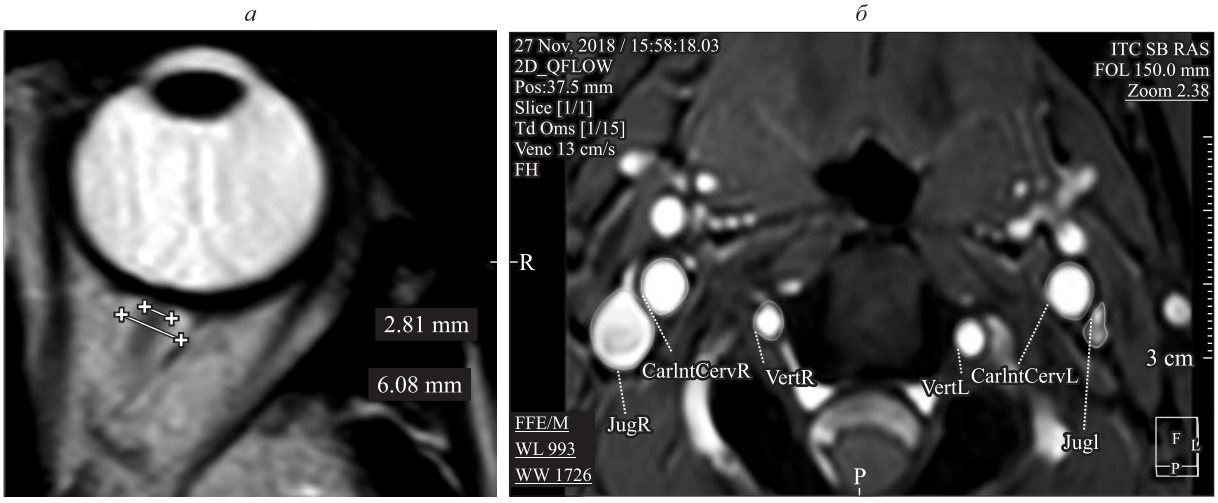


Рис. 1. *Измерение ДОЗН на аксиальном срезе на Т2-ВИ (а); 2D_QFlow, FFE/M, аксиальный срез (б). Уровень С2-С3 шейного сегмента. Выделенные вручную области интереса: CarIntCervR и L – правая и левая внутренние сонные артерии, VertR и L – правая и левая позвоночные артерии, JugR и L – правая и левая внутренние яремные вены*

Fig. 1. *Measurement of the diameter of the optic nerve sheath in the axial section on T2-WI (a); 2D_QFlow, FFE/M, axial slice at C2-C3 cervical level (б). Manually allocated regions of interest: CarIntCervR and L – right and left internal carotid arteries, VertR and L – right and left vertebral arteries, JugR and L – right and left jugular veins*

динному сагиттальному срезу ГМ, на уровне воронки, наиболее перпендикулярно дну турецкого седла. Также существуют и другие МР-критерии повышенного ВЧД, которые обсуждаются в качестве дополнительных/возможных диагностических критериев для пациентов с идиопатической внутричерепной гипертензией, такие как стеноз поперечных синусов, эктопия миндалин мозжечка, наличие менингоцеле и менингоэнцефалоцеле [5, 6]. Однако в настоящем исследовании мы не проводили прицельный анализ этих критериев в силу особенностей сформированных групп пациентов.

Пациентам из второй группы и добровольцам группы контроля дополнительно проводили исследование с использованием методики фазового контраста (quantitative flow) с кардиосинхронизацией по ЭКГ, с возможностью количественной оценки скоростных характеристик потоков крови и ликвора. Измеряли объемную скорость потока ликвора в субарахноидальном пространстве на уровне краниовертебрального перехода, а также объемную скорость потока артериальной крови по внутренним сонным и позвоночным артериям (рис. 1, *б*).

Путем интегрирования объемной скорости по времени рассчитали систолические объемы оттекающего ликвора и притекающий к ГМ артериальной крови, затем – индекс краниального комплайнса (index of cranial compliance, ICC) как отношение этих объемов:

$$ICC = Svliq(flush) / SVtCBFa(sys),$$

где Svliq(flush) – объем оттекающего ликвора в систолу на уровне краниовертебрального перехода; SVtCBFa(sys) – объем притекающей крови в систолу по четырем магистральным сосудам (правая и левая внутренние сонные и позвоночные артерии). Данный показатель отражает динамические объемные взаимодействия жидких сред, имеет линейную зависимость от градиента давления и характеризует способность мозговой ткани к расширению во время притока крови и оттеснению своим увеличивающимся объемом равного объема ликвора из субарахноидального пространства. Чем лучше выражена подобная компенсаторная способность ГМ, тем больший объем крови он потенциально может в себя вместить, тем меньше риск гипоперфузии у пациента.

Для всех обследованных произведен расчет объемов ГМ (объем серого, белого вещества и ликвора) с помощью программы FreeSurfer – набора инструментов для реконструкции и анализа поверхностных и внутренних структур ГМ, который анализирует изовоксельные трехмерные Т1-ВИ и по интенсивности сигнала сегментирует их на белое, серое вещество, ликвор и считает объем для каждого из них.

Нормальность данных проверяли с помощью тестов Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Оценка достоверности различий между соответствующими показателями для разных групп добровольцев проведена с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок, между величинами ICC – с применением U-критерия Манна – Уитни, поскольку распределение значений внутри выборки не соответствовало нормальному. Использовали r-критерий Пирсона для оценки корреляционных взаимосвязей. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

В ходе исследования выявлены следующие изменения. ДОЗН кзади на 3 мм от внутренней поверхности склеры у пациентов группы 1 (n = 40) и группы 2 (n = 15) статистически значимо отличался при сравнении с группой контроля (n = 36) (соответственно 5,7 ± 0,15, 5,2 ± 0,34 и 4,6 ± 0,12 мм). Аналогичная направленность наблюдалась для ДОЗН кзади на 7 мм от внутренней поверхности склеры (соответственно 4,8 ± 0,13, 4,5 ± 0,27 и 4,0 ± 0,11 мм), различия также статистически значимы. Вертикальный размер гипофиза у группы 1 (n = 40) составил 5,0 ± 0,42 мм, у группы 2 (n = 15) – 5,0 ± 0,42 мм. При сравнении этих двух групп с группой контроля (n = 36), у которой вертикальный размер гипофиза равнялся 6,0 ± 0,36 мм, разница была статистически значимой ($p < 0,05$). Вертикальный размер оптохиазмальной цистерны у пациентов группы 1 (n = 40) и группы 2 (n = 15) был достоверно больше, чем в группе контроля (n = 36) (соответственно 6,3 ± 0,53, 6,0 ± 0,76 и 4,8 ± 0,35 мм).

При проведении корреляционного анализа между ДОЗН и объемом ГМ у пациентов группы 1 выявлена прямая положительная взаимосвязь между параметрами, линейный коэффициент корреляции Пирсона составил 0,549 ($p < 0,05$) (рис. 2, *а*). Извитость ЗН в группе 1 (n = 40) наблюдалась в 42,5 % случаев (17 больных), в группе 2 (n = 15) – в 13,3 % (2 пациента), в группе контроля (n = 36) – в 5,6 % (2 человека). Выпячивание сосочка ЗН в группе 1 (n = 40) отмечалось в 2,5 % случаев (один пациент), в группе 2 и в группе контроля не выявлено. Обнаружено достоверное снижение ICC у пациентов группы 2 с суб- и декомпенсированной сообщающейся гидроцефалией в 1,7 раза при сравнении с группой контроля ($p < 0,05$) (рис. 3). Линейный коэффициент корре-

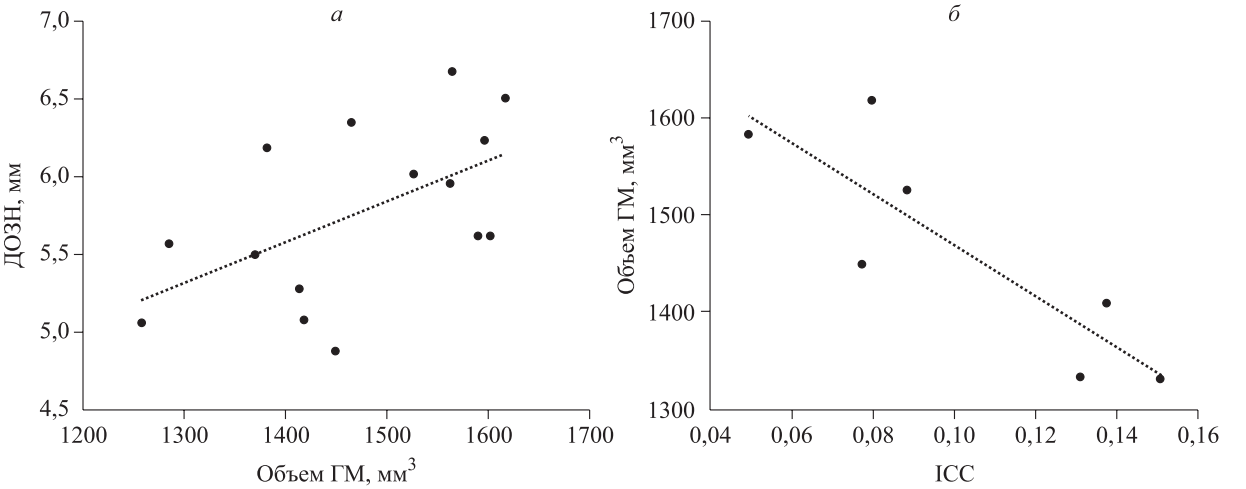


Рис. 2. *Корреляция между объемом ГМ и ДОЗН (а), ICC (б)*
Fig. 2. *Correlation between brain volume and optic nerve sheath diameter (a), ICC (б)*

ляции Пирсона между ICC и объемом ГМ у лиц группы 2 составил –0,856 ($p < 0,05$) (см. рис. 2, *б*).

Обсуждение

Оболочка ЗН охватывает всю его длину до глазного яблока, является продолжением оболочек ГМ и, следовательно, имеет такое же строение, а пространство между ними заполнено жидкостным компонентом, аналогичным находящемуся в субарахноидальном пространстве. Таким образом, оболочка ЗН испытывает такие же изменения давления, как и внутричерепной компартмент. Внутриглазничная часть, а точнее ретробульбарный сегмент оболочки, наиболее подвержена изменениям в виде расширения ликворного пространства, задняя часть – в меньшей степени, так как происходит сращение всех оболочек, что приводит к неярко выраженному расширению [5].

Мы обнаружили статистически значимое увеличение ДОЗН у пациентов с вторичной внутричерепной гипертензией на фоне объемных образований ГМ и у больных с сообщающейся гидроцефалией при сравнении со здоровыми лицами, а также получили положительную корреляционную взаимосвязь между ДОЗН и объемом ГМ, наличие которой позволяет предполагать, что на основании изменений ДОЗН можно косвенно судить об изменениях объема ГМ.

«Пустое турецкое седло» – наиболее частая находка у пациентов с вторичной внутричерепной гипертензией, этот термин характеризует частичное или полное заполнение ликвором турецкого седла за счет увеличения вертикального размера оптохиазмальной цистерны, что, по данным ряда авторов, является биомаркером последствий развития гипертензионно-отечного синдрома [5, 7]. Длительные передающиеся пульсации ЦСЖ вследствие увеличения оптохиазмальной цистерны приводят к ремоделированию турецкого седла и уплощению гипофиза, начиная от незначительной верхней вогнутости последнего и заканчивая его очевидным отсутствием, следовательно, снижению вертикального размера железы [8]. У пациентов с вторичной внутричерепной гипертензией мы обнаружили статистически значимое уплощение гипофиза (уменьшение вертикального размера) и увеличение вертикального размера оптохиазмальной цистерны при сравнении с группой контроля.

В своей работе J. Hoffmann et al. оценивали и сравнивали установленные признаки идиопатической внутричерепной гипертензии (ИВГ) с помощью МРТ. В исследовании участвовали

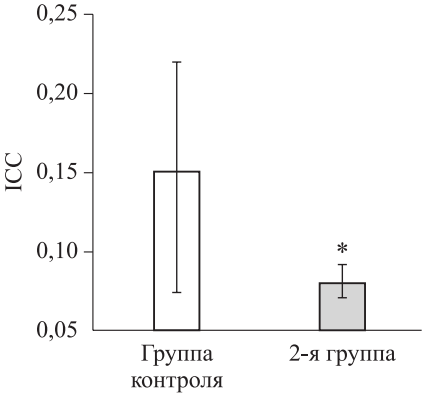


Рис. 3. *Величина ICC у пациентов с сообщающейся гидроцефалией и лиц группы контроля; * – отличие от величины показателя группы контроля статистически значимо при $p < 0,05$*
Fig. 3. *ICC value in the group of patients with communicating hydrocephalus and the control group; * – $p < 0.05$ compared to control*

25 пациентов с ИВГ, а также группа контроля. У каждого пациента оценивали МР-признаки ИВГ, такие как ДОЗН и вертикальный размер гипофиза. Авторы пришли к выводу, что при ИВГ наблюдается увеличение ДОЗН и снижение вертикально размера гипофиза при сравнении с группой контроля. Таким образом, изменения конфигурации гипофиза и ДОЗН были определены как надежные диагностические признаки ИВГ [9]. I. Çankaya et al. с помощью МРТ установили, что ДОЗН у пациентов с ИВГ (n = 35) достоверно больше, чем в группе контроля, при переднем и заднем измерениях (p < 0,05), в то время как высота гипофиза не изменена [5].

Фиксация ЗН в проксимальной и дистальной точках и повышение давления ЦСЖ в его оболочке приводят к извитости нерва, в результате чего он выглядит «перегнутым». Обнаружение извитости зависит от толщины и ориентации среза МРТ. Более специфичным признаком повышенного ВЧД является горизонтальная извитость, которая, однако, встречается реже, чем вертикальная. Последняя часто сопровождается «признаком мазка», когда середина зрительного нерва покрыта «мазком» орбитального жира [10].

Считается, что сосочек ЗН является местом, наиболее уязвимым к воздействию повышенного давления ЦСЖ в оболочке ЗН. Обычно у здоровых лиц он выглядит как плоская область в задней части склеры, но при повышении ВЧД наблюдается его выпячивание [10]. M.C. Brodsky et al. обнаружили, что у 40 % пациентов с ИВГ была извитость зрительного нерва, а у 30 % пациентов было выпячивание зрительного сосочка [11]. В нашем исследовании извитость ЗН наиболее часто встречалась у больных группы 1 с повышенным ВЧД на фоне объемных образований.

Циркуляция спинномозговой жидкости обеспечивается пульсирующим потоком, что приводит к ее эффективному перемешиванию. Этот поток создается переменным градиентом давления, который является следствием систолического расширения внутричерепных артерий, вызывающего изгнание ЦСЖ в податливое и способное к сокращению спинальное субарахноидальное пространство. Внутричерепную динамику можно рассматривать как взаимодействие между пространственными требованиями четырех основных компонентов: артериальной крови, капиллярной крови (объем ГМ), венозной крови и ЦСЖ [12].

Артериальный кровоток имеет пульсирующий характер, но для ГМ требуется непульсирующий непрерывный кровоток. Первый, кто описал устранение внутричерепных артериальных пульсаций за счет перемещения эквивалентного объема ЦСЖ и венозной крови из полости черепа, был D. Greitz [12]. M. Egnor et al., основываясь на работе D. Greitz, смоделировали динамику сосудистого дерева ГМ и ликворных пространств и показали, что артериальная и ликворная пульсация через большое затылочное отверстие очень тесно связаны, а колебания ЦСЖ находятся в состоянии резонанса с артериальной пульсацией. Это состояние резонанса не является заурядным и требует почти точного согласования упругой и инерционной реактивности краниоспинальной системы [13].

Для пациентов с декомпенсированной гидроцефалией мы оценили ICC, который отражает динамические объемные взаимодействия пульсирующего артериального притока и ликворного оттока в систолу на уровне краниовертебрального перехода. При сравнении с группой контроля получили статистически значимое снижение ICC в 1,7 раза, что говорит о нарушении согласования упругой и инерционной реактивности краниоспинальной системы и может быть связанно с длительностью гидроцефалии, что в конечном итоге приводит к повышению жесткости паренхимы, уменьшению эластичности и податливости вещества ГМ. У данной группы пациентов ГМ не может адекватно принять систолическую пульсирующую волну артериального притока и вытеснить ликвор, что отражается снижением ICC.

Мы предполагаем, что вероятность повышения ICC у пациентов с остро возникшей гидроцефалией высока, так как в данном случае ГМ стремился бы вытеснить излишний ликвор с артериальным притоком для предотвращения резкого повышения ВЧД. На основании ICC можно косвенно судить об изменении ВЧД ввиду того, что он имеет линейную зависимость от градиента ВЧД, который, в свою очередь, прямо связан с величиной ВЧД.

Также мы обнаружили отрицательную корреляционную взаимосвязь между ICC и объемом ГМ у пациентов с суб- и декомпенсированной сообщающейся гидроцефалией: с повышением интракраниального объема ICC снижался, что показывает взаимосвязь между этими параметрами.

Заключение

Исходя из представленных результатов, мы считаем, что сочетанное использование качественных и количественных МР-критериев, а также анализ компонентов интракраниального объема (в том числе объемных показателей мозговой гемо- и ликвородинамики) могут расширить диагностические возможности неинвазивной оценки повышения ВЧД. В перспективе необходимо расширение группы пациентов с активной/деком-

пенсированной гидроцефалией, а также оценка величины ICC у пациентов с объемными образованиями в сравнении со здоровыми людьми.

Список литературы / References

1. Evensen K.B., Eide P.K. Measuring intracranial pressure by invasive, less invasive or non-invasive means: limitations and avenues for improvement. *Fluids Barriers CNS*. 2020;17(1):34–65. doi: 10.1186/s12987-020-00195-3

2. Khan M.N., Shallwani H., Khan M.U., Shamim M.S. Noninvasive monitoring intracranial pressure: A review of available modalities. *Surg. Neurol. Int.* 2017;8:51–61. doi: 10.4103/sni.sni_403_16

3. Raffiz M., Abdullah J.M. Optic nerve sheath diameter measurement: a means of detecting raised ICP in adult traumatic and non-traumatic neurosurgical patients. *Am. J. Emerg. Med.* 2017;35(1):150–153. doi: 10.1016/j.ajem.2016.09.044

4. Harary M., Dolmans R.G.F., Gormley W.B. Intracranial pressure monitoring-review and avenues for development. *Sensors (Basel).* 2018;18(2):465–479. doi: 10.3390/s18020465

5. Çankaya I., Muluk N.B., Burulday V., Bilgili M.Y.K., Özdemir A. Noticable findings in cranial MRI of the patients with idiopathic intracranial hypertension. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2022;36(4):415–422. doi: 10.1177/19458924211069213

6. Juhász J., Hensler J., Jansen O. MRI-findings in idiopathic intracranial hypertension (Pseudotumor cerebri). *RoFo*. 2021;193(11):1269–1276. doi: 10.1055/a-1447-0264

7. Летягин А.Ю., Бородин Ю.И. Оценка синдрома внутричерепной гипертензии по данным сверхвысокопольной магнитно-резонансной томографии. *Сиб. науч. мед. ж*. 2018;38(4):49–64. doi: 10.15372/SSMJ20180407

Letyagin A.Yu., Borodin Yu.I. Evaluation of intracranial hypertension on data of ultra-high-field MRI. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2018;38(4):49–64. [in Russian] doi: 10.15372/SSMJ20180407

8. Saindane A.M., Lim P.P., Aiken A., Chen Z., Hudgins P.A. Factors determining the clinical significance of an “empty” sella turcica. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2013;200(5):1125–1131. doi: 10.2214/AJR.12.9013

9. Hoffmann J., Huppertz H.J., Schmidt C., Kunte H., Harms L., Klingebiel R., Wiener E. Morphometric and volumetric MRI changes in idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia.* 2013;33(13):1075–1084. doi: 10.1177/0333102413484095

10. Passi N., Degnan A.J., Levy L.M. MR imaging of papilledema and visual pathways: effects of increased intracranial pressure and pathophysiologic mechanisms. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2013;34(5):919–924. doi: 10.3174/ajnr.A3022

11. Brodsky M.C., Vaphiades M. Magnetic resonance imaging in pseudotumor cerebri. *Ophthalmology*. 1998;105(9):1686–1693. doi: 10.1016/S0161-6420(98)99039-X

12. Greitz D. Cerebrospinal fluid circulation and associated intracranial dynamics. A radiologic investigation using MR imaging and radionuclide cisternography. *Acta Radiol. Suppl*. 1993;386:1–23.

13. Egnor M., Zheng L., Rosiello A., Gutman F., Davis R. A model of pulsations in communicating hydrocephalus. *Pediatr. Neurosurg*. 2002;36(6):281–303. doi: 10.1159/000063533

Сведения об авторах:

Сидиков Нурулло Нумонович, ORCID: 0009-0007-0800-5841, e-mail: n.sidikov@g.nsu.ru
Богомякова Ольга Борисовна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8880-100X, e-mail: bogom_o@tomo.nsc.ru
Станкевич Юлия Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7959-5160, e-mail: stankevich@tomo.nsc.ru
Тулупов Андрей Александрович, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru

Information about the authors:

Nurullo N. Sidikov, ORCID: 0009-0007-0800-5841, e-mail: n.sidikov@g.nsu.ru
Olga B. Bogomyakova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8880-100X, e-mail: bogom_o@tomo.nsc.ru
Yuliya A. Stankevich, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7959-5160, e-mail: stankevich@tomo.nsc.ru
Andrey A. Tulupov, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the RAS, ORCID: 0000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru

Поступила в редакцию 15.09.2023
После доработки 20.11.2023
Принята к публикации 29.11.2023

Received 15.09.2023
Revision received 20.11.2023
Accepted 29.11.2023

УДК 616.1 DOI: 10.18699/SSMJ20240110

Оригинальное исследование / Research article

Сравнение диффузионных методов МРТ при изучении структурной реорганизации головного мозга в раннем постинсультном периоде

Ю.А. Станкевич[1, 2], И.С. Карабанов[3], В.В. Попов[1, 2], О.Б. Богомякова[1, 2], А.А. Тулупов[1, 2]

[1] Институт «Международный томографический центр» СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3а
[2] Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1
[3] Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Резюме

Актуальные ведущие исследования в области нейровизуализации сконцентрированы на изучении возможностей использования данных различных диффузионных МР-моделей: диффузионно-тензорная визуализация (DTI), диффузионно-куртозисная визуализация (DKI), диффузионно-спектральная визуализация (DSI), обобщенная визуализация q-выборки (GQI), Q-ball визуализация (QBI) в оценке реорганизации головного мозга. Цель данного исследования – сравнение результатов динамического наблюдения постинсультной реорганизации головного мозга современными диффузионными МР-моделями (DTI, DKI). **Материал и методы.** На МР-томографе Ingenia 3,0 Тл (Philips, Нидерланды) проведено динамическое МР-обследование головного мозга 129 пациентам на 1–3-и сутки, 7–10-е сутки, 3–4-й месяц после манифестации острого нарушения мозгового кровообращения по рутинному протоколу (DWI-EPI, FLAIR-SPIR, T2-WI, T1W-TFE), дополненного DTI-методом. Производилась его верификация и построение карт DTI, GQI, DKI со сравнением полученных метрик в динамике и между моделями. **Результаы и их обсуждение.** Выявлено, что фракционная анизотропия (FA) DTI достоверно изменяется от 1–3-х суток к 7–10-м суткам в области инсульта; усредненная, аксиальная и радиальная диффузии повышаются в пораженной области на протяжении трех исследований. Для DKI куртозисная FA достоверно меняется в области поражения к 3–4-му месяцу; средний коэффициент куртозиса снижается ко второму приему в зоне инсульта, аксиальный куртозис уменьшается в той же области на протяжении всех исследований; радиальный куртозис достоверно увеличивается в зоне поражения на протяжении исследования. Полученные результаты подтверждают мировые данные, а также свидетельствуют, что диффузионные метрики позволяют интерпретировать нейропластичность головного мозга при различных заболеваниях, однако это требует дальнейшего изучения. Примененные модели диффузии свидетельствовали о реорганизации области ишемии и интактности контралатеральных отделов. Их использование для динамической оценки постинсультной церебральной реорганизации является перспективным направлением в исследовании механизмов нейропластичности головного мозга.

Ключевые слова: диффузионно-взвешенные изображения, МРТ, постинсультная церебральная реорганизация.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы благодарят Министерство науки и высшего образования РФ за доступ к МРТ-оборудованию.

Автор для переписки: Станкевич Ю.А., e-mail: stankevich@tomo.nsc.ru

Для цитирования: Станкевич Ю.А., Карабанов И.С., Попов В.В., Богомякова О.Б., Тулупов А.А. Сравнение диффузионных методов МРТ при изучении структурной реорганизации головного мозга в раннем постинсультном периоде. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):95–106. doi: 10.18699/SSMJ20240110

Comparison of diffusion MRI methods in the study of structural reorganization of the brain in the early post-stroke period

Yu.A. Stankevich[1, 2], I.S. Karabanov[3], V.V. Popov[1, 2], O.B. Bogomyakova[1, 2], A.A. Tulupov[1, 2]
[1] *International Tomography Center of SB RAS*
630090, Novosibirsk, Institutskaya st., 3a
[2] *Novosibirsk State University*
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 1
[3] *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia*
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

Abstract

Current research in the field of neuroimaging is focused on the possibilities of using data from various diffusion MR models: diffusion tensor visualization (DTI), diffusion-curtosis visualization (DKI), diffusion-spectral visualization (DSI), generalized q-sample visualization (GQI), Q-ball visualization (QBI) in the assessment reorganization of the brain. The purpose of this study is to compare the results of dynamic observation of post–stroke brain reorganization by diffusion MR models (DTI, DKI). **Material and methods.** Dynamic MR examination of the brain of 129 patients was performed on a Ingenia 3.0 T (Philips, Netherlands) on 1–3 days, 7–10 days, 3–4 months after the manifestation of stroke according to a routine protocol (DWI-EPI, FLAIR-SPIR, T2-WI, T1W-TFE) with DTI method. The stroke was verified and DTI, GQI, and DKI maps were built. **Results and discussion** It was showed that the fractional anisotropy (FA) of DTI significantly changed from 1–3 days to 7–10 days in the stroke area; the mean, axial and radial diffusions increased in the affected area over the three studies. For DKI model – the curtosis FA significantly changed in the lesion area by 3–4 months; the mean curtosis decreased by the second observation in the stroke area, axial curtosis decreased in the same area throughout all studies; radial kurtosis significantly increased in the affected area throughout the study. The results confirm the world data and also indicate that diffusion metrics can interpret the neuroplasticity of the brain in various diseases, however, this requires further study. The applied diffusion models indicated the reorganization of the ischemic area and the intact contralateral area. The use of diffusion models for the dynamic assessment is a promising direction in the study of the neuroplasticity mechanisms.

Key words: diffusion-weighted images, MRI, post-stroke cerebral reorganization.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Acknowledgments. We thank the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for access to MRI equipment.

Correspondence author: Stankevich Yu.A., e-mail: stankevich@tomo.nsc.ru

Citation: Stankevich Yu.A., Karabanov I.S., Popov V.V., Bogomyakova O.B., Tulupov A.A. Comparison of diffusion MRI methods in the study of structural reorganization of the brain in the early post-stroke period. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(1):95–106. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240110

Введение

Применение различных методик визуализации для оценки течения и структурной церебральной реорганизации головного мозга (ГМ) при ишемическом инсульте является одним из приоритетных направлений ведущих исследований. Всестороннее изучение патоморфологических и патофизиологических процессов при ишемическом поражении ГМ наряду с развитием методик нейровизуализации также открывает новые возможности для профилактики, диагностики и лечения заболевания. Одними из передовых методов, получивших большое внимание со стороны ведущих специалистов в области нейровизуализации, являются DTI (diffusion tensor imaging, диффузионно-тензорная визуализация) и DKI (diffusion kurtosis imaging, диффузионно-куртозисная визуализация), которые позволяют получить актуальные сведения как о течении патологического процесса, так и о возможных исходах заболевания [1, 2].

Гауссовская модель диффузии DTI, которая предполагает движение молекул воды во всех направлениях, следуя закону экспоненциального распада, описывается симметричным тензором 2-го порядка. В данной модели направление анизотропии определяет собственный вектор, соответствующий наибольшему собственному значению. В итоге представляется возможным определить вероятное направление диффузии. Схематически модель DTI можно представить в виде эллипсоида с главной осью, параллельной главному собственному вектору. Две другие малые оси эллипсоида представляют собой собственные векторы в плоскостях, ортогональных главному собственному вектору. Относительная разница между тремя собственными значениями определяет размер и форму тензорного эллипсоида [3]. Использование DTI имеет значительное

преимущество в виде автономности процесса и легкости в трактовке результатов, однако возникают сложности при точной оценке микроструктуры ткани ГМ, например при наличии перекрещенных нервных волокон или зоны отека [4, 5].

Негауссовская модель диффузии DKI высчитывает коэффициент *K* – безразмерную величину, отражающую величину отклонения диффузионного пропагатора от гауссовского распределения. Увеличение *K* отражает возрастание гетерогенности окружающих тканей. Иными словами, чем больше коэффициент *K*, тем значительнее диффузия разнится с нормальным распределением и тем больше плотность элементов клетки и сложнее строение измеряемого субстрата [6]. Применение DKI позволяет качественнее и точнее интерпретировать структурную пластичность ГМ, однако модель имеет ряд недостатков: долгое время получения изображений, что говорит об увеличении чувствительности DKI к движениям пациента, малая научно-доказательная база, отражающая корреляции параметров метода и патологических данных [7, 8].

Цель данной работы – сравнить результаты динамического наблюдения структурной постинсультной реорганизации ГМ современными диффузионными МРТ-моделями DTI и DKI.

Материал и методы

В ФГБУН «Международный томографический центр» СО РАН (МТЦ СО РАН) было направлено 129 пациентов с подозрением на ишемический инсульт. Исследование проводилось при поддержке локального этического комитета МТЦ СО РАН с условием подписания добровольного информированного согласия. Верификация острого нарушения мозгового кровообращения осуществлялась на МР-томографе Ingenia (Philips, Нидерланды) с напряженностью магнитного поля 3,0 Тл по следующему протоколу: DWI-EPI (axi), FLAIR-SPIR (3D), T2-WI (axi), T1W-TFE (3D). Пациенты с подтвержденным диагнозом ишемического острого нарушения мозгового кровообращения по результатам обследования были включены в трехкратное динамическое наблюдение (на 1–3-й день, 7–10-е сутки и спустя 3 месяца) в рамках исследования с дополнением к рутинному протоколу диффузионно-взвешенной последовательности со следующими параметрами: TE – 73 мс, TR – 10500 мс, 3 b-фактора (0, 1500 и 2500 с/мм^2), 32 направления, 25 срезов толщиной 2,33 мм, размер вокселя 2,33 × 2,33 × 2,33 мм, матрица 96 × 94.

У 51 из 129 пациентов (65,8 %) диагноз острого ишемического инсульта был верифицирован на 1–3-и сутки (первое наблюдение). Повторное обследование на 7–10-е сутки после инсульта (второе наблюдение) прошел также 51 (65,8 %) человек. Третье обследование через 3–4 месяца (третье наблюдение) после инсульта выполнено 36 (46,5 %) больным. На протяжении исследования пациенты выбывали из динамического наблюдения в связи с ухудшением клинического состояния, а также в связи с переводом в другие лечебные учреждения, отказом от участия. У лиц, которым было выполнено третье обследование, проведена тщательная сортировка и интерпретация данных, подходящих под научные задачи: исключены стволовые и мозжечковые инсульты, исключены пациенты с выраженными/некорректируемыми артефактами от движений, с наличием стоматологических металлоконструкций, с наличием повторного инсульта, кроме этого, область инсульта должна была полностью попадать в зону интереса (region of interest, ROI), и не были описаны иные сопутствующие патологии ГМ. Таким образом, выполнен отбор данных 10 человек, которые в дальнейшем были включены в постпроцессинг данных с построением карт на основании моделей диффузии DTI и DKI (рис. 1).

В группу исследуемых попали пациенты удовлетворительной (n = 8) и средней (n = 2) степени тяжести с ишемическими инсультами в средней (n = 7) и задней (n = 2) мозговых, задней нижней мозжечковой (n = 1) артериях. Тяжесть соматического состояния оценена с помощью шкалы Рэнкина, когнитивных нарушений – по Монреальской шкале (MoCA). Клиническая характеристика исследуемых пациентов приведена в табл. 1.

Постпроцессинг данных осуществлялся в программном обеспечении DSI Studio для анализа DTI и 3D Slicer для анализа DKI. Построение зоны интереса 3D ROI выполнялось в полуавтоматическом режиме с выделением области инсульта на всех срезах с ручной корректировкой границ

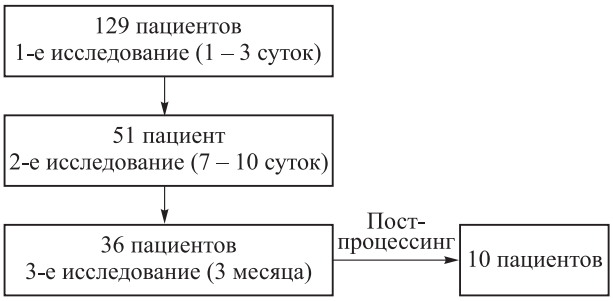


Рис. 1. *Динамика количества пациентов в исследовании*

Fig. 1. *Dynamics of the number of patients in the study*

Таблица 1. *Клинические данные 10 пациентов, отобранных для процессинга данных методами DTI, DKI*

Table 1*. Clinical data of 10 patients who were selected for data processing using DTI and DKI methods*

Локализация ишемического инсульта	Размер наиболее крупной зоны отека (сагитт. × попер. × верт.), мм	Область интереса (3D ROI), мм^3	Бассейн кровоснабжения	Результата шкалы Рэнкина/MoCA (в остром периоде)	Пол	Возраст, лет
В глубоком, субкортикальном и перивентрикулярном белом веществе лобной, теменной, затылочной и височной долей	15 × 25 × 13	12685,60	Средняя мозговая артерия	3/15	м	43
В дорзальных субкортикальных отделах правой лобной доли	8 × 6 ×10	405,94	Средняя мозговая артерия	1/26	ж	57
В субкортикальных отделах левой лобной и теменной долей	22 × 8 × 7	583,54	Средняя мозговая артерия	1/26	м	62
В кортикально-субкортикальном белом веществе правой лобной доли	23 × 17 × 13	3031,85	Средняя мозговая артерия	1/25	м	49
В структуре скорлупы, таламуса и наружной капсулы	10 × 5 ×15	152,23	Средняя мозговая артерия	2/24	м	61
В структуре таламуса, задней ножки внутренней капсулы, скорлупы	18 × 8 × 19	811,88	Средняя мозговая артерия	1/26	м	70
В кортикально-субкортикальном отделе теменной, лобной, височной и затылочной долей	62 × 39 × 76	1395,41	Средняя мозговая артерия	3/16	ж	70
В кортикально-субкортикальном отделе левой височной доли и в левой теменной затылочной области	90 × 42 ×× 38	63186,70	Задняя мозговая артерия	2/23	ж	63
В структуре левого таламуса	12 × 6 × 12	646,96	Задняя мозговая артерия	1/28	ж	55
В кортикально-субкортикальных отделах нижней дольки левой гемисферы мозжечка	38 × 23 × 20	8448,58	Задняя нижняя мозжечковая артерия	1/24	ж	51

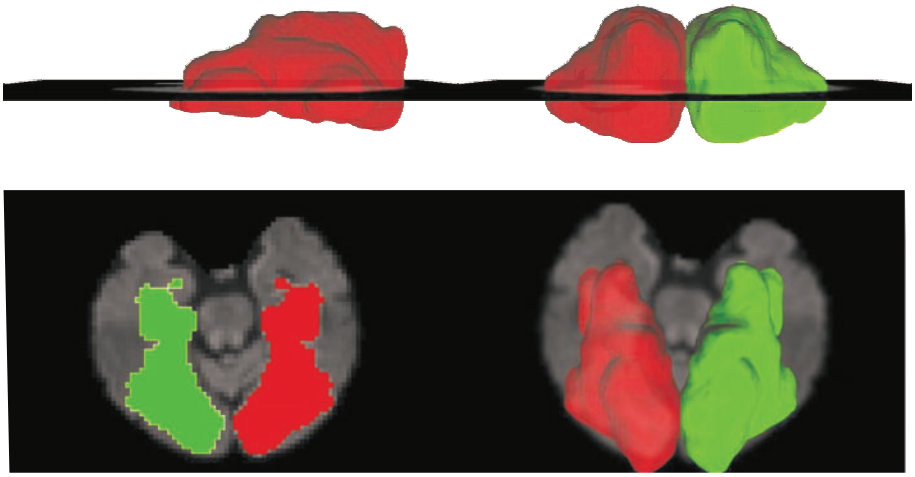


Рис. 2. *Выделенные 3D ROI в полуавтоматическом режиме, а также его проекция на контралатеральную сторону*
Fig. 2. *The selection of 3D ROI in semi-automatic mode and its projection on the contralateral side*

интактной и пораженной мозговой ткани. После выделения объема очага в пораженном полушарии 3D ROI копировался и зеркально отражался в аналогичную локализацию контралатерального интактному полушарию для дальнейшего сравнения. В область интереса включалось пораженное белое и серое вещество с исключением ликворных пространств, а его объем соответствовал всему объему инсульта (рис. 2).

Проверку нормальности распределения изучаемых количественных показателей оценивали с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Поскольку распределение отличалось от нормального, данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха, для сравнения переменных применяли непараметрический критерий Уилкоксона, определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Проанализированы данные трехкратного динамического исследования для 10 пациентов с расчетом соответствующих метрик и построением карт диффузии на основании моделей DTI и DKI (табл. 2).

FA по результатам первого исследования в зоне инсульта была достоверно меньше, чем в интактной области. Ко второму исследованию FA достоверно снижалась в зоне поражения и была значимо меньше по сравнению с интактной областью, которая также несколько уменьшалась ($p > 0{,}05$). В дальнейшем, к третьему приему FA

Таблица 2. *Метрики DTI и DKI, примененные в исследовании*

Table 2. *DTI and DCI metrics used in the study*

DTI		DKI	
Метрика	Описание	Метрика	Описание
FA	Фракционная анизотропия (fractional anisotropy) отражает степень выраженности одного основного направления диффузии	kFA	Куртозис фракционной анизотропии (kurtosis fractional anisotropy) измеряет анизотропию по тензору эксцесса четвертого порядка
MD	Усредненная диффузия (mean diffusivity) показывает усреднение значений диффузии по всем направлениям в выбранном вокселе, или след матрицы	MK	Средний коэффициент куртозиса (mean kurtosis coefficient)
AD	Аксиальная диффузия (axial diffusivity) описывает значение диффузии вдоль главного направления тензора	AK	Аксиальный куртозис (axial kurtosis) – куртозис продольного направления диффузионного тензора
RD	Радиальная диффузия (radial diffusivity) показывает диффузию, усредненную по двум другим направлениям тензора	RK	Радиальный куртозис (radial kurtosis) – куртозис радиального (поперечного) направления

в области инсульта снижалась незначимо и была достоверно меньше, чем в незатронутой области, которая демонстрировала значимый рост (рис. 3, *а*). Величина MD была достоверно снижена в области инсульта в сравнении с интактной зоной. На протяжении второго и третьего исследований наблюдался ее значимый рост в зоне поражения, при этом значения метрики в области нормы достоверно не изменялись (рис. 3, *б*). AD достоверно уменьшалась в области инсульта по

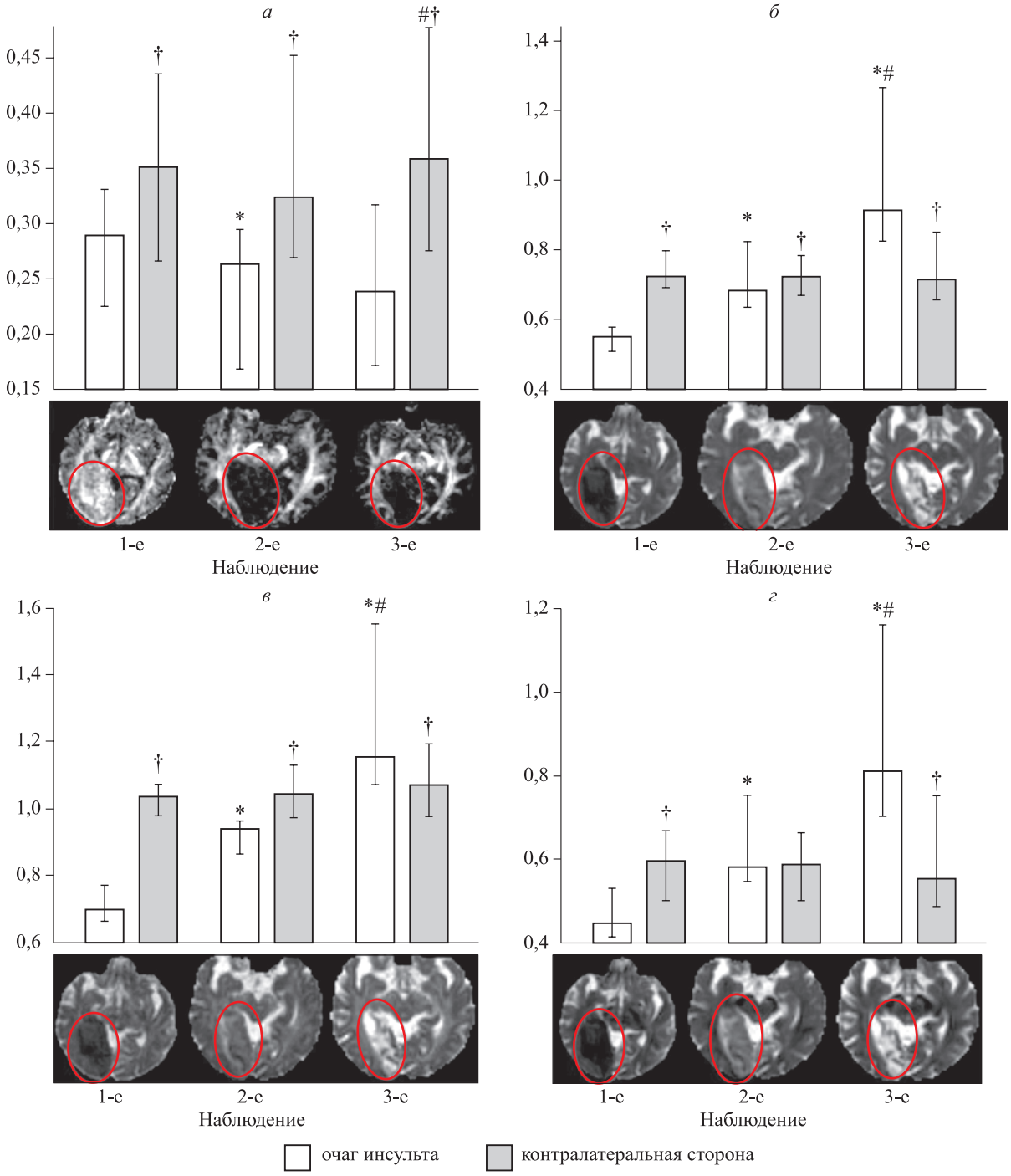


Рис. 3. *Динамика FA (а), MD (б), AD (в) и RD (г); на картах красным овалом выделен очаг инсульта; обозначены статистически значимые (p < 0,05) отличия от величин соответствующих показателей: * – при первом наблюдении, # – при втором наблюдении, † – контралатеральной стороны*

Fig. 3*. Dynamics of FA (a), MD (б), AD (в) and RD (г); on the maps the source of the stroke is highlighted with a red oval; statistically significant (p < 0.05) differences from the values of the corresponding indicators are indicated: * – at the 1st observation, # – at the 2nd observation, † – on the contralateral side*

сравнению с интактной областью. На протяжении второго и третьего исследований наблюдался значимый рост величины AD в зоне поражения, при этом контралатерально отмечалась схожая динамика, но уже незначимая, однако значение AD в области инсульта было достоверно больше во втором исследовании и значимо меньше в третьем по сравнению с нормальной стороной (рис. 3, *в*). Величина RD имела достоверное снижение в области инсульта по сравнению с интактной областью. На протяжении второго и третьего исследований наблюдался ее значимый рост в зоне поражения, при этом контралатерально отмечалась обратная динамика, но уже недостоверная, тогда как показатели RD в области инсульта были идентичны во втором исследовании и достоверно ниже в третьем исследовании в нормальной области по сравнению с областью инсульта (рис. 3, *г*).

По величине kFA область инсульта и интактная область на момент 1-го и 2-го наблюдения не различались, в третьем исследовании в области инсульта метрика достоверно снизилась и была значимо меньше по сравнению с интактной областью (рис. 4, *а*). MK был достоверно больше в области инсульта по сравнению с интактной областью. Ко второму исследованию метрика значимо снижается в области инсульта и становится сравнимой с величиной показателя в нормальном полушарии. К 3-му наблюдению величина MK в области инсульта значимо снижается и оказывается достоверно меньше, чем в контралатеральном полушарии (рис. 4, *б*). Величина AK была достоверно больше в области инсульта по сравнению с интактной областью. Ко 2-му наблюдению она достоверно снизилась в области инсульта до значений, наблюдаемых в нормальном полушарии, к третьему исследованию AK вновь снизилась, оказавшись недостоверно меньше по сравнению с нормальным полушарием ($p = 0{,}0593$) (рис. 4, *в*). Величина RK, будучи достоверно больше в области инсульта по сравнению с интактной областью, ко 2-му наблюдению достоверно снижается в области инсульта и становится сравнимой с величиной показателя в интактной области. К третьему исследованию метрика в области инсульта не изменяется, оказавшись достоверно меньше по сравнению с нормальным полушарием (рис. 4, *г*).

Корреляционный анализ соответствующих метрик моделей DKI и DTI 10 пациентов в области инсульта и контрлатеральной стороны показал, что в области инсульта наблюдается зависимость между kFA и MK, с одной стороны, и всеми метриками DTI (FA, MD, AD, RD). Другие метрики DKI, AK и RK, коррелируют со всеми метриками DTI, кроме FA (табл. 3). В области инсульта FA коррелирует только с kFA и MK, тогда как MD, AD и RD – со всеми метриками DKI. MK, AK, RK (DKI) и MD, AD, RD (DTI) имеют между собой обратную зависимость, тогда как kFA и FA – прямую.

Обсуждение

Установлено, что значения фракционной анизотропии DTI и DKI снижены в области инсульта во время первого приема в обеих методиках (см. табл. 3). Ко второму исследованию FA в DTI уменьшается во всех областях, однако по DKI наблюдается рост kFA в зоне инсульта при снижении значений в интактной области. В 3-м исследовании наблюдается уменьшение показателей в зоне инсульта как по данным DTI и DKI, однако при интерпретации данных в интактной области параметры достоверно повышались для DTI и снижались для DKI. По данным современной литературы, FA неспецифически связана с целостностью аксонов и миелина: после инсульта она может снижаться на протяжении более 6 месяцев, отражая потерю аксонов [9]. Кроме этого соотношение FA между пораженной и интактной областью ГМ менее 0,8 во время манифестации ишемического инсульта связано с недостаточным восстановлением двигательной активности при выписке пациента. Другая группа авторов отмечает, что значения FA на 30-й день заболевания могут прогностически отражать восстановление двигательных функций у больных [10]. В то же время изменение FA может быть ошибочно искажено, например, в случае нахождения анализируемых вокселей вблизи ликворосодержащих пространств, поскольку происходит сложение сигнала от нормального вещества ГМ и ликвора. Величина kFA определяет тканевую анизотропию и позволяет проводить исследование зон ГМ со сложной структурой, где наблюдаются пересечения нервных волокон. Это является преимуществом в сравнении с FA, которая недооценивает диффузию при данных условиях. Обнаружено, что kFA и FA имеют более высокие значения в глиальных опухолях высокой степени злокачественности по сравнению с солитарными метастазами [11]. Несмотря на существующие литературные данные, нет четкого представления о значении kFA с биофизической и клинической точек зрения, данный показатель является зоной интереса множества научных групп [12].

При сравнении метрик DTI (MD) и DKI (MK) обнаружены противоположные изменения каждой из них на всем протяжении исследования (см. табл. 3). Так, в первом обследовании показатель MD был больше в неповрежденной области, тогда как MK был повышен в области инсульта. Ко

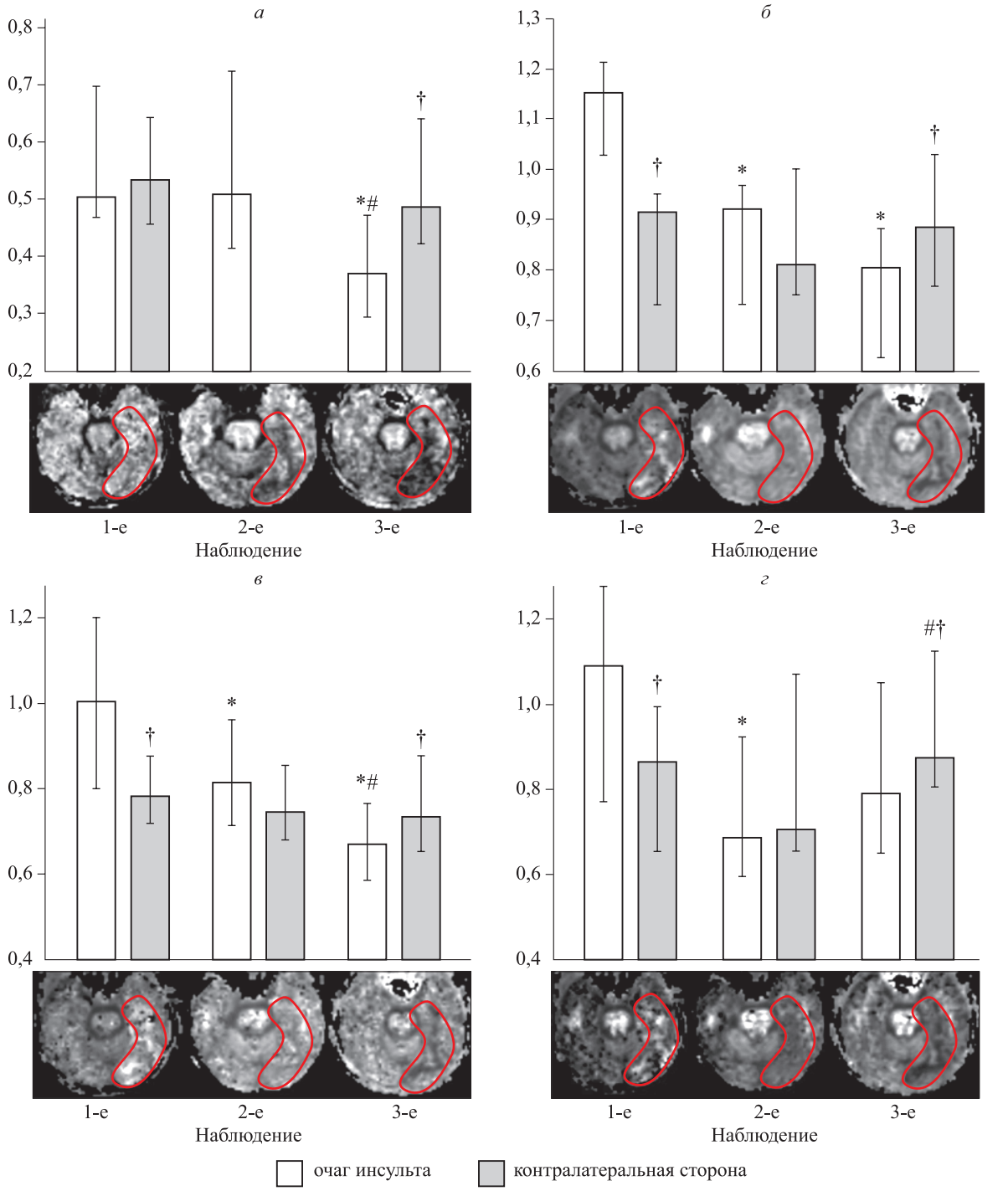


Рис. 4. *Динамика kFA (а), МК (б), АК (в) и RK (г); на картах красным овалом выделен очаг инсульта; обозначены статистически значимые (p < 0,05) отличия от величин соответствующих показателей: * – при 1-м наблюдении, # – при 2-м наблюдении, † – контралатеральной стороны*

Fig. 4. *Dynamics of kFA (a), MK (б), AK (в) and RK (г); on the maps the source of the stroke is highlighted with a red oval; statistically significant (p < 0.05) differences from the values of the corresponding indicators are indicated: * – at the 1st observation, # – at the 2nd observation, † – on the contralateral side*

второму и третьему исследованиям MD возрастал в поврежденной области, оставаясь неизменным в интактной зоне, в то время как МК снижался в области инсульта. В неповрежденной области МК сначала снижался ко второму приему, а затем повышался к финалу исследования. По данным литературы, MD связана с отеком, клеточной инфильтрацией, некрозом и может быть повышена в области инсульта на протяжении первых трех месяцев [13], что подтверждается полученными

Таблица 3. *Корреляция Спирмена между метриками DTI и DKI*

Table 3. *Spearman correlation between DTI and DCI metrics*

	kFA i	MK i	AK i	RK i	kFA N	MK N	AK N	RK N
FA i	0,41	0,44	0,30	0,27	0,41	0,40	0,04	0,15
MD i	–0,51	–0,77	–0,81	–0,43	–0,23	–0,23	–0,29	0,01
AD i	–0,49	–0,76	–0,83	–0,44	–0,20	–0,22	–0,37	0,02
RD i	–0,52	–0,77	–0,79	–0,41	–0,25	–0,25	–0,25	0,00
FA N	0,05	0,32	–0,02	0,36	0,32	0,57	–0,13	0,43
MD N	0,00	–0,33	–0,21	–0,33	–0,07	–0,59	–0,23	–0,45
AD N	–0,40	–0,31	–0,50	–0,10	–0,21	–0,31	–0,53	–0,02
RD N	–0,01	–0,33	–0,06	–0,36	–0,22	–0,60	0,00	–0,47

Примечание. i – очаг инсульта, N – контралатеральная сторона.

результатами в рамках представленной работы. Некоторые авторы считают, что MD является предиктором неврологического разрешения заболевания – MD белого вещества была меньше в группе пациентов с неврологическим улучшением [13].

MK является величиной, на которую диффузионное распределение отклоняется от гауссовского и клинически, по данным ряда исследователей, может отражать потерю клеточных структур. Уменьшение показателей MK описывает снижение общей гетерогенности тканей, что может наблюдаться при дегенеративных изменениях. Данное наблюдение подтверждается результатами проведенного исследования, где к моменту кистозно-глиозной трансформации тканей (3-й месяц после манифестации клинического состояния) наблюдается уменьшение величины MK. Множество авторов отмечает, что MK имеет потенциал для оценки характеристики различных участков ткани ГМ и при ишемическом инсульте, однако данные требуют дальнейших научных разработок [14–16].

Величины AD и AK по-разному изменяются во всех трех исследованиях (см. табл. 3). Так, на первом приеме интактная область имеет выше показатель AD, чем зона поражения, напротив, AK больше в области инсульта, чем в непораженной области. Дальнейшие исследования (2–3-е наблюдение) свидетельствуют об увеличении AD на всем протяжении времени и во всех областях ГМ и об уменьшении величины AK. По данным литературы, AD может не изменяться или увеличиваться до трех месяцев после инсульта [14]. Изначально область ишемии имеет сниженный показатель AD по сравнению с интактной областью контралатеральной стороны, что, по мнению ряда исследователей, говорит об аксональном повреждении и/или потере аксонов [17, 19] и подтверждается в представленном эксперименте. Соотношение AD в области инсульта и интактной стороне ГМ может давать прогноз клинического исхода среди пациентов, которым был проведен тромболизис, кроме этого снижение AD является биомаркером в острой фазе инсульта [19]. Величина AK, измеряемого вдоль аксиального направления диффузионного эллипсоида (вдоль нервного волокна), возрастает, вероятно, вследствие нарушения структуры тканей. Ряд исследований отмечает увеличение AK также в визуально-интактных зонах, где основным является осмотический дисбаланс в результате отека аксонов и дендритов во время инфаркта [19]. M.A. Lancaster et al., проведя исследование метрик DKI у пациентов на 1-е и 8-е сутки после сотрясения ГМ, обнаружили повышение параметра AK в различных отделах белого вещества больших полушарий от первого ко второму исследованию, что авторы связывают с наличием ограничения диффузии во внеклеточном пространстве вдоль аксонального аппарата вследствие травмы [20]. Существующие данные открывают новые возможности клинической трактовки метрики AK, однако требуют дальнейших научных разработок [21].

При анализе следующих метрик RD и RK получено достоверное снижение первого и повышение второго в области инсульта на этапе 1-го обследования (см. табл. 3). Ко второму и третьему исследованию наблюдалось достоверное повышение показателей в области поражения, при этом значения RD в интактной зоне снижались, а RK – повышались. RD, по мнению ряда авторов, неспецифически связана с миелинизацией [22]. Исследователи отмечают, что ее увеличение происходит при де- или дизмиелинизации, однако на RD могут также влиять изменения диаметра или плотности аксонов. RD может изменяться на

протяжении 6 месяцев после инсульта [22]. Представленные результаты мировых исследований подтверждают полученные нами результаты. В свою очередь, RK является параметром, измеряемым вдоль радиального направления диффузионного эллипсоида, и является маркером целостности клеточных мембран и миелиновых листков. RK может быть использован для оценки целостности белого вещества, включая регионы со сложной архитектоникой и с перекрещивающимися волокнами, однако конкретных корреляций в современной литературе не приводится, что требует дальнейших разработок [23].

Наличие обратной корреляции между MD, AD, RD (DTI) и MK, AK, RK (DKI), а также прямой зависимости между kFA (DKI) и FA (DTI) связано с феноменом «обратного контраста» (гиперинтенсивный сигнал метрик DKI в той же области, где DTI имеет гипоинтенсивный сигнал), однако данное свойство мало отражено в современной литературе. Современные диффузионно-взвешенные последовательности позволяют получить большой объем данных для изучения и количественной оценки структурных изменений ГМ. Текущие актуальные исследования сконцентрированы на анализе возможностей использования различных диффузионных моделей; помимо моделей DTI и DKI применяются модели диффузионно-спектральной визуализации (diffusion spectrum imaging, DSI), обобщенной визуализации Q-выборки (generalized Q-sampling imaging, GQI), Q-ball визуализации (Q-ball imaging, QBI) [24, 25].

Так, DSI является методом, который оценивает функцию распределения вероятности и функцию распределения ориентации диффузии воды с использованием преобразования Фурье и численного интегрирования. Ряд исследователей отмечает, что применение DSI позволяет достоверно оценивать состояние пациента с инсультом, а также формировать прогноз лечения [26]. Хотя схема выборки данных и метод постобработки DSI несовершенны (в сравнении с DTI и DKI), отслеживание волокон с помощью DSI демонстрирует значительные преимущества при обнаружении многонаправленной диффузии. Более того, авторы подчеркивают, что DSI способен раскрыть нейронный механизм, лежащий в основе структурно-функциональных поражений, что подразумевает его огромную потенциальную ценность в клиническом применении [27].

Модель QBI сходна с методикой DSI, однако при этом может использовать преобразование Фанка – Радона или сферические гармонические функции. QBI может быть важным компонентом клинического исследования, направленного на оценку всего белого вещества ГМ. Однако одним из ограничений данного исследования, которое могло бы влиять на результаты трактографии, является время сканирования, составляющее более 20 минут, что может привести к появлению артефактов из-за движения пациента [28].

Метод реконструкции GQI дает возможность определять количественные показатели плотности диффундирующей воды при различных направлениях, предоставлять количественную информацию о пересекающихся волокнах и данные об их направлении. В основе GQI лежит модель вычисления МР-сигналов посредством диффузионной визуализации с высокоугловым разрешением. Это позволяет осуществлять более точное представление распределения диффузии воды в вокселе (50 направлений градиента) [1]. Множество исследователей подчеркивают, что изображение пересекающихся волокон является более полным, последовательным и точным при их реконструкции с помощью GQI, чем при их реконструкции с помощью DTI [29].

Заключение

Все примененные модели диффузии свидетельствовали о структурной реорганизации области ишемии и интактности контралатеральных отделов. При этом наиболее значимым оказались изменения AD, AK, RD и RK от первого к третьему наблюдению, FA от первого ко второму наблюдению, при этом kFA достоверно меняется только в более поздние сроки. Применение различных диффузионных моделей в динамической оценке постинсультной церебральной реорганизации является перспективным направлением в исследовании механизмов структурной реорганизации ГМ для понимания общих процессов нейродегенерации и нейрорегенерации. Для возможности применения и интерпретации различных диффузионных моделей в клинической практике требуются дальнейшие исследования.

Список литературы / References

1. Christidi F., Tsiptsios D., Fotiadou A., Kitmeridou S., Karatzetzou S., Tsamakis K., Sousanidou A., Psatha E.A., Karavasilis E., Seimenis I., … Vadikolias K. Diffusion tensor imaging as a prognostic tool for recovery in acute and hyperacute stroke. *Neurol. Int.* 2022;14(4):841–874. doi: 10.3390/neurolint14040069

2. Тулупов А.А., Коростышевская А.М., Савелов А.А., Станкевич Ю.А., Богомякова О.Б., Васильків Л.М., Петровский Е.Д., Журавлева К.В., Сагдеев Р.З. Магнитный резонанс в оценке циркуляции и массопереноса у человека. *Изв. АН. сер. хим.* 2021;(12):2266–2277.

Tulupov A., Korostyshevskaja A., Savelov A., Stankevich J., Bogomyakova O., Vasil'kiv L., Petrovskij E., Zhuravleva K., Sagdeev R. Magnetic resonance in the evaluation of circulation and mass transfer in human. *Russ. Cem. Bull.* 2021;70:2266–2277. doi: 10.1007/s11172-021-3344-7

3. Tian Q., Fan Q., Witzel T., Polackal M.N., Ohringer N.A., Ngamsombat C., Russo A.W., Machado N., Brewer K., Wang F., … Huang S.Y. Comprehensive diffusion MRI dataset for in vivo human brain microstructure mapping using 300 mT/m gradients. *Sci. Data*. 2022;9(1):7. doi: 10.1038/s41597-021-01092-6

4. Jin Z., Bao Y., Wang Y., Li Z., Zheng X., Long S., Wang Y. Differences between generalized Q-sampling imaging and diffusion tensor imaging in visualization of crossing neural fibers in the brain. *Surg. Radiol. Anat*. 2019;41(9):1019–1028. doi: 10.1007/s00276-019-02264-1

5. Кремнева Е.И., Максимов И.И., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В. Оценка микроструктуры белого вещества головного мозга по данным диффузионной магнитно-резонансной томографии при церебральной микроангиопатии. *Анналы клин. и эксперим. неврол.* 2020;14(1):33–43. doi: 10.25692/ACEN.2020.1.4

Kremneva E.I., Maksimov I.I., Dobrynina L.A., Krotenkova M.V. Assessment of the microstructure of the white matter of the brain according to diffusion magnetic resonance imaging in cerebral microangiopathy. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2020;14(1).33–43. [In Russian]. doi: 10.25692/ACEN.2020.1.4

6. Tonoyan A., Tonoyan A.S., Pronin I.N., Pitskhelauri D., Zakharova N., Khachanova N., Fadeeva L., Pogosbekyan E., Potapov A., Shults E., … Kornienko V.N. Diffusion kurtosis magnetic resonance imaging – a new method of non-gaussian diffusion assessment in neuroradiology. *Med. Phys*. 2014;4(1):57–63. doi: 10.13140/RG.2.1.3275.2080

7. Maiter A., Riemer F., Allinson K., Zaccagna F., Crispin-Ortuzar M., Gehrung M., McLean M.A., Priest A.N., Grist J., … Gallagher F.A. Investigating the relationship between diffusion kurtosis tensor imaging (DKTI) and histology within the normal human brain. *Sci. Rep.* 2021;(11):8857. doi: 10.1038/s41598-021-87857-w

8. Афандиев Р.М., Захарова Н.Е., Погосбекян Э.Л., Потапов А.А., Пронин И.Н. Диффузионно-тензорная и диффузионно-куртозисная магнитно-резонансная томография в оценке диффузного аксонального повреждения (обзор литературы). *Радиол. – практ.* 2021;1(1):77–90. doi: 10.52560/2713-0118-2022-1-77-90

Afandiev R.M., Zakharova N.E., Pogosbekyan E.L., Potapov A.A., Pronin I.N. Diffusion tensor and diffusion kurtosis magnetic resonance imaging in the assessment of diffuse axonal injury. *Radiologiya – praktika = Radiology – Practice.* 2021;1(1):77–90. [In Russian]. doi: 10.52560/2713-0118-2022-1-77-90

9. Chang E.H., Argyelan M., Aggarwal M., Chandon T.S., Karlsgodt K.H., Mori S., Malhotra A.K. The role of myelination in measures of white matter integrity: combination of diffusion tensor imaging and two-photon microscopy of clarity intact brains. *Neuroimage.* 2017;147(1):253–261. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.11.068

10. Christidi F., Tsiptsios D., Fotiadou A., Kitmeridou S., Karatzetzou S., Tsamakis K., Sousanidou A., Psatha E.A., Karavasilis E., Seimenis I., Kokkotis C., Aggelousis N., Vadikolias K. Diffusion tensor imaging as a prognostic tool for recovery in acute and hyperacute stroke. *Neurol. Int.* 2022;14(4):841–874. doi: 10.3390/neurolint14040069

11. Гаранина Н.В., Долгушин М.Б., Лаптева М.Г., Фадеева Л.М., Сашин Д.В. Особенности применения диффузионно-куртозисной МРТ в дифференциальной диагностике глиальных опухолей головного мозга и солитарных метастазов. *Онкол. ж.: луч. диагност., луч. терапия.* 2023;6(1):26–40. doi: 10.37174/2587-7593-2023-6-1-26-40

Garanina N.V., Dolgushin M.B., Lapteva M.G., Fadeeva L.M., Sazhin D.V. Features of the use of diffusion-cortical MRI in the differential diagnosis of glial brain tumors and solitary metastases. *Onkologicheskiy zhurnal: luchevaya diagnostika, luchevaya terapiya = Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2023;6(1):26–40. [In Russian]. doi: 10.37174/2587-7593-2023-6-1-26-40

12. Hansen B. An introduction to kurtosis fractional anisotropy. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2019;40(10):1638–1641. doi: 10.3174/ajnr.A6235

13. Auriat A.M., Borich M.R., Snow N.J., Wadden K.P., Boyd L.A. Comparing a diffusion tensor and non-tensor approach to white matter fiber tractography in chronic stroke. *Neuroimage Clin.* 2015;7(1):771–781. doi: 10.1016/j.nicl.2015.03.007

14. Zhu L.H., Zhang Z.P., Wang F.N., Cheng Q.H., Guo G. Diffusion kurtosis imaging of microstructural changes in brain tissue affected by acute ischemic stroke in different locations. *Neural. Regen. Res.* 2019;14(2):272–279. doi: 10.4103/1673-5374.244791

15. Zhuravleva K.V., Savelov A.A., Korostyshevskaya A.M., Shtark M.B. Diffusional characteristics of brain matter after stroke. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2022;172(4):402–406. doi: 10.1007/s10517-022-05402-9

16. Yin J., Sun H., Wang Z., Ni H., Shen W., Sun P.Z. Diffusion kurtosis imaging of acute infarction: comparison with routine diffusion and follow-up MR imaging. *Radiology.* 2018;287(2):651–657. doi: 10.1148/radiol.2017170553

17. Moulton E., Magno S., Valabregue R., Amor-Sahli M., Pires C., Lehéricy S., Leger A., Samson Y., Rosso C. Acute diffusivity biomarkers for prediction of motor and language outcome in mild-to-severe

stroke patients. *J. Stroke.* 2019;50(8):2050–2056. doi: 10.1161/strokeaha.119.024946

18. Shao Y., Li L., Peng W., Lu W., Wang Y. Age-related changes in the healthy adult visual pathway: evidence from diffusion tensor imaging with fixel-based analysis. *Radiologie (Heidelb).* 2023;63(Suppl 2):73–81. doi: 10.1007/s00117-023-01192-x

19. Hui E.S., Fieremans E., Jensen J.H., Tabesh A., Feng W., Bonilha L., Spampinato M.V., Adams R., Helpern J.A. Stroke assessment with diffusional kurtosis imaging stroke. *Stroke.* 2012;43(11):2968–2973. doi: 10.1161/strokeaha.112.657742

20. Lancaster M.A., Olson D.V., McCrea M.A., Nelson L.D., LaRoche A.A., Muftuler L.T. Acute white matter changes following sport-related concussion: A serial diffusion tensor and diffusion kurtosis tensor imaging study. *Hum. Brain. Mapp.* 2016;37(11):3821–3834. doi: 10.1002/hbm.23278

21. Spampinato M.V., Chan C., Jensen J.H., Helpern J.A., Bonilha L., Kautz S.A., Nietert P.J., Feng W. Diffusional kurtosis imaging and motor outcome in acute ischemic stroke. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2017;38(7):1328–1334. doi: 10.3174/ajnr.A5180

22. Alexander A.L., Hurley S.A., Samsonov A.A., Adluru N., Hosseinbor A.P., Mossahebi P., Tromp do P.M., Zakszewski E., Field A.S. Characterization of cerebral white matter properties using quantitative magnetic resonance imaging stains. *Brain Connect.* 2011;1(6):423–446. doi: 10.1089/brain.2011.0071

23. Кремнева Е.И., Максимов И.И., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В. Оценка микроструктуры белого вещества головного мозга по данным диффузионной магнитно-резонансной томографии при церебральной микроангиопатии. *Анналы клин. и эксперим. неврол.* 2020;14(1):33–43. doi: 10.25692/acen.2020.1.4

Kremneva E., Maksimov I., Dobrynina L., Krotenkova M. The assessment of cerebral white matter microstructure in cerebral small vessel disease based on the diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2020;14(1):33–43. [In Russian]. doi: 10.25692/acer.20.1.4

24. Suo X., Guo L., Fu D., Ding H., Li Y., Qin W. A comparative study of diffusion fiber reconstruction models for pyramidal tract branches. *Front. Neurosci.* 2021;15:777377. doi: 10.3389/fnins.2021.777377

25. Poot D.H., Dekker A.J., Achten E., Verhoye M., Sijbers J. Optimal experimental design for diffusion kurtosis imaging. *IEEE Trans. Med. Imaging.* 2010;29(3):819–829. doi: 10.1109/TMI.2009.2037915

26. Hodgson K., Adluru G., Richards L.G., Majersik J., Stoddard G., Adluru N., DiBella E. Predicting motor outcomes in stroke patients using diffusion spectrum MRI microstructural measures. *Front. Neurol.* 2019;10:72. doi: 10.3389/fneur.2019.00072

27. Fenfen S., Yingwen H., Jingru W., Wenjun H., Zhiyong Z. Research progress in diffusion spectrum imaging. *Brain Sci.* 2023;13(10):1497. doi: 10.3390/brainsci13101497

28. Haghighi F., Nezamzadeh M., Mohammadi-Mobarakeh N. Improved human brain tractographs using multi-shell q-ball diffusion magnetic resonance imaging compared with DTI. *JAMSAT.* 2021;6(1):14–23. doi: 10.30476/JAMSAT.2021.48382

29. Jin Z., Bao Y., Wang Y., Li Z., Zheng X., Long S., Wang Y. Differences between generalized Q-sampling imaging and diffusion tensor imaging in visualization of crossing neural fibers in the brain. *Surg. Radiol. Anat.* 2019;41(9):1019–1028. doi: 10.1007/s00276-019-02264-1

Сведения об авторах:

Станкевич Юлия Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7959-5160, e-mail: stankevich@tomo.nsc.ru
Карабанов Илья Сергеевич, ORCID: 0000-0002-7947-2953, e-mail: djtyca@gmail.com
Попов Владимир Владимирович, ORCID: 0000-0003-3082-2315, e-mail: v.popov1@g.nsu.ru
Богомякова Ольга Борисовна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8880-100X, e-mail: bogom_o@tomo.nsc.ru
Тулупов Андрей Александрович, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru

Information about the authors:

Yulia A. Stankevich, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7959-5160, e-mail: stankevich@tomoro.nsc.ru
Ilya S. Karabanov, ORCID: 0000-0002-7947-2953, e-mail: djtyca@gmail.com
Vladimir V. Popov, ORCID: 0000-0003-3082-2315, e-mail: v.popov1@g.nsu.ru
Olga B. Bogomyakova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8880-100X, e-mail: bogom_o@tomo.nsc.ru
Andrey A. Tulupov, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru

Поступила в редакцию 15.09.2023
После доработки 05.12.2023
Принята к публикации 18.12.2023

Received 15.09.2023
Revision received 05.12.2023
Accepted 18.12.2023

УДК 616.831-006:614.876:004 DOI: 10.18699/SSMJ20240111

Оригинальное исследование / Research article

Применение алгоритма компьютерного зрения для определения очагов демиелинизации при рассеянном склерозе на МРТ-изображениях

Б.Н. Тучинов[1, 2], В. Суворов[1, 2], К.О. Моторин[1], Е.Н. Павловский[1, 2], Л.М. Василькив[1, 2], Ю.А. Станкевич [1, 2], А.А.Тулупов[1, 2]

[1] Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1
[2] Институт «Международный томографический центр» СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3а

Резюме

Исследование направлено на анализ современных алгоритмов для диагностики поражений при рассеянном склерозе на МРТ-изображениях. Рассеянный склероз, тяжелое заболевание центральной нервной системы, занимает первое место среди причин инвалидности у пациентов молодого трудоспособного возраста. В связи с развитием технологий компьютерного зрения и машинного обучения растет актуальность применения данных технологий для медицинской диагностики. Такие подходы необходимы для эффективной разработки и внедрения диагностических систем с использованием искусственного интеллекта. **Материал и методы.** В статье представлены особенности диагностики рассеянного склероза на МРТ-изображениях, существующие наборы данных: ISBI-2015, MSSEG-2016, MSSEG-2021; существующие алгоритмы и модели сегментации поражений: U-Net, nnU-Net, TransUnet, TransBTS, UNETR, Swin UNETR. **Результаты и их обсуждение.** Проведено обучение и сравнение архитектур и моделей nnU-Net, UNETR, Swin UNETR на ISBI-2015 с различными параметрами и функциями потерь, использованы четыре последовательности МРТ: T2-взвешенное изображение, T2-FLAIR, PD, MPRAGE. Сегментация поражений одобрена тремя аттестованными опытными нейрорадиологами. **Заключение.** Описанные в статье подходы, включая процессы обработки данных, обучения моделей, анализ результатов, были сосредоточены на выборе и разработке высококачественных алгоритмов компьютерного зрения для определения поражений при рассеянном склерозе на МРТ-изображениях. Выявление и сегментация очагов демиелинизации является необходимым этапом для диагностики заболевания, а также для расчета и интерпретации более значимых показателей тяжести и прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз, компьютерное зрение, демиелинизация, сегментация изображений, МРТ, медицинская визуализация.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование проведено в рамках проекта Российского научного фонда № 23-15-00377.
Автор для переписки: Тучинов Б.Н., e-mail: bairt@nsu.ru
Для цитирования: Тучинов Б.Н., Суворов В., Моторин К.О., Павловский Е.Н., Василькив Л.М., Станкевич Ю.А., Тулупов А.А. Применение алгоритма компьютерного зрения для определения очагов демиелинизации при рассеянном склерозе на МРТ-изображениях. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):107–115. doi: 10.18699/SSMJ20240111

Application of a computer vision algorithm to identify foci of demyelination in multiple sclerosis on MRI images

B.N. Tuchinov[1, 2], V. Suvorov[1, 2], K.O. Motorin[1], E.N. Pavlovsky[1, 2], L.M. Vasilkiv[1, 2], Yu.A. Stankevich[1, 2], A.A. Tulupov[1, 2]

[1] Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 1
[2] International Tomography Center of SB RAS
630090, Novosibirsk, Institutskaya st., 3a

Abstract

The research was aimed at analyzing modern algorithms for diagnosing lesions in multiple sclerosis on MRI images. Multiple sclerosis is a severe disease of the central nervous system and ranks first among the causes of disability in patients of young working age. In connection with the development of computer vision and machine learning technologies, the relevance of using these technologies for medical diagnostics is growing. Such approaches are necessary for the effective development and implementation of diagnostic systems using artificial intelligence. Modern algorithms and models for lesion segmentation were selected and implemented. **Material and methods.** The paper presents CV features of diagnosing multiple sclerosis on MRI images, existing data sets: ISBI-2015, MSSEG-2016, MSSEG-2021; existing algorithms and models for lesion segmentation: U-Net, nnU-Net, TransUnet, TransBTS, UNETR, Swin UNETR. **Results and discussion.** The architectures and models of nnU-Net, UNETR, Swin UNETR were trained and compared at ISBI-2015 with various parameters and loss functions. Four MRI sequences were used: T2-WI, T2-FLAIR, PD, MPRAGE. Lesion segmentation was approved by certified experienced neuroradiologists. **Conclusions.** The approaches described in the paper including data processing, model training, and results analysis, focused on the selection and development of high-quality computer vision algorithms for identifying multiple sclerosis lesions in MRI images. Identification and segmentation of demyelination foci is a necessary step for diagnosing the disease, as well as for calculating and interpreting more meaningful indicators of disease severity and progression.

Key words: multiple sclerosis, computer vision, demyelination, image segmentation, MRI, medical imaging.

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

Financing. The research was supported by Russian Science Foundation № 23-15-00377.

Correspondence author: Tuchinov B.N., e-mail: bairt@nsu.ru

Citation: Tuchinov B.N., Suvorov V., Motorin K.O., Pavlovskiy E.N., Vasilkiv L.M., Stankevich Yu.A., Tulupov A.A. Application of a computer vision algorithm to identify foci of demyelination in multiple sclerosis on MRI images. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(1):107–115. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240111

Введение

Рассеянный склероз (РС) является наиболее распространенным демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы (ЦНС) и занимает первое место среди причин инвалидности у пациентов молодого трудоспособного возраста. РС поражает белое вещество головного и спинного мозга [1] и патоморфологически характеризуется повреждением миелиновых оболочек, что в свою очередь приводит к нарушению передачи нервных импульсов. Для данного заболевания характерно волнообразное течение с чередующимися периодами обострений и ремиссий. На начальных этапах заболевания отмечаются эпизоды неврологического нарушения, сопровождающиеся полным или частичным восстановлением без признаков прогрессирования, однако в дальнейшем происходит конверсия в прогрессирующую форму с нарастанием выраженности неврологического дефицита и степени инвалидизации. В последнее десятилетие во всем мире наблюдается устойчивая тенденция к увеличению частоты демиелинизирующих заболеваний, расширяются возрастные рамки дебюта демиелинизации – от 15 до 55 лет.

Существует большая вариабельность клинических проявлений РС, так как он может поражать различные отделы головного и спинного мозга и вызывать различную клиническую картину. Однако можно выделить наиболее характерные ранние симптомы: нарушение чувствительности и боли в конечностях или туловище, шаткость при ходьбе, нистагм, нарушение зрения, мышечная слабость, головокружение, нарушение мочеиспускания. Диагностика основывается прежде всего на неврологическом осмотре с выявлением данных о мультифокальном поражении вещества головного и спинного мозга с использованием дополнительных лабораторных исследований, включающих проведение люмбальной пункции для анализа спинномозговой жидкости, метода вызванных потенциалов, анализа крови, а также МРТ для визуализации очагов демиелинизации. Данные методы диагностики приобретают особую значимость с точки зрения наблюдения за развитием заболевания и оценки состояния пациентов.

Учитывая развитие современных алгоритмов искусственного интеллекта и аппаратно-программного обеспечения сопутствующих методов диагностики демиелинизирующих заболеваний ЦНС, следует рассчитывать на повышение качества диагностики, выявления риска и прогнозирования развития патологического процесса. Основными задачами компьютерного зрения при анализе медицинских изображений являются детектирование, классификация и сегментация областей интереса, прогнозирование состояний.

Цель работы – проанализировать существующие современные методы компьютерного зрения

для медицинской визуализации при диагностике поражений РС на МРТ-снимках. Данная работа выполняется в рамках проекта РНФ № 23-15-00377 по разработке междисциплинарного подхода к динамической оценке радиологических и клинико-лабораторных проявлений РС на основе систем искусственного интеллекта (глубокого машинного обучения).

Материал и методы

Диагностика РС

МРТ головного и спинного мозга является наиболее информативным, безопасным и неинвазивным методом диагностики РС, обладает высокой разрешающей способностью и позволяет выявить очаги демиелинизации в трех плоскостях: аксиальной, сагиттальной и фронтальной. В последнее десятилетие широко используется МРТ с внутривенным введением гадолиний-содержащих контрастных веществ для улучшения визуализации очагов, позволяющих выявить мелкие очаги, которые неотчетливо визуализируются на нативных изображениях, оценить степень повреждения гематоэнцефалического барьера, а также дифференцировать очаги по степени их активности (рис. 1).

Очаги демиелинизации имеют округлую или овальную форму, их размеры варьируют от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре, с типичной локализацией: юкстокортикальные отделы – повреждение U-волокон (очаги тесно прилежат к кортикальным отделам долей головного мозга); перивентрикулярные отделы – визуализируются множественные очаги, в том числе «пальцы Доусона» (очаги овальной формы, расположенные перпендикулярно к желудочкам и тесно к ним прилегающие, результат воспаления, развившегося вокруг проникающих венул); мозолистое тело; инфратенториально (в структуре ствола и мозжечка). Очаги демиелинизации характеризуются разной степенью повышения сигнала от структуры на Т2-взвешенном изображении (Т2-ВИ) и снижением сигнала на Т1-ВИ. Резко гипоинтенсивные на Т1-ВИ очаги по типу «черных дыр» указывают на хроническую стадию повреждения белого вещества с разрушением аксонов и необратимыми изменениями.

Основными критериями диагностики РС являются критерии Макдональда [2]. Поэтому большое значение имеет динамическое наблюдение, как правило, с интервалом 6–12 месяцев на аппарате с напряженностью магнитного поля не менее 1,5 Тл. В данной работе мы сконцентрировались на очаговых изменениях в белом веществе головного мозга.

Компьютерное зрение для диагностики

Автоматическая сегментация поражений РС имеет большое значение для исследований клинических специалистов, будучи полезной для определения клинических критериев текущего состояния (постановка диагноза) и прогнозирования течения РС; сегментация важна для точного количественного анализа, необходимого для мониторинга прогрессирования заболевания. Поэтому выявление очагов демиелинизации и их сегментация является необходимым этапом для диагностики заболевания, а также для расчета и интерпретации более значимых показателей тяжести и прогрессирования заболевания.

В работе C. Zeng et al. [3] представлен обзор публикаций, использующих методы глубоких нейронных сетей для задачи сегментации очагов на МРТ-изображениях. Поскольку подходы глубокого обучения лидируют в сегментации трехмерных изображений, в ходе исследовательской работы нами изучены современные подходы и источники данных.

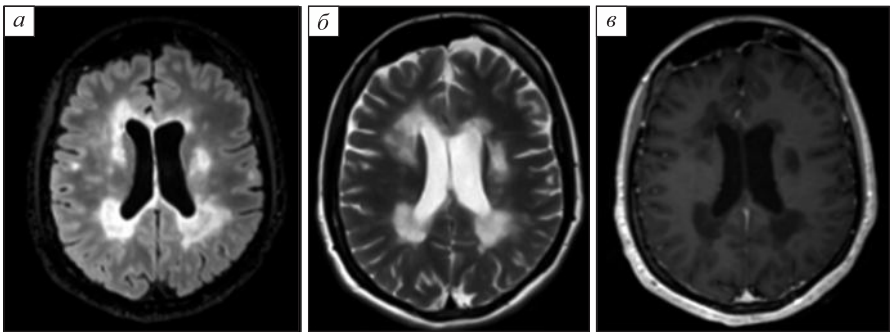


Рис. 1. *Примеры МРТ-изображений: а – FLAIR, б – Т2-взвешенное изображение, в – Т1-взвешенное изображение, полученное после введения контрастного вещества*
Fig. 1. *Examples of MRI scans: a – FLAIR, б – T2 weighted image, в – T1 weighted image with contrast agent*

Наборы данных

Для проведения исследований имеется несколько наборов данных МРТ пациентов с РС с масками сегментации (табл. 1).

Существующие методы

Методы глубокого обучения заняли ведущее место в задаче сегментации трехмерных изображений. Основная группа подходов основана на архитектуре U-net [7], разработанной для сегментации медицинских изображений и до сих пор широко использующейся. Архитектура сети представляет собой последовательность слоев свертки и пулинга, которые сначала уменьшают пространственное разрешение картинки, а затем увеличивают его, предварительно объединив с данными входного изображения и пропустив через другие слои свертки. Данный подход показал отличные результаты и стал основой для множества новых модификаций данной архитектуры.

В работе [8] представлена архитектура нейронной сети, занявшей первое место на конкурсе Международного симпозиума по биомедицинской визуализации (ISBI-2015) по сегментации поражений при РС. Архитектура представляет собой полносвязную сверточную нейронную сеть, похожую на U-сеть, с dense-блоками. Для модели использован метод послойного анализа (2,5D). Для обучения применяются наборы из трех срезов (один центральный и два соседних), имеющие хотя бы один воксель поражения РС для центрального среза. Таким образом, модель получает пространственную информацию по двум осям x, y, а также локальную информацию по оси z. Срезы делаются в трех проекциях – аксиальной, корональной и сагиттальной.

Следующий хорошо зарекомендовавший себя подход для сегментации 3D-изображений – nnU-Net [9]. Он представляет собой самонастраивающийся фреймворк – набор алгоритмов и методов машинного обучения (предварительная обработка, сетевая архитектура, обучение и постобработка). При инициализации задается набор исходных параметров, на основе которых nnU-Net корректирует модель и метод обучения для получения наилучших результатов. Автонастройка nnU-Net основана на разделении параметров конфигурации на три типа: фиксированные, основанные

Таблица 1. *Базы данных по схожей тематике*

Table 1. *Databases on similar topics*

База данных	Описание			Количество случаев для обучения	Количество случаев для контроля
	Задача	Данные	Источник		
Longitudinal White Matter Lesion Segmentation of Multiple Sclerosis Challenge, ISBI-2015 [4]	Сегментация поражений РС	Пакеты T2-ВИ, T2-Flair, PD и MPRAGE МР-томограмм	3.0 T Philips	5 пациентов, от 4 до 6 наблюдений на каждого пациента (всего 21 МРТ-исследование)	14 пациентов, от 4 до 6 наблюдений на каждого пациента (всего 61 МРТ-исследование)
Multiple Sclerosis lesion segmentation challenge, MS-SEG-2016 [5]	Сегментация поражений РС	Пакеты 2D T2-ВИ, 3D T2-Flair, 3D T1-ВИ и 3D T1C МР-томограмм	4 сканера: GE Discovery 3T, Philips Ingenia 3T, Siemens Aera 1.5T, Siemens Verio 3T	15 пациентов (15 МРТ-исследований)	38 пациентов (38 МРТ-исследований)
Multiple Sclerosis new lesions segmentation challenge, MS-SEG-2021 [6]	Сегментация новых поражений РС	Пакеты 3D T2-Flair МР-томограмм	15 сканеров: три GE: Optima MR450w 1.5T; SIGNA HDx 3T; SIGNA HDxt 1.5T; шесть Philips: 1 – Ingenia 1.5T; 2 – Ingenia 3T; 1 – Achieva dStream 3T; 1 – Achieva 1.5T; 1 – Achieva 3T; шесть Siemens: 1 – Aera 1.5T; 1 – Skyra 3T; 1 – Verio 3T, 1 – Prisma 3T; 2 –Avanto 1.5T	40 пациентов, по два наблюдения в двух временных точках (разметка только для второй временной точки). Всего 80 МРТ-исследований	60 пациентов (всего 120 МРТ-исследований)

на правилах и эмпирические параметры. В качестве моделей рассматриваются три варианта: 2D U-Net, 3D U-Net и каскад из двух моделей 3D U-Net. Метод был протестирован на 23 наборах данных для задачи сегментации медицинских изображений и на всех показал один из лучших результатов.

В последнее время идея использования трансформеров перешла из домена обработки текстов и достигла положительных результатов во многих задачах компьютерного зрения; в частности, использован и модифицирован подход Vision Transformer (ViT) [10]. TransUnet представляет собой модель, подобную U-Net, и использует трансформеры для сокращения пути. В качестве входных данных он принимает сглаженные 2D-фрагменты 3D-изображения, затем сначала применяются сверточные сети (CNN) в качестве средства извлечения признаков, а после этого – трансформеры для понижающей дискретизации, образуя гибридный подход CNN-Transformer. Для расширенного пути используется каскадный повышающий преобразователь, который представляет собой несколько этапов повышения дискретизации, аналогичный исходной модели U-net.

TransBTS – еще один подход, основанный на трансформерах, который впервые использовался в задаче сегментации опухолей головного мозга. Модель показала один из лучших результатов на наборе данных BraTS Challenge. В декодере применяется 3D CNN для извлечения локальной 3D-информации, затем для токенов формируются карты признаков и вводятся в преобразователи для создания глобальных признаков. Прогрессивная повышающая дискретизация используется для соответствия размеру входного изображения. Данная модель аналогична модели TransUNet, но имеет ряд отличий:

1. TransUNet – это 2D-модель, которая слой за слоем обрабатывает 3D-изображение, в то время как TransBTS позволяет использовать пространственную информацию между слоями.

2. TransUNet использует модель ViT, предварительно обученную на больших наборах данных, а TransBTS можно обучать с самого начала.

Новый современный подход к сегментации трехмерных изображений, основанный на преобразователях, UNETR [11], превосходит модели TransBTS и TransUNet в задаче сегментации опухолей головного мозга. В нем входное изображение делится на фрагменты одинакового размера, а стек преобразователей напрямую используется в качестве пути кодирования. Закодированные представления подключаются к декодеру пропускными соединениями. Одним из главных преимуществ этой модели является то, что, демонстрируя сопоставимую сложность модели, она превосходит предыдущие модели в ряде задач сегментации.

Swin UNETR [12] использует для кодирования изображений вариацию архитектуры трансформера (Swin Transformer, shifted windows), которая является более естественной адаптацией механизма внимания для моделей компьютерного зрения. В основе этой архитектуры лежат принципы, во многом напоминающие методику CNN. Матрицы внимания вычисляются только в пределах фиксированного окна, осуществляется реализация принципа локальности сверточных сетей. Таким образом, снижается алгоритмическая сложность обработки мелких деталей на изображении, которые важны в задачах сегментации. Пространственные размеры промежуточных результатов на каждом шаге уменьшаются с помощью операции, аналогичной пулингу. Такая специализированная архитектура справляется с задачами компьютерного зрения лучше, чем традиционный трансформер.

Функции потерь и метрики

Одним из основных параметров при использовании глубоких нейронных сетей является оптимальный выбор функции потерь и метрик качества обучения модели и алгоритмов. Мы рассмотрели следующие несколько вариантов и подходов:

1. DICE – одна из наиболее распространенных метрик для измерения качества модели семантической сегментации. Функция потерь Dice loss определяется как

$$D(g,y) = 1 - \frac{(2y\partial + \in)}{(y + g + \in)},$$

где g и y – основные истинные и прогнозируемые значения соответственно; ε – коэффициент сглаживания.

2. Чтобы аппроксимировать распределение вероятностей двух областей, используется бинарная перекрестная энтропия (BCE, Binary Cross Entropy):

$$BCE(g,y) = -\frac{1}{I}\sum_{i=1}^{I} g_i \log y_i$$

для формирования функции потерь – DiceCE:

$$L(g,y) = D(g,y) + BCE(g,y).$$

3. Для устранения дисбаланса классов во время обучения введена Focal loss [13], которая применяет модулирующий термин к потере перекрестной энтропии, чтобы сосредоточить обучение на трудно классифицированных примерах:

$$FL(p_t) = -(1 - p_t)^{\gamma}\log(p_t),$$

где p_t – вероятность класса; γ – фокусирующий параметр.

Для оценки качества реализованной модели рассматриваются следующие метрики:

1. Метрика Дайс (DS) – мера сходства между прогнозируемой и истинной площадью:

$$DS = \frac{2TP}{2TP + FP + FN},$$

где *TP*, *FP* и *FN* – истинно положительное, ложноположительное и ложноотрицательное значения соответственно.

2. Расстояние Хаусдорфа (HD) – измеряет, насколько далеко друг от друга находятся два подмножества метрического пространства:

$$d_H(X, Y) = \max\{\sup_{x\in X}\inf_{y\in Y} d(x, y), \sup_{x\in X}\inf_{y\in Y} d(x, y)\},$$

где *X* и *Y* — прогнозируемые и основные области истинности соответственно.

3. Прецизионная точность – доля соответствующих вокселей среди извлеченных вокселей:

$$\text{Precision} = \frac{TP}{TP + FP}.$$

4. Полнота – доля релевантных извлеченных вокселей:

$$\text{Recall} = \frac{TP}{TP + FN}.$$

Результаты и их обсуждение

В данной работе сравниваются архитектуры и модели UNETR, nnU-Net, Swin UNETR. Для проведения экспериментов выбран набор данных ISBI-2015. Для обучения взяты данные от четырех пациентов (17 изображений МРТ), а также данные последнего пациента для валидации (четыре изображения МРТ).

Дизайн экспериментов

На вход моделям представлялся набор из четырех модальностей МРТ-последовательностей (FLAIR, T2, PD, MPRAGE) с размером кадра 96 и вероятностью того, что центральный пиксель является повреждением, составляющим 50 %. Численные эксперименты проведены с разными функциями потерь: DICE loss, DiceCE loss, Focal loss, Tversky focal loss ($\alpha = 0{,}3$; $\beta = 0{,}7$) и комбинация Tversky focal loss и BCE.

Для UNETR размер батча 16. Модель обучается на 25000 итерациях, и выбирается лучшая модель с точки зрения Dice Score. Для оценки используется метод скользящего окна с площадью перекрытия 25 %. Модель Swin UNETR обучалась в течение 300 эпох по алгоритму AdamW с параметром регуляризации 10^{-4} с размером батча 2. Коэффициент обучения с начальным значением 10^{-2} настраивался в ходе обучения с помощью косинусного отжига (cosine annealing). Входные изображения были разделены на пересекающиеся участки размером 128×128×128 с центрами в случайных точках изображения. Модель nnU-Net в конфигурации 3d_fullres обучалась в течение 500 эпох с использованием метода Нестерова ($\mu = 0{,}99$). Коэффициент обучения корректируется по полиномиальному алгоритму со степенью $\gamma = 0{,}9$. Размер участков изображения настраивается автоматически таким образом, чтобы в видеопамять поместилось хотя бы два элемента. В табл. 2 представлены результаты экспериментов с различными функциями потерь на одном пациенте с четырьмя наблюдениями (по времени).

Как видно из результатов, значения метрик для разных параметров и изображений отличаются в разные стороны, поэтому каждое значение необходимо хорошо проанализировать. Границы метрик DS, Precision, Recall = [0,1], HD = [0, …]. Как уже было отмечено, специфика задачи сильно влияет на производительность метрик. В табл. 2 выделенные значения по метрике DS (основная метрика для оценки качества для задачи сегментации) – лучшие результаты комбинации архитектуры nnU-Net с функциями потерь Tversky focal loss и DiceCE. Рассмотрев значения HD, можно сделать вывод, что для всех экспериментов значения метрики достаточно высоки. Такие показатели можно объяснить тем, что РС характеризуется наличием на МРТ-изображении нескольких небольших очагов. В этом отношении модель может давать ложноположительный или истинно отрицательный прогноз поражения, что существенно повлияет на значение показателя. Рассмотрим пример на рис. 2. Поскольку расстояние Хаусдорфа показывает близость двух предсказанных областей, неправильно предсказанное поражение приводит к большому импакту, с помощью которого области сегментации должны быть увеличены, чтобы перекрывать друг друга. Имея низкие значения этой метрики, можно сделать вывод, что модель практически не ошибается в поиске областей поражений, что крайне сложно для исследуемой задачи.

Еще одна ценная методика – метрика Дайс, показывающая, как измерить сходство двух сегментированных областей. Высокие значения могут привести к выводу, что прогнозируемые области имеют большую область пересечения с основной картой сегментации. На рис. 3 показаны примеры хорошего и плохого пересечения сегментации, полученные с помощью модели с фокальной функцией потерь во втором случае: на изображениях есть области, которые достаточно правильно сегментированы полученной моделью, а есть места (около желудочков мозга), для которых правильный прогноз затруднен.

Прецизионная точность дает оценку количества правильно предсказанных вокселей, спрогнозированных как поражение, метрика полноты – количества правильно предсказанных вокселей с

Таблица 2. *Результаты на контрольной (валидационной) выборке*

Table 2. *Results on the control (validation) set*

Архитектура и функция потерь	Метрика	Образец 1	Образец 2	Образец 3	Образец 4	Среднее
UNETR (DiceCE loss)	DS	0,596	0,673	**0,708**	0,678	0,664
	HD	40,50	40,03	48,20	48,22	44,25
	Precision	0,586	0,731	0,755	0,707	0,695
	Recall	0,606	0,623	0,667	0,640	0,634
UNETR (Focal loss)	DS	0,527	0,638	0,596	0,648	0,602
	HD	40,02	39,20	32,70	33,38	36,32
	Precision	0,459	0,645	0,509	0,623	0,559
	Recall	0,620	0,641	0,720	0,676	0,664
UNETR (Dice loss)	DS	0,589	0,702	0,473	0,407	0,543
	HD	41,37	0,52	49,10	49,10	47,89
	Precision	0,550	0,794	0,345	0,281	0,492
	Recall	0,649	0,629	0,755	0,736	0,692
Swin UNETR (Dice loss)	DS	0,371	0,469	0,417	0,449	0,426
	HD	38,41	34,93	41,41	43,89	39,66
	Precision	0,360	0,606	0,375	0,421	0,440
	Recall	0,383	0,382	0,470	0,481	0,429
Swin UNETR (Tversky focal loss)	DS	0,430	0,539	0,450	0,463	0,470
	HD	31,65	39,62	43,29	47,39	40,49
	Precision	0,383	0,539	0,357	0,375	0,414
	Recall	0,490	0,539	0,608	0,604	0,560
Swin UNETR (BCE + Tversky focal loss)	DS	0,316	0,483	0,381	0,388	0,392
	HD	43,83	44,11	44,77	47,11	44,95
	Precision	0,210	0,365	0,255	0,260	0,272
	Recall	0,639	0,714	0,755	0,765	0,718
nnU-Net (BCE + Tversky focal loss)	DS	0,685	0,766	0,718	0,730	0,725
	HD	8,25	5,39	7,07	5,10	6,45
	Precision	0,696	0,858	0,669	0,663	0,721
	Recall	0,674	0,692	0,775	0,812	0,738
nnU-Net (Tversky focal loss)	DS	**0,703**	**0,770**	0,726	0,727	0,731
	HD	8,54	5,66	7,07	6,00	6,82
	Precision	0,739	0,894	0,703	0,706	0,760
	Recall	0,670	0,676	0,751	0,749	0,711
nnU-Net (DiceCE)	DS	0,694	0,758	**0,739**	**0,763**	**0,739**
	HD	8,12	6,16	7,00	5,00	6,57
	Precision	0,748	0,918	0,726	0,754	0,786
	Recall	0,647	0,645	0,752	0,773	0,704

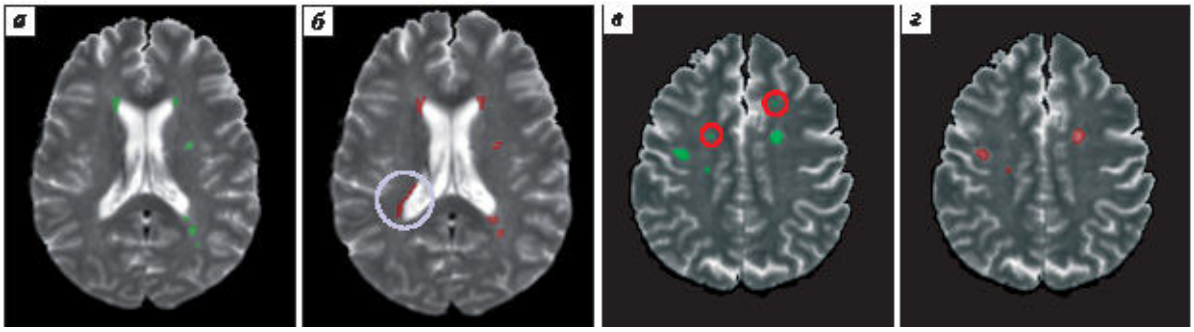


Рис. 2. *Пример предсказания ложноположительного (а, б) и ложноотрицательного поражения (в, г): а, в – реальное, б, г – предсказанное*

Fig. 2. *False positive (а, б) and false negative (в, г) lesion prediction example: а, в – ground truth, б, г – prediction*

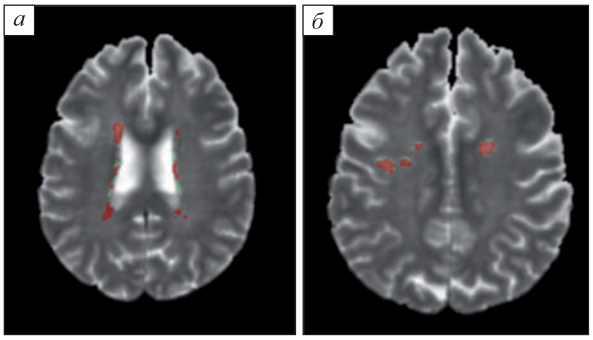


Рис. 3. *Разница между наложенными результатами: а – хорошее, б – плохое пересечение*
Fig. 3. *Different segmentation overlaps results: a – good, б – bad overlap example*

поражением. Эти метрики также важны для оценки качества модели. Оценки высокой точности не гарантируют хорошее качество модели, а могут только показать, действительно ли прогнозируемые области являются поражениями. Данный показатель не дает информации об участках поражения, которые предсказаны как здоровые элементы.

Как видно из наших данных, модель nnU-Net показала лучшие средние значения по всем показателям. Полученные результаты сегментации поражений были клинически оценены и одобрены тремя аттестованными опытными нейрорадиологами.

Заключение

Проведен аналитический обзор современных методов для анализа данных МРТ при РС. Выбраны и реализованы современные алгоритмы и модели сегментации поражений на архитектурах UNETR, nnU-Net, Swin UNETR. Проведены эксперименты на открытых исследовательских данных (ISBI-2015). Полученные базовые результаты 0,543 по метрике Дайс для детектирования и выделения структурных очаговых изменений в веществе головного мозга на ограниченном наборе данных улучшены до значения 0,739. В дальнейшем планируется расширить набор данных для проведения экспериментов, создать собственный набор, сопоставимый по объему и характеру материалов с известными мировыми аналогами.

Список литературы / References

1., Кротенкова И.А., Брюхов В.В., Коновалов Р.Н., Захарова М.Н., Кротенкова М.В. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике рассеянного склероза и других демиелинизирующих заболеваний. *Вестн. рентгенол. и радиол.* 2019;100(4):229–236. doi: 10.20862/0042-4676-2019-100-4-229-236

Krotenkova I.A., Bryukhov V.V., Konovalov R.N., Zakharova M.N., Krotenkova M.V. Magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of multiple sclerosis and other demyelinating diseases. *Vestnik rentgenologii i radiologii = Bulletin of Roentgenology and Radiology*. 2019;100(4):229–236. [In Russian]. doi: 10.20862/0042-4676-2019-100-4-229-236

2. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F., Carroll W.M., Coetzee T., Comi G., Correale J., Fazekas F., Filippi M., Freedman M.S., … Cohen J.A. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2

3. Zeng C., Gu L., Liu Z., Zhao S. Review of deep learning approaches for the segmentation of multiple sclerosis lesions on brain MRI. *Front. Neuroinform*. 2020;14:610967. doi: 10.3389/fninf.2020.610967

4. Carass A., Roy S., Jog A., Cuzzocreo J.L., Magrath E., Gherman A., Button J., Nguyen J., Prados F., Sudre C.H., ... Pham D.L. Longitudinal multiple sclerosis lesion segmentation: resource and challenge. *Neuroimage*. 2017;148:77–102. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.12.064

5. Commowick O., Istace A., Kain M., Laurent B., Leray F., Simon M., Pop S.C., Girard P., Améli R., Ferré J.C., ... Barillot C. Objective evaluation of multiple sclerosis lesion segmentation using a data management and processing infrastructure. *Sci. Rep.* 2018;8(1):13650. doi: 10.1038/s41598-018-31911-7

6. Commowick O., Cervenansky F., Cotton F., Dojat M. MSSEG-2 challenge proceedings: Multiple sclerosis new lesions segmentation challenge using a data management and processing infrastructure. *24th International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention*: proc. conf., Strasbourg, France, Sep 2021. P. 1–118.

7. Ronneberger O., Fischer P., Brox T. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2015*: proc. conf., Munich, Germany, October 5–9, 2015. Part III 18. Springer International Publishing, 2015. doi: 10.48550/arXiv.1505.04597

8. Zhang H., Valcarcel A.M., Bakshi R., Chu R., Bagnato F., Shinohara R.T., Hett K., Oguz I. Multiple sclerosis lesion segmentation with tiramisu and 2.5D stacked slices. *Med. Image Comput. Comput. Assist. Interv*. 2019;11766:338–346. doi: 10.1007/978-3-030-32248-9_38

9. Isensee F., Jaeger P.F., Kohl S.A., Petersen J., Maier-Hein K.H. nnU-Net: a self-configuring method for deep learning-based biomedical image segmentation. *Nat. Methods.* 2021;18(2):203–211. doi: 10.1038/s41592-020-01008-z

10. Dosovitskiy A., Beyer L., Kolesnikov A., Weissenborn D., Zhai X., Unterthiner T., Dehghani M., Minderer M., Heigold G., Gelly S., Uszkoreit J., Houlsby N. (2020). An image is worth 16×16 words: Trans-

formers for image recognition at scale. *arXiv preprint arXiv*. 2010.11929.

11. Hatamizadeh A., Tang Y., Nath V., Yang D., Myronenko A., Landman B., Roth H., Xu D. UNETR: Transformers for 3D medical image segmentation. *In: Proceedings of the IEEE/CVF Winter Conference on Applications of Computer Vision*. 2022. P. 574–584

12. Hatamizadeh A., Nath V., Tang Y., Yang D., Roth H.R., Xu D. Swin UNETR: Swin transformers for semantic segmentation of brain tumors in MRI images. *In: International MICCAI Brainlesion Workshop*. Cham: Springer International Publishing, 2021. P. 272–284. doi: 10.48550/arXiv.2201.01266

13. Lin T.Y., Goyal P., Girshick R., He K., Dollár P. Focal loss for dense object detection. *In: Proceedings of the IEEE international conference on computer vision*. 2017. P. 2980–2988. doi:10.1109/ICCV.2017.324

Сведения об авторах:

Тучинов Баир Николаевич, ORCID: 0000-0002-8931-9848, e-mail: bairts@nsu.ru
Суворов Виктор, ORCID: 0009-0007-1128-8053, e-mail: vic.suvorov@yahoo.com
Моторин Кирилл Олегович, e-mail: k.motorin@g.nsu.ru
Павловский Евгений Николаевич, к.ф.-м.н., ORCID: 0000-0001-6976-1885, e-mail: pavlovskiy@post.nsu.ru
Василькив Любовь Михайловна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1838-8130, e-mail: vasilkiv@tomo.nsc.ru
Станкевич Юлия Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7959-5160, e-mail: stankevich@tomo.nsc.ru
Тулупов Андрей Александрович, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru

Information about the authors:

Bair N. Tuchinov, ORCID: 0000-0002-8931-9848, e-mail: bairt@nsu.ru
Victor Suvorov, ORCID: 0009-0007-1128-8053, e-mail: vic.suvorov@yahoo.com
Kirill O. Motorin, e-mail: k.motorin@g.nsu.ru
Evgeny N. Pavlovskiy, candidate of physical and mathematical sciences, ORCID: 0000-0001-6976-1885, e-mail: pavlovskiy@post .nsu.ru
Liubov M. Vasilkiv, candidate of medical sciences, ORCID:0000-0003-1838-8130, e-mail: vasilkiv@tomo.nsc.ru
Yuliya A. Stankevich, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7959-5160, e-mail: stankevich@tomo.nsc.ru
Andrey A. Tulupov, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the RAS, ORCID: 0000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru

Поступила в редакцию 15.09.2023
После доработки 13.11.2023
Принята к публикации 19.11.2023

Received 15.09.2023
Revision received 13.11.2023
Accepted 19.11.2023

УДК 616.831:616-073.756.8 DOI: 10.18699/SSMJ20240112
Оригинальное исследование / Research article

Математическая модель зависимости между размерами желудочков головного мозга и капиллярным давлением у лабораторных животных

А.А. Черевко[1], Г.С. Валова[1], Д.В. Петровский[1, 2], А.Е. Акулов[1, 2, 3]

[1] Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева СО РАН
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 15
[2] ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10
[3] Институт «Международный томографический центр» СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3а

Резюме

Цель исследования – выполнить адаптацию математической модели, описывающей взаимодействие жидких сред и вещества головного мозга, с целью описания зависимости между размерами желудочков головного мозга и капиллярным давлением у лабораторных животных двух генотипов: BALB/c и C57BL/6. **Материал и методы.** В качестве объекта исследования использовано по четыре самца мышей инбредных линий C57BL/6 и BALB/c в возрасте 12 недель. Изображения головного мозга и ликворной системы получены с помощью горизонтального МР-томографа 11,7 Тл. В качестве геометрии для математического моделирования выбран аксиальный срез на уровне –0,5 мм от брегмы. Для описания полученных данных проведена адаптация математической модели путем выбора масштабного коэффициента на основе известных значений скорости образования цереброспинальной жидкости для человека и мышей. **Результаты и их обсуждение.** Для всех рассмотренных животных наблюдается одинаковая качественная картина взаимосвязи капиллярного давления и среднего смещения стенок желудочков. Несмотря на то что выбранные генетические линии мышей BALB/c и C57Bl существенно отличаются с точки зрения размеров мозговых желудочков, данные различия в генотипе животных не сказались на характере этой взаимосвязи. Изменение параметров взаимодействия жидких сред в области сжатия или умеренного расширения желудочков почти не приводит к выходу из области физиологически допустимого значения капиллярного давления. При этом размер желудочков существенно меняется. В области большого расширения желудочков, напротив, размер желудочков меняется незначительно, что сопровождается резким повышением капиллярного давления, выходящего далеко за физиологические пределы. Таким образом, изменение размеров желудочков – адаптивный процесс, связанный с колебаниями давления, вызванного изменением перетоков внутричерепной жидкости. Сам факт выхода части значений в зону физиологически недопустимых, сопряженных, по сути, со смертью, при условии практического отсутствия изменения размеров желудочков указывает на то, что данная ситуация редко реализуется и возможна при нарушении внутричерепных перетоков жидких сред, связанных с тем, что увеличение размеров желудочков лимитирует адаптивные возможности. **Заключение.** Представленная модель позволит улучшить понимание установленной нами закономерности и перейти к попыткам прогнозирования.

Ключевые слова: многофазная пороупругость, МРТ, лабораторные животные, патологии церебральной циркуляции, численное моделирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №22-11-00264.
Автор для переписки: Валова Г.С., e-mail: galinayankova2703@gmail.com
Для цитирования: Черевко А.А., Валова Г.С., Петровский Д.В., Акулов А.Е. Математическая модель зависимости между размерами желудочков головного мозга и капиллярным давлением у лабораторных животных. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):116–123. doi: 10.18699/SSMJ20240112

Mathematical model of the dependence between cerebral ventricular size and capillary pressure in laboratory animals

A.A. Cherevko[1], G.S. Valova[1], D.V. Petrovsky[1, 2], A.E. Akulov[1, 2, 3]

[1] *Lavrentyev Institute of Hydrodynamics of SB RAS*
630090, Novosibirsk, Academika Lavrentieva ave., 15
[2] *Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS*
630090, Novosibirsk, Academika Lavrentieva ave., 10
[3] *International Tomography Center of SB RAS*
630090, Novosibirsk, Institutskaya st., 3a

Abstract

Aim: To adapt a mathematical model describing the interaction between fluid media and brain matter for the purpose of definition of the dependence between brain ventricle size and capillary pressure in laboratory animals of two genotypes, BALB/c and C57BL/6. **Material and methods.** The study included 4 male mice of each inbred strain C57BL/6 and BALB/c at the age of 12 weeks. The brain and cerebrospinal fluid system images were obtained using an 11.7 T horizontal MR scanner (Bruker, BioSpec 117/16 USR, Germany). An axial section at the level of -0.5 mm from bregma was chosen as the geometry for mathematical modelling. To describe the data obtained, the mathematical model was adapted by selecting a scale factor based on the known values of the cerebrospinal fluid formation rate for humans and mice. **Results and discussion.** The same qualitative pattern of relationship between capillary pressure and mean ventricular wall displacement was observed for all animals considered. Although the selected genetic strains of BALB/c and C57Bl mice differ significantly in terms of cerebral ventricle size, these differences in animal genotype did not affect the nature of this relationship. Changing the parameters of the fluid media interaction in the area of compression or moderate ventricular dilation almost does not lead to an exit from the physiologically acceptable capillary pressure value. In this case, the size of the ventricles changes significantly. In the area of large ventricular dilation, in contrast, there is little change in ventricular size, and this is accompanied by a dramatic increase in capillary pressure far beyond physiologic limits. Thus, the change in ventricular size is an adaptive process associated with pressure fluctuations caused by changes in intracranial fluid flow. The mere fact that some of the values reach the zone of physiologically unacceptable pressures associated, in fact, with death, provided that there is practically no change in ventricular size indicates that such a situation is rarely realized and is possible in case of violation of intracranial fluid media flows associated with the fact that the increase in ventricular size limits adaptive capabilities. **Conclusions.** The presented animal model will further increase the understanding of the pattern we have established and allow us to move on to attempts at prediction.

Key words: multicomponent poroelasticity, MRI, laboratory animals, pathologies of cerebral circulation, numerical modeling.

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

Financing. The research was supported by the grants the Russian Science Foundation, 22-11-00264, https://rscf.ru/project/22-11-00264/.

Correspondence author: Valova G.S., e-mail: galinayankova2703@gmail.com

Citation: Cherevko A.A., Valova G.S., Petrovsky D.V., Akulov A.E. Mathematical model of the dependence between cerebral ventricular size and capillary pressure in laboratory animals. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(1):116–123. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240112

Введение

Согласно данным ВОЗ, сердечно-сосудистые и неврологические заболевания занимают лидирующие позиции по распространенности, смертности и инвалидизации населения планеты [1]. В основе большого количества патологий мозга лежат нарушения внутричерепной гемоликвородинамики. Такие патологические состояния головного мозга, как нормотензивная гидроцефалия, заместительная вентрикуломегалия, посттравматическая гидроцефалия, внутричерепная гипертензия, синдром щелевидных желудочков, в своей этиологии либо непосредственно базируются на нарушении перетоков жидких сред мозга, либо вовлекают их в ходе своего патогенеза. Важным критерием подтверждения развития вышеперечисленных патологий является оценка размера желудочков мозга. Наиболее эффективными методами для этого является компьютерная и магнитно-резонансная томография, а также использование индексов Эванса и ALVI (Anteroposterior diameter of the lateral ventricle index) [2, 3]. Вместе с тем данные подходы имеют описательную функцию и по факту свидетельствуют о некотором статическом состоянии уже развившихся нарушений. Актуальной проблемой остается разработка подходов, способных предоставлять прогностические возможности при выполнении диагностики головного мозга. Столь же важной проблемой является и возможность нахождения новых терапевтических подходов в комбинации с мониторингом методами прижизненной визуализации. Необходимым этапом на пути достижения таких целей может служить развитие математиче-

ского моделирования, учитывающее патофизиологические особенности внутричерепной взаимозависимости гемо- и ликвородинамики.

Для описания внутричерепной гидродинамики используются математические модели разного уровня сложности. Одним из подходов к изучению внутричерепной гидродинамики является применение моделей с сосредоточенными параметрами (компартмент-моделей) [4–8]. В рамках другого подхода, использующего методы вычислительной гидродинамики (computational fluid dynamics), изучается течение цереброспинальной жидкости в ликворных пространствах. Геометрия расчетной области обычно строится на основе данных МРТ пациента, что позволяет напрямую сравнивать результаты моделирования с данными *in vivo* [9–13]. Наряду с описанием течения цереброспинальной жидкости в ликворных пространствах важную роль играет моделирование совместного течения цереброспинальной жидкости и крови через ткань головного мозга, которое имеет решающее значение для улучшения понимания процессов взаимодействия нервной ткани и жидких сред центральной нервной системы как в целом, так и при различных формах патологий. Одним из подходов для изучения данных процессов является применение теории пороупругости. В рамках данного подхода вещество головного мозга моделируется как пороупругий материал, насыщенный поровой жидкостью [14]. Такие модели, учитывающие различные физиологические механизмы, отличаются подходами и уровнем сложности. В работах [15, 16] предложена модель, которая включает в себя несколько поровых жидкостей. В настоящем исследовании используется математическая модель многокомпонентной пороупругой фильтрации, которая является в настоящее время одной из наиболее развитых и применяется для изучения внутричерепной гемоликвородинамики как в норме, так и при описании патологических процессов [17–19].

Для развития и валидации математического моделирования необходимым условием является создание экспериментальных ситуаций, которые позволяют получать числовые данные в пределах реальных физиологически допустимых границ. В связи с этим определяющая роль отводится животным моделям. Наиболее востребованными на данный момент модельными организмами являются лабораторные мыши [20]. Существует большое разнообразие генетических инбредных линий мышей, различающихся по многим физиологическим параметрам и в том числе по размеру желудочков головного мозга. Так, линия мышей C57BL/6, часто используемая в исследованиях биомедицинского спектра, имеет гипертрофированные боковые желудочки, а линия мышей BALB/c – негипертрофированные. Использование линий, контрастных по размеру желудочков головного мозга, позволит реализовать математическое моделирование в широком диапазоне морфологических параметров.

В связи с этим основной целью работы была адаптация математической модели и ее использование для описания зависимости между размерами желудочков головного мозга и капиллярным давлением у лабораторных животных двух генотипов: BALB/c и C57Bl/6. Это позволит получить дополнительную информацию о природе физиологических и патологических процессов при взаимодействии церебральных жидкостей и связи деформации вещества головного мозга и капиллярного давления.

Материал и методы

В качестве объекта исследования использовано по четыре самца мышей инбредных линий C57Bl/6 и BALB/c в возрасте 12 недель. Рождение, содержание и все виды манипуляций с животными выполнены в SPF-виварии «Центр генетических ресурсов лабораторных животных» Института цитологии и генетики СО РАН в соответствии с биоэтическими нормами Директивы Евросоюза (ECC Directive 86/609/EEC) для экспериментов на животных, а также одобрены биоэтической комиссией Института цитологии и генетики СО РАН (протокол № 138 от 30.11.2022).

Изображения головного мозга и ликворной системы получены с помощью горизонтального МР-томографа с напряженностью магнитного поля 11,7 Тл BioSpec 117/16 USR (Bruker, Германия). Сканирование животных выполнено под наркозом (1,5 % примеси изофлюрана в смеси атмосферного воздуха при скорости потока 280–300 мл/мин) при мониторинге с использованием датчиков Stony Brook (SA Instruments, США) основных показателей организма (температура тела ≈ 36 °C, частота сердечных сокращений ≈ 320 ударов в минуту, чистота дыхания ≈ 90 движений в минуту). Все изображения были T2-взвешенными и получены на объемной ^{1}H радиочастотной катушке (500,3 МГц, диаметр 23 мм, Bruker), с использованием импульсной последовательности RARE (Rapid Imaging with Refocused Echoes – быстрая визуализация с перефокусированными эхосигналами) с параметрами: TE = 8 мс; TEeff = 24 мс; TR = 2500 мс; RARE factor = 8. Изображения получены в аксиальной проекции с параметрами: толщина среза – 0,5 мм; поле зрения – 2 × 2 см; матрица изображения – 256 × 256 пикселей; количество срезов в паке-

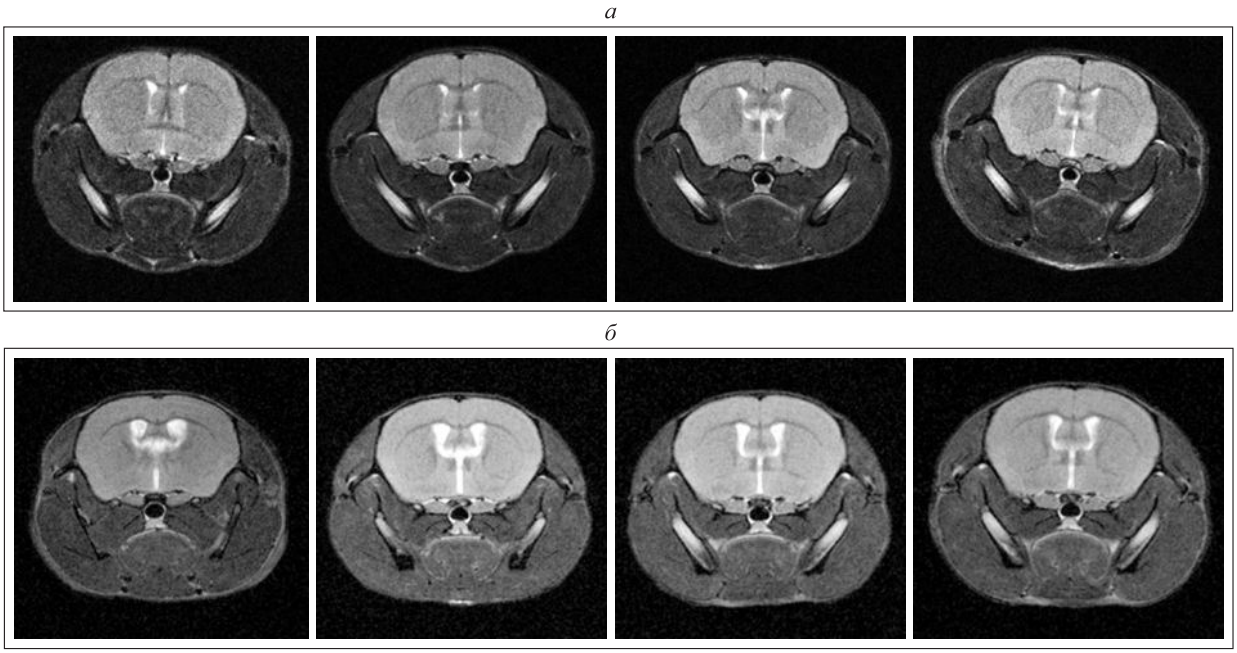


Рис. 1. *МРТ-изображения аксиальных срезов головного мозга мышей линии BALB/c (а) и C57BL/6 (б)*
Fig. 1. *The brain axial section MRI images of BALB/c (a) and C57BL/6 (б) mice strains*

те – 32, число усреднений – 5. Продолжительность сканирования составила 6 мин 40 с. При работе с изображениями головного мозга мышей использовали программный пакет ParaVision 5.1 (Bruker), руководствуясь атласом мозга мыши [21] (рис. 1).

Поскольку использование двумерных срезов является широко распространенным подходом [22–24], в качестве области интереса (ROI) выбран аксиальный срез на уровне 0,5 мм от брегмы. Это обусловлено оптимальным отображением размеров боковых и третьего желудочков головного мозга и их повышенной вариабельностью при паталогических состояниях. В выбранном срезе проводили сегментацию для выделения границ мозга и желудочков. Двумерная область между ними является расчетной, а на границах, руководствуясь физиологией, ставятся краевые условия (описаны ниже). В расчетной области строится неструктурированная треугольная сетка, пространственное разрешение которой увеличивается по мере приближения к границам желудочков (рис. 2). Среднее число элементов сетки составляет 15526 элементов.

Далее использовали стационарную математическую модель многокомпонентной пороупругой фильтрации, которая содержит уравнение для вектора перемещения мозгового вещества (u) и четыре уравнения для давления (p) четырех жидкостей: артериальная кровь (величины с индексом a), венозная кровь (величины с индексом v), капиллярная кровь (величины с индексом c) и интерстициальная жидкость (величины с индексом e). Течение всех жидкостей моделируется как фильтрация через мозговое вещество. Предполагается, что через каждую точку паренхимы одновременно фильтруются все четыре жидкости. Их фильтрация и перемещение мозгового вещества

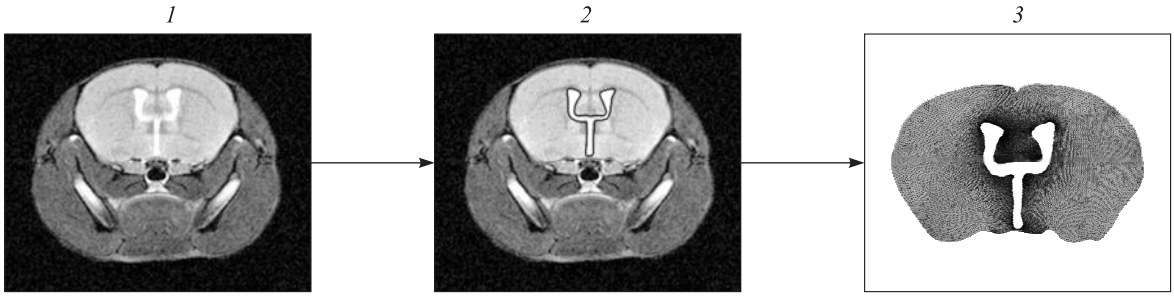


Рис. 2. *Схема создания вычислительной сетки: 1 – выбор среза, 2 – выделение границ желудочков и мозга, 3 – построение вычислительной сетки*
Fig. 2. *The scheme of computational mesh creation: 1 – slice selection, 2 – selection of ventricular and brain boundaries, 3 – computational mesh creation*

происходят под действием пространственного перепада давления в жидкостях. В модели учитываются взаимодействия между рассматриваемыми четырьмя жидкостями. Направленный транспорт жидкости происходит согласно следующей схеме: из артериального бассейна в капиллярный бассейн ($s_{a\to c} = \gamma_{ac}(p_c - p_a)$), из капиллярного бассейна либо в ликворный ($s_{c\to e} = \gamma_{ce}(p_e - p_c)$), либо в венозный бассейн ($s_{c\to v} = \gamma_{cv}(p_v - p_c)$), ликвор оттекает в венозный бассейн ($s_{e\to v} = \gamma_{ev}(p_v - p_e)$). При этом нет прямого перетока жидкости из артериального бассейна ни в ликворный ($s_{a\to e} = 0$), ни в венозный ($s_{a\to v} = 0$). Модель допускает также обратные перетоки. Здесь параметры γ_{ac}, γ_{cv}, γ_{ce}, γ_{ev} определяют взаимодействие жидкостей и описывают физиологическое состояние гемоликвородинамики головного мозга как в норме, так и при патологиях.

Стационарное уравнение равновесия вещества головного мозга имеет вид

$$\operatorname{div} \boldsymbol{\sigma}(\boldsymbol{u}) - \sum_{i=a,c,e,v} \alpha_i \nabla p_i = 0, \qquad (1)$$

где α_i – коэффициенты Био, характеризующие связь между смещением $\boldsymbol{u}$ и перепадом давления.

Стационарные уравнения фильтрации поровых жидкостей:

$$-\frac{k_i}{\mu_i}\Delta p_i = \sum_{j\neq i} \gamma_{ij}(p_i - p_j),\ i = \{a, e, v, c\}, \qquad (2)$$

где k_i – коэффициенты проницаемости i-й жидкости ($i = \{a, e, v, c\}$); μ_i – динамическая вязкость i-й жидкости. Уравнения (1) и (2) дополняются граничными условиями на неподвижной поверхности паренхимы, примыкающей к черепу (Γ_V) и на подвижной поверхности желудочков (Γ_S). На Γ_V граничные условия имеют вид:

1. Напряжения полагаются непрерывными:

$$2\,\mu\varepsilon(\boldsymbol{u})\cdot\boldsymbol{n} + \lambda\epsilon(\boldsymbol{u})\boldsymbol{n} = \sum_{i=a,e,v,c} (\alpha_i - 1)p_i\boldsymbol{n}\ .$$

2. Для артериального бассейна отсутствует поток:

$$\nabla p_a \boldsymbol{n} = 0.$$

3. Для венозного бассейна отсутствует поток:

$$\nabla p_v \boldsymbol{n} = 0.$$

4. Цереброспинальная жидкость секретируется с постоянной скоростью Q_p в желудочках головного мозга:

$$Q_p = \frac{\pi d^4}{128\,\mu L}\left(p_e|_{\Gamma_V} - p_e|_{\Gamma_S}\right) - \oint\left(-\frac{k_e}{\mu_e}\Delta p_e\right)\cdot\boldsymbol{n}\,\mathrm{d}S\ .$$

При условии сохранения массы жидкости в желудочковой системе первый член условия 4 моделирует поток жидкости через церебральный водопровод, обусловленный разностью давлений между желудочками и субарахноидальным пространством $p_e\,|_{\Gamma_v} - p_e\,|_{\Gamma_s}$, d и L представляют эффективный диаметр и длину водопровода соответственно. Второй член моделирует поток жидкости через стенку желудочка в вещество головного мозга, используя скорость потока из закона Дарси.

5. Образование цереброспинальной жидкости из капиллярной крови приводит к падению давления в капиллярном бассейне:

$$\kappa_{cv}\nabla p_c \boldsymbol{n} = Q_{p\,q},$$

где κ_{cv} – сопротивление потока, фильтрующегося из капиллярной сети в внутримозговые желудочки.

На границе с внутренней стенкой черепа Γ_S принимаются следующие предположения:

1. Поскольку рассматривается мозг взрослого человека, то череп считается жестким. Таким образом, смещения мозгового вещества равны нулю:

$$u = 0.$$

2. Капиллярный поток отсутствует:

$$\nabla p_c \boldsymbol{n} = 0.$$

3. Задано артериальное и венозное давление:

$$p_a = p^*_a\,,$$
$$p_v = p^*_v\,.$$

4. Всасывание ликвора в венозную сеть приводит к повышению давления:

$$p_e = p_v + \mu_e R Q_0\,,$$

где R – сопротивление, обусловленное наличием арахноидальных грануляций; Q_0 – отток цереброспинальной жидкости в венозную сеть; μ_e – вязкость ликвора.

Описанная выше математическая модель использовалась нами ранее [25] в исследовании людей. Головной мозг млекопитающих на микроуровне функционирует схожим образом, следствием чего является сходство давлений внутримозговых жидкостей, их вязкостей и проницаемостей мозгового вещества. Стоит заметить, что использованные для клинических данных значения некоторых числовых коэффициентов не подходят для описания данных мышей в силу существенной разницы в размерах и, как следствие, разницы в объемах и потоках жидких сред. Поэтому была проведена адаптация модели. Масштабный коэффициент выбран на основе известных значений скорости образования цереброспинальной жидкости для человека: $Q_p^h = 5.9\cdot 10^{-9}\,\frac{\text{м}^3}{\text{с}}$

и для мышей: $Q_p^m = 8.0\cdot 10^{-12}\,\frac{\text{м}^3}{\text{с}}$ [15, 26].

На основании сходства мозговой микроциркуляции человека и мыши считалась одинаковой скорость образования у них цереброспинальной жидкости для элементарной площадки паренхимы при рассматриваемом двумерном приближении. Тогда отношение эффективных площадей паренхимы для мыши и человека равно $\frac{Q_p^m}{Q_p^h}$.

На основании этого геометрический коэффициент подобия моделей имеет вид $\varkappa = \sqrt{\frac{Q_p^m}{Q_p^h}}$.

Преобразуем уравнения модели и граничные условия для человека в соответствии с геометрическим коэффициентом подобия $\varkappa$. Уравнение (1) является масштабно инвариантным. Из уравнений (2) следует, что параметры γ_{ac}, γ_{cv}, γ_{ce}, γ_{ev} преобразуются с коэффициентом $1/\varkappa^2 \approx 725$. Сопротивление потока κ_{cv} в граничном условии 5 на Γ_V преобразуется с коэффициентом $\varkappa^3$, сопротивление арахноидальных грануляций R в граничном условии 4 на Γ_S – с коэффициентом $\varkappa^2$. Диаметр d и длина L церебрального водопровода в граничном условии 4 на Γ_V преобразуются с коэффициентом $\varkappa$. При этом полученное значение d = 0,148 мм согласуется с измеренным на основании данных МРТ значением, равным 0,15 мм. В то же время полученная длина водопровода L = 2,6 мм отличается от измеренной на основании данных МРТ на 1 мм. Основной вклад в сопротивление водопровода вносит диаметр d, который входит в граничное условие 4 на Γ_V в четвертой степени. Из расчетов следует, что отличие расчетной длины L от измеренной почти не влияет на результаты. Остальные граничные условия являются масштабно инвариантными.

Параметры γ_{ac}, γ_{cv}, γ_{ce}, γ_{ev} имеют интегральный характер, зависящий от особенностей физиологии, поэтому их масштабный коэффициент пересчета требует уточнения. Объектом интереса в данной работе в первую очередь является относительное увеличение размеров желудочков. Поэтому были рассмотрены типичные наборы параметров γ_{ac}, γ_{cv}, γ_{ce}, γ_{ev}, соответствующие растяжению и нормальному размеру желудочков для человека. Для этих наборов параметров масштабный коэффициент пересчета варьировал от 250 до 1000. В данном диапазоне выбрано значение коэффициента пересчета, при котором величина отношения среднего смещения стенки растянутого желудочка $\bar{u}_{\text{раст}}$ к среднему смещению стенки нормального желудочка $\bar{u}_{\text{норм}}$ наиболее близка у людей и мышей. На основании этого масштабный коэффициент пересчета параметров γ_{ac}, γ_{cv}, γ_{ce}, γ_{ev} выбран равным 300.

Для каждой мыши варьировались параметры γ_{ac}, γ_{cv}, γ_{ce}, γ_{ev}. В работе рассматриваются параметры, лежащие в диапазоне 10^{-4} – 10^{4} Нс/Д (Д – дарси). Это не ограничивает общности результатов, поскольку при значениях параметров, лежащих вне данного диапазона, получаемые решения имеют нефизиологические значения давления поровых жидкостей. В выбранном диапазоне каждый параметр принимал независимо 15 значений. Таким образом, всего для каждого животного было проведено 50625 расчетов значений среднего смещения стенки желудочков и капиллярного давления.

Результаты и их обсуждение

Значения, полученные в ходе расчетов, отображены в виде двумерной зависимости на рис. 3.

Большинство значений расчетов для каждого животного находится в границах зон физиологически допустимых пределов. Для всех мышей наблюдается одинаковая качественная картина взаимосвязи капиллярного давления и среднего смещения стенки желудочков. При этом даже различия в генотипе животных, специально выбранных таким образом, что исходные размеры их желудочков существенно различаются, не сказались на характере взаимосвязи. Это демонстрирует пригодность использования данного подхода для прогнозирования зависимости между величиной капиллярного давления и смещением стенок желудочков.

Измерение капиллярного давления напрямую затруднительно, в связи с чем нахождение измеряемых и хорошо согласующихся с ним физиологических признаков приобретает важное значение. В данной модели на животных мы отмечаем такую возможность. На рис. 3 хорошо видно, что изменение параметров γ_{ac}, γ_{cv}, γ_{ce}, γ_{ev}, отвечающих за перетоки между различными средами головного мозга, в области сжатия или умеренного расширения желудочков почти не приводит к выходу из области физиологически допустимого значения капиллярного давления. При этом размер желудочков существенно меняется. В области большого расширения желудочков, напротив, их размер меняется мало, но резко повышается капиллярное давление, выходя далеко за физиологические пределы. Таким образом, изменение размеров желудочков – адаптивный процесс, связанный с колебаниями давления, вызванного изменением перетоков внутричерепной жидкости. Сам факт выхода части значений в зону физиологически недопустимых, сопряженных, по сути, со смертью, при условии практического отсутствия изменения размеров желудочков указывает на то, что данная ситуация редко реализуется и возможна при нарушении внутричерепных перетоков жидких сред, связанных с тем, что увеличение размеров желудочков лимитирует адаптивные возможности.

Заключение

Представленная модель позволит улучшить понимание установленной нами закономерности и перейти к попыткам прогнозирования. Осуществление этого возможно прежде всего за счет

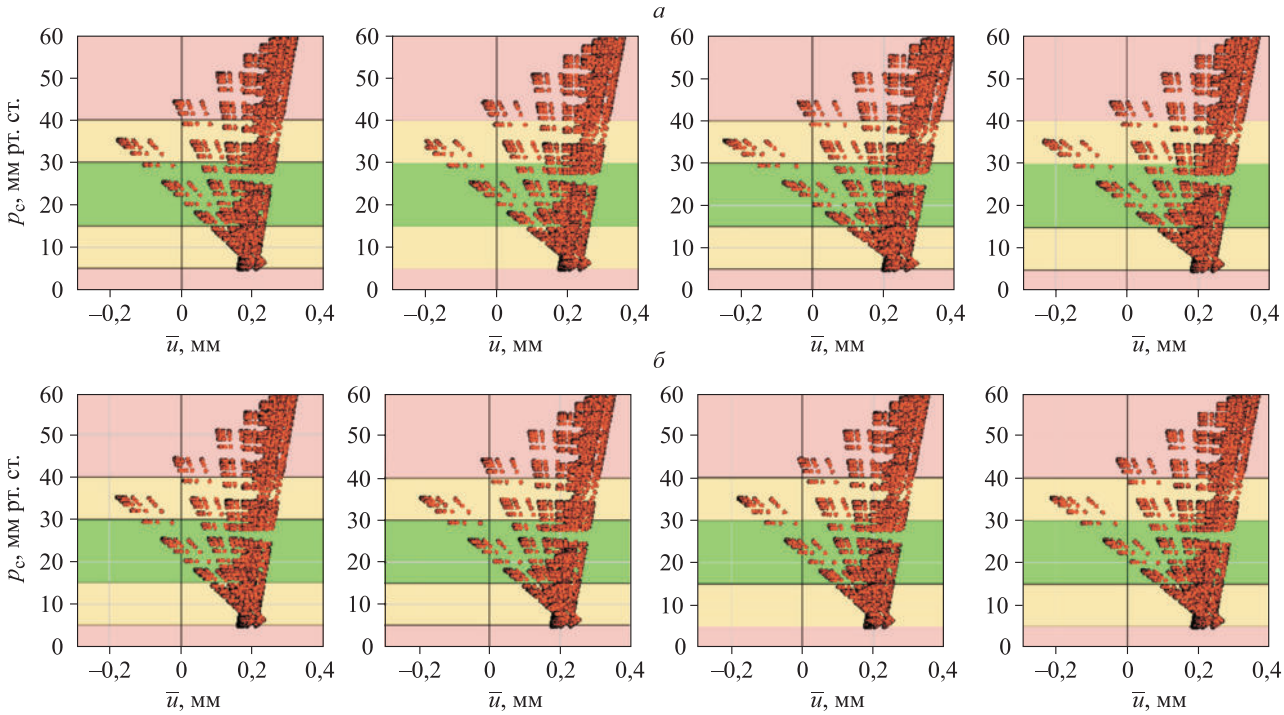


Рис. 3. *Индивидуальные наборы точек, соответствующие всем выбранным значениям параметров γ_{ac}, γ_{cv}, γ_{ce}, γ_{ev} в системе координат среднего смещения стенки желудочков (u, мм) и капиллярного давления (p_c, мм рт. ст.): мышей линии BALB/c (а) и C57Bl/6 (б). Плоскость ($\bar{u}$, p_c) разделена на зоны в соответствии со значениями капиллярного давления: нормальное – зеленая зона, патологическое – желтая зона, нефизиологическое – красная зона*

Fig. 3. *Individual point sets corresponding to all selected values of the parameter γ_{ac}, γ_{cv}, γ_{ce}, γ_e in the coordinate system of the ventricular wall mean displacement (u, мм) and capillary pressure (p_c, mm Hg): mice of BALB/c (a) and C57Bl/6 strain (б). The plane ($\bar{u}$, p_c) is divided into zones according to the capillary pressure values: normal – green zone, pathological – yellow zone, non-physiological – red zone*

создания условий контролируемого патологического состояния у животных и изучения вклада каждого из параметров γ_{ac}, γ_{cv}, γ_{ce}, γ_{ev}.

Список литературы / References

1. World Health Organization. World health statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789240051157

2. Zhou X., Xia J. Application of Evans index in normal pressure hydrocephalus patients: a mini review. *Front. Aging. Neurosci*. 2022;13:783092. doi: 10.3389/fnagi.2021.783092

3. He W., Fang X., Wang X., Gao P., Gao X., Zhou X., Mao R., Hu J., Hua Y., Xia J. A new index for assessing cerebral ventricular volume in idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a comparison with Evans' index. *Neuroradiology*. 2020;62(6):661–667. doi: 10.1007/s00234-020-02361-8

4. Linninger A.A., Xenos M., Sweetman B., Ponkshe S., Guo X., Penn R. A mathematical model of blood, cerebrospinal fluid and brain dynamics. *J. Math. Biol.* 2009;59(6):729–759. doi: 10.1007/s00285-009-0250-2

5. Ficola A., Fravolini M.L., Anile C. A physical model of the intracranial system for the study of the mechanisms of the cerebral blood flow autoregulation. *IEEE Access*. 2018;6:67166–67175.

6. Doron O., Zadka Y., Barnea O., Rosenthal G. Interactions of brain, blood, and CSF: a novel mathematical model of cerebral edema. *Fluids Barriers CNS*. 2021;18(1):1–14. doi: 10.1186/s12987-021-00274-z

7. Baghbani R. An electrical model of hydrocephalus shunt incorporating the CSF dynamics. *Scientific Reports*. 2019;9(1):1–12. doi: 10.1038/s41598-019-46328-z

8. Ryu J., Hu X., Shadden S.C. A coupled lumped-parameter and distributed network model for cerebral pulse-wave hemodynamics. *J. Biomech. Eng*. 2015;137(10):1–13. doi: 10.1115/1.4031331

9. Clarke E.C., Fletcher D.F., Stoodley M.A., Bilston L.E. Computational fluid dynamics modelling of cerebrospinal fluid pressure in Chiari malformation and syringomyelia. *J. Biomech.* 2013; 46(11):1801–1809. doi: 10.1016/j.jbiomech.2013.05.013

10. Gholampour S., Fatouraee N., Seddighi A.S., Seddighi A. Numerical simulation of cerebrospinal fluid hydrodynamics in the healing process of hydrocephalus patients. *Journal of Applied Mechanics and Technical Physics*. 2017;58(3):386–391. doi: 10.1134/S0021894417030026

11. Khani M., Sass L.R., Xing T., Sharp M.K., Balédent O., Bryn A.M. Anthropomorphic model of intrathecal cerebrospinal fluid dynamics within the spinal subarachnoid space: spinal cord nerve roots increase steady-streaming. *J. Biomech. Eng*. 2018;140(8):081012. doi: 10.1115/1.4040401

12. Gholampour S. FSI simulation of CSF hydrodynamic changes in a large population of non-communicating hydrocephalus patients during treatment process with regard to their clinical symptoms. *PLoS One*. 2018;13(4):e0196216. doi: 10.1371/journal.pone.0196216

13. Penn R.D., Basati S., Sweetman B., Guo X., Linninger A. Ventricle wall movements and cerebrospinal fluid flow in hydrocephalus. *J. Neurosurg*. 2011;115(1):159–164. doi: 10.3171/2010.12.JNS10926

14. Nagashima T., Tamaki N., Matsumoto S., Horwitz B., Seguchi Y. Biomechanics of hydrocephalus: a new theoretical model. *Neurosurgery*. 1987;21(6):898–904. doi: 10.1227/00006123-198712000-00019

15. Tully B., Ventikos Y. Cerebral water transport using multiple-network poroelastic theory: application to normal pressure hydrocephalus. *J. Fluid Mech*. 2011;667:188–215. doi: 10.1017/S0022112010004428

16. Vardakis J.C., Tully B.J., Ventikos Y. Multicompartmental poroelasticity as a platform for the integrative modeling of water transport in the brain. *In: Computer models in biomechanics*. Springer, 2013; 305–316.

17. Chou D., Vardakis J.C., Guo L., Tully B., Ventikos Y. A fully dynamic multi-compartmental poroelastic system: Application to aqueductal stenosis. *J. Biomech*. 2016;49(11):2306–2312. doi: 10.1016/j.jbiomech.2015.11.025

18. Guo L., Vardakis J.C., Lassila T., Mitolo M., Ravikumar N., Chou D., Lange M., Sarrami-Foroushani A., Tully B.J., Taylor Z.A., … Ventikos Y. Subject-specific multi-poroelastic model for exploring the risk factors associated with the early stages of Alzheimer's disease. *Interface focus.* 2018;8(1):20170019. doi: 10.1098/rsfs.2017.0019

19. Vardakis J.C., Guo L., Peach T.W., Lassila T., Mitolo M., Chou D., Taylor Z.A., Varma S., Venneri A., Frangi A.F., Ventikos Y. Fluid–structure interaction for highly complex, statistically defined, biological media: Homogenisation and a 3D multicompartmental poroelastic model for brain biomechanics. *J. Fluids Struct*. 2019;91:102641. doi: 10.1016/j.jfluidstructs.2019.04.008

20. Ye W., Chen Q. Potential applications and perspectives of humanized mouse models. *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 2022;10:395–417. doi: 10.1146/annurev-animal-020420-033029

21. Ma Y., Hof P.R., Grant S.C., Blackband S.J., Bennett R., Slatest L., McGuigan M.D., Benveniste H. A three-dimensional digital atlas database of the adult C57BL/6J mouse brain by magnetic resonance microscopy. *Neuroscience*. 2005;135(4):1203–1215. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.07.014

22. Masoumi N., Framanzad F., Zamanian B., Seddighi A.S., Moosavi M.H., Najarian S., Bastani D. 2D computational fluid dynamic modeling of human ventricle system based on fluid-solid interaction and pulsatile flow. *Basic and Clinical Neuroscience*. 2013;4(1):64–75.

23. Petrov I.B. Solution of deformable solid mechanics dynamical problems with use of mathematical modeling by grid-characteristic method. *In: Continuum mechanics, applied mathematics and scientific computing: Godunov's legacy*. Springer, 2020; 299–305.

24. Cheng S., Jacobson E., Bilston L.E. Models of the pulsatile hydrodynamics of cerebrospinal fluid flow in the normal and abnormal intracranial system. *Comput. Methods. Biomech. Biomed. Eng. Imaging. Vis*. 2007;10(2):151–157. doi: 10.1080/10255840601124753

25. Valova G., Bogomyakova O., Tulupov A., Cherevko A. Influence of interaction of cerebral fluids on ventricular deformation: A mathematical approach. *PLoS One*. 2020;17(2):e0264395. doi: 10.1371/journal.pone.0264395

26. Vinje V., Eklund A., Mardal K.A., Rognes M.E., Støverud K.H. Intracranial pressure elevation alters CSF clearance pathways. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2020;17(1):29. doi: 10.1186/s12987-020-00189-1

Сведения об авторах:

Черевко Александр Александрович, к.ф.-м.н., ORCID: 0000-0003-2014-854X, e-mail: cherevko@mail.ru
Валова Галина Сергеевна, к.ф.-м.н., ORCID: 0000-0002-0782-1819, e-mail: galinayankova2703@gmail.com
Петровский Дмитрий Валерианович, к.б.н., ORCID: 0000-0002-0623-0363, e-mail: dm_petr@bionet.nsc.ru
Акулов Андрей Евгеньевич, к.б.н., ORCID: 0000-0001-8499-5313, e-mail: akulov_ae@ngs.ru

Information about the authors:

Alexander A. Cherevko, candidate of physical and mathematical sciences, ORCID: 0000-0003-2014-854X, e-mail: cherevko@mail.ru
Galina S. Valova, candidate of physical and mathematical sciences, ORCID: 0000-0002-0782-1819, e-mail: galinayankova2703@gmail.com
Dmitry V. Petrovsky, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-0623-0363, e-mail: dm_petr@bionet.nsc.ru
Andrey E. Akulov, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-8499-5313, e-mail: akulov_ae@ngs.ru

Поступила в редакцию 15.09.2023
После доработки 13.11.2023
Принята к публикации 24.11.2023

Received 15.09.2023
Revision received 13.11.2023
Accepted 24.11.2023

УДК 616.921.5 DOI: 10.18699/SSMJ20240113

Обзор литературы / Review article

Цитокины при гриппе у детей (обзор литературы)

Е.Д. Казанцева, А.Г. Петрова, Л.В. Рычкова, М.А. Даренская

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16

Резюме

Данный обзор литературы был составлен по данным поисковых систем PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar, поиск выполнен по ключевым словам «грипп», «цитокины», «дети» (influenza, cytokines, children). В статье освещены вопросы участия провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в патогенезе гриппа, проведено сравнение цитокинового профиля при разных штаммах вируса, при сопутствующей патологии, а также сделана попытка найти ответ на вопрос: «Почему дети младшего возраста более подвержены этой инфекции?». Представлены сведения о создании экспресс-систем для диагностики цитокинового шторма у больных гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями с учетом комплекса клинических и лабораторных данных, которые приходят на помощь практикующему врачу. Следует отметить, что присутствуют разные мнения авторов в отношении ранних маркеров тяжелого и осложненного течения гриппа в детском возрасте. Это делает тему изучения значимости цитокинов при гриппе у детей актуальной, но нуждающейся в продолжении и уточнении знаний по данному вопросу.

Ключевые слова: грипп A/(H1N1)pdm09, грипп A (H3N2), грипп B, цитокины, дети.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Казанцева Е.Д., e-mail: kat.smile7@yandex.ru
Для цитирования: Казанцева Е.Д., Петрова А.Г., Рычкова Л.В., Даренская М.А. Цитокины при гриппе у детей (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):124–138. doi: 10.18699/SSMJ20240113

Cytokines in influenza in children (literature review)

E.D. Kazantseva, A.G. Petrova, L.V. Rychkova, M.A. Darenskaya

Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problem
664003, Irkutsk, Timiryazeva st., 16

Abstract

This literature review was compiled according to the data of search engines PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar using key words influenza, cytokines, children. The article highlights the participation of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of influenza, compares the cytokine profile in different strains of the virus, with concomitant pathology, as well as attempts to find an answer to the question: “Why are young children more susceptible to this infection?” The article contains information about the creation of express systems for diagnosing cytokine storm in patients with influenza and other acute respiratory viral infections, taking into account a complex of clinical and laboratory data that comes to the aid of a practicing physician. It should be noted that there are different opinions among authors regarding the early markers of severe and complicated influenza in childhood. This information makes the topic of studying the significance of cytokines in influenza in children relevant, but it requires continuation and clarification of knowledge on this issue.

Key words: influenza A/(H1N1)pdm09, influenza A (H3N2), influenza B, cytokines, children.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Kazantseva E.D., e-mail: kat.smile7@yandex.ru
Citation: Kazantseva E.D., Petrova A.G., Rychkova L.V., Darenskaya M.A. Cytokines in influenza in children (litereture review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(1):124–138. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240113

Введение

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают первое место по частоте случаев в мире, составляя 95 % всех инфекционных заболеваний, в России ежегодно регистрируется от 27,3 до 41,2 млн заболевших. Гриппом преимущественно болеют дети в возрасте от 1 до 14 лет (37 %), что в 4 раза превышает заболеваемость пожилых людей [1]. Еженедельный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ сообщает о том, что на 38-й неделе 2023 г. (конец сентября) заболеваемость населения в целом по стране увеличилась и составила 88,0 на 10000 населения, что выше как базовой линии (на 25,7 %), так и еженедельного эпидемического порога (на 35,2 %) [2]. На сегодняшний день существует значительное число исследований роли цитокинов при гриппе разной степени тяжести у взрослых, в то время как работы, представляющие результаты изучения динамики показателей цитокинового профиля в зависимости от особенности течения заболевания у детей, немногочисленны и нередко противоречат друг другу. В связи с вышесказанным целью обзора явилось выяснение доминирующего мнения исследователей о значимости определенных групп цитокинов в патогенезе гриппа при разной степени тяжести течении инфекции у детей разного возраста, а также о влиянии на цитокиновый профиль детей с гриппом сопутствующей патологии.

Цитокины – основные факторы иммунитета

В механизме защиты макроорганизма от возбудителей гриппа и других острых респираторных инфекций в первую очередь принимают участие факторы местного иммунитета: лизоцим, лактоферрин, секреторный иммуноглобулин (sIgA), естественные клетки-киллеры и цитокины, среди которых, как считают многие исследователи, особую роль играют интерфероны [3–5].

Цитокины, семейство медиаторов межклеточного взаимодействия, представляют собой небольшие пептидные информационные молекулы, которые участвуют в аутокринной, паракринной и эндокринной передаче сигналов в качестве иммуномодулирующих агентов. Они имеют молекулярную массу, не превышающую 5–25 кДа , обычно выполняют свои функции, взаимодействуя со специфическими рецепторами на поверхности клетки-мишени. Цитокины продуцируются широким спектром клеток, включая иммунные клетки, такие как макрофаги, В- и Т-лимфоциты, тучные клетки, а также эндотелиальные клетки, фибробласты и различные стромальные клетки. Отдельный цитокин может продуцироваться более чем одним типом клеток.

Спектры биологической активности цитокинов в значительной степени перекрываются. Во многих случаях в их эффектах наблюдается синергизм и плейотропность. Цитокины – антигеннеспецифические факторы, поэтому невозможна специфическая диагностика инфекционных, аутоиммунных и аллергических заболеваний с помощью определения уровня цитокинов, которое, однако, дает информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток, о тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень и о прогнозе заболевания [6].

Интерфероны

Интерфероны (IFN) – важные цитокины врожденной и адаптивной иммунной системы. В зависимости от типа клеток, в которых они синтезируются, на какие рецепторы воздействуют и какие механизмы запускают, выделяют три типа IFN.

I тип IFN включает IFN-α (13 изоформ (α1, α2, α4, α5, α6, α7, α8, α10, α13, α14, α16, α17, α21), IFN-β (β_1 и $3\beta_2$), IFN-ω, IFN-ε, IFN-ϰ и IFN-ζ (лимитин)), является гликопротеином с молекулярной массой 19–26 кДа, состоящим из 166–172 аминокислот. Существует три подтипа IFN-α2, отличающихся друг от друга на 1–2 аминокислоты: IFN-α2a содержит лизин в 23-й позиции полипептидной цепи и гистидин в 34-й, IFN-α2b – аргинин в 23-й и гистидин в 34-й, IFN-α2c – аргинин в обеих указанных позициях. Более 90 % всех IFN-α человека относятся к подтипу a2b [7]. Основной источник IFN I типа – плазмоцитоидные предшественники дендритных клеток, естественные IFN-продуцирующие клетки. Они циркулируют в кровотоке, составляя 0,2–0,8 % от числа мононуклеаров крови [8, 9]. Другими источниками IFN-α являются моноциты и макрофаги, но продукция IFN не является их основной функцией, и эти клетки способны синтезировать IFN лишь в небольших количествах. Кроме того, IFN-α секретируются эпителиальными клетками и фибробластами, а при вирусной инфекции – всеми ядросодержащими клетками [10]. IFN-β, кроме моноцитов и макрофагов, продуцируют только фибробласты и эпителиальные клетки [11].

К главным биологическим свойствам IFN I типа относятся прямая противовирусная активность (блокирование транскрипции и трансляции как ДНК, так и РНК-содержащих вирусов) и подавление пролиферации клеток, необходимое для предотвращения распространения вируса, а также стимуляция функций естественных киллеров и цитотоксических лимфоцитов, вызывающих лизис инфицированных вирусом клеток-мишеней.

IFN I типа препятствуют внутриклеточной репликации вирусов, активируя ответ клетки на инфицирование. IFN-α способствует увеличению числа Fc-рецепторов на мембранах макрофагов, что необходимо для осуществления их фагоцитарной функции и антителозависимой цитотоксичности. IFN I типа обладают мощной противогриппозной активностью, индуцируя транскрипцию нескольких интерферон-стимулируемых генов, которые ограничивают репликацию вируса. Практически нет клеток, не чувствительных к действию IFN I типа. Кроме того, доказано, что они регулируют процессы перекисного окисления липидов, способствуют восстановлению нарушенного гомеостаза, а также ускоряют продукцию антител. IFN-β ингибирует Т-супрессоры и запускает в клетках каскад биохимических реакций, которые приводят к подавлению синтеза вирусных белков, а также к подавлению сборки и выхода вирусных частиц и активации процесса апоптоза инфицированной клетки [12].

II тип IFN представлен одним видом (IFN-γ) и двумя подтипами (γ-1α и γ-2α). IFN-γ продуцируется естественными киллерами (CD16+, CD56+), дендритными клетками, Th1-лимфоцитами CD4+, цитостатическими Т-клетками CD8+, клетками памяти CD45PA+, макрофагами и В-клетками и является одним из ведущих медиаторов активизации Т-звена иммунитета [13]. Этот цитокин регулирует иммунный ответ и выраженность воспалительных реакций. IFN-γ, как и IFN-α, влияет на активность естественных киллеров [4]. Но если под действием IFN-α и -β происходит усиление экспрессии на поверхности клеток антигенов главного комплекса гистосовместимости I класса, то IFN-γ способствует усилению экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса. Это, в свою очередь, приводит к увеличению активности антигенпрезентирующих клеток, усилению сенсибилизации Т-хелперов, возрастанию цитотоксичности моноцитов, повышению секреции TNF-α и IL-2 [5]. IFN-γ активирует макрофаги и поддерживает пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов [13].

III тип IFN – IFN-λ (λ1, λ2, λ3, λ4). Структура генов первых трех, расположенных на 19-й хромосоме, была расшифрована в 2003 г. при выполнении международной программы «Геном человека» двумя независимыми группами ученых под руководством S.V. Kotenko et al. и G. Sheppard et al. [14, 15], IFN-λ4 открыт в 1913 г. [16]. Это отдельное семейство цитокинов, которые структурно и генетически отличаются от IFN I типа, используют отдельную рецепторную систему, но их биологическая активность в основном аналогична активности IFN I типа. IFN-λ имеют большое значение для ограничения вирусных инфекций, а также обладают иммуномодулирующими свойствами при вирусных, бактериальных, грибковых и паразитарных инфекциях и могут иметь важное значение в развитии ряда аутоиммунных заболеваний [17, 18]. Вместе с тем в эксперименте на мышах было установлено, что при гриппе IFN-λ повышает восприимчивость животных к бактериальным возбудителям пневмонии, которая возникает при последующем инфицировании метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus* [19]. Этот феномен в последующем был описан как «суперинфекция». IFN-λ способен вызвать изменения микробиоты носовой полости, нарушает барьерную функцию эпителия, благодаря чему бактерии проникают в ткани и колонизируют их [20].

Особенностью всех IFN является способность проявлять противовирусную активность в инфицированных клетках и формировать невосприимчивость к вирусу в соседних клетках [21]. Они запускают в клетках каскад биохимических реакций, которые приводят к блокаде синтеза вирусных белков, к подавлению сборки и выхода вирусных частиц и активации процесса апоптоза инфицированной клетки [22]. При появлении чужеродных белков в цитоплазме клеток образуется сигнал о наличии инфекции, далее происходит распознавание компонентов вирусов цитоплазматическими рецепторами врожденного иммунитета, что приводит к синтезу не только IFN, но и провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α), обеспечивающих развитие воспалительной реакции, конечным итогом которой является синтез IFN-β, который связывается с рецепторами IFN и запускает каскад процессов, усиливающих секрецию IFN-α/β. Весь этот механизм приводит к увеличению секреции IFN, препятствующих дальнейшей репликации вируса [23]. Однако вирус гриппа разработал несколько механизмов уклонения от ответа IFN: белок NS1, продуцируемый вирусом, является антагонистом IFN, белки PB1-F2 ингибируют индукцию IFN, вирусная полимераза ингибирует функцию IFN, а белок M2 предотвращает индукцию toll-подобных рецепторов (TLR) [7].

Т-клетки CD4+ в результате дифференцировки образуют две субпопуляции Т-хелперов (Th1 и Th2), которые синтезируют разный спектр цитокинов, оказывающих противоположное влияние на основные звенья иммунного ответа, в дальнейшем это понятие описывается как «поляризация иммунного ответа» [24]. Наиболее эффективным иммунным ответом при поражении организма вирусом гриппа считается клеточный иммунитет Th1-типа, в то время как гуморальный ответ Th2-типа не всегда может избавить организм от виру-

сов и чаще ассоциируется с прогрессированием заболевания [25]. При развитии инфекционного заболевания наблюдается изменение баланса Th1/Th2. Дифференцировка наивных Т-лимфоцитов на Th1 и Th2 зависит от дозы антигена, силы сигнала, который проводится через TLR, экспрессии на мембранах макрофагов антигенов MHC II, Fc-рецепторов для IgG, вида возбудителя и генетических особенностей организма [25].

А.С. Симбирцев относит к цитокинам следующие основные группы медиаторов: IFN, интерлейкины, хемокины, цитокины из группы фактора некроза опухолей, ростовые и дифференцировочные факторы [26]. По мнению Д.К. Новикова и соавт., цитокины классифицируются на IFN, регуляторы воспаления (IL-1β, IL-1ra, IL-6, TNF-α, IL-8), регуляторы Т-клеточного иммунного ответа (IL-2, IFN-γ, IL-12, IL-10, IL-15, IL-18), регуляторы В-клеточного антигенспецифического иммунного ответа (IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, IL-14, IL-16) и хемокины (группа из более чем 40 цитокинов, привлекающих в очаг воспаления лейкоциты; выделяются лейкоцитами, фибробластами, клетками эпителия при повреждении тканей, при активации цитокинами) [27]. И.С. Фрейдлин и соавт. считают, что цитокины, в зависимости от типа поляризации иммунного ответа, подразделяются на провоспалительные (TNF-α,IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, характерные для Th1-типа) и противовоспалительные (IL-4, IL-10, характерные для Th2-типа) [28].

Роль цитокинов в патогенезе гриппозной инфекции

В любом возрасте при гриппе, как и при других вирусных инфекциях, организм хозяина вначале защищается при помощи факторов врожденного иммунитета. Большое значение в патогенезе при этом отводится цитокиновому профилю (IFN + IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α), перекисному окислению липидов, белкам острой фазы (С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин), окиси азота [10, 21–23].

После взаимодействия вируса с иммунокомпетентной клеткой начинаются синтез и экспрессия цитокинов (IL-1β, IL-6, IL-18), которые необходимы для созревания Т-клеток и отвечают за формирование воспалительной реакции («цитокины первой волны») [29]. IL-1β и TNF-α относятся к основным провоспалительным цитокинам, они активируют макрофаги и полиморфно-ядерные лейкоциты, стимулируют фагоцитоз, развитие окислительного стресса, высвобождение острофазовых белков, что способствует уничтожению вируса гриппа. Ранние цитокины запускают синтез центрального регуляторного цитокина IL-2, а также IL-3, IL-4, IL-5, IFN-γ и других цитокинов «второй волны». Далее за счет активации адгезии молекул и хемотаксиса вовлекаются новые полиморфно-ядерные клетки, которые влияют на синтез ранних цитокинов IL-1 и TNF-α, образуется замкнутый круг [29].

В клинической картине гриппа доминирует синдром инфекционного воспаления, при этом происходит продукция медиаторов воспаления, которые отвечают за вазодилатацию, увеличение проницаемости сосудов, плазморею, активацию экссудативных процессов, гипотензию и готовность к инфекционно-токсическому шоку. О важной роли в этих процессах фактора некроза опухоли (TNF-α) свидетельствуют работы [30–32]. TNF-α синтезируется моноцитами, макрофагами, а также эндотелиальными и мезангиальными клетками. Данный цитокин многофункциональный, и, как отметили С.А. Кетлинский и соавт., он стимулирует освобождение IL-1 из клеток эндотелия и макрофагов, а IL-1 затем стимулирует синтез других цитокинов (IL-6, IL-2). TNF-α активирует также синтез цитотоксических лимфоцитов, хемоаттрактантов, адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1 и др.), острофазных белков, увеличивает пролиферацию Т- и В-клеток, продукцию коллагена и коагуляцию [33]. TNF-α оказывает прямое воздействие на эндотелий кровеносных и лимфатических сосудов, усиливает их проницаемость, это приводит к миграции лейкоцитов в ткани. Кроме того, TNF-α – пирогенный фактор, который индуцирует ранний гипоталамический фебрильный ответ.

По мнению C. Wanidvoranun et al., TNF-α – единственный из цитокинов, обеспечивающий усиление синтеза IL-10 в 20–120 раз выше базового уровня [34]. Когда наибольшая концентрация IL-10 достигнута, цитокин начинает тормозить секрецию собственного индуктора по принципу обратной связи, обеспечивая тем самым саморегуляцию [35]. TNF-α является основным медиатором воспаления в ответ на инфекцию и важным регулятором иммунного ответа, он же играет важную роль при сепсисе [36].

IL-1 представляет собой один из ведущих медиаторов защитных реакций организма, главный компонент цитокиновой регуляции, играющий важную роль в опосредованном иммунном ответе [37], участвуя в локальном, системном, остром и хроническом воспалении [38]. IL-1 объединяет два полипептида с молекулярной массой около 18 кДа, которые известны как IL-1α и IL-1β. Эти цитокины кодируются разными генами, однако имеют 26%-ю гомологию в аминокислотной последовательности. Обладая практически одинаковым спектром биологической активности, они конкурируют за связывание с одними и теми же рецепторами. IL-1 регулирует процессы проли-

ферации, дифференцировки и функциональной активности клеток иммунной системы. Инициируя клетки иммунной системы в воспалительную реакцию, он является центральным ранним «провоспалительным» цитокином, который влияет на иммуногенез, реализует местную и системную воспалительную реакцию в организме, является индуктором местного воспаления, направленного на локализацию инфекционного агента [38].

IL-1β более изучен, чем IL-1α, он представляет собой полипептид с молекулярной массой 17кДа, продуцируется преимущественно макрофагами и фагоцитами, в меньшей степени лимфоцитами, фибробластами, эпителиальными клетками [39]. IL-1β инициирует и регулирует воспалительные и иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, цитокинов, молекул адгезии, простагландинов. Он также усиливает хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность, стимулирует синтез коллагена. Е.Г. Рыбакина и соавт. пишут о том, что IL-1β служит медиатором взаимодействий между клетками иммунной и нервной систем, принимает участие в формировании костной ткани, секреции инсулина, регулировании аппетита, развитии лихорадки [40].

A. Charles et al. и А.С. Симбирцевым описан третий белок со структурой, сходной со структурами IL-1α и IL-1β. Этот белок обладает способностью специфически связываться с рецепторами IL-1, при этом не проявляя биологической активности [41, 42]. Конкурируя с IL-1α или IL-1β за один и тот же рецептор, он блокирует биологическую активность IL-1, а из-за наличия схожих свойств получил название «рецепторный антагонист IL-1» (IL-1ra). Если одна и та же популяция моноцитов продуцирует одновременно как агонисты (IL-1), так и антагонисты (IL-1ra), то по мере созревания моноцитов в макрофаги высвобождение IL-1 снижается, а продукция IL-1ra, наоборот, возрастает. IL-1ra представляет собой мономерный гликозилированный белок с молекулярной массой 25 кДа, который синтезируется моноцитами и другими клетками. Он связывается с рецепторами IL-1 с той же аффинностью, но не вызывает дальнейшего проведения внутриклеточного сигнала. Выступая в качестве ингибитора IL-1, IL-1ra регулирует его экспрессию. Баланс между данными цитокинами играет важную роль в ограничении дальнейшего повреждения пораженных тканей и защите организма от инфекции [29].

Лихорадка является клиническим маркером системного повышения содержания TNF-α и IL-1β (главных медиаторов воспаления), а ее интенсивность и продолжительность коррелируют с гиперцитокинемией [44]. На фоне лихорадки многие бактерии и вирусы погибают, при этом в организме формируется иммунный ответ Th1-типа, активируется синтез IFN-γ и IL-2, которые стимулируют выработку специфических иммуноглобулинов.

Содержание IL-6 в сыворотке крови здоровых людей не превышает 10–15 пг/мл. Синтез IL-6 осуществляется как лимфоидными, так и нелимфоидными клетками (лимфоцитами, макрофагами, фибробластами, гепатоцитами, васкулярными, эндотелиальными, опухолевыми и другими), стимулируют этот синтез и вирусы [45, 46]. По данным И.С. Фрейдлин и соавт., содержание IL-6 коррелирует с массой тела, возрастает при ожирении и атеросклерозе, что способствует повышению уровня триглицеридов и глюкозы, при этом стимулируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, активность которой играет важную роль при заболеваниях, связанных с метаболическими нарушениями [28]. IL-6 участвует в активации Т-лимфоцитов, индуцирует синтез многих острофазных белков (фибриногена, α1-антихимотрипсина, гаптоглобина, сывороточного амилоида А, СРБ и др.), Кроме того, он способен ингибировать синтез провоспалительных цитокинов (IL-1β и TNF-α), может оказывать гормоноподобное действие на печень. Одна из основных функций IL-6 состоит в регуляции процессов созревания антителообразующих клеток и продукции ими иммуноглобулинов [47].

IL-8, один из важных провоспалительных цитокинов, хемотаксический фактор полиморфноядерных нейтрофилов, играет важную роль в их привлечении в очаг воспаления. Так, инъекция IL-8 кроликам вызывает сильную воспалительную реакцию, которая сопровождается массивной лейкоцитарной инфильтрацией [48]. Кроме того, IL-8, связанный с нейтрофилами, является центральным медиатором неспецифической защиты организма. Синтез IL-8, по мнению А.С. Симбирцева, быстро включается под действием неспецифических факторов, таких как травма и гипоксия, а также провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-1β [49]. По мнению P. Glynn et al., для прогнозирования тяжести болезни более информативно определение уровня IL-8, чем СРБ, так как пик его концентрации наступает раньше [50].

Помимо исследований, посвященных изучению провоспалительных цитокинов, особый интерес вызывают противовоспалительные цитокины, которые блокируют процесс воспаления. К ним относятся ингибиторы лейкотриенов (IL-4, IL-13, IL-10, IL-11), а также растворимые рецепторы к IL-1β, TNF-α [51]. Каждый из перечисленных цитокинов блокирует синтез или функцию одного или нескольких провоспалительных медиаторов, и только IL-10 работает как

универсальный ингибитор синтеза всех монокинов. IL-10, ингибирующий пролиферацию и синтез IFN-γ, впервые описан у мышей [52]. Человеческий IL-10, в отличие от мышиного, синтезируется не только клетками, участвующими в Th2-воспалении (IL-4, IL-5, IL-13), но и цитотоксическими лимфоцитами [53]. Как отмечают E.J. Miller et al., главным эффектом IL-10 является угнетение секреции IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-α, колониестимулирующих факторов [54], простагландина E2, продукции активных форм кислорода и азота [55].

Особенности иммунной системы у детей

К особенностям развития иммунной системы у детей раннего возраста относятся «физиологическая» гуморальная иммунная недостаточность, сниженная активация системы комплемента, недостаточный синтез цитокинов, в особенности интерферонов, Т-клеточная иммуносупрессия, нарушение межклеточной кооперации, слабая функциональная активность естественных киллеров и фагоцитов. Иными словами, иммунная система детей первого полугодия жизни находится в состоянии физиологической супрессии [56].

У практически здоровых детей первых месяцев жизни в носоглоточных аспиратах обнаружены низкий уровень sIgA, высокое содержание макрофагов и лимфоцитов, при этом клеточная активность остается слабой [57]. У детей в возрасте от 6 мес. до трех лет в носовом секрете концентрация sIgA и лизоцима все еще существенно меньше, чем у взрослых [58]. При грудном вскармливании физиологический дефицит местного иммунитета кишечника ребенка восполняется защитными факторами материнского молока, однако начиная с годовалого возраста и до трех лет респираторный тракт лишен такой защиты, поэтому дети в раннем возрасте сохраняют высокую восприимчивость к инфекциям [59, 60].

У детей снижена передача сигналов от рецепторов распознавания образов, включая TLR3 и TLR7, что может приводить к нарушению вирусного клиренса, чрезмерному воспалению, а также к повышенной восприимчивости к вторичным инфекциям. Кроме того, у детей младшего возраста наблюдается снижение секреции белков, играющих важную роль в контроле за репликацией вируса, а также интерферонов IFN-α, IFN-γ и цитокина IL-12 [61].

Изменения цитокинового профиля при неосложненном гриппе у детей

При гриппе средней степени тяжести наблюдается повышение содержания IL-1β, IL-4, IL-10 на фоне снижения уровня IFN-γ [62]. Концентрация IL-1β и его рецепторного антагониста IL-1ra, а также IL-8, IL-6, IFN-α и IFN-γ в носовых секретах и в сыворотке крови значительно ниже у детей, чем у взрослых при всех вариантах иммунного реагирования [63]. При гриппе A/(H1N1) pdm09 уровень цитокинов IL-1β, TNF-α, IL-18, IL-4 и TGF-β1 обычно выше, чем при гриппе A H3N2, при этом тяжелые формы пандемического гриппа сопровождаются их повышенной секрецией [64, 65]. При тяжелом течении гриппа B содержание TNF-α и IFN-α снижается [66].

Характер секреции TNF-α и IL-6 одинаков при гриппе A и B. Однако после гриппозной инфекции, вызванной вирусом гриппа A, наблюдается выработка цитокинов с преобладанием Th2-воспаления (IL-4, IL-5, IL-13), отмечена также гиперпродукция IL-4, чего не выявлено при гриппе B [66]. Уровень IL-6 достоверно выше у больных при гриппе типа A, чем у больных метапневмовирусной инфекцией [67]. При тяжелой форме гриппа A/(H1N1)pdm09 отмечается прогностически значимое увеличение синтеза цитокинов IL-2, IL-6, IL-12, IL-10, IL-15 [68, 69]. Содержание IL-1β, IFN-α и IFN-γ в острый период гриппа (особенно при моноинфекции) больше, чем при ОРВИ иной этиологии [70]. Лабораторными маркерами тяжелого течения гриппа A/(H1N1)pdm09 у подростков является повышение в крови концентрации TNF-α и IL-6 [71].

Изменения параметров цитокинового профиля при осложненном гриппе у детей

При первичной гриппозной пневмонии происходит поражение легочной паренхимы непосредственно вирусом гриппа, а при вторичной пневмонии доминирующая роль принадлежит вирусно-бактериальной ассоциации возбудителей [72]. Грипп A/(H1N1)pdm09 с нетяжелой пневмонией протекает с гиперпродукцией IL-1β, TNF-α, IL-18, TGF-β1 и увеличением синтеза IL-4, IL-10, тяжелая пневмония сопровождается повышенным образованием противовоспалительных цитокинов и снижением концентрации провоспалительных цитокинов IL-1β, TNF-α [73]. Вместе с тем при внебольничных пневмониях в период эпидемии гриппа A/(H1N1)pdm09 наблюдалось развитие иммунных сдвигов с увеличением содержания IgM и IgG, наиболее выраженных у детей 7–16 лет, а также с повышением концентрации IL-1β, IL-8, TNF-α, IFN-γ независимо от возраста детей [74].

IL-1β и IL-6 являются ранними маркерами тяжести острого повреждения легких при гриппе H1N1; содержание IL-1β отражает тяжесть и прогрессирование пневмонии у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких [75]. У пациентов с легочными осложнениями кон-

центрация IL-1β, IL-6, IL-12 и IFN-γ значительно больше, чем у поступивших без легочных осложнений [76]. IL-1α/β смягчает тяжелое воспаление легких и увеличивает выживаемость при гриппе, возможно, увеличивая обратную связь с антителами к IgM и привлекая Т-клетки CD4+ к месту воспаления [77, 78].

T. Ishige et al. оценили значимость цитокинов у пациентов с гриппом A H1N1. Описано повышение уровня IFN-γ, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, MCP-1 у больных с пневмонией, чего не наблюдается у пациентов без пневмонии; по мнению авторов, это косвенно указывает на участие данных цитокинов в патогенезе воспаления легочной паренхимы при гриппе [79]. При развитии бактериальных осложнений или синдрома обструкции при гриппе отмечается увеличение содержания IL-6 и IL-8 [80]. Возрастание концентрации IL-10, IL-6 связано с увеличением риска развития пневмонии и госпитализации [81]. Выработка IL-10 и IL-5 значительно выше у пациентов с пневмонией, чем у пациентов без пневмонии, а сывороточные концентрации IFN-γ, TNF-α, IL-4 и IL-2 значительно ниже у больных пневмонией с нейтрофильным лейкоцитозом [82]. IL-13 изучен мало, но M.W. Hall et al. считают, что увеличение его уровня, возможно, защищает от развития пневмонии при гриппе [83]. Мнения исследователей в отношении роли IL-5 при гриппе противоречивы. M.Terai et al. убеждены, что этот цитокин играет ведущую роль на ранней стадии острой пневмонии, вызванной вирусом A/(H1N1) pdm2009 [84], а S.A. Gorski et al. считают, что IL-5 секретируется после гриппозной инфекции и вызывает продолжающееся накопление эозинофилов в легких, способствуя аллергизации [85].

IL-6 является индикатором тяжести гриппозной энцефалопатии [86], его содержание в значительной степени коррелирует с тяжестью дыхательных нарушений и лихорадкой, а активация нейротрофического фактора роста нервов (NGF) связана с продолжительностью кашля. Повышенная продукция этих цитокинов играет нейроиммуномодулирующую роль при гриппе H1N1 и способствует воспалению дыхательных путей, а также гиперреактивности бронхов у инфицированных детей, что может быть прогностически значимым [87]. Роль IL-27 мало изучена. Увеличение его содержания отмечено при тяжелой форме гриппа, возможно, IL-27 способствует развитию пневмонии при гриппе [88]. IL-22 является также малоизученным цитокином, но, как считают G. Arias-Bravo et al., он необходим для нормального восстановления легких после инфицирования вирусом гриппа [89].

Изменения цитокинового профиля при гриппе у детей с сопутствующей патологией

У детей с избыточной массой тела в плазме крови и в образцах из носоглотки выявляется более высокая концентрация IL-6 и TNF-α [89]. При выявлении *Moraxella catarrhalis* у них также обнаруживается увеличение содержания провоспалительных цитокинов, в меньшей степени – при обнаружении *Streptococcus pneumoniae* [90]. У таких детей выше риск развития вторичных бактериальных инфекций, заболеваемость гриппом и смертность от него [91].

Для лиц с атопической предрасположенностью (атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма) характерно нарушение регуляции TLR3, TLR7, TLR8, TLR9, распознающих РНК респираторных вирусов и стимулирующих продукцию интерферонов. Так, у лиц, страдающих бронхиальной астмой в раннем детстве, при респираторно-синцитиальной инфекции, в отличие от гриппозной, повышено образование IL-11 и IL-6 в клетках носоглоточного эпителия [92]. У таких пациентов описано подавление фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов с блокадой внутриклеточных бактерицидных процессов. Все это приводит к активации бактериальной флоры и возникновению микст-инфекции [93].

У пациентов с заболеваниями ЦНС прослеживается значительное повышение содержания провоспалительного цитокина IL-1β, что клинически проявляется длительной лихорадкой с судорожным синдромом. Уровень IL-1ra у этих детей также больше, чем у пациентов без фоновых заболеваний [87]. Увеличение концентрации IL-10 в сочетании с повышением содержания IgE и IL-8 в сыворотке крови детей любого возраста в начальном периоде гриппа является неблагоприятным маркером развития бронхолегочных осложнений [94]. Более низкие показатели интерферонообразования отмечаются у часто и длительно болеющих детей с кожными и респираторными аллергозами [95].

У детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет отмечается максимальная частота острых респираторных заболеваний, в это время происходит смена иммунного ответа Th2-типа, который преобладает с рождения, на Th1-тип, который обеспечивает противоинфекционную защиту. У часто и долго болеющих детей раннего возраста встречается отсроченное развитие иммунной системы (поздний старт), о чем свидетельствует снижение способности клеток периферической крови к синтезу интерферонов, уровня IgA, sIgA и антимикробных пептидов в слюне, а также уменьшение синтеза IFN-α (в 34,4 % случаев), увеличение

содержание цитокинов IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, что в сочетании с уменьшением активности синтеза иммуноглобулинов способствует хронизации воспаления [96].

Отмечается понижение фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов крови у недоношенных детей в постнатальном периоде (уменьшение поглотительной и переваривающей способности фагоцитов, генерации активных форм кислорода, синтеза провоспалительных цитокинов, незавершенный фагоцитоз) [57]. У реципиентов различных трансплантатов при гриппе наблюдается снижение содержания цитокинов Th2-воспаления и повышение уровня IL-10 [97].

«Цитокиновый шторм» при гриппе

Цитокиновый шторм представляет собой иммунопатологическую реакцию организма человека с развитием системных жизнеугрожающих состояний, которая характеризуется синтезом большого количества провоспалительных цитокинов (гиперцитокинемией) [88]. Термин впервые использовали J.H. Antin и J.L. Ferrara при характеристике прямого цитопатического действия цитокинов (IL-1, TNF-α) в реакции «трансплантат против хозяина» [99]. Вирус гриппа может вызвать нарушение регуляции врожденной иммунной системы с избыточным выбросом цитокинов, что приводит к опасным последствиям [100]. При пандемическом гриппе A/(H1N1)pdm09 у детей описана прогрессирующая иммуносупрессия с цитокиновым штормом, при котором происходит развитие тяжелых и осложненных форм гриппозной инфекции [101–104].

По мнению М.В. Шипилова, ведущую роль при развитии цитокинового шторма у пациентов с гриппом играют TNF-α и IL-6 [105]. У взрослых больных с тяжелым течением гриппа H1N1 и типичной клинической картиной цитокинового шторма на фоне отсутствия противовоспалительного цитокина IL-4 определяли резкое повышение уровня TNF-α, IL-6, IL-8 и IL-18, которые могут служить маркерами развития тяжелой формы течения заболевания [106]. Цитокиновый шторм при гриппе может вызвать повреждение эндотелия сосудов с повышением проницаемости, что приводит к отеку тканей и шоку [82]. Такая сосудистая гиперпроницаемость и полиорганная недостаточность с тяжелым отеком, шоком, острым повреждением легких и даже острой энцефалопатией были описаны при тяжелой гриппозной инфекции у педиатрических пациентов [107].

Практическая значимость применения цитокинов

Углубленное изучение состояния системы цитокинов позволяет разрабатывать способы прогнозирования тяжести респираторных заболеваний и продолжительности катаральных синдромов. Так, О.И. Афанасьева и соавт. предлагают использовать коэффициенты поляризации (КП), полученные в результате расчета соотношения содержания в сыворотке крови IL-4 и IL-10 к IFN-γ (КП1 = IL-4/IFN-γ и КП2 = IL-10/IFNγ), увеличение которых в несколько раз позволяет прогнозировать неблагоприятное течение ОРВИ и гриппа [108]. М.В. Шипилов рекомендует создание экспертных систем «Экспресс-диагностика и прогноз течения ОРВИ» и «Нарушения функционирования цитокиновой сети у больных ОРВИ», предназначенных для диагностики цитокинового шторма у больных гриппом и другими ОРВИ с учетом комплекса клинических и лабораторных данных [109].

Рекомбинантные IFN по степени изученности и по масштабам применения занимают ведущее положение среди цитокинов, применяемых в клинической практике. Диапазон заболеваний, при которых назначаются препараты интерферонов, широк. Условно его можно разделить на три большие группы: вирусные инфекции, онкологические заболевания и другие виды патологии. Наиболее широко IFN используются при вирусных инфекциях: грипп и другие ОРВИ, герпес, вирусные гепатиты, СПИД [110]. Широкое применение в практике как у взрослых, так и у детей для лечения различных вирусных инфекций, в том числе гриппа, нашли препараты ряда IFN в виде мазей, капель, спрея, суппозиториев (рекомбинантный IFN-2αb: гриппферон, виферон, генферон, офтальмоферон и др.) [4, 23].

Препаратов на основе других цитокинов немного. Описаны ронколейкин (IL-2) и беталейкин (ИЛ-1β), которые применяются с противовоспалительной целью. Доказана эффективность включения в комплексную терапию гриппа и гриппоподобных заболеваний у взрослых интерфераля (IFN-α2в) (при неосложненном течении гриппа) и беталейкина (при гриппе, осложненном пневмонией) [23]. Вопрос изучения действия и применения других цитокинов для лечения гриппа в детской практике остается открытым.

Заключение

По мнению большинства авторов, дети младшего возраста характеризуются уменьшением способности к продукции IFN-α и -γ иммунокомпетентными клетками, имеют сниженную функцию sIgA, угнетение функциональной активности естественных киллеров, уменьшение антиоксидантного потенциала сыворотки крови.

Обобщенные результаты обзора литературы «Цитокины при гриппе у детей»

Summarized results of a literature review of studies on "Cytokines in influenza in children"

Цитокин	Функция	Ссылка
IFN-α, IFN-β, IFN-λ, IFN-γ	Обладают противовирусной и противоопухолевой активностью. Синтез повышен в начале заболевания, очень высокий при тяжелом течении, одинаковый при разных штаммах вируса гриппа А и В. Обладают иммуномодулирующими свойствами	29, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 61, 62, 64, 65, 70, 73
IL-1β + TNF-α	Участвует в воспалительных реакциях	10, 21, 22, 23, 29, 73, 74, 75
	Синтез повышен в начале заболевания	30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 44, 48
	Синтез при гриппе А и В не отличается	66, 66, 71, 73, 74, 90, 104
IL-2, IL-15	Пролиферация Т-лимфоцитов, индукция синтеза IFN-γ, их дифференцировка. Синтез повышен в начале заболевания	68, 68
IL-4	Фактор роста и дифференцировки В-лимфоцитов, стимулируют синтез IgE, созревание тучных клеток. Синтез повышен в начале заболевания	29, 51, 62, 64, 66, 73
IL-13		78, 83
IL-10	Угнетает синтез медиаторов воспаления. Синтез повышен как в начале заболевания, так и в период реконвалесценции гриппа	23, 29, 52, 53, 54, 55, 62, 68, 69, 73, 79, 812, 95, 98
IL-6	Участвует в воспалительных реакциях, стимулирует продукцию белков острой фазы воспаления. Синтез повышен как на ранней стадии гриппа, так и в период выздоровления	23, 28, 29, 45, 46, 47, 63, 66, 67, 71, 75, 77, 56, 88, 104
IL-8	Фактор хемотаксиса нейтрофилов. Синтез повышен как на ранней стадии гриппа, так и в период реконвалесценции, при осложнении пневмонией синтез выше	48, 49, 50, 63, 74, 79
IL-5	Ключевой медиатор в активации эозинофилов	29, 51, 84
	Синтез повышен в начале заболевания	67
IL-11, IL-12, IL-18	Провоспалительные цитокины, стимулируют рост и активацию Т-клеток	29, 61, 64, 68, 69, 74, 93, 105
BDNF, NGF, GDNF	Увеличивают гиперреактивность бронхов, продолжительность кашля	87
IL-22, IL-23, IL-27, IL -33	Провоспалительные цитокины. Роль при гриппе до сих пор мало изучена	61, 68, 69, 88, 89

В патогенезе гриппа велика роль IFN I, II, III типов, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL -11, IL -12, IL -13, IL-15, IL-18, TNF-α, мало изучена роль IL-22, IL-23, IL-27, IL-33. При гриппе А и В у детей не отмечается существенных различий в синтезе цитокинов. Специфическими маркерами тяжести острого повреждения легких при гриппе является повышение содержания IL-1β и IL-6. Наличие коморбидной патологии (ожирение, недоношенность, бронхиальная астма, заболевания ЦНС) утяжеляет течение гриппа у детей (таблица). Следует продолжить изучение роли цитокинов при гриппе у детей, соотношения и действия разных цитокинов между собой.

Список литературы / References

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2022 году. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/

On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population of the Russian Federation in 2022. Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/

2. Еженедельный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ за 38 неделю 2023 года (18.09.23–24.09.23). Режим доступа: https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/?year=2023&week=38

Weekly national bulletin on influenza and ARVI for the 38th week of 2023 (09/18/23–09/24/23). Available at: https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/?year=2023&week=38

3. Симбирцев А.С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов. *Бюл. сиб. мед.* 2019; 18(1):84–95. doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-84-95

Simbirtsev A.S. Immunopharmacological aspects of the cytokine system. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine.*2019;18(1):84–95. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-84–95

4. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 368 с.

Ershov F.I., Kiselev O.I. Interferons and their inducers. Moscow: GEOTAR-Media, 2005. 368 p. [In Russian].

5. Косенкова Т.В., Никитина И.Л., Иванов Д.О., Лобзин Ю.В., Дондурей Е.А., Тименко В.Н., Горелов А.В., Акимкин В.Г., Захарова И.Н., Османов И.М., … Мартынова Г.П. Интерфероны:

роль в патогенезе и место в терапии и профилактике COVID-19*:* учеб. пособие для врачей. СПб., 2020. 63 с.

Kosenkova T.V., Nikitina I.L., Ivanov D.O., Lobzin Yu.V., Dondurei E.A., Timenko V.N., Gorelov A.V., Akimkin V.G., Zakharova I.N., Osmanov I.M., … Martynova G.P. Interferons: role in pathogenesis and place in therapy and prevention of COVID-19. Training manual for doctors. Saint-Petersburg, 2020. 63 p. [In Russian].

6. Пинегин Б.В. Принципы применения иммуномодуляторов в комплексном лечении инфекционных процессов. *Лечащий врач*. 2000;8:34–38.

Pinegin B.V. Principles of using immunomodulators in the complex treatment of infectious processes. *Lechashchiy vrach = Therapist*. 2000;8:34–38. [In Russian].

7. Garcia-Sastre A. Induction and evasion of type I interferon responses by influenza viruses. *Virus Res*. 2011;162(1-2):12–18. doi: 10.1016/j.virusres.2011.10.017

8. Ярилин А.А. Интерфероны. Молекулярное многообразие и биологические свойства. *Биопрепараты*. 2006;(1):2–4.

Yarilin A.A. Interferons. Molecular diversity and biological properties. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lecheniye = Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2006;1:2–4. [In Russian].

9. Liu Y.J. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annu. Rev. Immunol.* 2005;23:275–306. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115633

10. Hardy M.P., Owczarek C.M., Jermiin L.S., Ejdebäck M., Hertzog P.J. Characterization of the type I interferon locus and identification of novel genes. *Genomics*. 2004;84(2):331–345. doi: 10.1016/j.ygeno.2004.03.003

11. Тазулахова Э.Б., Мезенцева М.В., Ершов Ф.И. Роль макрофагов в продукции интерферонов. *Антибиотики и химиотерапия.*1990;35(11):40–44.

Tazulakhova E.B., Mezentseva M.V., Ershov F.I. The role of macrophages in the production of interferons. *Antibiotiki i chimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy.* 1990;35(11):40–44. [In Russian].

12. Moiseeva O., Mallette F.A., Mukhopadhyay U.K., Moores A., Ferbeyre G. DNA Damage Signaling and p53-dependent Senescence after Prolonged β-Interferon Stimulation. *Mol. Biol. Cell.* 2006;17(4):1583–1592. doi: 10.1091/mbc.e05-09-0858

13. Schroder K., Hertzog P.J., Ravasietal T. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J. Leukoc. Biol.* 2004;75(2):163–189. doi: 10.1189/jlb.0603252

14. Kotenko S.V., Gallagher G., Baurin V.V., Lewis-Antes A., Shen M., Shah N.K., Langer J.A., Sheikh F., Dickensheets H., Donnelly R.P. IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat. Immunol*. 2003;4(1):69–77. doi: 10.1038/ni875

15. Sheppard P., Kindsvogel W., Xu W., Henderson K., Schlutsmeyer S., Whitmore T.E., Kuestner R., Garrigues U., Birks C., Roraback J., … Klucher K.M. IL-28, IL-29 and theirclass II cytokine receptor IL-28R. *Nat. Immunol*. 2003;4(1):63–68. doi: 10.1038/ni873

16. Prokunina-Olsson L., Muchmore B., Tang W., Pfeiffer R.M., Park H., Dickensheets H., Hergott D., Porter-Gill P., Mumy A., Kohaar I., Chen S., … O'Brien T.R. A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus. *Nat. Genet.* 2013;45(2):164–171. doi: 10.1038/ng.2521

17. Николаева Л.И., Сапронов Г.В., Куприянов В.В. Роль интерферонов-лямбда в иммунной защите от вируса гриппа. *Инфекц. болезни.* 2019;17(1):86–92. doi: 10.20953/1729-9225-2019-1-86-92

Nikolaeva L.I., Sapronov G.V., Kupriyanov V.V. The role of the interferons-lambda in immune protection against influenza. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases.* 2019;17(1):86–92. [In Russian]. doi: 10.20953/1729-9225-2019-1-86-92

18. Кихтенко Н.А., Олейник Л.А., Макаров В.К., Нагорская Е.П., Мадонов П.Г. Интерфероны лямбда – возможности терапевтического применения. *Сиб. науч. мед. ж.* 2020;40(2):15–23. doi: 10.15372/SSMJ20200202

Kikhtenko N.A., Oleinik L.A., Makarov V.K., Nagorskaya E.P., Madonov P.G. Interferons lambda – therapeutic application. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2020;40(2):15–23.[In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200202

19. Planet P.J., Parker D., Cohen T.S., Smith H., Leon J.D., Ryan C., Hammer T.J., Fierer N., Chen E.I., Prince A.S. Lambda interferon restructures the nasal microbiome and increases susceptibility to *Staphylococcus aureus* superinfection. *mBio.* 2016;7(1):e01939-15. doi: 10.1128/mBio.01939-15

20. Rich H.E., McCourt C.C., Zheng W.Q., McHugh K.J., Robinson K.M., Wang J.A., John F. Interferon lambda inhibits bacterial uptake during influenza super-infection. *Infect. Immun.* 2019;87(5):e00114–e00119. doi: 10.1128/IAI.00114-19

21. Rodero M.P., Decalf J., Bondet V., Hunt D., Rice G.I., Werneke S., McGlasson S.L., Alyanakian M.A., Bader-Meunier B., Barnerias C., … Duffy D. Detection of interferon alpha protein reveals differential levels and cellular sources in disease. *J. Exp. Med*. 2017;214(5):1547–1555. doi: 10.1084/jem.20161451

22. de Veer M.J., Holko M., Frevel M., Walker E., Der S., Paranjape J.M., Silverman R.H., Williams B.R. Functional classification of interferon-stimulated genes identified using microarrays. *J. Leukoc. Biol*. 2001;69(6):912–920.

21. Волощук Л.В., Головачева Е.Г., Мушкатина А.Л., Осидак Л.В., Заришнюк П.В., Рожкова Е.Г., Тумина Т.Л., Го А.А. Результаты изучения цитокинового профиля при гриппе, осложненном пневмонией. *Мед. иммунол.* 2014;16(3):265–272.

Voloshchuk L.V., Golovacheva E.G., Mushkatina A.L., Osidak L.V., Zarishnyuk P.V., Rozhkova E.G., Tumina T.L., Go A.A. Study of cytokine profile in influenza complicated by pneumonia. *Meditsinskaya immu-*

nologiya = Medical Immunology. 2014;16(3):265–272. [In Russian].

22. Железникова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций. *Цитокины и воспаление.* 2009;(1):56–59.

Zheleznikova G.F. Cytokines as predictors of the course and outcome of infections. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation.* 2009;(1):56–59. [In Russian].

23. Головачева Е.Г. Концептуально-диагностические закономерности иммунного ответа при гриппе, иммунокоррекция в терапии и вакцинопро-филактике: автореф. дис. … докт. мед. наук. СПб., 2015.

Golovacheva E.G. Conceptual and diagnostic patterns of the immune response in influenza, immunocorrection in therapy and vaccination: abstract of thesis … doct. med. sci. Saint-Petersburg, 2015. [In Russian].

24. Mossman T.R., Sad S. The expanding universe of T cell subset: Th1, Th2 and more. *Immunol. Today*. 1998;17(3):138–146. doi: 10.1016/0167-5699(96)80606-2

25. Щеплягина Л.А., Круглова И.В. Возрастные особенности иммунитета у детей. *РМЖ.* 2009;(23):39–43.

Shcheplyagina L.A., Kruglova I.V. Age-related features of immunity in children. *Russkiy meditsinskiy zhurnal =Russian Medical Journal.* 2009;(23):39–43. [In Russian].

26. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии. *РМЖ.* 2021;5(1):32–37. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37

Simbirtsev A.S. Cytokines in the immunopathogenesis of allergy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal.* 2021;5(1):32–37. [In Russian]. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37

27. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунология. Витебск: ВГМУ, 2006. 392 с.

Novikov D.K., Novikov P.D. Clinical Immunology. Vitebsk: VSMU, 2006. 392 p. [In Russian].

28. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. СПб.: Наука, 2001. 231 с.

Freidlin I.S., Totolyan A.A. Cells of the immune system. Saint Petersburg: Nauka, 2001. 231 p. [In Russian].

29. Opal S.M., dePalo V.A. Anti-inflammatory cytokines. *Chest.* 2000;117(4):1162–1172. doi: 10.1378/chest.117.4.1162

30. Khaiboullina S.F., Netski D.M., Krumpe P., St. Jeor S.C. Effects of tumor necrosis factor alpha on Sin Nombre virus infection *in vitro*. *J. Virol*. 2000;74(24):11966–11971. doi: 10.1128/JVI.74.24.11966-11971.2000

31. Lapiński T.W. The levels of IL-1beta, IL-4 and IL-6 in the serum and the liver tissue of chronic HCV-infected patients. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* 2001;49(4):311–316.

32. Иванис В.А., Маркелова Е.В., Скляр Л.Ф., Симакова А.И., Мандракова Н.В. Значение цитокинового статуса в изучении иммунопатогенеза инфекционных болезней. *Тихоокеан. мед. ж.* 2004;(2):36–39.

Ivanis V.A., Markelova E.V., Sklyar L.F., Simakova A.I., Mandrakova N.V. Importance of cytokine state in researching into the immunopathogenesis of infectious diseases. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal***.** 2004;(2)**:**36–39.

33. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с.

Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. Saint Petersburg: Folio, 2008. 552 p. [In Russian].

34. Wanidvoranun C., Strober W. Predominant role of tumor necrosis factor-a in human monocyte IL-10 synthesis. *J. Immunol.*1993;151(12):6853–6861.

35. Zahnoun Z., Jamoussi K., Zeghal K.M. Free radicals and antioxidants: human physiology, pathology and therapeutic aspects. *Therapie*. 1997;54(4):251–270.

36. Wang L., Bastarache J.A., Ware L.B. The coagulation cascade in sepsis. *Curr. Pharm. Des.* 2008;14(19): 1860–1869. doi: 10.2174/ 138161208784980581

37. Knipe D.M. Fields Virology. Philadelphia: LippincottWilliams&Wilkins, 2001. 353 p.

38. Симбирцев А.С., Попович А.М. Сфера применения рекомбинантного интерлейкина-1 бета при лечении больных с иммунодефицитными состояниями при травме и сепсисе. *Анестезиол. и реаниматол.*1996;(4):76–78.

Simbirtsev A.S., Popovich A.M. Scope of application of recombinant interleukin-1 beta in the treatment of patients with immunodeficiency states due to trauma and sepsis. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.*1996;(4):76–78. [In Russian].

39. Васильева И.А., Киселев О.И., Чепик Е.Б. Опыт ингаляционного применения комбинированного препарата интерферона солифеном в комплексной терапии гриппа и ОРЗ, осложненных пневмонией. *Мед. акад. ж.* 2002;2(3):73–78.

Vasilyeva I.A., Kiselev O.I., Chepik E.B. Experience of inhalation use of a combined drug of interferon with olifen in the complex therapy of influenza and acute respiratory infections complicated by pneumonia. *Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal = Medical Academic Journal.* 2002;2(3):73–78. [In Russian].

40. Рыбакина Е.Г., Корнева Е.А. Трансдукция сигнала интерлейкина-1 в процессах взаимодействия нервной и иммунной систем организма. *Вестн. РАМН.* 2005;(7):3–8.

Rybakina E.G., Korneva E.A. Interleukin-1 signal transduction in the processes of interaction between the nervous and immune systems of the body. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.*2005;(7):3–8. [In Russian].

41. Charles A., Dinarello A., Thomson A.W. The Cytokine Handbook. London: Academic Press, 2003 668 p.

42. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. *Цитокины и воспаление.* 2004;3(2):16–21.

Simbirtsev A.S. Cytokines: classification and biological functions. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation.* 2004;3(2):16–21. [In Russian].

43. Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., Милькинт К.К., Осидак Л.В., Дриневский В.П. Клини-

ческая характеристика гриппа у детей в современном мегаполисе. *Дет. инфекции*. 2009;(3):10–13.

Afanasyeva O.I., Golovacheva E.G., Milkint K.K., Osidak L.V., Drinevsky V.P. Clinical characteristics of influenza in children in a modern metropolis. *Detskie infektsii = Children Infections.* 2009;(3):10–13.

44. Заплатников А.Л., Захарова И.Н., Овсянникова Е.М. Симптоматическая терапия острых респираторных инфекций у детей. *РМЖ.* 2002;(2):32–33.

Zaplatnikov A.L., Zakharova I.N., Ovsyannikova E.M. Symptomatic treatment of acute respiratory infections in children. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal.* 2002;(2):32–33. [In Russian].

45. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Иммунология для врача. СПб.: Гиппократ, 1998. 156 с.

Ketlinsky S.A., Kalinina N.M. Immunology for the doctor. Saint Petersburg: Hippocrat, 1998. 156 p. [In Russian].

46. Noronha I.L., Niemir Z., Stein H., Waldherr R. Cytokines and growth factors in renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995;10(6):775–786.

47. Baggiolini M., Devald B., Moser B. Interleukin-8 and related chemotactic cytocines: CXC and CC chemokines. *Adv. Immunol.*1994;55:97–179.

48. Foster S., Aked D., Schreder J. Acute inflammatory effects of a monocyte-derived neutrophil-activated peptide in rabbit skin. *Immunology*.1989;67(2):181–183.

49. Симбирцев А.С. Интерлейкин-8 и другие хемокины. *Иммунология*. 1999;(4):9–14.

Simbirtsev A.S. Interleukin-8 and other chemokines. *Immunologiya = Immunology.* 1999;(4):9–14. [In Russian].

50. Glynn P., Coakley R., Kilgallen I., Murphy N., O'Neill S. Circulating interleukin-6 and interleukin-10 in community acquired pneumonia. *Thorax*. 1999;54(1):51–55.

51. Bauer T.T., Monton C., Torres A., Cabello H., Fillela X., Maldonado A., Nicolás J.M., Zavala E. Comparison of systemic cytokine levels in patients with acute respiratore distress syndrome, severe pneumonia, and controls. *Thorax*. 2000;55(1):46–52. doi: 10.1136/thorax.55.1.46

52. Cheung C.Y., Poon L.L., Lau A.S., Luk W., Lau Y.L., Shortridge K.F., Gordon S., Guan Y., Peiris J.S. Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? *Lancet*. 2002;360(9348):1831–1837. doi: 10.1016/s0140-6736(02)11772-7

53. Taga K., Mostouwski H., Tosato G. IL-10 can directly inhibit T-cell growth. *Blood.* 1993;81(11):2964–2971.

54. Miller E.J., Cohen A.B., Nagao S., Griffith D., Maunder R.J., Martin T.R., Weiner-Kronish J.P., Sticherling M., Christophers E., Matthay M.A. Elevated levels of NAP-1 interleukin-8 are present in the airspaces of patients with the adult respiratory distress syndrome and are associated with increased mortality. *Am. Rev. Respir. Dis.*1992;146(2):427–432. doi: 10.1164/ajrccm/146.2.427

55. Maus U., Rosseau S., Knies U., Seeger W., Lohmeyer J. Expression of pro-inflammatory cytokines by flow-sorted macrophages in severe pneumonia. *Eur. Respir. J.* 1998;11(3):534–541.

56. Кушнарева М.В., Виноградова Т.В., Кешишян Е.С., Парфенов В.В., Кольцов В.Д., Брагина Г.С., Паршина О.В., Гусева Т.С. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* 2016;(3):12–21.

Kushnareva M.V., Vinogradova T.V., Keshishyan E.S., Parfenov V.V., Koltsov V.D., Bragina G.S., Parshina O.V., Guseva T.S. Specific features of the immune status and interferon system of infants. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2016;(3):12–21. [In Russian].

57. Ветрова Е.В., Кушнарева М.В., Дементьева Г.М., Житова Е.П. Местный иммунитет дыхательных путей и коррекция его нарушений иммуноглобулинами для внутривенного введения у недоношенных новорожденных детей с ИВЛ-ассоциированной пневмонией. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* 2007;(6):13–20.

Vetrova E.V., Kushnareva M.V., Dementyeva G.M., Zhitova E.P. Local respiratory tract immunity and correction of its disorders with intravenous immunoglobulins in preterm neonatal infants with artificial ventilator-associated pneumonia. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.*2007;(6):13–20.

58. Ahrens P., Zielen S., Kitz R., Hofmann D. Differential cytology of bronchoalveolar lavage fluid in healthy children in comparison with children colonized by lung-specific pathogens. *Pneumologie.* 1997;51(2):99–103. [In German].

59. Godfrey S., Avital A., Maayan C., Rotschild M., Springer C. Yield from flexible bronchoscopy in children. *Pediatr. Pulmonol*. 1997;23(4):261–269. doi: 10.1002/(sici)1099-0496(199704)23:4<261::aid-ppul3>3.0.co;2-p

60. Кушнарева М.В., Зенина О.М., Кешишян Е.С., Карахан Н.М. Состояние местного иммунитета слизистой носа при различных вариантах профилактики респираторной инфекции у детей раннего возраста в закрытом коллективе. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* 2014;59(5):28–29.

Kushnareva M.V., Zenina O.M., Keshishyan E.S., Karakhan N.M. The state of local immunity of the nasal mucosa at various options of prevention of respiratory infection in young children in closed group. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i ipediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.*2014;59(5):28–29. [In Russian].

61. Gill P.J., Ashdown H.F., Wang K., Heneghan C., Roberts N.W., Harnden A., Mallett S. Identification of children at risk of influenza-related complications in primary and ambulatory care: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir. Med*. 2015;3(2):139–149. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70252-8

62. Troshina E.A. The role of cytokines in the processes of adaptive integration of immune and neuroendocrine reactions of the human body. *Probl. Endokrinol. (Mosk)*. 2021;67(2):4–9. doi: 10.14341/probl12744

63. Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., Осидак Л.В., Тимонина В.С., Гончар В.В., Образцова Е.В., Дондурей Е.А., Гончарова Е.С., Симбирцев А.С., Лиознов Д.А. Показатели цитокинового статуса у детей с ОРВИ на фоне терапии интраназальными препаратами интерферона. *Дет. инфекции.* 2021;20(4):6–12. doi: 10.22627/2072-8107-2021-20-4-6-12

Afanasyeva O.I., Golovacheva E.G., Osidak L.V., Timonina V.S., Gonchar V.V., Obraztsova E.V., Dondurey E.A., Goncharova E.S., Simbirtsev A.S., Lioznov D.A. Cytokine status indicators in children with acute respiratory viral infections after treatment with intranasal interferon-based medicine. *Detskie infektsii = Children Infections.* 2021;20(4):6–12. [In Russian]. doi: 10.22627/2072-8107-2021-20-4-6-12

64. Мироманова Н.А., Мироманов А.М. Особенности продукции цитокинов у детей при различных вариантах течения гриппа. *Фундам. исслед.* 2014;10(6):1160–1165.

Miromanova N.A., Miromanov A.M. Features of cytokine production in children with different variants of influenza. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research.* 2014;10(6):1160–1165. [In Russian].

65. Li W., Liu L.F., Xu J.L., Shang S.Q. Epidemiological and immunological features of influenza viruses in hospitalized children with influenza illness in Hangzhou. *Fetal Pediatr. Pathol*. 2019;39(1):21–28. doi: 10.1080/15513815.2019.1636429

66. Sato M., Hosoya M., Wright P.F. Differences in serum cytokine levels between influenza virus A and B infections in children. *Cytokine*. 2009;47(1):65–68. doi: 10.1016/j.cyto.2009.05.003

67. Xiang W.Q., Li L., Wang B.H., Ali A.F., Li W. Profiles and predictive value of cytokines in children with human metapneumovirus pneumonia. *Virol. J.* 2022;19(1):214. doi: 10.1186/s12985-022-01949-1

68. Heltzer M.L., Coffin S.E., Maurer K., Bagashev A., Zhang Z., Orange J.S., Sullivan K.E. Immune dysregulation in severe influenza. *J. Leukoc. Biol.* 2009;85(6):1036–1043. doi: 10.1189/jlb.1108710

69. Bradley-Stewart A., Jolly L., Adamsona W., Gunsona R., Frew-Gillespiea C., Templetonc K., Aitkena C., Carmana W., Camerona S., McSharry C. Cytokine responses in patients with mild or severe influenza A(H1N1)pdm09. *J. Clin. Virol.* 2013;58(1):100–107. doi: 10.1016/j.jcv.2013.05.011

70. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., Corneau A., Boussier J., Smith N., Péré H., Charbit B., Bondet V., Chenevier-Gobeaux C., … Terrier B. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020;369(6504):718–724. doi: 10.1126/science.abc6027

71. Иванов В.В., Шипилов М.В. Провоспалительные цитокины и их значение при гриппе pH1N1. *Мед. вестн. Сев. Кавказа.* 2012;(4):70–72.

Ivanov V.V, Shipilov M.V. Proinflammatory cytokines and their significance in influenza pH1N1. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of the North Caucasus.*2012;(4):70–72. [In Russian].

72. Pociask D.A., Scheller E.V., Mandalapu S., McHugh K.J., Enelow R.I., Fattman C.L., Kolls J.K., Alcorn J.F. IL-22 is essential for lung epithelial repair following influenza infection. *Am. J. Pathol*. 2013;182(4):1286–1296. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.12.007

73. Biron C.A. Role of early cytokines, including alpha and beta interferons IFN- (arb), in innate and adaptive immune responses to viral infections. *Semin. Immunol.* 1998;10(5):383–390.

74. Чаванина С.А., Богомолова И.К., Левченко Н.В. Изменение уровней цитокинов при осложненном течении гриппа A/HI N1/09 у детей. *Педиатрия и инфекция*: сб. тр. XI Конгресса детских инфекционистов. М., 2012. 90–91.

Chavanina S.A., Bogomolova I.K., Levchenko N.V. Changes in cytokine levels during the complicated course of influenza A/H 1 N1/09 in children. *Pediatrician and infections:* proc. XI Congress of Children's Infectious Diseases. Moscow, 2012. P. 90–91.

75. Chiaretti A., Pulitano S., Barone G., Ferrara P., Romano V, Capozzi D., Riccardi R. IL-1 β and IL-6 upregulation in children with H1N1 influenza virus infection. *Mediators. Inflamm.* 2013:2013:495848. doi: 10.1155/2013/495848

76. Wang S.M., Liao Y.T., Hu Y.S., Ho T.S., Shen C.F., Wang J.R., Lin Y.S., Liu C.C. Immunophenotype Expressions and Cytokine Profiles of Influenza A H1N1 Virus Infection in Pediatric Patients in 2009. *Dis. Markers.* 2014:2014:195453. doi: 10.1155/2014/195453

77. Maeda K., Baba Y., Nagai Y., Miyazaki K., Malykhin A., Nakamura K., Kincade P.W., Sakaguchi N., Coggeshall K.M.IL-6 blocks a discrete early step in lymphopoiesis. *Blood*. 2005;106(3):879–885. doi: 10.1182/blood-2005-02-0456

78. Hasegawa S., Wakiguchi H., Okada S., Gui Kang Y., Fujii N., Hasegawa M., Hasegawa H., Ainai A., Atsuta R., Shirabe K., Toda S., Wakabayashi-Takahara M., Morishima T., Ichiyama T. Cytokine profile of bronchoalveolar lavage fluid from a mouse model of bronchial asthma during seasonal H1N1 infection. *Cytokyne*. 2014;69(2):206–210. doi: 10.1016/j.cyto.2014.06.006

79. Ishige T., Igarashi Y., Hatori R., Tatsuki M., Sasahara Y., Takizawa T., Arakawa H. IL-10RA mutation as a risk factor of severe influenza-associated encephalopathy. *Pediatrics.* 2018;141(6):e20173548. doi: 10.1542/peds.2017-3548

80. Fiore-Gartland A., Panoskaltsis-Mortari A., Agan A.A., Mistry A.J., Thomas P.G., Matthay M.A., PALISI PICFlu Investigators, Hertz T., Randolph A.G. Cytokine profiles of severe influenza virus-related complications in children. *Front. Immunol*. 2017;8:1423. doi: 10.3389/fimmu.2017.01423

81. Oshansky C.M., Gartland A.J., Wong S.S., Jeevan T., Wang D., Roddam P.L., Caniza M.A., Hertz T., Devincenzo J.P., Webby R.J., Thomas P.G. Mucosal im-

mune responses predict clinical outcomes during influenza infection independently of age and viral load. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014;189(4):449–462. doi: 10.1164/rccm.201309-1616OC

82. Matsumoto Y., Kawamura Y., Nakai H., Sugata K., Yoshikawa A., Ihira M., Ohashi M., Kato T., Yoshikawa T. Cytokine and chemokine responses in pediatric patients with severe pneumonia associated with pandemic A/H1N1/2009 influenza virus. *Microbiol. Immunol.* 2012;56(9):651–655. doi: 10.1111/j.1348-0421.2012.00489.x

83. Hall M.W., Geyer S.M., Guo C.Y., Panoskaltsis-Mortari A., Jouvet P., Ferdinands J., Randolph A.G., Shay D.K., Nateri J., Greathouse K., Sullivan R., … Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators. Innate immune function and mortality in critically ill children with influenza. *Crit. Care Med.* 2013;41(1):224–236. doi: 10.1097/ccm.0b013e318267633c

84. Terai M., Honda T., Yamamoto S., Yoshida M., Tsuchiya N., Moriyama Y., Matsui T., Tokutake S., Suzuki E., Shirato Y., Muto A., Hayashi K., Hamada H. Early induction of interleukin-5 and peripheral eosinophilia in acute pneumonia in Japanese children infected by pandemic 2009 influenza A in the Tokyo area. *Microbiol. Immunol.* 2011;55(5):341–346. doi: 10.1111/j.1348-0421.2011.00320.x

85. Gorski S.A., Hahn Y.S., Braciale T.J. Group 2 innate lymphoid cell production of IL-5 is regulated by NKT cells during influenza virus infection. *PLoS Pathog.* 2013;9(9):e1003615. doi: 10.1371/journal.ppat.1003615

86. Fukumoto Y., Okumura A., Hayakawa F., Suzuki M., Kato T., Watanabe K., Morishima T. Serum levels of cytokines and EEG findings in children with influenza associated with mild neurological complications. *Brain Dev.* 2007;29(7):425–430. doi: 10.1016/j.braindev.2006.12.005

87. Chiaretti A., Pulitano S., Conti G., Barone G., Buonsenso D., Manni L., Capozzi D., Ria F., Riccardi R. Interleukin and neurotrophin up-regulation correlates with severity of H1N1 infection in children: a case-control study. *Int. J. Infect. Dis.* 2013;17(12):1186–1193. doi: 10.1016/j.ijid.2013.07.006

88. Robinson K.M., Lee B., Scheller E.V., Mandalapu S., Enelow R.I., Kolls J.K., Alcorn J.F. The role of IL-27 in susceptibility to post-influenza Staphylococcus aureus pneumonia. *Respir. Res.* 2015;16(1):10. doi: 10.1186/s12931-015-0168-8

89. Arias-Bravo G., Valderrama G., Inostroza J., Tapia C., Toro-Ascuy D., Ramilo O., Orellana P., Cifuentes-Muñoz N., Zorondo-Rodríguez F., Mejias A., Fuenzalida L.F. Overnutrition, nasopharyngeal pathogenic bacteria and proinflammatory cytokines in infants with viral lower respiratory tract infections. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022;19(14):8781. doi: 10.3390/ijerph19148781

90. Лузина Е.В., Ларева Н.В. Тяжелые респираторные осложнения как причина неблагоприятного исхода при гриппе А (H1N1sw2009) у больных с ожирением. *Пульмонология.* 2011;(3):96–100. doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-3-96-100

Luzina E.V., Lareva N.V. Severe respiratory complications as a cause of poor outcome of influenza A (H1N1sw2009) in obese patients. *Pulmonologiya = Pulmonology.* 2011;(3):96–100. [In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-3-96-100

91. Gu Y., Zuo X., Zhang S., Ouyang Z., Jiang S., Wang F., Wang G. The mechanism behind influenza virus cytokine storm. *Viruses.* 2021;13(7):1362. doi: 10.3390/v13071362

92. Oh J.W., Lee H.B., Park I.K., Kang J.O. Interleukin-6, interleukin-8, interleukin-11, and interferon-gamma levels in nasopharyngeal aspirates from wheezing children with respiratory syncytial virus or influenza A virus infection. *Pediatr. Allergy. Immunol.* 2002;13(5):350–356. doi: 10.1034/j.1399-3038.2002.02018.x

93. Царев С.В. Инфекция и аллергия: взаимосвязь и взаимовлияние. *РМЖ.* 2016;(12):800–803.

Tsarev S.V. Infection and allergy: interrelation and mutual influence. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal.* 2016;(12):800–803. [In Russian].

94. Mudd P.A., Crawford J.C., Turner J.S., Souquette A., Reynolds D., Bender D., Bosanquet J.P., Anand N.J., Striker D.A., Martin R.S., … Ellebedy A.H. Distinct inflammatory profiles distinguish COVID-19 from influenza with limited contributions from cytokine storm. *Sci. Adv.* 2020;6(50):3024. doi: 10.1126/sciadv.abe3024

95. Эрман Е.С. Оценка клинико-эпидемиологической эффективности новых средств для профилактики гриппа и ОРИ другой этиологии у часто болеющий детей: автореф. дис. … канд. мед. наук. СПб., 2009.

Erman E.S. Evaluation of the clinical and epidemiological effectiveness of new drugs for the prevention of influenza and acute respiratory infections of other etiologies in frequently ill children: abstract of thesis … cand. med. sci. Saint Petersburg, 2009. [In Russian].

96. Чеботарева Т.А., Каряева С.К., Малиновская В.В., Мазанкова Л.Н., Паршина О.В., Гусева Т.С., Лазарева В.В., Хохоева А.Г. Особенности иммунитета часто болеющих детей: иммунодефицит или транзиторные нарушения? *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* 2010;(4):70–74.

Chebotareva T.A., Karyaeva S.K., Malinovskaya V.V., Mazankova L.N., Parshina O.V., Guseva T.S., Lazareva V.V., Khokhoeva A.G. Features of immunity off requently ill children: immunodeficiencyortransi ent disorders? *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2010;(4):70–74. [In Russian].

97. L'Huillier A.G., Ferreira V.H., Hirzel C., Cordero E., Limaye A.P., Reid G., Englund J., Blumberg E., Kumar D., Humar A. Cytokine profiles and severity of influenza infection in transplant recipients. *J. Infect. Dis.* 2019;219(4):535–539. doi: 10.1093/infdis/jiy535

98. Потапнев М.П. Цитокиновый шторм: причины и последствия. *Иммунология.* 2021;42(2):175–188. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-2-175-188

Potapnev M.P. Cytokine storm: causes and consequences. *Immunologiya = Immunology.* 2021;42(2):175–188. [In Russian]. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-2-175-188

99. Ferrara J.L. Cytokine dysregulation as a mechanism of graft versus host disease. *Curr. Opin. Immunol.* 1993;5(5):794–799. doi: 10.1016/0952-7915(93)90139-j

100. Teijaro J.R., Walsh K.B., Cahalan S., Fremgen D.M., Roberts E., Scott F., Martinborough E., Peach R., Oldstone M.B.A., Rosen H. Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection. *Cell.* 2011;146(6):980–991. doi: 10.1016/j.cell.2011.08.015

101. Bermejo-Martin J.F., de Lejarazu R.O., Pumarola T., Rello J., Almansa R., Ramírez P., Martin-Loeches I., Varillas D., Gallegos M.C., Serón C., … Kelvin D.J. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit. Care Medicine*. 2009;13(6):201. doi: 10.1186/cc8208

102. Cheng X.W., Lu J., Wu C.L., Yi L.N., Xie X., Shi X.D., Fang S.S., Zan H., Kung H.F., He M.L. Three fatal cases of pandemic 2009 influenza A virus infection in Shenzhen are associated with cytokine storm. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2011;175(1):185–187. doi: 10.1016/j.resp.2010.11.004

103. de Jong M.D., Simmons C.P., Thanh T.T., Hien V.M., Smith G.J., Chau T.N., Hoang D.M., Chau N.V., Khanh T.H., Dong V.C., … Farrar J. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat. Med.* 2006;12:1203–1207. doi: 10.1038/nm1477

104. Шипилов М.В., Тутельян А.В. Метаанализ исследования интерлейкина-6 в периферической крови больных гриппом A(N1N1)pdm09. *Инфекц. и иммунитет.* 2017;7(1):61–68.

Shipilov M.V., Tutelyan A.V. Meta-analysis of a study of interleukin-6 in the peripheral blood of patients with influenza A(N1N1)pdm09. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity.* 2017;7(1): 61–68.

105. Шипилов М.В. Молекулярные механизмы «цитокиного шторма» при инфекционных заболеваниях. *Лечеб. дело.* 2013;(1):81–85.

Shipilov M.V. Molecular mechanisms of the “cytokine storm” in infectious diseases. *Lechebnoye delo = Medical Care.* 2013;(1):81–85. [In Russian].

106. Steinberg B.E., Goldenberg N.M., Lee W.L. Do viral infections mimic bacterial sepsis? The role of microvascular permeability: a review of mechanisms and methods. *Antiviral. Res*. 2012;93(1):2–15. doi: 10.1016/j.antiviral.2011.10.019

107. Takano T., Tajiri H., Kashiwagi Y., Kimura S., Kawashima H. Cytokine and chemokine response in children with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2011;30(1):117–120. doi: 10.1007/s10096-010-1041-9

108. Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., Калинина Н.М., Образцова Е.В., Осидак Л.В. Способ прогнозирования течения заболевания у детей при острых респираторных вирусных инфекциях. Пат. 2424768 РФ; Опубл. 19.06.2009.

Afanasyeva O.I., Golovacheva E.G., Kalinina N.M., Obraztsova E.V., Osidak L.V. A method for predicting the course of the disease in children with acute respiratory viral infections. Patent 2424768 RF; Published 06.19.2009. [In Russian].

109. Шипилов М.В. «Цитокиновый шторм» при гриппе: перспективы диагностики. *Урал. мед. ж.* 2011;(7):67–71.

Shipilov M.V. «Cytokine storm» in influenza: diagnostic perspectives. *Ural’skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal.* 2011;7:67–71. [In Russian].

110. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Основные итоги изучения системы интерферона к 2011 году. *В кн.: Интерферон*. М., 2012. С. 14–34.

Ershov F.I., Narovlyansky A.N. The main results of the study of the interferon system by 2011. *In: Interferon*. Moscow, 2012. P. 14–34. [In Russian].

Сведения об авторах:

Казанцева Екатерина Дмитриевна, ORCID: 0000-0003-0692-2295, e-mail: kat.smile7@yandex.ru
Петрова Алла Германовна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7965-8061, e-mail: rudial75@gmail.com
Рычкова Любовь Владимировна, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-0117-2563, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru
Даренская Марина Александровна, д.б.н., проф. РАН, ORCID: 0000-0003-3255-2013, e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Information about the authors:

Ekaterina D. Kazantseva, ORCID: 0000-0003-0692-2295, e-mail: kat.smile7@yandex.ru
Alla G. Petrova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7965-8061, e-mail: rudial75@gmail.com
Lyubov V. Rychkova, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the RAS, ORCID: 0000-0002-0117-2563, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru
Marina A. Darenskaya, doctor of biological sciences, professor of the RAS, ORCID: 0000-0003-3255-2013, e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Поступила в редакцию 03.07.2023
После доработки 30.10.2023
После повторной доработки 29.12.2023
Принята к публикации 29.12.2023

Received 03.07.2023
Revision received 30.10.2023
Second revision received 29.12.2023
Accepted 29.12.2023

УДК 618.319:618.31-007.251 DOI: 10.18699/SSMJ20240114
Обзор литературы / Review article

Беременность в рудиментарном роге матки (обзор литературы)

А.Н. Сулима, З.С. Румянцева, Ю.А. Кучеренко, М.А. Дижа, Е.И. Николаева

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского
295051, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7

Резюме

Беременность в рудиментарном роге матки (БРРМ) – редкая форма внематочной беременности, развивающаяся у женщин, страдающих аномалиями развития роста и сращения мюллеровых парамезонефральных протоков. Поиск литературы проводили в базах данных Web of Science, eLIBRARY.ru, Scopus, PubMed/MEDLINE по ключевым словам «внематочная беременность», «аномалия», «осложнение», «рудиментарный рог матки», «диагностика», «тактика». Отбирали статьи, опубликованные с 2014 по 2022 г. Для исключения пропуска подходящих статей методологический фильтр не применялся. В исследование были включены полнотекстовые статьи и литературные обзоры по изучаемой тематике, исключены работы, не имеющие прямого отношения к тематике БРРМ. Чтобы избежать включения в литературный обзор дублирующихся публикаций, в случае обнаружения двух статей одних и тех же авторов был изучен период исследования каждого автора, и если даты совпадали, выбирали самую последнюю по дате публикацию. Обычно БРРМ упускается из виду и может привести к такому грозному осложнению, как гемоперитонеум. Диагностика и лечение БРРМ остаются сложной задачей. У многих женщин с рудиментарным рогом матки во время беременности возникает острый разрыв матки. Ранняя диагностика – залог успешного лечения. Клиницисты различных специальностей должны поддерживать высокую степень бдительности, чтобы предотвратить заболеваемость, связанную с этим жизнеугрожающим состоянием.

Ключевые слова: внематочная беременность, аномалия, осложнение, рудиментарный рог матки, диагностика, тактика.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Сулима А.Н., e-mail: gsulima@yandex.ru
Для цитирования: Сулима А.Н., Румянцева З.С., Кучеренко Ю.А., Дижа М.А., Николаева Е.И. Беременность в рудиментарном роге матки (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):139–146. doi: 10.18699/SSMJ20240114

Pregnancy in the uterus rudimentary horn (literature review)

A.N. Sulima, Z.S. Rumyantseva, Yu.A. Kucherenko, M.A. Dizha, E.I. Nikolaeva

Georgievsky Medical Academy of Vernadsky Crimean Federal University
295051, Simferopol, Lenina blvd., 5/7

Abstract

Pregnancy in the uterus rudimentary horn (PURH) is a rare form of ectopic pregnancy that develops in women suffering from abnormalities in the development of growth and fusion of the Mullerian paramesonephral ducts. A literature search was conducted in the Web of Science, eLIBRARY.ru, Scopus, PubMed/MEDLINE databases using key words “ectopic pregnancy”, “anomaly”, “complication”, “rudimentary uterine horn”, “diagnosis”, “management”. We selected articles published from 2014 to 2022. A methodological filter was not used to exclude the omission of suitable articles. The study included full-text papers and literary reviews on the subject under study, articles that are not directly related to the topic of PURH were excluded. In order to avoid the inclusion of duplicate publications in the literature review, if two papers by the same authors were found, the study period of each author was studied, and if the dates coincided, the most recent publication was selected. Usually, the PURH is overlooked and can lead to such a formidable complication as hemoperitoneum. Diagnosis and treatment of PURH remains a difficult task. Many women with rudimentary uterine horn have an acute rupture of the uterus during pregnancy. Early diagnosis is the key to successful treatment. Clinicians of various specialties should maintain a high degree of vigilance to prevent morbidity associated with this life-threatening condition.

Key words: ectopic pregnancy, anomaly, complication, rudimentary uterine horn, diagnosis, management.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Sulima A.N., e-mail: gsulima@yandex.ru
Citation: Sulima A.N., Rumyantseva Z.S., Kucherenko Yu.A., Dizha M.A., Nikolaeva E.I. Pregnancy in the uterus rudimentary horn (literature review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(1):139–146. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240114

Беременность в рудиментарном роге матки (БРРМ) – редкая форма внематочной беременности, которая развивается у женщин, страдающих аномалиями развития роста и сращения мюллеровых парамезонефральных протоков (0,17 % фертильных, 3,5 % бесплодных женщин) [1]. Обычно данный диагноз упускается из виду и может привести к такому грозному осложнению, как гемоперитонеум [2]. БРРМ является редким клиническим состоянием с зарегистрированной частотой от 1 на 100 000–140 000 беременностей [3]. Частота наступления беременности при несообщающемся рудиментарном роге составляет приблизительно 1 случай на 76 000–150 000 беременностей, и только 14 % случаев правильно диагностируются до того, как клинические проявления станут очевидными. Большинство беременностей (80–90 %) происходит в несообщающихся рудиментарных рогах, хотя бывают исключительные случаи многоплодной беременности с одним близнецом в каждом роге [3]. БРРМ в 80–90 % всех случаев приводит к разрыву рога в начале и середине второго триместра беременности. Поскольку мускулатура рудиментарного рога матки мощнее, чем мускулатура маточных труб, БРРМ прерывается в более поздние сроки, чем трубная [4]. В соответствии с критериями Американского общества фертильности рудиментарный рог матки бывает бесполостным в 33 % случаев; полостным, но несообщающимся – в 22 % случаев; полостным и сообщающимся – в 10 % случаев [2].

Крайне редко БРРМ заканчивается рождением жизнеспособного ребенка; она может привести к катастрофическому исходу при разрыве рога. Большинство случаев диагностируется поздно, после разрыва, который происходит во втором или третьем триместре, обычно между 10 и 20 неделями беременности, хотя сообщалось о разрыве на 34-й неделе. Только в 10 % БРРМ достигает срока, а коэффициент спасения плода составляет всего 2 % [5].

Целью данной работы является изучение характерных клинических и диагностических признаков, позволяющих осуществлять своевременность диагностики БРРМ для оказания необходимого объема медицинской помощи и улучшения прогноза у пациенток с данной патологией. Выполнен поиск литературы в базах данных Web of Science, eLIBRARY.ru, Scopus, PubMed/MEDLINE по ключевым словам «внематочная беременность», «аномалия», «осложнение», «рудиментарный рог матки», «диагностика», «тактика». Отобраны статьи, опубликованные с 2014 по 2022 г. Для исключения пропуска подходящих статей методологический фильтр не применялся. В исследование были включены полнотекстовые статьи и литературные обзоры по изучаемой тематике, исключены работы, не имеющие прямого отношения к тематике БРРМ. Чтобы избежать включения в литературный обзор дублирующихся публикаций, в случае обнаружения двух статей одних и тех же авторов был изучен период исследования каждого автора, и, если даты совпадали, выбирали самую последнюю по дате публикацию.

Эмбрион может имплантироваться в матку с рудиментарным рогом или в однорогую матку. На первый взгляд может показаться, что беременность при данных условиях будет развиваться одинаково, однако надо четко понимать, что исходы существенно различаются. Преимущественное большинство БРРМ представляет собой существенную диагностическую проблему, поскольку разрыв рудиментарного рога матки, как известно, приводит к возникновению неотложных состояний и увеличивает не только заболеваемость таких пациенток, но и их смертность. Ввиду этого ранняя диагностика БРРМ, до разрыва, имеет колоссальное значение как для успешного лечения данного состояния, так и для предотвращения материнской заболеваемости и смертности. Частота самопроизвольных абортов у женщин с данной аномалией составляет 24,3 % в первом триместре и 9,7 % – во втором [2, 6].

Клиническая картина БРРМ не только не отличается разнообразием симптомов, но и не предполагает наличие патогномоничных симптомов, что в значительной степени затрудняет ее раннюю диагностику. Приблизительно у 40 % женщин симптомы отсутствуют, а боль в животе не является специфическим признаком БРРМ [7]. К факторам, затрудняющим диагностику подобной беременности, относятся также низкая распространенность, недостаточная осведомленность и отсутствие настороженности среди акушеров-гинекологов. Одним из проявлений БРРМ может

служить возникновение болей, которые связаны с наличием обструктивной аномалии и возникают вследствие развития гематометры, гематосальпинкса.

Нередко наличие рудиментарного рога матки сочетается с бесплодием, аномалиями развития мочевыводящих путей, привычным невынашиванием, аденомиозом. Рудиментарный рог матки можно и нужно выявлять еще до наступления беременности при рутинном УЗИ на осмотрах у акушера-гинеколога [8]. Одной из причин его разрыва считаются недоразвитие миометрия и дисфункция эндометрия. Осложнением беременности с рудиментарным рогом является placenta percreta ввиду слаборазвитой мускулатуры, а также незначительного размера рога. Частота встречаемости данного осложнения составляет 11,9 % и может быть подтверждена путем патолого-гистологического исследования, начиная с 7-й недели беременности [5, 6].

Если диагностирован несообщающийся функционирующий рудиментарный рог матки, потребуется операция по его удалению специально для предотвращения беременности в этом рудиментарном роге [3]. Диагноз рудиментарного рога матки до развития беременности затруднителен и чаще всего выставляется при развитии аномальной беременности, а до появления каких-либо симптомов – только в 14 % случаев. Идеальным считается вариант обнаружения рудиментарного рога матки еще до зачатия, во время прегравидарной подготовки, в таких случаях рекомендована резекция, преимущественно лапароскопическая.

Во время беременности искаженная анатомия матки еще больше усложняет рентгенологическую оценку мюллеровых аномалий. Контур дна матки, жизненно важный для дифференциации двурогой матки от маточной дидельфии или однорогой матки с рудиментарным рогом, затемняется, когда полости расширяются при беременности. Сосудистые ножки между рогами и асимметричные размеры и/или толщина миометрия рогов матки являются ключом к диагностике рудиментарного рога во время беременности с помощью МРТ или УЗИ [8, 9]. Для точной диагностики рудиментарного рога матки до беременности может также потребоваться гистеросальпингография или гистероскопия (невозможна при беременности) и/или лапароскопия [9].

Ключом к диагностике рудиментарного рога до его разрыва является высокий индекс клинического подозрения – в частности, наличие тяжелой дисменореи в анамнезе. Однако рудиментарный рог может быть недоразвит, а его эндометрий нефункционален, поэтому дисменорея может отсутствовать. Тщательный гинекологический осмотр в первом триместре, выявляющий отклонение матки с пальпируемым образованием в придатках, должен вызвать подозрение на мюллерову аномалию. Это можно подтвердить с помощью УЗИ или МРТ. Описано три критерия ультразвуковой диагностики беременности при рудиментарном роге матки: псевдопаттерн асимметричной двурогой матки, отсутствие визуальной непрерывности между каналом шейки матки и просветом рога беременной и наличие ткани миометрия, окружающей плодное яйцо. Однако сообщается, что чувствительность ультразвука для обнаружения рудиментарного рога составляет всего 26 %. Увеличивающийся рог с истонченным миометрием может скрывать соседние анатомические структуры, а чувствительность УЗИ еще больше снижается по мере развития беременности. Для повышения точности диагностики рекомендовано применять МРТ. Приблизительно у 38 % пациенток имеются сопутствующие почечные аномалии. Наиболее часто встречается односторонняя агенезия почек, всегда ипсилатерально с рудиментарным рогом [10].

Ультразвуковой особенностью добавочного функционирующего рога матки является анэхогенное образование, по структуре похожее на матку, интимно с ней связанное, но расположенное асимметрично. При скоплении крови в полости замкнутого рога он увеличивается в объеме, приобретая шаровидную форму. На стороне замкнутого рога возможна визуализация гематосальпинкса. В отличие от замкнутого добавочного рога, интерстициальная добавочная полость матки определяется как инкапсулированное одностороннее образование овальной или шаровидной формы в толще стенки матки, ближе к круглой связке, со срединной структурой, соответствующей эндометрию, с равномерной переходной зоной, окруженной собственным миометрием и заполненной геморрагическим содержимым расширенной полостью. Высокоспецифичным УЗИ-критерием интерстициальной беременности является наличие «интерстициальной линии» – гиперэхогенной линии на протяжении между эндометрием и эктопическим плодным яйцом [11].

Естественным течением БРРМ является разрыв, когда плод «перерастает» рудиментарный рог. До сих пор существуют загадки в ее диагностике, потому что, как сказано выше, более 45 % пациенток не имеют клинических симптомов, таким образом, только около 8 % из них могут быть распознаны. Наиболее частым симптомом является боль в животе, которая может возникнуть в любое время во время беременности, в зависимости от срока, из-за структурных дефектов самой рогатой матки, в момент, когда она больше

не может соответствовать росту эмбриона. Отек и растяжение полости вначале вызывают усиление периодических болей или напряжения внизу живота; когда это прогрессирует до сильной, постоянной боли с напряжением живота, разрыв матки следует немедленно рассматривать среди дифференциальных диагнозов при клиническом обследовании. Вагинальное кровотечение во время беременности может быть признаком угрозы ее прерывания, но этот симптом не характерен для БРРМ.

С быстрым внедрением объемного УЗИ оно было принято в качестве дополнительного золотого стандарта для диагностики мюллеровых аномалий, тем не менее ультразвуковой диагноз можно легко пропустить и как дополнение следует рассматривать МРТ. УЗИ широко используется и играет важную роль в акушерстве, но его диагностическая чувствительность при БРРМ снижается в процессе гестации; при бессимптомном течении БРРМ только в 8 % случаев ее можно диагностировать с помощью УЗИ. Таким образом, при дифференциальной диагностике всегда следует учитывать БРРМ, а также трубную и внутриматочную беременность при двурогой матке. МРТ может быть использована для успешной диагностики БРРМ, что позволит своевременно провести хирургическое вмешательство и избежать его катастрофического разрыва. Однако использование МРТ в качестве рутинного пренатального обследования женщин с нормально протекающей беременностью нецелесообразно [12].

Для точной постановки диагноза необходимо проводить дифференциальную диагностику с трубной или внутриматочной беременностью при двурогой матке. Ведущими критериями для диагностики принято считать ультрасонографические. При трубной беременности кольцо миометрия, окружающее гестационный мешок, не определяется. Различия в толщине миометрия в двух рогах и заметное расстояние между ними свидетельствуют в пользу диагноза беременности в рудиментарном роге. Непрерывность между эндометрием, выстилающим плодный мешок, и другим рогом матки типична для беременности при двурогой матке [13].

БРРМ часто диагностируют во время лапаротомии, когда гестационный рог разрывается в первом или втором триместре беременности [13–15]. Ранняя диагностика может помочь в проведении лапароскопического хирургического лечения до его разрыва [16, 17]. Исходы беременности зависят от типа мюллеровой аномалии; имплантация эмбриона в рудиментарный рог матки (1 случай на 100 000–140 000) связана с особенно высоким риском заболеваемости, не менее 80 % беременных рудиментарных рогов матки разорвутся (обычно до 24 недель беременности), что приведет к кровотечению и потребует неотложного хирургического вмешательства с уровнем материнской смертности 0,5 %.

Гетеротопические беременности с участием двух полостей матки (один плод в рудиментарном роге и один – в сопутствующей однорогой матке) составляют всего 5 % беременностей с имплантацией в рудиментарные рога матки [9]. При наличии БРРМ показано удаление рудиментарного рога лапароскопическим доступом с использованием современных технологий кровосбережения. На ранних сроках беременности возможно использование предоперационной химиотерапии под контролем уровня β-хорионического гонадотропина, показателей крови и состояния хориона и эмбриона в сочетании с применением малоинвазивных хирургических методик при удалении рудиментарного рога [19, 20].

Немедленная операция рекомендуется во всех случаях БРРМ. Традиционным лечением является лапаротомия и хирургическое удаление беременного рога для предотвращения его разрыва и повторной беременности. В последние годы несколько случаев были успешно вылечены с помощью лапароскопии с использованием различных методов. Консервативное лечение до установления жизнеспособности рекомендуется в отдельных случаях с большой массой миометрия. Экстренная операция может быть выполнена в любое время. Во всех таких случаях пациент должен быть проинформирован о рисках состояния, а также о вариантах их лечения [4].

При подозрении на разрыв рудиментарного рога клиницист должен отслеживать у пациентки наличие признаков гиповолемического шока, таких как гипотензия, поскольку существует вероятность разрыва рудиментарного рога из-за плохо развитой мускулатуры. Раннее хирургическое вмешательство с его удалением вместе с ипсилатеральной фаллопиевой трубой обычно предлагается для предотвращения будущей внематочной беременности [7]. Безусловно, при ранней диагностике стандартом лечения является прерывание беременности. В большинстве случаев лапароскопия с неповрежденной хирургической резекцией рога матки является методом выбора, однако не исключена вероятность медикаментозного аборта с применением мифепристона и мизопростола с последующим отсроченным хирургическим удалением рога.

В литературе описаны различные модификации хирургического удаления рудиментарного рога, при применении которых снижается травматичность операции для основного рога, что

способствует как профилактике несостоятельности рубца на матке, так и возможному развитию эктопической беременности. Однако при хирургическом удалении рудиментарного рога возникает опасность кровотечения из-за увеличения притока крови к матке из-за беременности. Как один из вариантов рассматривается лечение с использованием системного или местного метотрексата для уменьшения маточного кровотока из-за беременности с последующей хирургической резекцией рудиментарного рога [19, 20].

При диагностировании БРРМ рекомендуется немедленное хирургическое лечение, хотя сообщалось о редких поздних диагнозах и живорождениях (обычно недоношенных). Хирурги могут использовать результаты визуализации, включая размер рога матки, признаки разрыва матки и/или инвазии плаценты, для планирования хирургического доступа (лапароскопия или лапаротомия) и подготовки к кровотечению [9].

Традиционно предпочтительными хирургическими методами лечения были резекция рудиментарного рога и гистерэктомия, однако это влияет на будущую фертильность [21, 22]. Успешное лечение включает раннюю ультразвуковую диагностику, лапароскопическую резекцию и ушивание рога матки [23, 24]. Цели консервативной терапии внематочной беременности включают остановку развития и роста эмбриона, обеспечение резорбции плодного яйца и поддержание будущей фертильности пациентки [24, 25]; чаще всего для этих целей используют метотрексат (химиотерапевтическое средство, которое останавливает рост трофобласта путем ингибирования синтеза ДНК), на ранних сроках и при эктопической роговой беременности показатель успеха составляет 91 и до 66,7 % соответственно [26, 27]. Женщины, желающие сохранить свою фертильность, могут рассмотреть возможность системного, внутриочагового и/или местного введения метотрексата [29]. В случае системного применения метотрексата существует больший риск для матери, включая более высокую заболеваемость и смертность, а также системные побочные эффекты (например, гематологические или печеночные), по сравнению с местной терапией.

Выбор лечения во многом зависит от клинической ситуации, стабильности состояния пациентки и квалификации врача [29, 30]. В случае отсутствия эффекта от назначения метотрексата при стабильном состоянии пациентки следует выполнять клиновидную резекцию внематочной беременности и роговой области матки с целью сохранения ее целостности. У пациенток с разрывом матки или с гиповолемическим шоком применяют лапаростомию, резекцию рудиментарного рога и гистерэктомию [30, 31].

Несмотря на большой прогресс в области диагностики и лечения, на сегодняшний день БРРМ все еще остается трудной для диагностики и лечения проблемой. «Классическая триада» симптомов и признаков внематочной беременности (аменорея, боль в животе и вагинальное кровотечение) встречается менее чем у 40 % пациенток. Кроме того, место имплантации, в частности, затрудняет дифференцирование этой клинической формы от внутриматочной беременности на УЗИ и иногда требует консультации специалиста и использования трехмерного ультразвукового сканирования и даже МРТ для точной ранней диагностики [29–31].

В проспективном обсервационном исследовании, проведенном в Медицинской школе госпиталя Святого Георгия в Лондоне, 17 из 20 женщин с БРРМ получали однократную внутримышечную дозу метотрексата в 0-й день. Вторую дозу метотрексата вводили, если уровень хорионического гонадотропина человека не снизился на 15 % между 4 и 7 днями. Успешно пролечены 16 (94 %) пациенток. Шесть женщин получили вторую дозу метотрексата. Там, где хирургического вмешательства можно избежать, системное медикаментозное лечение является безопасным и считается эффективным. К сожалению, при терапии метотрексатом частота неудач составляет 9–65 %. Системное введение метотрексата широко используется практически при всех формах внематочной беременности у пациенток со стабильными показателями жизнедеятельности. Инъекция цитостатика является безопасной и эффективной альтернативой хирургическому лечению и системной терапии метотрексатом [29, 33]. При живых внематочных беременностях системное назначение метотрексата не должно быть терапией первой линии из-за высокой частоты неудач, и следует рассмотреть возможность хирургического вмешательства или местного введения препарата в маточный мешок.

Целостность миометрия после консервативного лечения неясна, пациентки должны быть подробно проинформированы о риске разрыва матки при последующей беременности. Чтобы свести к минимуму кровопотерю, можно использовать различные методы, такие как утеротоническое вагинальное введение мизопростола и лапароскопическое назначение сосудосуживающих средств перед операцией. Внутримиометрическая инъекция вазопрессина является наиболее известной и предпочтительной процедурой, обеспечивающей быстрое отбеливание ткани и позволяющей эффективно проводить бескровную

операцию [34]. Другие методы, используемые лапароскопистами и требующие высокого уровня навыков, включают перевязку восходящих ветвей маточных сосудов, деваскуляризацию матки, наложение фибринового клея или жгутов вокруг образования роговицы или через бессосудистую область широкой связки для минимизации кровотечения.

За пациенткой с БРРМ в анамнезе требуется тщательное антенатальное наблюдение. Частота рецидивов неизвестна. Трансвагинальное УЗИ следует проводить через 5–6 недель после последней менструации, чтобы удостоверится в правильной имплантации плодного яйца при последующей беременности. Как правило, доношенная беременность у пациентки с БРРМ в анамнезе завершается плановой операцией кесарева сечения с целью снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [35].

Заключение

Анализируя литературные источники, можно сделать следующие выводы. БРРМ протекает без выраженных специфических клинических проявлений, что значительно затрудняет ее диагностику на ранних сроках. Рутинное УЗИ позволяет не только своевременно диагностировать БРРМ, но и определить наличие аномалии развития мюллеровых протоков еще до наступления беременности. Диагностика и лечение рудиментарного рога матки остаются сложной задачей. У многих женщин с ее наличием во время беременности возникает острый разрыв матки. Ранняя диагностика – залог успешного лечения. Клиницисты и диагносты должны поддерживать высокую степень настороженности и осведомленности, чтобы предотвратить тяжелые, а порой жизнеугрожающие осложнения, связанные с этим патологическим состоянием.

Список литературы / References

1. Sawada M., Kakigano A., Matsuzaki S., Takiuchi T., Mimura K., Kumasawa K., Endo M., Ueda Y., Yoshino K., Kimura T. Obstetric outcome in patients with a unicornuate uterus after laparoscopic resection of a rudimentary horn. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2018;44(6):1080–1086. doi: 10.1111/jog.13622

2. Li X., Peng P., Liu X., Chen W., Liu J., Yang J., Bian X. The pregnancy outcomes of patients with rudimentary uterine horn: A 30-year experience. *PLoS One.* 2019;25;14(1):e0210788. doi: 10.1371/journal.pone.0210788

3. Sanchez-Ferrer M.L., Prieto-Sanchez M.T., Sanchez Del Campo F. Variations in clinical presentation of unicornuate uterus with non-communicating rudimentary horn (class IIB of the American Fertility Society classification). *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2018;57(1):110–114. doi: 10.1016/j.tjog.2017.12.018

4. Касымова З.Н., Рахимбоева Н.У., Газибекова Е.М., Якубова Н.О. Беременность в рудиментарном роге матки. *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2020;(2):79–81.

Kasymova Z.N., Rakhimboeva N.U., Gazibekova J.M., Yakubova N.O. Pregnancyin the rudimentary uterine horn. *Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdravookhraneniya = Bulletin of Postgraduate Education in Healthcare.* 2020;(2):79–81. [In Russian].

5. Ambusaidi Q., Jha C. Pregnancy in the rudimentary uterine horn: Case report of an unusual presentation. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 2014;14(1):e134–e138. doi: 10.12816/0003349

6. Стрижаков А.Н., Оленев А.С., Латышкевич О.А., Богомазова И.М., Тимохина Е.В., Игнатко И.В., Белоусова В.С., Ибрагимова С.М., Афанасьева Н.В., Рябова С.Г. Эктопическая беременность в рудиментарном роге матки. *Акушерство и гинекол*. 2021;(5):212–218. doi: 10.18565/aig.2021.5.212-218

Strizhakov A.N., Olenev A.S., Latyshkevich O.A., Bogomazova I.M., Timokhina E.V., Ignatko I.V., Belousova V.S., Ibragimova S.M., Afanasyeva N.V., Ryabova S.G. Ectopic pregnancy in the rudimentary uterine horn. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2021;5:212–218. [In Russian]. doi: 10.18565/aig.2021.5.212-218

7. Ma Y.C., Law K.S. Pregnancy in a non-communicating rudimentary horn of unicornuate uterus. *Diagnostics (Basel).* 2022;21;12(3):759. doi: 10.3390/diagnostics12030759

8. Jiang Y., Zhong Y., Dong L., Zhan L., Li P., Guo F., Huang Z. Diagnosis and management of non-communicating rudimentary horn pregnancy. *Ginekol. Pol.* 2022. doi: 10.5603/GP.a2021.0168

9. Brady P.C., Molina R.L., Muto M.G., Stapp B., Srouji S.S. Diagnosis and management of a heterotopic pregnancy and ruptured rudimentary uterine horn. *Fertil. Res. Pract.* 2018;4:6. doi: 10.1186/s40738-018-0051-7

10. Coakley K.E., Yang T.B., Chung J.H. Periviable delivery of a pregnancy in a rudimentary uterine horn: A case report. *Case Rep. Womens Health.* 2021;32:e00346. doi: 10.1016/j.crwh.2021.e00346

11. Сулима А.Н., Рыбалка А.Н., Баскаков П.Н., Коробов С.А., Хмара П.Г. Беременность в рудиментарном роге матки: два клинических случая успешного органосохраняющего лечения. *Таврич. мед.-биол. вестн.* 2018;21(1):168–172.

Sulima A.N., Rybalka A.N., Baskakov P.N., Korobov S.A., Khmara P.G. Pregnancy in the rudimental uterine horn: two clinical cases of successful treatment. *Tavricheskiy Medico-biologicheskiy vestnik = Tauric Medico-Biological Bulletin.* 2018;21(1):168–172. [In Russian].

12. Delic R. Pregnancy in a unicornuate uterus with non-communicating rudimentary horn: diagnostic and therapeutic challenges. *Acta Med. Litu.* 2020;27(2):84–89. doi: 10.15388/Amed.2020.27.2.6

13. Wang L., Ren S., Zhang Y., Liu W., Shi W. Non-communicated rudimentary uterine horn pregnancy and uterine rupture: A case report. *SAGE Open Med. Case Rep.* 2022;10:2050313X221104034. doi: 10.1177/2050313X221104034

14. Yassin A., Munaza S., Mohammed A. Tale of rudimentary horn pregnancy: case reports and literature review. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2019;32(4):671–676. doi: 10.1080/14767058.2017.1387533

15. Agachac E., Peker N., Yavuz M., Fındık F.M., Evsen M.S., Gül T. Rudimentary horn pregnancy – ten years of experience. *Ginekol. Pol.* 2020;91(3):117–122. doi: 10.5603/GP.2020.0027

16. Ueda M., Ota K., Takahashi T., Suzuki S., Suzuki D., Kyozuka H., Jimbo M., Soeda S., Watanabe T., Fujimori K. Successful pregnancy and term delivery after treatment of unicornuate uterus with non-communicating rudimentary horn pregnancy with local methotrexate injection followed by laparoscopic resection: a case report and literature review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):715. doi: 10.1186/s12884-021-04195-5

17. Al Qarni A.A., Al-Braikan N., Al-Hanbali M.M., Alharmaly A.H. Rupture rudimentary horn pregnancy at 31 week. *Saudi Med. J.* 2017;38(2):201–203. doi: 10.15537/smj.2017.2.16016

18. Bruand M., Thubert T., Winer N., Gueudry P., Dochez V. Rupture of non-communicating rudimentary horn of uterus at 12 weeks' gestation. *Cureus.* 2020;12(3):e7191. doi: 10.7759/cureus.7191

19. Dhanawat J., Pape J., Stuhlmann-Laeisz C., Maass N., Freytag D., Gitas G., Alkatout I. Ectopic pregnancy in noncommunicating horn of unicornuate uterus: 3D-ultrasound and primary laparoscopic management. *Clin. Case Rep.* 2021;9(5):e04261. doi: 10.1002/ccr3.4261

20. Yassin A., Munaza S., Mohammed A. Tale of rudimentary horn pregnancy: case reports and literature review. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2019;32(4):671–676. doi: 10.1080/14767058.2017.1387533

21. Herchelroath D., Miller J.L., Wang K.C. Novel management of ectopic pregnancy in a noncommunicating rudimentary horn of a unicornuate uterus. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2018;118(9):623–626. doi: 10.7556/jaoa.2018.137

22. Rodrigues A., Neves A.R., Castro M.G., Branco M., Geraldes F., Aguas F. Successful management of a rudimentary uterine horn ectopic pregnancy by combining methotrexate and surgery: a case report. *Case Rep. Womens Health.* 2019;24:e00158. doi: 10.1016/j.crwh.2019.e00158

23. Brady P.C., Molina R.L., Muto M.G., Stapp B., Srouji S.S. Diagnosis and management of a heterotopic pregnancy and ruptured rudimentary uterine horn. *Fertil. Res. Pract.* 2018;4:6. doi: 10.1186/s40738-018-0051-7

24. Bruand M., Thubert T., Winer N., Gueudry P., Dochez V. Rupture of non-communicating rudimentary horn of uterus at 12 weeks' gestation. *Cureus.* 2020;12(3):e7191. doi: 10.7759/cureus.7191

25. Anwari L. Prerupture diagnosis of a pregnant rudimentary uterine horn. *Radiol. Case Rep.* 2021;16(4):764–768. doi: 10.1016/j.radcr.2021.01.029

26. Bhagavath B., Lindheim S.R. Surgical management of interstitial (cornual) ectopic pregnancy: many ways to peel an orange! *Fertil. Steril.* 2021;115(5):1193–1194. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.016

27. Han L., Shi G., Ruan J. Laparoscopic management of a cornual pregnancy coexistent with intrauterine pregnancy. *Asian J. Surg.* 2022;45(1):641–642. doi: 10.1016/j.asjsur.2021.11.005

28. Finlinson A.R., Bollig K.J., Schust D.J. Differentiating pregnancies near the uterotubal junction (angular, cornual, and interstitial): a review and recommendations. *Fertil. Res. Pract.* 2020;6:8. doi: 10.1186/s40738-020-00077-0

29. Parker B.M., Gupta A.K., Lymperopoulos A., Parker J. Methotrexate for cornual ectopic pregnancy. *Cureus.* 2020;12(8):e9642. doi: 10.7759/cureus.9642

30. Varun N., Nigam A., Elahi A.A., Jain A. Cornual ectopic pregnancy: laparoscopic management step by step. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2017223998. doi: 10.1136/bcr-2017-223998

31. Dagar M., Srivastava M., Ganguli I., Bhardwaj P., Sharma N., Chawla D. Interstitial and cornual ectopic pregnancy: conservative surgical and medical management. *J. Obstet. Gynaecol. India.* 2018;68(6):471–476. doi: 10.1007/s13224-017-1078-0

32. Tuncay G., Karaer A., Coskun E.I., Melekoglu R. Treatment of unruptured cornual pregnancies by local injections of methotrexate or potassium chloride under transvaginal ultrasonographic guidance. *Pak. J. Med. Sci.* 2018;34(4):1010–1013. doi: 10.12669/pjms.344.14600

33. Tinelli R., Stomati M., Surico D., Cicinelli E., Trojano G., Angioni S. Laparoscopic management of a cornual pregnancy following failed methotrexate treatment: case report and review of literature. *Gynecol. Endocrinol.* 2020;36(8):743–745. doi: 10.1080/09513590.2020.1716328

34. Bettaiah R., Kamath S. Intramyometrial injection of vasopressin: A novel method for hemostasis at laparoscopic management of cornual ectopic. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2017;24(7):1071–1072. doi: 10.1016/j.jmig.2017.04.005.

35. Kaveh M., Mehdizadeh Kashi A., Sadegi K., Forghani F. Pregnancy in non-communicating rudimentary horn of a unicornuate uterus. *Int. J. Fertil. Steril.* 2018;11(4):318–320. doi: 10.22074/ijfs.2018.5022

Сведения об авторах:

Сулима Анна Николаевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-2671-6985, e-mail: gsulima@yandex.ru
Румянцева Зоя Сергеевна, к.м.н., ORCID: 0001-0002-5845-588X, e-mail: zoyarum@inbox.ru
Кучеренко Юрий Анатольевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8311-4446, e-mail: dmkucherenko@mail.ru
Дижа Маргарита Алексеевна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1929-0733, e-mail: rita.dizha@gmail.com
Николаева Елизавета Игоревна, ORCID: 0000-0002-7316-1062, e-mail: yelizavetakaraseva19@gmail.com

Information about the authors:

Anna N. Sulima, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-2671-6985, e-mail: gsulima@yandex.ru
Zoya S. Rumyantseva, candidate of medical sciences, ORCID: 0001-0002-5845-588X, e-mail: zoyarum@inbox.ru
Yurii A. Kucherenko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8311-4446, e-mail: dmkucherenko@mail.ru
Margarita A. Dizha, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1929-0733, e-mail: rita.dizha@gmail.com
Elizaveta I. Nikolaeva, ORCID: 0000-0002-7316-1062, e-mail: yelizavetakaraseva19@gmail.com

Поступила в редакцию 20.07.2023
После доработки 07.09.2023
После повторной доработки 22.11.2023
Принята к публикации 23.11.2023

Received 20.07.2023
Revision received 07.09.2023
Second revision received 22.11.2023
Accepted 23.11.2023

УДК 616-008.9:618.173–0.36.868 DOI: 10.18699/SSMJ20240115
Обзор литературы / Review article

Качество жизни как показатель состояния соединительной ткани у женщин с метаболическим синдромом без эстрогеновой поддержки

Е.С. Крутиков, З.С. Румянцева, Н.С. Трибрат, Е.Ю. Зяблицкая, В.Б. Демьянова, Г.А. Пучкина, Н.В. Ефремова, А.А. Горбунов

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского 295051, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7

Резюме

В современной медицине неоспорима актуальность проблемы, связанной со старением женского организма. В связи со снижением интенсивности секреции половых стероидов присоединение метаболического синдрома сопровождается процессами, способными ухудшать качество жизни женщин. В условиях гипоэстрогенемии страдает их физическое состояние, которое напрямую зависит от структуры соединительной ткани, составляющей основу кожи, сосудов, почек, костей, суставов и связок. В настоящем обзоре литературы представлены современные данные об обратимых и необратимых клинических проявлениях климактерического синдрома. В основе обратимых процессов лежат изменения, которые поддаются коррекции: вазомоторные, психоэмоциональные, урогенитальные, сексуальные и скелетно-мышечные. Поздние проявления менопаузы со стороны нарушения метаболизма в соединительной ткани определяют наибольшую тяжесть течения, поэтому представляют серьезную проблему общественного здоровья и здравоохранения. В обзоре литературы детально показаны особенности иммунной регуляции метаболизма коллагена, характеристика изменения маркеров костного моделирования в условиях эстрогенного дефицита. Клинически доказана эффективность фитоэстрогенов при менопаузальных расстройствах и нарушениях метаболического профиля у женщин. Представлен механизм уменьшения вазомоторных симптомов, замедления процесса деструкции костной ткани у пациенток под действием данной группы препаратов. Кроме того, фитоэстрогены обеспечивают коррекцию липидного обмена, тем самым угнетая атерогенез и способствуя профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Необходима разработка стратегии по нормализации жизненных функций пациенток перименопаузального возраста с симптомами климактерического периода с внедрением в клиническую практику мер по поддержанию качества жизни женщин.

Ключевые слова: качество жизни, менопауза, коллаген, метаболический синдром, климактерический период.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Ефремова Н.В., e-mail: natasha_horunzhaya@mail.ru
Для цитирования: Крутиков Е.С., Румянцева З.С., Трибрат Н.С., Зяблицкая Е.Ю., Демьянова В.Б., Пучкина Г.А., Ефремова Н.В., Горбунов А.А. Качество жизни как показатель состояния соединительной ткани у женщин с метаболическим синдромом без эстрогеновой поддержки. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):147–154. doi: 10.18699/SSMJ20240115

Quality of life as an indicator of connective tissue condition in women with metabolic syndrome without estrogen support

E.S. Krutikov, Z.S. Rumyantseva, N.S. Tribrat, E.Yu. Zyablitskaya, V.B. Demyanova, G.A. Puchkina, N.V. Efremova, A.A. Gorbunov

Georgievsky Medical Academy of Vernadsky Crimean Federal University 295051, Simferopol, Lenina blvd., 5/7

Abstract

In modern medicine, the relevance of the problem associated with the aging of the female body is undeniable. Due to the decrease in the intensity of secretion of sex steroids, the addition of metabolic syndrome is accompanied by processes which can worsen women quality of life. Under conditions of hypoestrogenemia, their physical condition suffers, which directly depends on the structure of the connective tissue that forms the basis of the skin, blood vessels, kidneys, bones, joints and ligaments. This literature review presents current data on reversible and irreversible clinical manifestations of climacteric syndrome. Reversible processes are based on changes that can be corrected: vasomotor, psycho-emotional, urogenital, sexual and musculoskeletal. Late manifestations of menopause on the part of metabolic disorders in the connective tissue determine the greatest severity of the course, and therefore represent a serious public health and health problem. The literature review shows in detail the features of the immune regulation of collagen metabolism, the characteristics of changes in bone modeling markers under conditions of estrogen deficiency. Clinically proven efficacy of phytoestrogens in menopausal disorders and metabolic disorders in women. This review shows the mechanism for reducing vasomotor symptoms, slowing down the process of bone tissue destruction in patients under the influence of this group of drugs. In addition, phytoestrogens provide the correction of lipid metabolism, thereby depressing atherogenesis and promoting prevention of cardiovascular complications. It is necessary to develop a strategy to normalize the vital functions of perimenopausal patients with symptoms of menopause with the introduction into clinical practice of measures to maintain the quality of life of women.

Key words: quality of life, menopause, collagen, metabolic syndrome, climacteric period.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Efremova N.V., e-mail: natasha_horunzhaya@mail.ru
Citation: Krutikov E.S., Rumyantseva Z.S., Tribrat N.S., Zyablitskaya E.Yu., Demyanova V.B., Puchkina G.A., Efremova N.V., Gorbunov A.A. Quality of life as an indicator of connective tissue condition in women with metabolic syndrome without estrogen support. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(1):147–154. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240115

Введение

Благодаря тому, что в последнее десятилетие в европейских странах, в том числе в РФ, человек пользуется благами цивилизации, а также вследствие улучшения качества оказания медицинской помощи растет средняя продолжительность жизни, неизбежными темпами идет старение населения и увеличивается пенсионный возраст [1–5]. На этапе реформирования пенсионной системы в РФ на настоящий момент установлен подъем выхода женщин на пенсию в промежутке от 55 до 60 лет. Современная женщина в условиях проявления клиники климактерических расстройств продолжает осуществление трудовой деятельности и имеет активную социальную позицию [6, 7].

Мировая глобализация, увеличение темпов жизни, снижение физической активности и переход на фастфуд-питание приводят к росту числа пациенток с метаболическим синдромом (МС), способным снижать продолжительность их жизни. Согласно метаанализу широкомасштабных исследований, в РФ распространенность МС у женщин достигает 35,2 %, что в 2,5 раза превышает встречаемость данной патологии у мужчин. По мере увеличения возраста число пациенток, страдающих МС, увеличивается, охватывая в постменопаузальном периоде 40,4 % женщин [8–10]. При МС увеличивается неблагоприятное воздействие гипоэстрогенемии на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний путем увеличения объема висцерального жира, запускающего формирование инсулинорезистентности, в том числе артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Эти два звена в общем порочном круге требуют от государства разработки мероприятий, направленных на поддержание качества жизни пациенток перименопаузального возраста [11, 12]. Целью данной работы явилось изучение современных данных о состоянии соединительной ткани у женщин с МС без эстрогеновой поддержки.

Качество жизни женщины является интегральным понятием, объединяющим: физическое состояние, физическое благополучие, физическую способность; психическое состояние – выраженность тревоги и депрессии, контроль эмоций и поведения, интеллектуальные способности; социальное функционирование – межличностные контакты, социальные связи; ролевое функционирование в семье и на работе; общее объективное восприятие состояния здоровья самой женщиной – оценка настоящего состояния, перспективности состояния здоровья. Данные критерии обладают высокой ценностью в формировании образа современной женщины, опровергая общеизвестные социальные представления о качестве ее жизни, заключающиеся в оценке внешних данных [1, 13].

В основе качества жизни женщины лежит ее физическое состояние, зависящее, в первую очередь, от структуры тканей, поддерживаемой гормональным фоном. Основной мишенью гормонов, обеспечивающей полноценное физическое состояние, является соединительная ткань, составляющая основу кожи (коллаген I, III, V, VII, XVII типа), сосудов (коллаген I, III, IV, VIII типа), почек (коллаген VI, XVIII типа), костей (коллаген I, V, XII, XIV типа), суставов, связок (коллаген I, II, V, VI, IX, XI, XII, XIV типа) [14–16].

По мере увеличения возраста женщины снижается уровень ее эстрогеновой поддержки. В результате возникают обратимые процессы – функциональные изменения в первые 5 лет менопаузы, которые хорошо поддаются коррекции извне. Одними из наиболее наглядных являются вазомоторные: приливы жара, гипергидроз, ознобы, появление которых связано с воздействием на центр терморегуляции в гипоталамусе [17]. Регуляция теплообмена осуществляется при участии гипоталамических KNDy-нейронов, проецирующихся на медиальное возвышение гипоталамуса рядом с гонадотропин-рилизинг-гормон-нейронами (ГнРГ-нейронами), благодаря чему может осуществляться их взаимодействие. KNDy-нейроны экспрессируют ряд нейротрансмиттеров – кисспептин (KISS1), нейрокинин B (NKB), динорфин (Dyn). Рядом исследований подтверждается, что в условиях эстрогенного дефицита возникает гипертрофия указанных нейронов, в результате повышается экспрессия генов NKB и KISS1 через сигнальный путь нейрокинин B-рецептор нейрокинина-3 (NKB-NK3R), опосредуя формирование ряда симптомов: приливов жара, гипергидроза, ознобов. Поэтому KNDy-нейроны можно считать вазомоторными триггерами [5–8]. Ауторегуляция этой системы обеспечивается стимулирующим воздействием NKB и тормозящим влиянием κ-опиоидного рецептора (κ-OR) Dyn. κ-OR Dyn осуществляют отрицательную обратную связь между гормонами (прогестерон, эстроген) и секрецией ГнРГ за счет экспрессии их рецепторов на поверхности Dyn-нейронов. Кроме того, у женщин в постменопаузе снижается уровень клеток, экспрессирующих препродинорфин [6, 18–20]. В нескольких исследованиях представлены данные о том, что в период менопаузального перехода активируется кватрин-опосредованный эндоцитоз, приводящий к десенсибилизации рецепторов KISS1, которая сопровождается скачком лютеинизирующего гормона [21].

Существует еще один механизм формирования вазомоторных симптомов. В ответ на эстрогендефицитное состояние происходит ингибирование синтеза 5-гидрокситриптамина с антагонистической активностью в отношении норадреналина, активация нейромедиаторной активности которого обусловливает сужение терморегуляторной зоны, в результате происходит повышение температуры тела пациентки на 0,01 °C, что увеличивает процесс теплоотдачи и формирует вазомоторные симптомы [22]. Кроме того, к обратимым процессам в период менопаузы относятся психоэмоциональные (слабость, раздражительность, возбудимость, нарушение режима сна, расстройство памяти), урогенитальные (зуд, жжение, дизурия), сексуальные (диспареуния, сухость во влагалище) и скелетно-мышечные расстройства в виде миалгий и артралгий [23]

После 5 лет состояния эстрогеновой недостаточности в женском организме возникают необратимые процессы, к которым относятся изменения уже в самой соединительной ткани [24]. По мнению ряда исследователей, дефицит эстрогенов ведет к снижению образования в ней коллагена. Этот механизм обусловлен разрушением полипептидных цепей коллагеновых волокон, в основе чего лежит процесс фагоцитоза макрофагами. В ответ происходит массивная продукция фактора роста фибробластов, активирующего пролиферацию фибробластов и синтез коллагена. На начальном этапе данный процесс стимулирует избыточное формирование коллагеновых волокон, взаимодействующих с фибробластами, что приводит к разрушению данных клеток, усилению фагоцитоза фибрилл или угнетению биосинтеза коллагена. В результате подавляется чрезмерное образование соединительной ткани, активируется ее перестройка, частичная, а далее полная инволюция. Этот процесс ауторегуляции лежит в основе резорбции трабекулярной костной ткани у женщин в менопаузе [3, 5, 25].

В ряде работ представлены особенности иммунной регуляции метаболизма коллагена. Особое внимание уделяется балансу цитокинов, координирующих синтез коллагеновых волокон. Авторы выделяют цитокины, относящиеся к семейству фактора некроза опухолей (TNF) – лиганд активатора рецептора ядерного фактора каппа-β (RANKL), участвующий в дифференцировке и активации остеокластов, и остеопротегерин, являющийся остеокластингибирующим фактором [26–28]. При слиянии RANKL с RANK у женщин в менопаузе запускается механизм пролиферации, созревания и дифференцировки остеокластов. Происходит повышение экспрессии ядерного фактора транскрипции κB совместно с активацией ядерного фактора Т-лимфоцитов (NFATc1) на фоне слияния рецептора RANK с фактором 6, связанным с рецептором TNF (TRAF 6). Это лежит

в основе прогрессирующей резорбции костной ткани в условиях эстрогенового дефицита [29]. Но задержать процесс разрушения коллагена возможно при поддержании оптимального уровня остеопротегерина – секреторного гликопротеина, который содержит домены 1–4 (N-концевые домены), домены 5–6 (гомологичные домены), домен 7 (С-концевой гепарин-связывающий домен) и представлен в мономерной (60 кДа) и гомодимерной (120 кДа) форме, образующейся путем формирования дисульфидных связей. Остеопротегерин связывает лиганд RANKL и позволяет регулировать баланс костного ремоделирования у пациенток [4]. Дополнительным маркером костной резорбции у женщин менопаузального возраста является рост сывороточного уровня С-терминального телопептида коллагена I типа. При деградации кости происходит отщепление от коллагена С-телопептида, содержащего α-форму аспарагиновой кислоты, которая преобразуется в β-форму, поступает в кровяное русло и является индикатором разрушения коллагена I типа [1].

Установлено замещение коллагена I типа у женщин после 50 лет менее прочными коллагенами III и IV типов. Эти изменения лежат в основе важной проблемы, связанной с эстрогензависимым опущением и выпадением женских половых органов [1–3, 31]. По результатам исследования структуры культур клеток фибробластов у 98,9 % пациенток с пролапсом тазовых органов выявлено увеличение содержания коллагена III и IV типа [11, 32]. Поскольку рецепторы к эстрогенам обнаруживаются в круглой маточной связке, в мышцах тазового дна, в тканях уретры, в мышечном слое и слизистой оболочке стенки влагалища, полость малого таза наиболее подвержена отрицательному влиянию дефицита половых стероидов. На фоне недостатка эстрогенов происходит развитие атрофических процессов в нижних отделах урогенитального тракта, в связочном аппарате органов малого таза и, соответственно, в мышцах тазового дна. Неблагоприятным исходом в результате ослабления пролиферативных процессов, уменьшения эластичности структур уретры является снижение тонуса влагалищной стенки и развитие пролапса тазовых органов [6, 8].

Интерес к проблеме МС у женщин в период менопаузы обусловлен количеством данных об изменении содержания у них маркеров костного моделирования, высокой частотой и тяжестью остеопоротических переломов. У женщин с МС в менопаузе уровень остеокальцина – неколлагенового белка матрикса кости, образуемого остеобластами, снижен, что обусловлено ингибирующим влиянием гипергликемии, и при пероральной нагрузке глюкозой наблюдается прогрессирующий дефицит недекарбоксилированного остеокальцина, циркулирующего в сыворотке крови [33]. При культивировании остеобластов определяется подавление экспрессии данного белка при супрафизиологическом уровне глюкозы. Главным индикатором дисфункции остеобластов является снижение остеокальцина при достаточном уровне С-терминального пропептида коллагена I типа (CICP). На экспериментальной модели культивируемых остеобластов показано, что гипергликемия способна снижать экспрессию остеопротегерина, активируя разрушение коллагеновых волокон. В условиях дефицита эстрогенов об усилении костной резорбции у пациенток с МС свидетельствует и усиление мочевой экскреции С-терминального телопептида коллагена I типа [10–11].

В работах некоторых ученых обнаружена взаимосвязь между уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и минеральной плотностью костной ткани. У пациенток на фоне неадекватного контроля гипергликемии (HbA_{1c} > 7,5 %) она превышала 2,4–4,8 %, хотя риск возникновения переломов был выше 51,1–64,3 %, в то время как у обследованных с содержанием HbA_{1c} менее 7,5 % был ниже. Это объясняется повышением интенсивности процесса минерализации в клетках остеобластах при выраженной гипергликемии, но ухудшает качество этого процесса, увеличивая частоту переломов [34].

Наряду со всеми симптомами климактерического периода, снижающими качество жизни, необходимо обеспечить нормализацию жизненных функций пациенток. Исходя из данных крупных когортных исследований, клинически обосновано применение фитоэстрогенов при менопаузальных расстройствах у женщин. Благодаря тому, что фитоэстрогены по своей химической структуре сходны с истинным эстрогеном, существует возможность повлиять на обратимые и необратимые процессы, возникающие у женщин при дефиците эстрогенов [11, 14].

Результаты нескольких перекрестных исследований показали, что при приеме 40 мг фитоэстрогена генистеина можно получить клинический эффект в виде уменьшения вазомоторных симптомов. 78,1 % пациенток, принимающих препарат 1 месяц, отмечали полное отсутствие жалоб, у 10,1 % женщин со средним течением климактерического синдрома выраженность симптомов уменьшилась до легкой степени [35]. Механизм действия данного изофлавона основан на проникновении его через двойной липидный слой путем диффузии в клетку, образовании в цитозоле комплекса с эстрогеновым рецептором, стимуляции синтеза информационной рибону-

клеиновой кислоты (иРНК) при продвижении к ядру. Будучи агонистом к эстрогеновым рецепторам-альфа, генистеин блокирует в ЦНС путь формирования вазомоторных симптомов у женщин в менопаузе [36].

Кроме того, на настоящий момент доказана эффективность влияния фитоэстрогенов на метаболический профиль женщин перименопаузального возраста [10]. Показано улучшение липидного профиля у 93,2 % пациенток в перименопаузе на фоне применения изофлавонов красного клевера на протяжении от 1 месяца до 1 года: увеличение содержания липопротеинов высокой плотности, снижение уровня триглицеридов, общего холестерина и липопротеинов низкой плотности [34]. Многочисленные исследования и метаанализы показали, что изофлавонсодержащие препараты замедляют рост атеросклеротических бляшек и препятствуют образованию новых. Механизм их действия основан на усилении синтеза NO под действием транскрипционной индукции эндотелиальной NO-синтазы, опосредованной через эстрогеновые рецепторы-β [5, 7, 36]. В отношении снижения риска сахарного диабета получены результаты об уменьшении содержания глюкозы натощак и индекса HOMA при помощи препаратов изофлавонов сои и генистеина у 65,7 % женщин перименопаузального возраста [37].

Но в связи с тем, что в период менопаузы возникают и необратимые изменения, в частности соединительной ткани, необходима разработка лечебных мероприятий, способных замедлить процесс ее деструкции. На экспериментальной модели (овариоэктомия) показано, что у крыс наблюдается двухфазная резорбция костной ткани с начальной быстрой фазой потери костной массы до 100 дней, за которой следует промежуточный период относительной стабилизации объема губчатой кости на уровне остеопении. Введение диосгенина особям основной группы исследования способствовало увеличению содержания коллагена I типа, активации остеобластов и снижению экспрессии остепонтина, избыток которого приводит к повышенной минерализации и ломкости костей [38]. Доказан противоостеопорозный эффект изофлавонов в сочетании с физической нагрузкой: 89,1 % мышей, получающих генистеин и дозированную физическую нагрузку (беговые упражнения), показали значительное увеличение минеральной плотности костной ткани и толщины трабекулярной кости [39]. При изучении действия куместрола в отношении защиты коллагеновых волокон от резорбции установлено, что у крыс, получавших внутримышечные инъекции фитоэстрогена два раза в неделю после овариэктомии, снижение плотности бедренной кости и всего позвоночника было значительно менее выражено по сравнению с контрольной группой [40].

Заключение

Современные представления о климактерическом периоде в условиях дефицита эстрогенов и МС основаны на развитии обратимых и необратимых изменений со стороны здоровья женщины. В связи с тяжестью течения отдаленных последствий необходимо разработать схему терапии, направленную на снижение риска развития нарушений метаболизма коллагена в соединительной ткани, для обеспечения полноценного физического состояния современной женщины. Комплексный подход государства к реабилитации женщин перименопаузального возраста с обязательным включением фитоэстрогенов в продукты питания может улучшить качество их жизни и способствовать поддержанию общественного и социального статуса.

Список литературы / References

1. Кайсинова А.С., Лепшокова А.Б., Меньшикова Т.Б., Ахкубекова Н.К., Череващенко Л.А., Маллаева Р.М. Исследование кальций-фосфорного обмена при остеоартрозе с сопутствующим остеопеническим синдромом у женщин в состоянии менопаузы. *Вестн. Авиценны.* 2017;19(4):520–523. doi: 10.25005/2074-0581-2017-19-4-520-523

Kaysinova A.S., Lepshokova A.B., Men'shikova T.B., Akhkubekova N.K., Cherevashchenko L.A., Mallaeva R.M. Investigation of calcium-phosphoric exchange in women with the menopause state suffering from osteoarthrosis and concomitant osteopenic syndrome. *Vestnik Avitsenny = Bulletin of Avicenna.* 2017;19(4):520–523. [In Russian]. doi: 10.25005/2074-0581-2017-19-4-520-523

2. Силаева Е.А., Тимошкова Ю.Л., Атаянц К.М., Курманбаев Т.Е., Гайворонских Д.И. Эпидемиология и факторы риска пролапса тазовых органов. *Изв. Рос. воен.-мед. акад.* 2020;39(S3-1):161–163.

Silaeva E.A., Timoshkova Yu.L., Atayants K.M., Kurmanbaev T.E., Gayvoronskikh D.I. Epidemiology and risk factors for pelvic organ prolapse. *Izvestiya Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii = Russian Military Medical Academy Reports.* 2020;39(S3-1):161–163. [In Russian].

3. Селихова М.С., Ершов Г.В., Ершов А.Г. Пролапс тазовых органов – скрытая эпидемия XXI века. *Успехи геронтол.* 2021;34(3):431–437. doi: 10.34922/AE.2021.34.3.013

Selikhova M.S., Ershov G.V., Ershov A.G. Pelvic organ prolapsed, a hidden epidemic of the 21st century. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontolo-*

gy. 2021;34(3):431–437. [In Russian]. doi: 10.34922/AE.2021.34.3.013

4. Мусин И.И., Минасов Т.Б., Нафтулович Р.А., Попова Е.М., Мингареева К.Н., Берг Э.А. Состояние минеральной плотности кости при пролапсе органов малого таза. *Гинекология*. 2021;23(2):173–176. doi: 10.26442/20795696.2021.2.200747

Musin I.I., Minasov T.B., Naftulovich R.A., Popova E.M., Mingareeva K.N., Berg E.A. The state of bone mineral density in prolapse of the pelvic organs. *Ginekologiya = Gynecology.* 2021;23(2):173–176. [In Russian]. doi: 10.26442/20795696.2021.2.200747

5. Weintraub A., Glinter H., Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. *Int. Braz. J. Urol.* 2020;46(1):5–14. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0581

6. Hansen M. Female hormones: do they influence muscle and tendon protein metabolism? *Proc. Nutr. Soc.* 2018;77(1):32–41. doi: 10.1017/S0029665117001951

7. Traish A., Vignozzi L., Simon J., Goldstein I., Kim N. Role of androgens in female genitourinary tissue structure and function: implications in the genitourinary syndrome of menopause. *Sex. Med. Rev.* 2018;6(4):558–571. doi: 10.1016/j.sxmr.2018.03.005

8. Sharma D., Anderson P., Morris H., Clifton P. Acute C-terminal crosslinking telopeptide of type i collagen (CTX-1) suppression with milk calcium or calcium carbonate is independent of visceral fat in a randomized crossover study in lean and overweight postmenopausal women. *J. Nutr.* 2022;152(4):1006–1014. doi: 10.1093/jn/nxab384

9. Shien A., Ishii S., Greendale G., Caulye J., Karvonen-Guutierrez C., Karlamangla A. A bone resorption marker as predictor of rate of change in femoral neck size and strength during the menopause transition. *Osteoporos Int.* 2019;30(12):2449–2457. doi: 10.1007/s00198-019-05099-z

10. Kehlet S., Willumset N., Armbrecht G., Dietzel R., Brix S., Henriksen K., Karsdal M. Age-related collagen turnover of the interstitial matrix and basement membrane: Implications of age- and sex-dependent remodeling of the extracellular matrix. *PloS One.* 2018;13(3):e0194458. doi: 10.1371/journal.pone.0194458

11. Toledano M., Toledano-Osorio M., Guerado E., Caso E., Osorio E., Osorio R. Assessing bone quality through mechanical properties in postmenopausal trabecular bone. *Injury.* 2018;49(2):S3–S10. doi: 10.1016/j.injury.2018.07.035

12. Zhao S., Mo X., Wen Z., Liu M., Chen Z., Lin W., Huang Z., Chen B. Declining serum bone turnover markers are associated with the short-term positive change of lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women. *Menopause.* 2022;29(3):335–343. doi: 10.1097/GME.0000000000001920

13. Bønløkke S., Rand M., Haddock B., Arup S., Smith C., Jensen J., Schwarz P., Hovind P., Oturai P.S., Jensen L.T., … Jørgensen N.R. Baseline bone turnover marker levels can predict change in bone mineral density during antiresorptive treatment in osteoporotic patients: the Copenhagen bone turnover marker study. *Osteoporos. Int.* 2022;33(10):2155–2164. doi: 10.1007/s00198-022-06457-0

14. Alhazidou E., Pergialiotis V., Panagopoulos P., Chrelias C., Hatziagelaki E., Papantoniou N., Trakakis E. The impact of the metabolic syndrome on bone mass density: a prospective case control study. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2017;33(3):1–6. doi: 10.1515/hmbci-2017-0053

15. Mao M., Li Y., Zhang Y., Kang J., Zhu L. Tissue composition and biomechanical property changes in the vaginal wall of ovariectomized young rats. *Biomed. Res. Int.* 2019;2019:8921284. doi: 10.1155/2019/8921284

16. Ko S., Jung Y. Energy metabolism changes and dysregulated lipid metabolism in postmenopausal women. *Nutrients.* 2021;13(12):4556. doi: 10.3390/nu13124556

17. Cui J., Shibata Y., Zhu T., Zhou J., Zhang J. Osteocytes in bone aging: Advances, challenges, and future perspectives. *Ageing Res. Rev*. 2022;77:101608. doi: 10.1016/j.arr.2022.101608

18. Reus T.L., Brohem C.A., Schuck D.C., Lorencini M. Revisiting the effects of menopause on the skin: Functional changes, clinical studies, in vitro models and therapeutic alternatives. *Mech. Ageing Dev.* 2020;185:111193. doi: 10.1016/j.mad.2019.111193

19. Jeong C., Kim J., Lim Y., Ha J., Kim M.K., Kwon H., Song K., Kang M., Baek K. Roles of follicle-stimulating hormone on bone metabolism in late postmenopausal women. *J. Bone Metab.* 2022;29(3):175–183. doi: 10.11005/jbm.2022.29.3.175

20. Islamoglu A.H., Garipagaoglu M., Bicer H.S., Kurtulus D., Ozturk M., Gunes F.E. The effects of dietary changes on bone markers in postmenopausal vertebral osteopenia. *Clin. Nutr.* 2020;39(12):3744–3749. doi: 10.1016/j.clnu.2020.04.001

21. Abildgaard J., Ploug T., Pedersen A.T., Eiken P., Pedersen B.K., Holst J.J., Hartmann B., Lindegaard B. Preserved postprandial suppression of bone turnover markers, despite increased fasting levels, in postmenopausal women. *Bone.* 2021;143:115612. doi: 10.1016/j.bone.2020.115612

22. Thompson D.M., Lee H.M., Stoner J.A., Golub L.M., Nummikoski P.V., Payne J.B. Loss of alveolar bone density in postmenopausal, osteopenic women is associated with circulating levels of gelatinases. *J. Periodontal. Res.* 2019;54(5):525–532. doi: 10.1111/jre.12656

23. Dumitru N., Carsote M., Cocolos A., Petrova E., Olaru M., Caragheorgheopol A., Dumitrache K., Ghemigian A. Metabolic and bone profile in postmenopausal women with and without type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Rom. J. Intern. Med.* 2019;57(1):61–67. doi: 10.2478/rjim-2018-0036

24. McClung M.R., Kagan R., Graham S., Bernick B., Mirkin S., Constantine G. Effects of E2/P4 oral capsules on bone turnover in women with vasomotor symptoms. *Menopause.* 2022;29(3):304–308. doi: 10.1097/GME.0000000000001915

25. Zha K.X., An Z.M., Ge S.H., Cai J., Zhou Y., Ying R., Zhou J., Gu T., Guo H., Zhao Y., Wang N.J., Lu Y.L. FSH may mediate the association between HbA1c and bone turnover markers in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J. Bone Miner. Metab.* 2022;40(3):468–477. doi: 10.1007/s00774-021-01301-7

26. O'Donnell E., Scheid J.L., West S.L., de Souza M.J. Impaired vascular function in exercising anovulatory premenopausal women is associated with low bone mineral density. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2019;29(4):544–553. doi: 10.1111/sms.13354

27. Wochna K., Nowak A., Huta-Osiecka A., Sobczak K., Kasprzak Z., Leszczyński P. Bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women subjected to an aqua fitness training program. *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* 2019;16(14):2505. doi: 10.3390/ijerph16142505

28. Park S.G., Jeong S.U., Lee J.H., Ryu S.H., Jeong H.J., Sim Y.J., Kim D.K., Kim G.C. The changes of CTX, DPD, osteocalcin, and bone mineral density during the postmenopausal period. *Ann. Rehabil. Med.* 2018;42(3):441–448. doi: 10.5535/arm.2018.42.3.441

29. Costa-Paiva L., Wender M.C.O., Machado R.B., Pompei L.M., Nahas E.A., Nahas-Neto J., Del Debbio S.Y., Badalotti M., Cruz A.M. Effects of ultra-low dose hormone therapy on biochemical bone turnover markers in postmenopausal women: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Post. Reprod. Health.* 2022;28(3):149–157. doi: 10.1177/20533691221116769

30. Xu W., Zhu X., Chen C., Hu R., Li Y., Xu R., Li Z. Beneficial effect of pristimerin against the development of osteoporosis in ovariectomy-induced osteoporosis rats by the RANKL/TRAF6/NF-κB pathway. *Arch. Med. Sci.* 2019;18(6):1650–1658. doi: 10.5114/aoms.2019.86816

31. Abdi F., Rahnemaei F.A., Roozbeh N., Pakzad R. Impact of phytoestrogens on treatment of urogenital menopause symptoms: A systematic review of randomized clinical trials. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2021;261:222–235. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.03.039

32. Dominguez-Lopez I., Yago-Aragon M., Salas-Huetos A., Tresserra-Rimbau A., Hurtado-Barroso S. Effects of dietary phytoestrogens on hormones throughout a human lifespan: a review. *Nutrients*. 2020;12(8):2456. doi: 10.3390/nu12082456

33. Климонтов В.В., Фазуллина О.Н., Лыков А.П., Коненков В.И. Взаимосвязь маркеров ремоделирования костной ткани с минеральной плотностью костей у женщин с сахарным диабетом 2 типа, находящихся в постменопаузе. *Сах. диабет.* 2016;19(5):375–382. doi: 10.14341/DM8008

Klimontov V.V., Fazullina O.N., Lykov A.P., Konenkov V.I. The relationships between bone turnover markers and bone mineral density in postmenopausal type 2 diabetic women. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2016;19(5):375–382. doi: 10.14341/DM8008

34. Terzi R., Dindar S., Terzi H., Demirtas O. Relationships among the metabolic syndrome, bone mineral density, bone turnover markers, and hyperglycemia. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2015;13(2):78–83. doi: 10.1089/met.2014.0074

35. Вдовиченко В.П., Борисенок О.А., Брон-ская Г.М., Коршак Т.А., Яколцевич В.М., Васи-люк А.А. Эффективность и безопасность применения фитоэстрогенов у женщин с климактерическими симптомами. *Медицинские новости.* 2020;7(310):18–21.

Vdovichenko V.P., Borisenok O.A., Bronskaya G.M., Korshak T.A., Yakoltsevich V.M., Vasilyuk A.A. Efficacy and safety of the use of phytoestrogens in women with menopausal symptoms. *Meditsinskiye novosti = Medical News*. 2020;7(310):18–21.

36. Ceccarelli I., Bioletti L., Peparini S., Solomita E., Ricci C., Casini I., Miceli E., Aloisi A.M. Estrogens and phytoestrogens in body functions. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2022;132:648–663. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.12.007

37. Canivenc-Lavier M.C., Bennetau-Pelissero C. Phytoestrogens and health effects. *Nutrients.* 2023;15(2):317. doi: 10.3390/nu15020317

38. Pandozzi C., Giannetta E., Tarsitano M.G. Phytotherapic approach in menopause: light and darkness. *Minerva Endocrinol. (Torino).* 2022;47(4):421–436. doi: 10.23736/S2724-6507.22.03712-5

39. Mukund V. Genistein: its role in breast cancer growth and metastasis. *Curr. Drug Metab.* 2020;21(1):6–10. doi: 10.2174/1389200221666200120121919

40. Gomez-Zorita S., Gonzalez-Arceo M., Fernandez-Quintela A., Eseberri I., Trepiana J., Portillo M.P. Scientific evidence supporting the beneficial effects of isoflavones on human health. *Nutrients.* 2020;12(12):3853. doi: 10.3390/nu12123853

Сведения об авторах:

Крутиков Евгений Сергеевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-5754-4418, e-mail: nephrostar@yandex.ru
Румянцева Зоя Сергеевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-1711-0210, e-mail: zoyarum@inbox.ru
Трибрат Наталья Сергеевна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-6800-1419, e-mail: miu-miu07@mail.ru
Зяблицкая Евгения Юрьевна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-8216-4196, e-mail: evgu79@mail.ru
Демьянова Виктория Борисовна, ORCID: 0000-0001-8267-8672, e-mail: natasha_horunzhaya@mail.ru
Пучкина Галина Анатольевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8882-8317, e-mail: puchkina.g.a@mail.ru
Ефремова Наталия Владимировна, ORCID: 0000-0002-0494-9358, e-mail: natasha_horunzhaya@mail.ru
Горбунов Александр Андреевич, ORCID: 0000-0002-2886-6178, e-mail: sashaagor@mail.ru

Information about the authors:

Evgeniy S. Krutikov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-5754-4418, e-mail: nephrostar@yandex.ru
Zoya S. Rumyantseva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1711-0210, e-mail: zoyarum@inbox.ru
Natalya S. Tribrat, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-6800-1419, e-mail: miu-miu07@mail.ru
Evgenia Yu. Zyablitskaya, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8216-4196, e-mail: evgu79@mail.ru
Viktoria B. Demyanova, ORCID: 0000-0001-8267-8672, e-mail: natasha_horunzhaya@mail.ru
Galina A. Puchkina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8882-8317, e-mail: puchkina.g.a@mail.ru
Nataliya V. Efremova, ORCID: 0000-0002-0494-9358, e-mail: natasha_horunzhaya@mail.ru
Alexandr A. Gorbunov, ORCID: 0000-0002-2886-6178, e-mail: sashaagor@mail.ru

Поступила в редакцию 02.08.2023
После доработки 28.12.2023
Принята к публикации 28.12.2023

Received 02.08.2023
Revision received 28.12.2023
Accepted 28.12.2023

УДК 615.28 DOI: 10.18699/SSMJ20240116

Обзор литературы / Review article

Новые производные хиназолинона как объект при поиске веществ, проявляющих мультитаргетный эффект

А.А. Старикова[1], А.А. Цибизова[1], Н.В. Золотарева[3], Д.В. Мережкина[2], А.А. Озеров[2], М.А. Самотруева[1]

[1] Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121
[2] Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России
400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1
[3] Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева
414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 20а

Резюме

В силу стремительного роста числа болеющих диабетом в условиях осложненной эпидемиологической картины вопрос возможности воздействия фармакологических веществ на несколько мишеней приобретает большую значимость. Наиболее частыми инфекционными заболеваниями у больных сахарным диабетом являются инфекции дыхательных и мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, диабетические язвы стопы, отиты и пародонтальные инфекции. Противомикробные средства могут оказывать как прямое, так и непрямое гипогликемическое действие. Хиназолиноны, относящиеся к группе гетероциклических производных, проявляют широкий спектр фармакологической активности. Использование программы PASS с целью компьютерного прогнозирования фармакологической активности новых соединений показало высокую вероятность проявления гипогликемического эффекта производных хиназолинона. Полученные результаты мотивировали авторов на поиск взаимосвязи антимикробного и сахароснижающего эффектов в рамках общего направления изучения мультитаргетности лигандов лекарственных веществ. Анализ литературных данных, а также результатов собственных исследований фармакологической активности новых производных хиназолинона дает возможность разделить все лиганды на функциональные группы, обусловливающие дополнительное связывание с молекулой-мишенью. Хиназолиноновый фрагмент, характеризуясь уникальностью строения, может быть обоснованно отнесен к мультитаргетным лигандам. Триазольный цикл и сульфониламидная группа также могут целенаправленно связываться с молекулой-мишенью. Карбамидный остаток, фрагмент сульфонилмочевины и ацетамидная группа в зависимости от строения вещества могут функционировать и как специфический лиганд, и как функциональная группа, участвующая в стабилизации промежуточного переходного состояния. Результаты, полученные авторами и другими исследователями, позволяют сформулировать предположение о взаимосвязи механизмов антимикробной и гипергликемической активности.

Ключевые слова: противомикробная активность, гипогликемическое действие, хиназолиноны, компьютерное моделирование, мультитаргетные лиганды.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства здравоохранения РФ в части проведения НИР по теме «Поиск и разработка перспективных соединений с антибактериальной активностью среди производных пиримидина для создания лекарственных препаратов» 48.2-2021.

Автор для переписки: Старикова А.А., e-mail: alhimik.83@mail.ru

Для цитирования: Старикова А.А., Цибизова А.А., Золотарева Н.В., Мережкина Д.В., Озеров А.А., Самотруева М.А. Новые производные хиназолинона как объект при поиске веществ, проявляющих мультитаргетный эффект. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):155–171. doi: 10.18699/SSMJ20240116

New derivatives of quinazolinone as an object in the search for substances that exhibit a multi-target effect

A.A. Starikova[1], A.A. Tsibizova[1], N.V. Zolotareva[3], D.V. Merezhkina[2], A.A. Ozerov[2], M.A. Samotrueva[1]

[1] *Astrakhan State Medical University of Minzdrav of Russia*
414000, Astrakhan, Bakinskaya st., 121
[2] *Volgograd State Medical University of Minzdrav of Russia*
400066, Volgograd, Pavshikh Bortsov sq., 1
[3] *Tatishchev Astrakhan State University*
414056, Astrakhan, Tatishcheva st., 20a

Abstract

Due to the rapid growth in the number of patients with diabetes in a complicated epidemiological picture, the question of the possibility of exposure of a substance to several targets becomes more important. It is noted that the most common infectious diseases in patients with diabetes mellitus are infections of the respiratory and urinary tract, skin and soft tissues, diabetic foot ulcers, otitis media and periodontal infections. Antimicrobial agents can have both direct and indirect hypoglycemic effects. Quinazolinones belonging to the group of heterocyclic derivatives exhibit a wide range of pharmacological activity. The use of the PASS program for the purpose of computer prediction of pharmacological activity showed a high probability of the hypoglycemic effect of new derivatives. The obtained results motivated the authors to search for the relationship between antimicrobial action and hypoglycemic effect within the general direction of studying the multi-targeting of drug ligands. Analysis of the literature data, as well as own studies of new quinazolinone derivative pharmacological activity make it possible to divide all ligands into functional groups that cause additional binding to the target molecule. The quinazolinone fragment, characterized by the uniqueness of its structure, can be reasonably attributed to multi-target ligands. The triazole cycle and the sulfonamide group can also purposefully bind to the target molecule. A carbamide residue, a fragment of sulfonylurea and an acetamide group, depending on the structure of the substance they are part of, can function both as a specific ligand and as a functional group involved in the stabilization of the intermediate transition state. The results obtained by the authors, as well as other researchers, allow us to formulate an assumption about the relationship between the mechanisms of antimicrobial and hyperglycemic activity.

Key words: antimicrobial activity, hypoglycemic effect, quinazolinones, computer modeling, multitargeted ligands.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.
Correspondence author: Starikova A.A., e-mail: alhimik.83@mail.ru
Citation: Starikova A.A., Tsibizova A.A., Zolotareva N.V., Merezhkina D.V., Ozerov A.A., Samotrueva M.A. New derivatives of quinazolinone as an object in the search for substances that exhibit a multi-target effect. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(1):155–171 [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240116

Несмотря на успехи, достигнутые при разработке лекарственных средств, проявляющих антимикробное действие, серьезной проблемой системы здравоохранения продолжает оставаться возникновение резистентности к антибиотикам у патогенных микроорганизмов [1]. Открытие инновационных средств с выраженной активностью и с меньшей выраженностью побочных эффектов, позволяющих сократить продолжительность лечения, играет важную роль в продолжении борьбы с инфекционными заболеваниями [2].

Прогрессивным направлением, приобретающим в настоящее время большую актуальность, является полифармакология, концептуальной основной которой является представление о способности любого лекарственного препарата проявлять несколько видов фармакологических эффектов (полифункциональности) и воздействовать на несколько белковых мишеней (проявляя мультитаргетность). На сегодняшний день определено разделение веществ, относящихся к классу мультифункциональных антибиотиков, на соединения, которые действуют более чем на один фермент или родственные белки одного и того же биохимического пути, и производные, связывающиеся с различными молекулами, участвующими в отдельных клеточных процессах. Показано, что соединения, проявляя мультитаргетный эффект, могут взаимодействовать и с одной мишенью, которая принимает участие в различных процессах [3]. Одной из них является цитоплазматическая мембрана, в которой протекают важные клеточные процессы, связанные с работой дыхательной цепи, синтезом клеточной стенки, поглощением питательных веществ и реакцией на стресс. Многие антибиотики разрушают мембрану, способствуя ее деполяризации за счет нарушения АТФ-зависимых процессов. Описано рассеивание мембранного потенциала за счет блокирования работы мембранных порообразующих пептидов, приводящее к утечке ионов и малых молекул, уменьшению текучести клеточной оболочки вследствие воздействия на нее веществ с антибактериальным действием и подавлению

вирулентности патогенного микроорганизма [3]. Другой молекулярной мишенью является предшественник пептидогликана – липид II, который синтезируется в цитозоле и связывается с молекулой-переносчиком – ундекапренолфосфатом. После переноса липида II через мембрану на поверхность клетки и его включения в состав клеточной стенки ундекапренилфосфат транспортируется обратно через мембрану на цитозольную сторону и включается в цикл синтеза пептидогликана [3]. Учитывая, что ундекапренолфосфат также используется в биосинтезе стеночных тейхоевых кислот, важного компонента мембраны грамположительной бактериальной клетки, становится очевидным, что связывание антибиотиков с липидом II не только напрямую, но и опосредованно предотвращает включение его в состав пептидогликана. Показано, что антимикробный агент, внедряясь в липидный бислой, способствует образованию трансмембранной поры, нарушая проницаемость мембраны клетки бактерии [3].

Многофакторный патогенез некоторых заболеваний, в том числе при развитии осложнений и/или коморбидной патологии, является результатом сложной серии перекрестных патофизиологических процессов, вследствие чего определена необходимость получения соединений с более выраженным антимикробным эффектом, основу действия которых будут представлять синергетические взаимодействия [4].

Анализ литературных данных позволяет сформировать представление о синтетических подходах к получению веществ, имеющих направленность на различные мишени, за счет связывания двух фармакофоров с помощью линкера или спейсера; слияния двух фармакофоров (двухвалентных лигандов); слияния двух фармакофоров с использованием общего фрагмента (слитых двухвалентных лигандов) [4, 5]. Полученное производное должно отличаться высоким химическим сродством к различным белковым молекулам, характеризоваться высокой аффинностью связывания с ними, как следствие, проявлять несколько видов активности и характеризоваться низким диапазоном побочных эффектов [6]. Одним из перспективных направлений современного дизайна лекарств является поиск соединений с мультитаргетными лигандами, взаимодействие которых с различными мишенями обусловливает одновременное проявление антимикробной и гипогликемической активности.

В силу стремительного роста числа болеющих диабетом в условиях осложненной эпидемиологической картины вопрос возможности воздействия вещества на несколько мишеней приобретает большую значимость. Известно, что лечение пациентов с сахарным диабетом 2 типа представляет собой сложную задачу. Современная стратегия предусматривает контроль гликемии с помощью фармакологической терапии. Обоснована потребность в мультимодальных препаратах, которые могли бы снизить гипергликемию и одновременно затормозить прогрессирование осложнений, в том числе инфекционно-воспалительных [6]. Отмечается, что наиболее частыми заболеваниями у больных сахарным диабетом являются инфекции дыхательных и мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, диабетические язвы стопы, отиты и пародонтальные инфекции [1].

Оправданной на сегодняшний день является проблема рассмотрения «непротивомикробных» эффектов применяемых антибактериальных средств [5]. Показано, что они могут проявлять непрямой сахароснижающий эффект, тогда как другие – прямое гипогликемическое действие [6]. Способность антимикробных агентов вызывать метаболические изменения, оказывающие влияние на гомеостаз глюкозы, а также влиять на уровень антидиабетических средств в плазме делает актуальной проблему поиска лекарственных веществ, проявляющих одновременно выраженное антибактериальное действие и гипогликемическую активность [6, 7].

Гипогликемический эффект веществ, проявляющих антимикробное действие

Установлена способность фторхинолонов, представляющих собой группу противомикробных препаратов широкого спектра действия и используемых для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, вызывать нарушение гомеостаза глюкозы и, как следствие, гипогликемию у больных сахарным диабетом. Показано, что причиной является блокирование АТФ-чувствительных калиевых каналов в β-клетках поджелудочной железы и повышение секреции инсулина. Изучение механизма гипогликемического действия средств данной группы показало, что закрытие K^+-АТФ-каналов приводит к деполяризации плазматической мембраны β-клеток и притоку кальция через потенциалзависимые кальциевые каналы, что, в свою очередь, активирует экзоцитозный аппарат [8]. Способность ингибировать K^+-АТФ-каналы в инсулин-секретирующих клетках RINm5F за счет оказываемого влияния на субъединицу Kir6.2 отличает фторхинолоны от производных сульфонилмочевины, действие которых опосредовано связыванием с регуляторной субъединицей рецептора сульфонилмочевины (SUR1). Исследования в направлении «структура – активность» показали, что объемность заместителя в положении C7 (например,

пиперазин) и атом фтора или метоксигруппа в положении С8, по-видимому, благоприятствуют проявлению как гипогликемической, так и антимикробной активности. Однако в случае антимикробного эффекта они определяют способность соединения к прохождению через мембрану и внутриклеточному накоплению, но не обусловливают избирательное отношение к мишени [8].

Анализ литературы позволил сделать вывод о способности центапипералона ингибировать активность гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) – ключевого фермента в синтезе холестерина. Отсутствие данных по молекулярному докингу не дает возможности оценить значимость каждого из функциональных фрагментов в связывании с ферментативной мишенью. Установлено, что производные пиримидо[1,6-а]пиримидана угнетают процессы перекисного окисления липидов в мембранах печени крыс, которые индуцируются при диабете в результате гликирования белков и аутоокисления глюкозы [9].

Большой интерес представляет метформин, который может быть рассмотрен в качестве модельной системы для теоретической оценки возможности проявления гипогликемического и противомикробного эффекта за счет одного и того же лиганда с целью прогнозирования его мультитаргетности. Доказанной является принадлежность гуанидина к производным, содержащим функциональный фрагмент, который обычно встречается в природных соединениях и часто обусловливает проявление ими широкого спектра биологической активности [4].

Известно, что метформин применяется для снижения уровня глюкозы за счет ингибирования глюконеогенеза в печени и оказывает инсулиносенсибилизирующее, а также множественное действие на ткани печени, эндотелия и скелетные мышцы [6, 10]. Установлено, что метформин проявляет антимикробную активность при инфекциях, вызванных различными патогенами. Показано, что, воздействуя на АМФ-активируемую протеинкиназу (AMPK), метформин вызывает аутофагию и подавляет рост внутриклеточных *Mycobacterium tuberculosis*, а также помогает повысить эффективность применяемых противотуберкулезных препаратов [1, 11]. Доказано, что ингибирование активации НАДН-дегидрогеназного митохондриального комплекса метформином избирательно индуцирует выработку в митохондриях активных форм кислорода и приводит к ускорению слияния фагосом с лизосомами, изменению потенциала митохондриальной мембраны, высвобождению цитохрома *c* в цитоплазму и запуску внутреннего пути апоптоза, что способствует уничтожению бактерий. Изучена противомикробная активность метформина в отношении *Bacillus licentiformis*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella flexmeri*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* и *St. epidermidis*.

Большой интерес на сегодняшний день представляют гипогликемические средства – глитазоны. Известно, что их фармакологический эффект основан на восстановлении чувствительности к инсулину за счет избирательной активации гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR-γ), а также контроле транскрипции генов, регулирующих метаболизм глюкозы и липидов [6]. Изучена антибактериальная активность пиоглитазона в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae.* Установлено, что противомикробный эффект пиоглитазона в отношении перечисленных патогенов обусловлен усилением генерации активных форм кислорода [12]. Описано повышение активности фагоцитарных процессов под его воздействием. Показано, что пиоглитазон оказывает влияние на гепатоцеллюлярный метаболизм пирувата, способствуя подавлению гепатоцеллюлярной продукции глюкозы. Обоснован процесс ингибирования окисления пирувата и, как следствие, потребления кислорода за счет подавления синтеза АТФ [5].

Доказано, что прием глиптинов, селективных ингибиторов дипептидилпептидазы-4, приводит к увеличению в сыворотке крови уровня глюкагоноподобного пептида и желудочно-кишечного инсулинотропного пептида, повышению активности β-клеток и подавлению секреции глюкагона. Изучена способность ситаглиптина ослаблять действие рецепторов системы «кворум сигнала», что служит причиной подавления жизнедеятельности *Serratia marcescens* под воздействием препарата. Показано снижение под действием ситглиптина образования биопленки при кариесе зубов, вызываемом одонтопатогеном *Str. mutans,* способном оппортунистически вызывать инфекционный эндокардит. Установлено, что в основе механизма действия препарата лежит ингибирование бактериального фермента Х-пролилдипептидилпептидазы, участвующего в утилизации богатых пролином полипептидов слюны.

Показана взаимосвязь между сахарным диабетом и инфекционным процессом, вызванным бактерией *Helicobacter pylori*, являющейся наиболее частым возбудителем язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка [6]. Предполагается возможность воздействия *H. pylori* на рецепторы инсулина, приводящего к нарушению

чувствительности к нему. Изучены основные мишени, на которые направлено действие антимикробных препаратов, применяемых для лечения вызванных *H. pylori* инфекционных процессов. К ним можно отнести уреазу, участвующую в процессах выживания патогена в кислой среде желудка и его колонизации на слизистой оболочке, пептиддеформилазу *H. pylori*, катализирующую отщепление формильной группы от N-концевого остатка формирующихся полипептидных цепей, дегидрогеназу II типа. Примечательна роль глутаматрацемазы, поставляющей остаток D-глутамата для синтеза субъединиц пептидогликана N-ацетилглюкозамин-N-ацетилмурамовой кислоты, а также β-гидроксиацил-ACP-дегидратазы, участвующей в синтезе бактериями жирных кислот типа II, фосфопантетеинаденилилтрансферазы, катализирующей предпоследнюю стадию биосинтеза коэнзима А, фруктозобисфосфатальдолазы класса II, ускоряющей гликолиз и глюконеогене *H. pylori*, а также НАДФН-оксидазы [1].

Уреаза относится к семейству амидогидролаз и фосфотриэстераз, катализирующих гидролиз мочевины до аммиака и карбамата в микроорганизмах, у животных и различных видах растений. Результатом гидролитического процесса является резкое повышение общего pH. Ингибиторы уреазы подразделяют на два класса: структурные аналоги гидроксамовой кислоты и хинины, производные основания Шиффа (фосфорамидат, лансопразол, омепразол, тиоловые соединения).

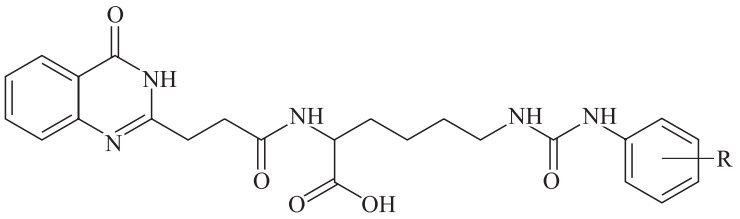
Хиназолиноны – объект для изучения при поиске веществ с мультитаргетным эффектом

Хиназолиноны, относящиеся к группе гетероциклических производных, проявляют широкий спектр фармакологической активности, обусловленной уникальностью их химической структуры. Хиназолиноны содержат функциональные группы и структурные фрагменты, участвующие в образовании ковалентных связей по донорно-акцепторному механизму, водородных связей, стабилизирующих промежуточный комплекс, который формируется при взаимодействии с молекулой-мишенью, а также в ароматических взаимодействиях.

Интерес к производным, характеризующимся мультифармакологическим эффектом, мотивировал авторов на поиск сведений о роли лигандов в молекулах производных хиназолинонов, ответственных за связывание веществ с различными мишенями или оказывающих воздействие на течение биохимических процессов, которые определяют антимикробную и гипогликемическую активность. Анализ литературных данных, полученных при исследовании антибактериального действия хиназолинонового производного мочевины (рис. 1), показал выраженное влияние заместителя, связанного с карбамидным остатком, на проявление его противомикробного эффекта.

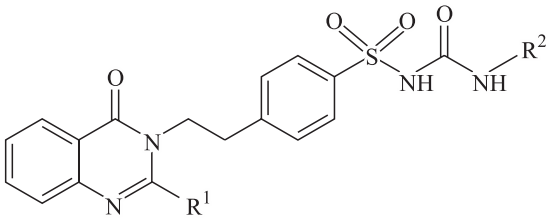
Связывание остатка фенилмочевины с –F, –Cl или $–OCH_3$ приводит к увеличению выраженности антимикробного действия, тогда как ацетилирование и сульфирование – к снижению, также как и при увеличении длины алкильной цепи, связывающей ядро хиназолинона и карбамидный фрагмент. Возможно, причиной этому служит влияние замещающей группы на заряд молекулы, и, как результат, ее проникновение через бактериальную клеточную стенку [4].

К гипогликемическим средствам относятся производные сульфонилмочевины, проявляющие фармакологическую активность за счет стимуляции секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы и снижения клиренса инсулина в печени [6, 13]. Получены химерные соединения, сочетающие ядро хиназолинона с фрагментами сульфонилмочевины, синтезированные на основе структурного сходства с глибенкламидом и розиглитазоном с целью получения агонистов SUR и PPARγ (рис. 2) [14]. Введение сульфонилкарбамидного остатка позволяет увеличить степень водородного связывания с аминокислотными остатками Tyr473, Tyr327 и His323 PPARγ, так же как и в случае двузамещенного ароматического кольца в *пара*-положении; замещение липофиль-



R = 4-Cl, 4-OCH_3, 5-F

Рис. 1. *6-Уреидопроизводные 2-[3-(4-оксохиназолин-(3H)-2-ил)пропанамидо]гексановой кислоты*
Fig. 1. *6-Ureide derivatives of 2-[3-(4-oxoquinazoline-(3N)-2-il)propanamido]hexanoic acid*



R^1 = алкил $C_1–C_4$, C_6H_5, $CH_2C_6H_5$
R^2 = *н*-C_4H_9, C_6P_5, циклогексил

Рис. 2. *Общая формула хиназолиноновых производных – агонистов PPARγ и SUR*
Fig. 2. *The general formula of quinazolinone derivatives – agonists PPARγ and SUR*

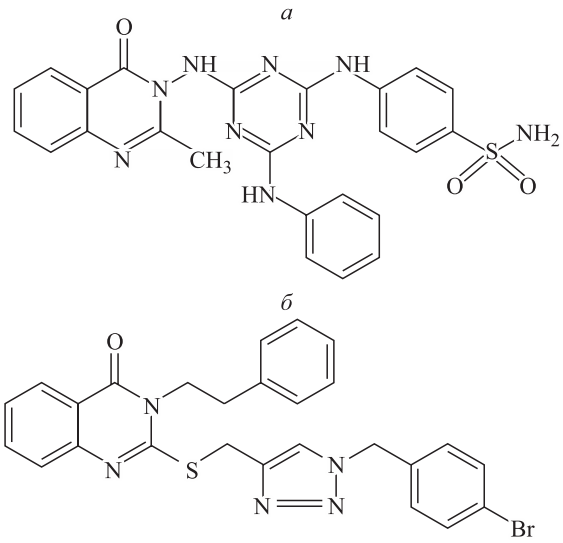


Рис. 3. *Производное хиназолинона, содержащее триазиновый цикл и остаток сульфаниламида (а), и 1,2,3-триазольное производное хиназолинона (б)*
Fig. 3. *Quinazolinone derivatives containing a triazine cycle and a sulfonamide residue (a) and 1,2,3-triazole derivative of quinazoline (б)*

ными группами необходимо для поддержания гидрофобных взаимодействий. Описана роль фрагмента $–SO_2$, действующего в качестве спейсера между кислотной –NH и ароматической группой и обеспечивающего выраженный гипогликемический эффект [14]. Подтверждена значимость хиназолинового ядра для связывания с PPARγ и SUR.

Способность сульфаниламидов ингибировать карбоангидразу стимулирует поиск сведений о возможности проявления хиназолиноновыми производными, содержащими сульфаниламидную группу, антимикробной активности вследствие участия ее в связывании с молекулой фермента с образованием переходного комплекса. Обзор данных литературы показал проявление противомикробной активности производными хиназолинона, содержащими сульфаниламидную группу и заместитель в виде триазинового цикла (рис. 3, *а*) в отношении *Salmonella enterica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Bacillus subtilis*, *St. aureus*, *Listeria monocitogenes* и *Candida albicans* [8]. Показано связывание вещества с активным сайтом редуктазы *St. aureus*. Использование молекулярного докинга позволило доказать участие сульфонамидной группы в формировании дополнительной Н-связи, взаимодействующей с аминокислотными остатками Ser49, Ileu50, Gln19 и Phe92, а также триазольного цикла, образующего ковалентные связи по донорно-акцепторному механизму с белковой молекулой [7]. Установлено проявление производными хиназолинон-1,2,3-триазола, содержащими 4-бромбензильный фрагмент (рис. 3, *б*), гипогликемического эффекта за счет ингибирования α-глюкозидазы [8].

Изучена противотуберкулезная активность комбинированных хиназолиноновых производных триазола, в которых он связан с бензойным циклом, замещенным атомами фтора, хлора, метильным радикалом [14]. Молекулярный докинг позволил установить образование водородной связи между группой –NH хиназолинонового фрагмента и аминокислотным остатком Asp38 редуктазы белка-носителя эноилацила (InhA). Показано связывание карбонильной группы хиназолинона в веществах, содержащих несколько атомов галогена, с Asn52. Взаимодействие атома азота триазольного кольца с остатком Apr41-активного сайта InhA описано для производного замещенного метильным радикалом [14]. Анализ литературы позволяет сделать вывод о принадлежности гетероцикла триазола к числу лигандов, способных связываться с различными мишенями, обусловливая мультитаргетный эффект [15]. Обосновано сочетание различных видов фармакологической активности (цитотоксической, обезболивающей, противосудорожной, противовоспалительной и др.) у комбинированных производных, содержащих хиназолиноновый и триазольный циклы [16, 17].

Изучены гипогликемическая активность производных хиназолинона, полученных при введении хиназолинонового ядра в молекулу тиазолидинонов, их воздействие на щелочную фосфатазу, АлАТ и АсАТ [7]. Предполагается, что тиазолидиновый цикл принимает непосредственное участие в биохимических процессах, обусловливающих гипогликемическую и антимикробную активность. Охарактеризована способность производных хиназолинона, содержащих ацилгидразоновый фрагмент (рис. 4), проявлять антиуреазную активность [18]. Изучена анти-

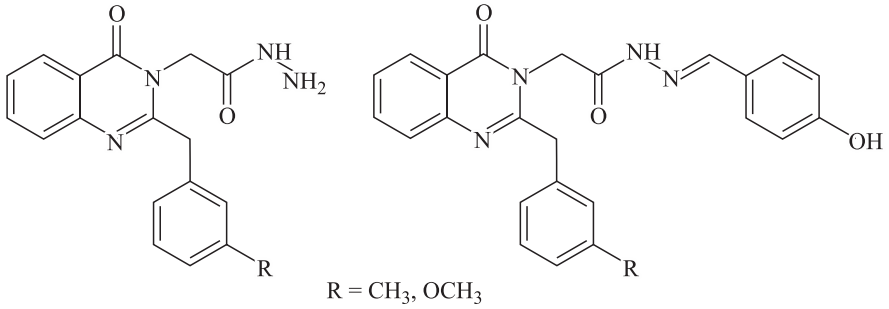


Рис. 4. *Общая формула производных хиназолинона, содержащих ацилгидразоновый фрагмент*
Fig. 4. *General formula of quinazolinone derivatives containing acylhydrazone fragment*

микробная активность триазолсодержащих N-гликозидов хиназолинонов, являющихся ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, в отношении грамположительных *St. aureus*, *Streptobacillus moniliformis* и *Bacillus subtillis* и грамотрицательных *E. coli*, *Streptobacillus moniliformis* и *Pseudomonas acruginosa*. Показано выраженное противомикробное действие указанных соединений в отношении грамположительных бактерий, особенно *Streptobacillus*, по сравнению с грамотрицательными патогенами [19].

Оценка способности новых производных хиназолинона проявлять антимикробную и гипогликемическую активность

Проведение микробиологического скрининга производных хиназолинона (рис. 5 *а*), синтезированных членами авторского коллектива, позволило выделить соединения-лидеры [7]. Примечательно, что при микробиологическом скрининге производных хиназолинона вещество, содержащее, подобно фторхинолонам, пиперазиновый цикл (VMA-10-21, рис. 5, *б*), не проявляло выраженной активности в отношении *St. aureus*, *Str. pneumoniae*, *K. pneumoniae* и *E. coli*, что, однако, не позволяет сделать однозначный вывод о его роли в качестве фармакофора антимикробной активности. Оценить вклад этого заместителя в общее связывание с молекулой-мишенью становится возможным только при применении метода молекулярного докинга. Сходство строения хиназолинонового ядра и хинолонового цикла, составляющего основу структуры фторхинолонов, позволяет предположить их доминирующую роль при образовании промежуточного переходного состояния за счет атома кислорода кетонной группы и атома азота цикла, являющихся донорами электронных пар [20, 21].

Сравнение структуры синтезированного нами производного хиназолинона (VMA-13-17, рис. 5, *в*), содержащего остаток гуанидина, и метформина дало основание предположить сходство их фармакологического действия. Результаты первичного микробиологического скрининга свидетельствуют о способности VMA-13-17 подавлять жизнедеятельность *St. aureus* (концентрация соединения, к которой чувствительно 50 % штаммов исследуемых микроорганизмов ($МИК_{50}$) 4 мкг/мл), *Str. pneumoniae* ($МИК_{50}$ 4 мкг/мл), *K. pneumoniae* ($МИК_{50}$ 8 мкг/мл) и *E. coli* ($МИК_{50}$ 8 мкг/мл), проявляя бактерицидную активность в отношении перечисленных патогенов [20]. Исследованное нами соединение VMA-13-17 содержит соединенный с кетонной группой гуанидиновый остаток, что, вероятно, изменяет степень взаимодействия вещества с ферментом-мишенью, но, в отличие от метформина, не определяет селективность по отношению к нему. Однако на

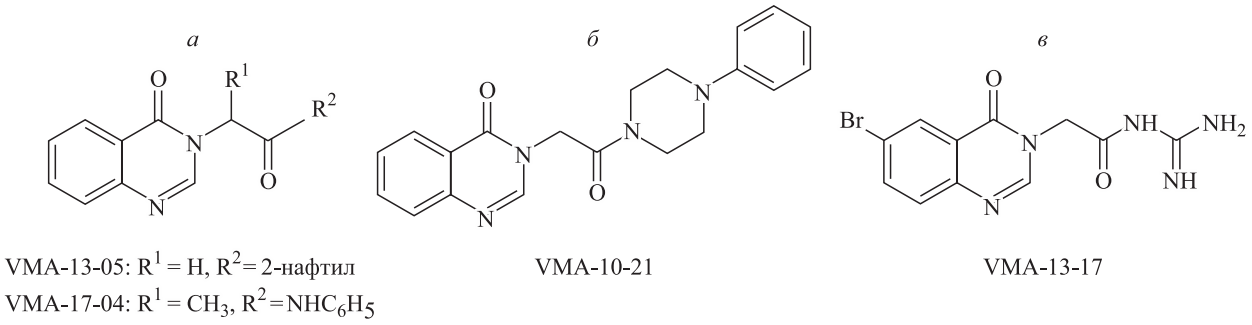


Рис. 5*. Общие формулы производных хиназолин-4(3H)-она*
Fig. 5*. General formulas of derivatives of quinazoline-4(3H)-one*

основе понимания важности конформационного пространственного строения вещества можно предполагать, что стерические трудности предопределяют невозможность его нацеливания на молекулу-мишень в конкретном соединении, что может быть определено только при применении метода молекулярного докинга.

Использование квантово-химических методов компьютерного моделирования при изучении антимикробной активности новых производных хиназолин-4(3*H*)-она позволило авторам спрогнозировать механизм взаимодействия вещества VMA-13-05 (см. рис. 5, *а*), проявляющего наиболее выраженное среди всех исследуемых соединений противомикробное действие, с мультиферментным комплексом синтазы жирных кислот типа II (FAS II) *M. tuberculosis* [21]. В результате проведения конформационного анализа установлено, что VMA-13-05 существует в нескольких конформациях (I и II). Показана наиболее энергетически выгодная стабильность изучаемого хиназолинона в состоянии II, при котором ароматические кольца располагаются перпендикулярно при их максимальном удалении друг от друга. Исходя из возможности образования аддукта изониазида с NADH, который проявляет ингибирующий эффект в отношении еноил-ACP-редуктазы FASII, вследствие чего нарушается синтез миколовых кислот, обеспечивающих целостность мембраны клетки патогена, и происходит ее гибель, мы исследовали возможность воздействия VMA-13-05 на *M. tuberculosis* по подобному механизму [22]. Результаты квантово-химических расчетов, полученные при изучении взаимодействия VMA-13-05 с NADH, свидетельствуют о стабильности образованного между ними аддукта, характеризующегося оптимальными энергетическими характеристиками. Полученные данные позволили предположить, что механизм антибактериального действия VMA-13-05 и изониазида сходен.

Поскольку исследуемые соединения схожи с веществами, которые на сегодняшний день применяются в медицинской практике, мы определили с привлечением программных методов спектр биологической активности новых производных хиназолинона и исследовали возможность проявления ими мультитаргетного действия (антимикробного и гипогликемического).

Оценка биологической активности новых производных хиназолинона с учетом их структурной формулы проведена с использованием компьютерной программы PASS. Анализ взаимосвязи «структура–активность» позволяет разделять исследуемые вещества на «активные» или «неактивные». Использование программного инструмента позволяет получить информацию в виде списка прогнозируемых видов активности с оценкой вероятности для каждого вида активности «быть активным» (Pa) и «быть неактивным» (Pi), которые варьируют от нуля до единицы [22]. Компьютерное прогнозирование фармакологической активности исследуемых веществ в программе PASS показало высокую вероятность (Pa = 0,919) ингибирования 27-гидроксихолестерин-7α-монооксигеназы (цитохрома P450 7A1, CYP27A1), относящейся к суперсемейству ферментов, которые участвуют в окислении эндогенных и экзогенных субстра-

Прогноз спектра биологической активности веществ VMA-13-05, VMA-13-17, VMA-17-04 и VMA-10-21, выполненный с использованием программы PASS

Forecast of the spectrum of biological activity manifested by the substances VMA-13-05, VMA-13-17, VMA-17-04 and VMA-10-21, performed using the PASS program

Соединение	Pa	Pi	Активность
1	***2***	***3***	***4***
VMA-13-05	0,919	0,002	Ингибитор CYP27A1
	0,689	0,030	Противоишемическое, церебральное
	0,637	0,020	Ингибитор Cl^--транспортирующей АТФазы
	0,617	0,009	Ингибитор изопенициллин-N-эпимеразы
	0,629	0,025	Ингибитор фосфолипид-транслоцирующей АТФазы
	0,633	0,041	Антагонист никотиновых α2β2-рецепторов
	0,611	0,020	Ингибитор бисфосфоглицератфосфатазы
	0,608	0,037	Стимулятор функции почек
	0,605	0,033	Ингибитор глюкан-эндо-1,6-β-D-глюкозидазы
	0,603	0,033	Ингибитор глутатионтиоэстеразы
	0,579	0,012	Ингибитор офелинкиназы
	0,579	0,012	Ингибитор тауроциаминкиназы

Окончание таблицы

1	*2*	*3*	*4*
VMA-13-17	0,864	0,006	Антагонист рецепторов анафилатоксина
	0,858	0,004	Ингибитор CYP27A1
	0,596	0,032	Ингибитор фосфолипид-транслоцирующей АТФазы
	0,572	0,007	Ингибитор высвобождения медиатора
	0,575	0,026	Сосудорасширяющее средство периферическое
	0,557	0,041	Ингибитор глюкан-эндо-1,6-β-D-глюкозидазы
	0,557	0,05	Ингибитор фталат-4,5-диоксигеназы
	0,551	0,037	Ингибитор хлоридпероксидазы
	0,542	0,046	Ингибитор гастрина
	0,469	0,026	Ингибитор CYP17
VMA-17-04	0,556	0,042	Ингибитор фосфолипид-транслоцирующей АТФазы
	0,524	0,028	Агонист фактора роста фибробластов
	0,507	0,038	Ингибитор Cl^--транспортирующей АТФазы
	0,443	0,020	Ингибитор метаболизма ретиноевой кислоты
	0,440	0,030	Ингибитор CDK9/циклина T1
	0,470	0,065	Ингибитор хлоридпероксидазы
	0,463	0,069	Противовирусное (пикорнавирус)
	0,456	0,063	Ингибитор глюкан-эндо-1,6-β-D-глюкозидазы
	0,490	0,104	Стимулятор функции почек
	0,429	0,055	Ингибитор высвобождения 5-гидрокситриптамина
	0,393	0,022	Средство при перемежающейся хромате
	0,447	0,085	Ингибитор НАДФН-пероксидазы
	0,435	0,083	Ингибитор CYP27A1
	0,400	0,052	Ингибитор АДФ-тимидинкиназы
	0,445	0,101	Ингибитор фталат-4,5-диоксигеназы
	0,377	0,033	Агонист интерферона α
	0,382	0,040	Ингибитор ДНК-лиазы (апуринового или апиримидинового сайта)
	0,399	0,059	Ингибитор спермидиндегидрогеназы
	0,449	0,122	Ингибитор орнитинэстеразы фузаринин-С
	0,369	0,044	Ингибитор нуклеозидоксидазы (образующей H_2O_2)
VMA-10-21	0,622	0,076	Ингибитор CDP-глицерин-глицерофосфотрансферазы
	0,538	0,007	Агонист интерферона α
	0,524	0,042	Ингибитор инсулина
	0,471	0,025	Антагонист нейропептида Y4
	0,447	0,061	Пептидный агонист
	0,438	0,081	Ингибитор фактора свертывания *Limulus* B
	0,433	0,069	Антагонист рецепторов фибриногена
	0,427	0,027	Стимулятор макрофагов
	0,427	0,032	Противопротозойное (трипаносома)

тов, соединением VMA-13-05, VMA-13-17 и, со значительно меньшей вероятностью, веществом VMA-17-04 (таблица).

Будучи метаболитом холестерина, 27-гидроксихолестерин выполняет роль агониста рецептора X печени (LXR), регулирующего синтез жирных кислот и участвующего в экспрессии белка, связывающего регуляторный элемент стерола (SREBP-1c). Показана способность SREBP-1c стимулировать экспрессию PPARγ, транскрипционного фактора из суперсемейства ядерных рецепторов, который кодирует синтез белков, инициирующих биологический эффект инсулина [23]. Учитывая способность 27-гидроксихолестерина опосредовать секрецию инсулина, обоснованной считается необходимость подавления работы монооксигеназы CYP27A1, катализирующей процесс его превращения в 7α-27-дигидроксихолестерин. Обосновано участие холестерин-7α-гидроксилазы (CYP7A1) в подавлении синтеза желчных кислот

из холестерина за счет его гидроксилирования. Учитывая значимость солей желчных кислот не только в процессах расщепления липидов, но и в создании антибактериальной защиты в отношении микроорганизмов в кишечнике, объяснима важность ингибирования CYP7A1 [24]. Описано антимикробное действие, как бактериостатическое, так и бактерицидное, желчных кислот и их производных в отношении бактерий *Spirochaetes*, *Staphylococcus*, *Balantidium*, *Pneumococcus* и *Enterococcus* [25]. Отмечается, что первичные желчные кислоты (холевая и хенодезоксихолевая) способны разрушать мембраны дозозависимым образом, подавляя жизнеспособность патогена. Известно, что при отщеплении от них аминокислот (таурина и глицина) в результате деконъюгации образуются вторичные желчные кислоты: литохолевая кислота из хенодеоксихолевой, деоксихолевая – из холевой [24]. Показано, что противомикробное действие первичных желчных кислот превосходит антибактериальный эффект их конъюгированных форм [24]. Установлена способность дезоксихолевой и литохолевой кислот модулировать фарнезоидный X-рецептор (FXR), активация которого приводит к ингибированию CYP7A1 и, как следствие, затормаживанию лимитирующей стадии превращения холестерина в желчные кислоты [23, 25].

Показано, что воздействие на *St. aureus* и *E. coli* солями желчных кислот (дезоксихолатов, хенодезоксихолатов, урсодезоксихолатов и гликохолатов) приводит к повреждению мембраны бактериальной клетки, ингибированию работы ее биоэнергетических систем, нарушению функционирования систем оттока за счет диссипации протонной движущей силы, индукции повреждения ДНК и денатурации белков [24, 25]. Доказана способность солей желчных кислот в высоких концентрациях растворять мембранные липиды и вызывать диссоциацию мембранных белков микробной клетки, что приводит к утечке клеточного содержимого и гибели клеток *St. aureus* [24]. Описано повреждение поринового канала OmpF мембраны клетки *E. coli* под воздействием желчных кислот, а также систем оттока AcrAB и EmrAB, кодируемых генами *acrA* и *emrB* [26]. Блокирование OmpF, связанного с лактоферрином, присутствующим в слизистой оболочке толстой кишки, как правило, приводит к снижению способности *E. coli* прикрепляться к мембранам клеток кишечника и, как следствие, подавляет инвазию патогена [26, 27]. Показано, что при повышении концентрации дезоксихолевой кислоты в кишечнике увеличивается секреция слизи, что индуцирует синтез иммунорегуляторных цитокинов и высвобождение β-дефензинов человека [28]. Анализ данных литературы позволяет прогнозировать проявление производными VMA-13-05, VMA-13-17 и VMA-17-04 гипогликемического эффекта, который опосредует их антимикробную активность.

Примечательна способность VMA-13-05 ингибировать глюкан-эндо-1,6-β-глюкозидазу (см. таблицу). Глюканы (β-1,3-, β-1,6-глюкан и др.) являются полимерами, выполняющими роль основного структурного компонента клеточной стенки грибковой клетки [29]. Показано, что маннан в виде маннопротеинов, представляющий внешний слой клеточной стенки грибов, покрывает слои глюкана и хитина, связываясь через гликозилфосфатидилинозитоловый мостик с цепями 1,6-глюканов, соединенных, в свою очередь, с 1,3-глюкановыми и хитиновыми остатками [30]. Возрастание риска заболевания грибковыми инфекциями полости рта, нижней части желудочно-кишечного тракта, кожи, стоп, мочеполовой системы и крови при сахарном диабете, особенно у лиц, находящихся на гемодиализе или проходящих реабилитацию после трансплантации поджелудочной железы или почки, определяет важность ингибирования гидролиза β-1,6-глюкана до ди- и олигосахаридов под действием VMA–13–05. Известно, что эндо-1,6-β-глюкозидаза, согласно принципам современной классификации, может быть отнесена к семейству гликозидгидролаз (GH 30), которое включает также глюкозилцерамидазу, β-глюкозидазу, β-ксилозидазу [31]. Учитывая роль 1,6-глюкана в сшивании маннопротеинов в матриксе клеточной стенки грибов, становится очевидной значимость расщепления в нем 1,6-глюкозидных связей [30]. Определена роль эндо-1,6-β-глюкозидазы в процессах разрушения клеточной стенки грибков [31]. Ее характерной особенностью является способность функционировать по механизму двойного смещения, при котором аномерная конфигурация сохраняется после разрыва связи, что, вероятно, свидетельствует о химической устойчивости такой белковой молекулы. Отличительным является наличие у эндо-1,6-β-глюкозидазы сигнального пептида, расположенного в периплазме, где он может деполимеризовать импортированные 1,6-глюкоолигосахариды в глюкозу, которая затем метаболизируется в цитоплазме [32].

Известно, что β-глюканы, кроме обеспечения структурной целостности клеточной оболочки грибка, активируют иммунный ответ организма, опосредуя антимикробный и противоопухолевый эффект. Полисахаридные полимеры в грибковых патогенах человека представляют ключевой патоген-ассоциированный молекулярный паттерн, который обнаруживается при грибковой инфек-

ции у хозяина и запускает иммунные реакции за счет распознавания их рецепторами клеточной поверхности (дектином-1, рецептором комплемента III типа (CR3), скэвенджер-рецепторами, лактозилцерамидом и толл-подобными рецепторами), инициирующими иммунные реакции [32, 33]. Отмечается, что в основе функционирования β-глюканов лежит активация фагоцитов, что обеспечивает антимикробное действие в отношении *M. tuberculosis*, *Bacillus anthrax*, *Str. pneumoniae*, *St. aureus* и др., опосредованное фагоцитозом [32]. Описано облегчение поглощения фагоцитами бактериальных клеток при взаимодействии β-глюканов с CR3. Доказано, что связывание β-глюканов с CR3 увеличивает их адгезию на поверхности микробной клетки [32].

Внимание ученых на сегодняшний день направлено на снижение концентрации глюкозы в крови под действием некоторых грибковых β-глюканов, которые могут способствовать задержке опорожнения желудка и более медленному усвоению глюкозы с пищей [34]. Предполагается, что β-глюканы блокируют работу α-амилазы, участвующей в разложении крахмала до глюкозы. Обоснованным является рассмотрение бактерий *Bacteroidaceae*, *Lactobacillus*, *C. albicans* и *C. glabrata*, составляющих микробиоту кишечника человека. Имеются сведения о функционировании систем деградации гликанов у микроорганизмов данного вида, включающих транскрибируемые генетические локусы утилизации полисахаридов, которые кодируют ферменты, участвующие в ремоделировании клеточной стенки. Известно, что ее важными компонентами являются поверхностные ферменты и гликан-связывающие белки, участвующие в процессах разложения полисахаридов на олигосахариды с более короткой цепью, а также ферменты периплазмы, деполимеризующие импортированные олигосахариды в моносахариды, которые затем транспортируются в цитоплазму и метаболизируются. Гликозидгидролазы относятся к ферментам, катализирующим гидролиз гликанов в клетках микробиоты кишечника человека [31]. Исходя из вышеизложенного, можно предположить большую значимость ингибирования работы эндо-1,6-β-глюкозидазы как способа сохранности постоянства состава микробиоты кишечника человека и, как следствие, регуляции концентрации глюкозы, что важно при заболевании сахарным диабетом 2 типа.

Особую значимость имеет прогнозированная программой PASS способность VMA-13-05 ингибировать глутатионтиолэстеразу. Глутатион (GSH), являясь важным антиоксидантом, присутствует почти во всех клетках живых организмов в виде тиоловых эфиров. Показано, что его эффективный транспорт через мембрану клетки определяет достижение в ней максимальных концентраций GSH [35]. Доказано, что клеточный уровень глутатиона регулируется изменением скорости его синтеза и экспорта из клеток, а также влиянием агентов или условий, которые изменяют редокс-баланс, что приводит к образованию S-конъюгатов или комплексов глутатиона, нарушающих распределение GSH среди различных внутриклеточных органелл [36]. Вновь синтезированный GSH доставляется в митохондрии, эндоплазматический ретикулум, ядро и внеклеточное пространство. Внутри клетки протекают гидролитические процессы при участии глутатионтиоэстеразы, которая катализирует реакцию превращения S-ацилглутатиона в GSH и карбоксилат. Доказано, что метаболизм GSH снижается при сахарном диабете, вследствие чего его концентрация уменьшается. Гипергликемия является причиной образования свободных радикалов и усиления перекисного окисления липидов, снижения содержания антиоксидантов, таких как витамин Е и глутатионпероксидаза, и, как следствие, развития окислительного стресса [35]. Сделано предположение, что повышение уровня глутатионпероксидазы может быть вероятной стратегией лечения сахарного диабета. Описан путь превращения глюкозы в сорбит в ходе НАДФН-зависимой реакции в присутствии альдозоредуктазы, активность которого регулируется в процессе S-глутатионилирования [35].

Существенная роль принадлежит глутатиону в GSH-зависимых процессах детоксикации формальдегида у патогенных микроорганизмов, что определяет важность рассмотрения вопроса об ингибировании реакций гидролиза тиоэфиров глутатиона у бактерий [37]. Такие защитные системы встречаются у всех живых организмов и особенно важны для метилотрофных бактерий, которые генерируют формальдегид в ходе метаболизма метанола. Имеющиеся на сегодняшний день сведения о путях детоксикации позволяют разделить их на системы, зависящие от кофакторов птерина, фосфатов сахаров и глутатиона. Более распространенная тиолзависимая система детоксикации формальдегида обнаружена у многих бактериальных патогенов: система FrmAB в *E. coli*, NmlR в *Haemophilusinfluenzae* и *Neisseria meningitidis*, AdhR у *Bacillussubtilis* и др. [37]. Отмечается, что у бактерий, не использующих глутатион, субстратом для каталитического превращения формальдегида служат тиолы микотиол или бациллитиол (гомологи AdhC, НАД$^+$-зависимой алкогольдегидрогеназы, в *Mycobacterium smegmatis*, *Corynebacterium glutamicum*) [37]. Показа-

но, что в такой защитной системе в качестве начального акцептора формальдегида используется трипептид L-γ-глутамил-L-цистеинил-глицин. Первый этап характеризуется образованием S-гидроксиметилглутатиона, который впоследствии окисляется в присутствии AdhC в тиоэфир S-формилглутатиона, подвергающийся гидролизу при участии S-формилглутатионгидролазы с образованием глутатиона [37]. Исходя из общей тенденции метаболизма глутатиона, можно предположить, что ингибирование гидратации S-ацилглутатиона под воздействием глутатионтиолэстеразы способствует подавлению работы системы детоксикации формальдегида и приводит к гибели бактериальной клетки, что служит основанием для рассмотрения такого воздействия вещества VMA-13-05 на микробную клетку как механизма его антибактериального эффекта, сопряженного с гипогликемической активностью.

Способность VMA-13-05 выполнять роль ингибитора офелинкиназы и тауроциаминкиназы (см. таблицу) дает еще одно основание для рассмотрения возможности проявления мультитаргетного эффекта данным производным. Известно, что семейство фосфагенкиназ играет жизненно важную роль в обмене веществ, регуляции, производстве и использовании энергии в клетках с высоким и переменным содержанием АТФ. Показано, что поддержание энергетического гомеостаза осуществляется за счет обратимого переноса γ-фосфорильной группы от АТФ к акцептору, содержащему гуанидиновый остаток, роль которого в этом процессе выполняют фосфагены, являющиеся фосфорилированными соединениями гуанидина [38]. Очевидна значимость такой реакции для сохранения свободной АТФ в оптимальной концентрации для функционирования клетки, а также обеспечения возможности быстрого преобразования АДФ в АТФ, которая может быть использована в периоды высокой энергетической потребности при осуществлении АТФ-зависимых реакций [39].

На сегодняшний день действующей является классификация семейства фосфагенкиназ, предполагающая рассмотрение двух отдельных подсемейств: аргининкиназы и креатинкиназы. Также существует вариант их разделения на семь ферментов: гликоциаминкиназа, креатинкиназа, аргининкиназа, тауроциаминкиназа, ломбрицинкиназа, гипотауроциаминкиназа и офелинкиназа (гуанидиноэтилметилфосфатфосфотрансфераза) [40, 41]. Наиболее распространенными и изученными являются креатинкиназа и аргининкиназные системы [42]. Имеющиеся в литературе сведения свидетельствуют о наличии ферментов семейства фосфагенкиназ у бактерий *Desulfotalea psychrophila* и у миксобактерий *Myxococcus fulvus* и *Myxococcus xanthus,* характеризующихся сложным поведением, которое проявляется в способности перемещаться по твердым поверхностям группами, охотиться на другие микроорганизмы по «волчьему» образцу, образовывать миксоспоры при истощении питательных веществ, продуцировать различные вторичные метаболиты и ферменты деградации макромолекул, используя их при воздействии на другие микроорганизмы. Тауроциаминофосфотрансфераза обнаружена у *Ascaris lumbricoides muscle*, *Moniezia expansa*, *Fasciola hepatica* и *Hymenolepis diminuta* [38]. У *E. coli* и *Mycolicibacterium smegmatis* показано наличие фосфоаргинина, выполняющего функции акцепторного центра, который участвует в переносе фосфатной группы от АТФ при участии аргининкиназы. Предполагается, что контроль уровня энергии за счет функционирования этого же фермента осуществляется и у *M. tuberculosis*, однако результаты экспериментального подтверждения данного факта авторами не найдены [42].

Описан синтез креатинина и реакции, в которых он принимает участие в качестве субстрата креатининкиназы, у *Bacillus*, *Clostridium*, *Corynebacterium*, *Flavobacterium*, *Escherichia*, *Proteus* и *Pseudomonas* [42]. Имеются сведения о метилировании гуанидиноэтилфосфата – основе последнего этапа биосинтеза офелина, который является акцептором в процессе, протекающем в присутствии олефинкиназы. Однако сведений о функционировании данного фермента в клетках патогенных микроорганизмов не найдено. Несмотря на то что микроорганизмы часто подвергаются воздействию быстро меняющихся условий окружающей среды, фосфагенкиназные системы встречаются только у немногих одноклеточных организмов [43]. Принимая во внимание результаты исследований и резюмируя их, можно полагать, что вещество VMA-13-05 проявляет антигельминтную активность. Учитывая способность бактерий к «роению», образованию биопленок, адгезии к твердым поверхностям, а также реализацию ими вирулентности за счет функционирования АТФ-зависимых систем оттока, авторы предполагают, что процесс подавления энергетического баланса за счет блокирования каталитической активности офелинкиназы и тауроциаминкиназы патогенных бактерий может быть рассмотрен как один из механизмов антимикробной активности VMA-13-05.

С целью обосновать мультитаргетность новых производных хиназолинона мы рассмотрели вопрос о поддержании энергетического баланса в β-клетках поджелудочной железы. Запас энергии АТФ в β-клетках пополняется за счет фосфокре-

атина, который служит переносчиком богатого энергией фосфата из митохондрий к плазматической мембране при участии креатинкиназы в ходе реакции трансфосфорилирования. Анализ литературных данных показывает несостоятельность предположения о способности вещества проявлять двойственный эффект за счет ингибирования офелинкиназы и тауроциаминкиназы.

Результаты, полученные с использованием программы PASS при прогнозировании фармакологической активности веществ VMA-13-05, VMA-13-17 и VMA-17-04, предусматривают оценку способности хиназолиноновых производных ингибировать фосфолипид-транслоцирующую АТФазу. Липидная асимметрия клеток создается и поддерживается АТФ-управляемыми липидными переносчиками или транслоказами, одним из представителей которых является АТФаза II, использующая энергию гидролиза АТФ для транспортировки специфических липидов через бислой [44]. Белковые молекулы, относящиеся к данному типу ферментов, по способности катализировать перемещение липидов в определенном направлении могут быть разделены на флиппазы, флоппазы и скрамблазы [45]. В отличие от флиппаз, флоппазы и скрамблазы не участвуют в поддержании асимметрии мембранных липидов, они осуществляют отток и рассеивание липидов в биомембранах соответственно. Транспорт, катализируемый флиппазой, реализуется за счет использования энергии, выделяющейся при гидролизе АТФ в различных клетках, включая тромбоциты, лимфоциты, эндотелиальные клетки аорты, клетки феохромоцитомы, гепатоциты, сперматозоиды, синаптосомы и хромаффинные гранулы [46].

Знания о построении пептидогликанового слоя мембраны бактериальной клетки подтверждают важность функционирования фосфолипид-транслоцирующей АТФазы. Одной из стадий синтеза пептидагликана, структурного компонента клеточной стенки патогенов, является транспорт дисахарид-пентапептида, конъюгированного с липидом в виде ундекапренилпирофосфата, через мембрану [47]. Перенос большого по объему амфипатического пептидилгликолипида осуществляется при участии флиппазы, способствующей прохождению гидрофильной части липида II через гидрофобный слой мембраны, в то время как липидная часть молекулы во время транспорта, вероятно, остается в ней [48, 49]. Исходя из изложенных выше фактов, обоснованной считается возможность гибели бактериальной клетки при ингибировании фосфолипид-транслоцирующей АТФазы под воздействием VMA-17-04, VMA-13-05 и VMA-13-17.

Изучение ферментов, участвующих в переносе липидов в β-клетках поджелудочной железы, позволило установить состав фосфолипидов секреторных гранул инсулина. Показано, что фосфатидилсерин облегчает их стыковку и слияние с плазматической мембраной во время экзоцитоза инсулина [47]. Описано функционирование субъединицы АТФазы P4 – CDC50A, которая при гетеродимеризации с P4-АТФазами образует фосфолипидтранслокационный комплекс и ингибирует стимулируемое секрецией высвобождение инсулина в этих клетках [48]. Вероятно, ингибирование фосфолипид-транслоцирующей АТФазы способствует повышению секреции инсулина β-клетками.

Результаты расчетов, выполненных программой PASS для вещества VMA-10-21 (см. таблицу), демонстрируют вероятность проявления антимикробной активности данным производным, выраженной его способностью ингибировать работу CDP-глицерин-глицерофосфотрансферазы (синтазы тейхоевой кислоты). Тейхоевые кислоты представляют собой анионные альдитолфосфатные полимеры, которые являются основным компонентом клеточной оболочки грамположительных бактерий. Доказано их участие во множестве биологических функций патогенных микроорганизмов, таких как ионный гомеостаз, деление клеток, уклонение от иммунитета хозяина, а также обеспечение устойчивости к действию антимикробных агентов [48]. Данные исследований, проведенных в программе PASS, свидетельствуют о способности вещества VMA-10-21 проявлять антимикробную активность в отношении грамположительных бактерий, структурным компонентом мембраны которых являются липотейхоевые кислоты, определяющие ее целостность и прочность, а также модулирующие иммунные функции посредством активации толл-подобного рецептора 2.

Изучение данных литературных источников позволяет установить наличие взаимосвязи сахарного диабета и увеличения количества грамположительных бактерий в крови и кишечнике. Описана способность липотейхоевой кислоты *S. aureus* повреждать нитрергические миентеральные нейроны *in vitro,* способствуя возникновению диабетической энтеральной нейропатии за счет индуцирования продукции оксида азота (NO) и, таким образом, развитию окислительного стресса [43]. Показано, что немаловажная роль принадлежит макрофагам, при стимулировании которых бактериальными эндотоксинами или Т-лимфоцитами повышается активность NO-синтазы. Генерируемый макрофагами NO проникает в бактерии, грибы, опухолевые клет-

ки, ингибирует работу митохондриальных ферментов, а также энзимов, участвующих в цикле Кребса и синтезе ДНК, как следствие, тормозит снабжение клетки патогена энергией и ее деление, тем самым приводя к гибели [46]. Глюкоза в высоких концентрациях и липопротеины низкой плотности вызывают гипопродукцию NO, что приводит к повышению тонуса сосудов, свертываемости крови и снижению иммунитета, и определяет развитие сахарного диабета, гипертензии, тромбозов, ишемической болезни сердца, инфекционных заболеваний и опухолевого роста [50]. Отмечается, что NO может как способствовать возникновению сахарного диабета, так и провоцировать развитие микрососудистых осложнений у страдающих им пациентов. В первом случае NO выступает в роли цитотоксина, повреждающего инсулинпродуцирующие β-клетки поджелудочной железы, во втором – как вазоактивный фактор [50]. Анализ представлений о взаимосвязи сахарного диабета как причины увеличения количества грамположительных бактерий и его усиления под их воздействием позволяет оценить способность вещества VMA-10-21 оказывать мультитаргетный эффект за счет подавления работы синтазы тейхоевых кислот.

Заключение

Анализ литературных данных, а также исследований, проведенных по изучению фармакологической активности новых производных хиназолинона, дает возможность разделить все лиганды на функциональные группы, обусловливающие дополнительное (не селективное) связывание с молекулой-мишенью, и функциональные фрагменты, способные избирательно взаимодействовать с рецепторами и ферментами, тем самым проявляя фармакологический эффект. Хиназолиноновый фрагмент, характеризуясь уникальностью строения, может быть обоснованно отнесен к мультитаргетным лигандам. Триазольный цикл и сульфониламидная группа также могут целенаправленно связываться с молекулой-мишенью. Карбамидный остаток, фрагмент сульфонилмочевины и ацетамидная группа в зависимости от строения вещества, в состав которого они входят, могут функционировать и как специфический лиганд, и как функциональная группа, участвующая в стабилизации промежуточного переходного состояния. Результаты, полученные авторами, а также другими исследователями, позволяют сформулировать предположение о взаимосвязи механизмов антимикробной и гипогликемической активности.

Список литературы / References

1. Monte C.D., Bizzarri B., Gidaro M.C., Carradori S., Mollica A., Luisi G., Granese A., Alcaro S., Costa G., Basilico N., … Sisto F. Bioactive compounds of *Crocus sativus* L. and their semi-synthetic derivatives as promising anti-*Helicobacter pylori*, anti-malarial and anti-leishmanial agents. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem*. 2015;30(6):1027–1033. doi: 10.3109/14756366.2014.1001755

2. Васильев П.М., Косолапов В.А., Спасов А.А., Яналиева Л.Р. Полифункциональные мультитаргетные лекарственные средства как основа фармакологии 21 века. *Вестн. Волгогр. гос. ун-та. Сер. 11. Естеств. науки*. 2018;8(1):36–39. doi: 10.15688/jvolsu11.2018.1.6

Vasilev P.M., Kosolapov V.A., Spasov A.A., Yanalieva L.R. Multifunctional multitarget drugs as the basis of pharmacology of the 21st century. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya 11. Estestvennye nauki = Science Journal of Volgograd State University. Natural Sciences.* 2018;8(1):36–39. [In Russian]. doi: 10.15688/jvolsu11.2018.1.6

3. Gray D.A., Wenzel M. Multi-purpose approaches to the fight against multi-resistant superbugs. *ACS Infect. Dis*. 2020;6(6):1346–1365. doi: 10.1021/acsinfecdis.0c00001

4. Suresha G.P., Suhas R., Kapfo W., Gowda D.C. Urea/thiourea derivatives of quinazolinone-lysine conjugates: Synthesis and structure-activity relationships of a new series of antimicrobials. *Eur. J. Med. Chem*. 2011;46(6):2530–2540. doi: 10.1016/j.ejmech.2011.03.041

5. Shannon C.E., Daniele G., Galindo C., Abdul-Ghani M.A., DeFronzo R.A., Norton L. Pioglitazone inhibits mitochondrial pyruvate metabolism and glucose production in hepatocytes. *FEBS J*. 2017;284(3):451–465. doi: 10.1111/febs.13992

6. Hegazy W.A.H., Rajab A.A.H., Abu Lila A.S., Abbas H.A. Anti-diabetics and antimicrobials: Harmony of mutual interplay. *World J. Diabetes*. 2021;12(11):1832–1855. doi: 10.4239/wjd.v12.i11.1832

7. Auti P.S., George G., Paul A.T. Recent advances in the pharmacological diversification of quinazoline/quinazolinone hybrids. *RSC Adv*. 2020;10(68):41353–41392. doi: 10.1039/d0ra06642g

8. Ghaly H., Kriete C., Sahin S., Pfloger A., Holzgrabe U., Zunkler B.J., Rustenbeck I. The insulinotropic effect of fluoroquinolones. *Biochem. Pharmacol*. 2009;77(6):1040–1052. doi: 10.1016/j.bcp.2008.11.019

9. Ahmed O.M., Hussein A.M., Ahmed R.R. Antidiabetic and antioxidant effects of newly synthesized pyrimido[1,6-a]pyrimidine derivatives in neona-

tal streptozotocin-induced diabetic rats. *Med. Chem*. 2012;2(1):020–028. doi: 10.4172/2161-0444.1000108

10. Noser A.A., Abdelmonsef A.H., El-Naggar M., Salem M.M. New amino acid Schiff bases as anticancer agents via potential mitochondrial complex I-associated hexokinase inhibition and targeting AMP-protein kinases/mTOR signaling pathway. *Molecules*. 2021;26(17):5332. doi: 10.3390/molecules26175332

11. Kussmaul L., Hirst J. The mechanism of superoxide production by NADH:ubiquinone oxidoreductase (complex I) from bovine heart mitochondria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006;103(20):7607–7612. doi: 10.1073_pnas.0510977103

12. Masadeh M.M., Mhaidat N.M., Al-Azzam S.I., Alzoubi K.H. Investigation of the antibacterial activity of pioglitazone. *Drug Des. Devel. Ther*. 2011;5:421–425. doi: 10.2147/DDDT.S24126

13. Pasquale T.R., Tan J.S. Nonantimicrobial effects of antibacterial agents. *Clin. Infect. Dis.* 2005;40(1):127–135. doi: 10.1086/426545

14. Dutta A., Trivedi P., Gehlot P.S., Gogoi D., Hazarika R., Chetia P., Kumar A., Chaliha A.K., Chaturvedi V., Sarma D. Development and synthesis of hybrids of quinazolinone and triazole as powerful anti-tuberculosis agents. *ACS Appl. Bio. Mater.* 2022;5(9):4413–4424. doi: 10.1021/acsabm.2c00562

15. Hassanzadeh F., Sadeghi-Aliabadi H., Nikov S., Jafari E., Vasegi G. Synthesis and cytotoxic evaluation of some derivatives of triazolquinazolinone hybrids. *Res. Pharm. Sci*. 2019;14(2):130–137. doi: 10.4103/1735-5362.253360

16. Saad H.A., Osman N.A., Mustafa A.H. Synthesis and analgesic activity of some new pyrazoles and triazoles containing a fragment of 6,8-dibromo-2-methylquinazoline. *Molecules*. 2011;16(12):10187–10201. doi: 10.3390/molecules161210187

17. Kumar S., Hora S.L., Yadav A. Triazole analogues as potential pharmacological agents: a brief overview. *Futur. J. Pharm. Sci*. 2021;7(1):106. doi: 10.1186/s43094-021-00241-3

18. Baltaş N. Synthesis of quinazolinone derivatives containing an acyl hydrazone skeleton as potent anti-urease agents enzyme kinetic studies and anti-oxidant properties. *J. Chem. Res*. 2022;46(3):17475198221096568. doi: 10.1177/17475198221096568

19. El-Hashash M.A., Rizk S.A., El-Bassiouny F.A. Reactivity of 2-ethoxyquinazolin- 4-yl hydrazine and its use in synthesis of novel quinazoline derivatives of antimicrobial activity. *Glob. J. Health Sci*. 2011;4(1):174–183. doi: 10.5539/gjhs.v4n1p174

20. Kumar S., Hora S.L., Yadav A. Triazole analogues as potential pharmacological agents: a brief overview. *Futur. J. Pharm. Sci*. 2021;7(1):106. doi: 10.1186/s43094-021-00241-3

21. Старикова А.А., Габитова Н.М., Цибизова А.А., Озеров А.А., Тюренков И.Н., Башкина О.А., Самотруева М.А. Изучение антимикробной активности новых производных хиназолин-4(3H)-она по отношению к *Echerichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. *Астрах. мед. ж.* 2022;17(1):60–71. doi: 10.48612/agmu/2022.17.1.60.71

Starikova A.A., Gabitova N.M., Tsibizova A.A., Ozerov A.A., Tyurenkov I.N., Bashkina O.A., Samotrueva M.A. Study of antimicrobial activity of new quinazolin-4(3h)-one derivatives with respect to *Echerichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal.* 2022;17(1):60–71. [In Russian]. doi: 10.48612/agmu/2022.17.1.60.71

22. Rohde K.H., Sorci L. The prospective synergy of antitubercular drugs with NAD biosynthesis inhibitors. *Frontiers in Microbiology*. 2021;11:634640. doi: 10.3389/fmicb.2020.634640

23. Боголюбова А.В., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е., Шварц А.М., Белоусов П.В. Фарнезоидный рецептор (FXR) как потенциальная терапевтическая мишень при неалкогольной жировой болезни печени и ассоциированных заболеваниях. *Сах. диабет*. 2017;20(6):449–453. doi: 10.14341/DM9374

Bogolyubova A.V., Mayorov A.Yu., Mishina E.E., Schwartz A.M., Belousov P.V. Farnesoid receptor (FXR) as a potential therapeutic target for non-alcoholic fatty liver disease and associated diseases. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2017;20(6):449–453. [In Russian]. doi: 10.14341/DM9374

24. Hofmann A.F., Eckmann L. How bile acids confer gut mucosal protection against bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(12):4333–4334. doi: 10.1073/pnas.0600780103

25. Bernstein C., Bernstein H., Payne C.M., Beard S.E., Schneider J. Activation of stress response promoters by bile salts in *Escherichia coli*. *Curr. Microbiol*. 1999;39(2):68–72. doi: 10.1007/s002849900420

26. Tanassi D.G., Cheng L.V., Nikaido H. Active outflow of bile salts by *E. coli*. *J. Bacteriol.* 1997;179(8):2512–2518. doi: 10.1128/jb.179.8.2512-2518.1997

27. Gruden S., Poklar Ulrich N. Various mechanisms of antimicrobial activity of lactoferrins, lactoferricins and other peptides derived from lactoferrins. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22(20):11264.74. doi: 10.3390/ijms222011264

28. Vidal J.E., Wier M.N., Angulo-Zamudio U., McDevitt E., Jop Vidal A.G., Alibayov B., Scasny A., Wong S.M., Akerley B.J., McDaniel L.S. Prophylactic inhibition of colonization of *Streptococcus pneumoniae* by a secondary metabolite of bile acids with deoxycholic acid. *Infect. Immun.* 2021;16;89(12):e0046321. doi: 10.1128/iai.00463-21

29. Garcia-Rubio R., de Oliveira H.K., Rivera J., Trevijano-Contador N. The cell wall of fungi: *Candida*, *Cryptococcus* and *Aspergillus* species. *Front. Microbiol*. 2020;10:2993. doi: 10.3389/fmicb.2019.02993

30. Temple M.J., Cuskin F., Baslé A., Hickey N., Speciale G., Williams S.J., Gilbert H.J., Lowe E.C. A Bacteroidetes locus dedicated to fungal 1,6- -glucan degradation: Unique substrate conformation drives specificity of the key endo-1,6-glucanase. *J. Biol. Chem*. 2017;292(25):10639–10650. doi: 10.1074/jbc.M117.787606

31. Li H., Kuzunis D., Cable M.A., de Vries R., Dilokpimol A. The glycoside hydrolase family 30 contains subfamilies of fungi with various polysaccharide properties. *N. Biotechnol*. 2022;67:32–41. doi: 10.1016/j.nbt.2021.12.004

32. Chen J., Seviour R. Medicinal importance of fungal β-(1→3),(1→6)-glucans. *Mycol. Res.* 2007;111(6):635–652. doi: 10.1016/j.mycres.2007.02.011

33. Camilli G., Tabure G., Quintin D. The complexity of fungal β-glucan in normal and in diseases: the effect on the system of mononuclear phagocytes. *Front. Immunol*. 2018;9:673. doi: 10.3389/fimmu.2018.00673

34. Jiezhong C., Kenneth R. Beta-glucans in the treatment of diabetes and associated cardiovascular risks. *Vasc. Health Risk Manag*. 2008;4(6):1265–1272. doi: 10.2147/vhrm.s3803

35. Cacciatore I., Cornacchia C., Pinnen F., Mollica A., di Stefano A. Prodrug approach for increasing cellular glutathione levels. *Molecules*. 2010;15(3):1242–1264. doi: 10.3390/molecules15031242

36. Aquilano K., Baldeli S., Cirillo M.R. Glutathione: a new role in the redox signaling of an old antioxidant. *Front. Pharmacol*. 2014;5:196. doi: 10.3389/fphar.2014.00196

37. Chen N.H., Joko K.Y., Weirier F.J., McEwan A.G. Formaldehyde stress responses in bacterial pathogens. *Front. Microbiol*. 2016;7:257. doi: 10.3389/fmicb.2016.00257

38. Umair S., Knight J.S., Bland R.J., Simpson H.V. Molecular and biochemical characterisation of arginine kinases in *Haemonchus contortus* and *Teladorsagia circumcincta*. *Exp. Parasitol*. 2013;134(3):362–367. doi: 10.1016/j.exppara.2013.03.011

39. Palmer A., Regress B.N., van Houten D.M., Snyder M.J., Fraga D. Characterization of the putative oomycete taurocyamine kinase: significance for the evolution of the phosphagen kinase family. *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol*. 2013;166(3-4):173–181. doi: 10.1016/j.cbpb.2013.08.003

40. Yano D., Uda K., Nara M., Suzuki T. Diversity of phosphagen kinases in annelids: the first report on the sequences of a putative opheline kinase. *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol*. 2022;257:110662. doi: 10.1016/j.cbpb.2021.110662

41. Terrossian E. der, Desvages G., Pradel L.A., Kassab R., Nguyen van T. Comparative structural studies of the active center of ATP: guanidine phosphotransferase: essential cysteine tryptic peptide of lombricine kinase from *Lumbricus terrestris* muscle. *Eur. J. Biochem*. 1971;22(4):585–592. doi: 10.1111/j.1432-1033.1971.tb01581.x

42. Ogbonna E.K., Anderson H.R., Schmitz K.R. Identification of arginine phosphorylation in *Mycobacterium smegmatis*. *Microbiol. Spectr*. 2022;10(5):e0204222. doi: 10.1128/spectrum.02042-22

43. Canonaco F. The relevance of transhydrogenases and heterologous phosphagen kinases for microbial cofactor metabolism: Doctoral dissertation, ETH Zurich. 2003.

44. Lopez-Marquez R.L., Theory L., Palmgren M.G., Pomorski T.G. P4-ATPases: lipid flippases in cell membranes. *Pflugers. Arch*. 2014;466(7):1227–1240. doi: 10.1007/s00424-013-1363-4

45. Hoffman G.G. Octamer formation and stability in mitochondrial creatine kinase of protostomic invertebrates: Doctoral dissertation, Florida State University. 2005.

46. Wu G. The important role of taurine, creatine, carnosine, anserin and 4-hydroxyproline in human nutrition and health. *Amino Acids*. 2020;52(3):329–360. doi: 10.1007/s00726-020-02823-6

47. Ruiz N. Lipid flippases for bacterial peptidoglycan biosynthesis. *Lipid Insights.*2015;8(s1):21–31. doi: 10.4137/Lpi.s31783

48. Daleke D.L. Regulation of phospholipid asymmetry of the trans-bilayer plasma membrane. *J. Lipid Res*. 2003;44(2):233–242. doi: 10.1194/jlr.R200019-JLR200

49. Ansari I.U., Longacre M.J., Paulusma C.C., Stoker S.W., Kendrick M.A., MacDonald M.J. Characteristics of phospholipid translocases (flippases) of P4 ATPase in human and rat pancreatic beta cells: their gene suppression inhibits insulin secretion. *J. Biol. Chem*. 2015;290(38):23110–23123. doi: 10.1074/jbc.M115.655027

50. Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р., Анциферов М.Б., Кузнецова Т.В., Кобылянский А.Г. Биологическая роль оксида азота при сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 2002;2:56–63.

Bondarenko O.N., Galstyan G.R., Antsiferov M.B., Kuznetsova T.V., Kobylyansky A.G. The biological role of nitric oxide in diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2002;2:56–63. [In Russian].

Сведения об авторах:

Старикова Алла Андреевна, ORCID: 0000-0002-5210-5248, e-mail: alhimik.83@mail.ru
Цибизова Александра Александровна, к.фарм.н., ORCID: 0000-0002-9994-4751, e-mail: sasha3633@yandex.ru
Золотарева Наталья Валерьевна, к.т.н., ORCID: 0000-0002-8788-1511, e-mail: zoloto.chem@mail.ru
Мережкина Дарья Владимировна, ORCID: 0000-0002-9848-7149, e-mail: merezhkinad@mail.ru
Озеров Александр Александрович, д.х.н., проф., ORCID: 0000-0002-4721-0959, e-mail: prof_ozerov@yahoo.com
Самотруева Марина Александровна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

Information about the authors:

Alla A. Starikova, ORCID: 0000-0002-5210-5248, e-mail: alhimik.83@mail.ru
Alexandra A. Tsibizova, candidate of pharmaceutical sciences, ORCID: 0000-0002-9994-4751, e-mail: sasha3633@yandex.ru
Natalia V. Zolotareva, candidate of technical sciences, ORCID: 0000-0002-8788-1511, e-mail: zoloto.chem@mail.ru
Darya V. Merezhkina, ORCID: 0000-0002-9848-7149, e-mail: merezhkinad@mail.ru
Alexandr A. Ozerov, doctor of chemical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4721-0959, e-mail: prof_ozerov@yahoo.com
Marina A. Samotrueva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

Поступила в редакцию 25.05.2023
После доработки 11.11.2023
После повторной доработки 12.01.2023
Принята к публикации 12.01.2023

Received 25.05.2023
Revision received 11.11.2023
Second revision received 12.01.2023
Accepted 12.01.2023

УДК 159.9.072:378.178 DOI: 10.18699/SSMJ20240117

Оригинальное исследование / Research article

Проблемное использование смартфона у российских и иностранных студентов-медиков: распространенность, потребляемый контент, ассоциации с другими формами онлайн-поведения

Л.С. Эверт[1, 2], Т.В. Потупчик[3], Ю.Р. Костюченко[1], С.Ю. Терещенко[1]

[1] НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН»
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г
[2] Хакасский государственный университет имени Н.Ф. Катанова
655017, г. Абакан, ул. Ленина, 90
[3] Красноярский государственный медицинский университет
имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Резюме

Цель исследования – изучить распространенность проблемного использования смартфона, особенности потребляемого контента и ассоциации с другими формами онлайн-поведения у российских и иностранных студентов-медиков. **Материал и методы.** Методом онлайн-опроса обследовано 296 студентов-медиков: 219 россиян (основная группа) и 77 иностранцев (группа сравнения); 107 (36,2 %) юношей и 189 (63,8 %) девушек; возраст 20 [18; 21] лет (медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль]). Оценивали структуру онлайн-поведения: адаптивное (АПИ), неадаптивное (НПИ) и патологическое пользование Интернетом (ППИ); специфические формы ППИ: проблемное использование компьютерных игр и социальных сетей, смешанную и недифференцированную форму ППИ. Определяли значения суммарного балла шкал применяемых психометрических опросников. Сравнивали показатели в общей группе обследованных, в группах россиян и иностранцев, в том числе с учетом половой принадлежности. **Результаты.** Проблемное использование смартфона характерно для 14,2 % всех обследованных. Доля зависимых от смартфона среди иностранцев выше, чем среди россиян (соответственно 27,3 и 8,0 %), как юношей, так и девушек. ППИ преобладало у иностранцев (16,1 и 7,4 %), они чаще зависимы от социальных сетей (34,5 и 2,4 %). Иностранок отличала большая встречаемость проблемного использования компьютерных игр (20,0 и 3,6 %) и социальных сетей (25,0 и 3,1 %), а также смешанной формы ППИ (20,0 и 2,5 %). В потребляемом контенте россиян (юноши + девушки) преобладало пребывание в социальных сетях (77,6 % россиян и 46,7 % иностранцев) и прослушивание музыки (соответственно 50,7 и 31,2 %). Половые различия контента включали более частое пребывание в социальных сетях российских студентов, как юношей (81,1 и 48,1 %), так и девушек (76,5 и 43,5 %); более частое прослушивание музыки юношами-россиянами в сравнении с юношами-иностранцами (66,0 и 29,6 %) и россиянками (66,0 и 45,8 %). Иностранцы-юноши чаще иностранок-девушек используют смартфон для игр, выше увлеченность играми в смартфоне и у россиянок. **Заключение**. Установлены распространенность проблемного использования смартфона, особенности потребляемого контента и ассоциации с другими формами ППИ у студентов – россиян и иностранцев. По нашему мнению, необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на решение актуальной медико-социальной проблемы своевременной диагностики зависимого от смартфона поведения и профилактики ассоциированных с ним нарушений соматического и нервно-психического здоровья у лиц молодого возраста. Актуальный спектр показателей для изучения у лиц с проблемным использованием смартфона должен включать анализ коморбидных психосоматических расстройств (рецидивирующих болей: головных, абдоминальных, болей в спине) и особенностей психосоциальных характеристик, с учетом возрастно-половых и этнических различий пользователей электронных гаджетов.

Ключевые слова: студенты, онлайн-поведение, смартфон, проблемное использование, зависимость, потребляемый контент.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Эверт Л.С., e-mail: lidiya_evert@mail.ru

Для цитирования. Эверт Л.С., Потупчик Т.В., Костюченко Ю.Р., Терещенко С.Ю. Проблемное использование смартфона у российских и иностранных студентов-медиков: распространенность, потребляемый контент, ассоциации с другими формами онлайн-поведения. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2024;44(1):172–187. doi: 10.18699/SSMJ20240117

Problematic smartphone use among russian and foreign medical students: prevalence, content consumed, associations with other forms online behavior

L.S. Evert[1, 2], T.V. Potupchik[3], Yu.R. Kostyuchenko[1], S.Yu. Tereshchenko[1]

[1] Research Institute of Medical Problems of the North of Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 3g
[2] Katanov Khakass State University
655017, Abakan, Lenina st., 90
[3] Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of Minzdrav of Russia
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zeleznyaka st., 1

Abstract

Aim of the study was to investigate the prevalence of problematic smartphone use, the characteristics of the content consumed and associations with other forms of online behavior among Russian and foreign medical students. **Material and methods**. 296 medical students were examined using the online survey method: 219 Russians (main group) and 77 foreigners (comparison group); 107 (36.2 %) boys and 189 (63.8 %) girls; age 20 [18; 21] years (median [lower quartile; upper quartile]). The structure of online behavior was assessed: adaptive, non-adaptive, and pathological (PIU) Internet use; specific forms of PIU: problematic use of computer games and social networks, mixed and undifferentiated form of PIU. The values of the total score of the scales of the applied psychometric questionnaires were determined. The indicators were compared in the general group of subjects, in groups of Russians and foreigners, including gender. **Results**. Problematic smartphone use is typical for 14.2 % of all surveyed. The share of smartphone addicts is higher among foreigners than among Russians (27.3 and 8.0 %, respectively), both boys and girls. PIU prevailed among foreigners (16.1 and 7.4 %), they are more often dependent on social networks (34.5 and 2.4 %). Foreign women were distinguished by a high incidence of problematic use of computer games (20.0 and 3.6 %) and social networks (25.0 and 3.1 %), as well as a mixed form of PIU (20.0 and 2.5 %). The content consumed by Russians (boys + girls) was dominated by being on social networks (77.6 Russians and 46.7 % foreigners) and listening to music (50.7 and 31.2 %, respectively). Gender differences in content included more frequent use of social networks by Russian students, both boys (81.1 and 48.1 %) and girls (76.5 and 43.5 %); more frequent listening to music by Russian males in comparison with foreign males (66.0 and 29.6 %) and Russian females (66.0 and 45.8 %). Foreign boys use smartphones for games more often than foreign girls, the preoccupation with smartphone games is higher among Russian women as well. **Conclusions.** The prevalence of problematic smartphone use, the characteristics of the content consumed and associations with other forms of PIU among Russian and foreign students were established. In our opinion, it is necessary to carry out further research aimed at solving an urgent medical and social problem of timely diagnosis of smartphone-dependent behavior and prevention of somatic and neuropsychic health disorders associated with it in young people. The current range of indicators to be studied in people with problematic smartphone use should include an analysis of comorbid psychosomatic disorders (recurrent pain: headaches, abdominal pain, back pain) and features of psychosocial characteristics, taking into account age, sex and ethnic differences of electronic gadget users.

Key words: students, online behavior, smartphone, problematic usage, addiction, content consumed.

Conflict of interest. The authors declare no possible conflicts of interest.
Correspondence author: Evert L.S., e-mail: lidiya_evert@mail.ru
Citation: Evert L.S., Potupchik T.V., Kostyuchenko Yu.R., Tereshchenko S.Yu. Problematic smartphone use among russian and foreign medical students: prevalence, content consumed, associations with other forms online behavior. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(1):172–187. doi: 10.18699/SSMJ20240117

Введение

В течение последних десятилетий во всем мире отмечается стремительное вторжение персонального компьютера, гаджетов и Интернета в нашу повседневную жизнь, что, несмотря на все его технологические преимущества, принесло с собой ряд побочных проявлений, отражающихся на психическом и соматическом здоровье молодого поколения [1–3]. Патологическое пользование Интернетом (ППИ) – относительно новый, в некоторых азиатских регионах (Южная Корея, Китай, Япония) уже имеющий признаки социальной эпидемии, психологический фено-

мен, особенно характерный для уязвимых групп (подростки и молодые взрослые). Представляя собой одну из 11 форм аддиктивного поведения, к настоящему времени ППИ имеет достаточно определенные диагностические критерии, позволяющие четко отграничить патологическую составляющую аддикции, имеющую признаки психического расстройства, что частично отражено в новой международной классификации ментальных расстройств (DSM-V, Internet gaming disorder) и в современной международной номенклатуре заболеваний (МКБ-11) [4]. В контент-структуру общего (генерализованного) ППИ (PIUgen) входят его специфические формы: проблемное использование видеоигр (problematic video game use – PUgame) и проблемное использование социальных сетей (problematic social media use – PSMU), возможно и их сочетание (PUgame + PSMU), т.е. смешанная форма ППИ. Одной из специфических форм PIUgen является и неконтролируемое (проблемное) использование смартфона (problematic smartphone usage – PSU) или зависимость от смартфона.

С точки зрения классической психологии и психиатрии аддиктивное онлайн-поведение – относительно новый феномен поведенческой (не связанной с химическими веществами) зависимости, не имеющей к настоящему времени общепринятого формального определения. В настоящее время пять основных специфических видов онлайн-активности могут рассматриваться как потенциально аддиктивные: PUgame, PSMU, проблемное использование порнографии в Интернете (problematic Internet pornography use), азартные игры в Интернете (Internet gambling) и навязчивый интернет-поиск и серфинг (Web surfing addiction) [5, 6]. Важным аспектом и тенденцией современных исследований в области ППИ является попытка ухода от исследования исключительно генерализованного, недифференцированного по контенту ППИ, в сторону анализа специфических видов ППИ – PUgame, PSMU и PSU [7, 8]. Проблемное использование социальных сетей – поведенческая зависимость, специфическая форма проблемного пользования Интернетом, связанная с неконтролируемым использованием социальных сетей и характерная, прежде всего, для современных подростков и молодых взрослых. Средняя распространенность PSMU среди подростков 29 европейских стран составляет 7,4 %. Согласно данным опросника Social Media Disorder Scale (SMDS), для голландской подростковой когорты она составляет 7,3–11,6 % [10]. В недавнем систематическом обзоре C. Cheng et al. показана высокая этногеографическая гетерогенность распространенности PSMU в пределах 5–26 % [9], наибольшая характерна для стран Азии и Африки.

В статье Н.Б. Семеновой и соавт. описаны результаты проведенного группой исследователей из Красноярска широкомасштабного скринингового обследования подростков 11–18 лет трех крупных городов (Красноярск, Абакан, Кызыл), показавшего, что распространенность генерализованного ППИ среди подростков Центральной Сибири, оцененная по опроснику CIAS (Chen Internet Addiction Scale), составила 7,2 %, проблемного использования видеоигр (зависимость от компьютерных игр) (опросник GASA, Game Addiction Scale for Adolescents) – 10,4 %, PSMU (опросник SMDS) – 8,0 %, что мало отличается от значений, характерных для большинства европейских и восточно-азиатских стран [11, 12].

Большим количеством зарубежных исследований убедительно показана выраженная коморбидность ППИ с широким спектром психопатологических состояний [13–15]. T. Durkee et al. в систематическом обзоре показали, что наибольшую связь с ППИ имеют депрессивное расстройство и синдром дефицита внимания и гиперактивности, меньшую, но значимую связь обнаруживают также тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, социальная фобия и агрессивное поведение [16]. Такие же выводы сделаны в систематическом обзоре V. Gonzalez-Bueso et al. [13]. Исследование T. Durkee et al., включавшее репрезентативную выборку 11 356 подростков 11 европейских стран, убедительно показало ассоциацию ППИ с самоповреждающим и суицидальным поведением, с депрессией и тревожностью [16]. Такие же данные получены в исследовании Q. Jiang et al. [17]. Согласно данным метаанализа Shannon et al., проблемное использование социальных сетей обнаруживает умеренную, но статистически значимую связь с депрессией, тревогой и стрессом [18]. ППИ у части пользователей, преимущественно подросткового и молодого взрослого возраста, становится причиной формирования широкого круга психосоциальных и психосоматических проблем [1, 2]. Н.Б. Семеновой и соавт. показано, что генерализованное ППИ, без привязки к преимущественно потребляемому контенту, ассоциировано со специфической и социальной фобией, обсессивно-компульсивными расстройствами, генерализованным тревожным расстройством, депрессией, синдромом дефицита внимания и гиперактивности и оппозиционным расстройством поведения [11].

Два последних десятилетия характеризуются лавинообразным ростом в подростково-молодежной среде новых способов социальной ком-

муникации и появлением нового аддиктивного феномена – PSU, или зависимости от смартфона (smartphone addiction). В специализированной литературе широко обсуждается связь между интенсивностью использования смартфонов и показателями психического здоровья, при этом ряд исследований не выявил никакой зависимости, другие показали выраженную ассоциацию. Информационные технологии стали неотъемлемой частью нашей жизни и продолжают расширять масштабы своего присутствия во всех сферах деятельности. В современном мире число пользователей этими устройствами растет из года в год, и все труднее вырабатывать у подростков и молодежи привычку осознанного и дозированного пользования смартфоном.

PSU – это новое явление, одна из наиболее распространенных немедицинских зависимостей, которая по своей массовости уже оставила позади интернет-зависимость и игроманию, образовав с ними опасный конгломерат. M. Sahu et al. провели всесторонний обзор распространенности зависимости от мобильных телефонов среди детей и подростков по результатам 12 описательных исследований. Установлено, что распространенность проблемного использования мобильных телефонов составила 6,3 % среди детско-подросткового населения в целом (6,1 % среди мальчиков и 6,5 % среди девочек), другое исследование выявило 16 % зависимых от смартфона пользователей среди подростков. Чрезмерное использование мобильного телефона было связано у подростков с чувством незащищенности, поздним засыпанием, нарушением межличностных отношений с родителями и одноклассниками, психологическими проблемами (компульсивные покупки, зависимость от азартных игр), плохим настроением, нервно-психическим напряжением и тревогой, депрессией и поведенческими проблемами; наиболее выраженная связь наблюдалась с гиперактивностью [4]. Значимое влияние на рост показателей ППИ оказывает предпочтение контента, связанного с общением и самопрезентацией [19–21]. Смартфоны стали неотъемлемой частью повседневной жизни, и исследования вредного воздействия проблемного использования смартфонов на психическое здоровье активно ведутся во многих странах, в том числе на Ближнем Востоке и в Северной Африке (MENA) [22]. Отрицательные последствия зависимости от смартфонов могут включать психологические и поведенческие проблемы [4, 23], проблемы с соматическим здоровьем (чрезмерное использование портативных электронных устройств вызывает сгибание шеи и возникновение синдрома текстовой шеи) [24] и нервно-психическим статусом [25–28], нарушениями сна [4, 19] и когнитивных функций [29]. Рядом исследователей обнаружена корреляция между неконтролируемым использованием смартфонов и социальных сетей и рисками разных типов зависимостей: токсикомании [30], зависимости от алкоголя и азартных игр [31].

Неконтролируемое использование смартфона является предшественником зависимости от социальных сетей, которая, в свою очередь, ассоциирована с проблемами психологического [32, 33] и психопатологического спектра [34]. По данным фонда развития Интернета, 91 % российских школьников 10–17 лет выходят в сеть в любое время и в любом месте. В социальных сетях молодежь более уязвима и может демонстрировать рискованное поведение, в том числе связанное со злоупотреблением психоактивными веществами, сексуальным поведением или насилием, она больше подвержена риску кибер-буллинга [35, 36].

В последние годы проведены исследования, направленные на изучение распространенности проблемного использования смартфона у подростков и студенческой молодежи различных стран [37], регионов, возрастно-половых и этнических групп [38, 39]. В то же время в России исследований такой направленности проведено недостаточно, малочисленны и разрознены сведения об особенностях потребляемого пользователями смартфонов контента, о взаимоотношениях зависимого от смартфонов поведения с другими видами зависимостей, что и обусловило необходимость проведения нашей работы, целью которой было изучение распространенности проблемного использования смартфона, особенностей потребляемого контента и ассоциаций с другими формами онлайн-поведения у российских и иностранных студентов-медиков.

Материал и методы

Проведен онлайн-опрос случайных выборок студентов-медиков, обучающихся в российском вузе, общей численностью 296 человек, из них 219 (74,0 %) российских студентов и 77 (26,0 %) иностранных (Египет, Индия, Иран, Ирак, Гвинея, Эквадор). Исследование было анонимным, но указание возраста, пола, национальности и страны, гражданином которой являлся опрашиваемый, являлось обязательным. Среди обследованных было 107 (36,2 %) юношей и 189 (63,8 %) девушек; возраст респондентов составил 20 [18; 21] лет (медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль], Me [Q1; Q3]). Число иностранцев-юношей, включенных в исследование, составило 54

(18,2 %), их возраст – 21 [20; 23] год; иностранок-девушек было 23 (7,8 %), их возраст – 21 [19; 21] год; россиян-юношей – 53 (17,9 %), их возраст – 18 [18; 21] лет; россиянок-девушек – 166 (56,1 %), их возраст – 19 [18; 21] лет. Основная группа включала россиян, группа сравнения – иностранцев. Сбор информации осуществлялся с использованием гугл-форм опросников на английском и русском языках.

В своем исследовании мы применяли терминологию, используемую при проведении международных медико-социальных исследований, направленных на изучение признаков зависимого поведения (вне зависимости от его содержания) в подростковых и молодежных популяциях [16]. Рассматривались три вида онлайн-поведения: 1) адаптивное пользование Интернетом (АПИ) (adaptive Internet use, AIU), при котором имеется минимальный риск интернет-зависимого поведения; 2) неадаптивное (чрезмерное) пользование Интернетом (НПИ) (maladaptive Internet use (MIU), при котором имеется склонность к возникновению интернет-зависимого поведения; 3) ППИ (pathological Internet use, PIU), при котором имеется выраженный и устойчивый паттерн интернет-зависимого поведения. Для определения особенностей онлайн-поведения подростков применялась шкала интернет-зависимости Чен (CIAS) [40], адаптированная В.Л. Малыгиным и соавт. [41]. Общий балл CIAS от 27 до 42 расценивался как адаптивное, 43–64 балла – как неадаптивное, 65 и выше – как патологическое пользование Интернетом.

Дизайн исследования включал изучение у студентов основной группы (россияне) и группы сравнения (иностранцы) следующих показателей: особенностей онлайн-поведения (АПИ, НПИ, ППИ); специфических форм ППИ: проблемное использование видеоигр (зависимость от компьютерных игр, ЗКИгр), проблемное использование социальных сетей (зависимость от социальных сетей, ЗСоц), проблемное использование смартфона (зависимость от смартфона, ЗСм) и потребляемый пользователями смартфона контент. Сравнительный анализ показателей проводился в общей группе обследованных, а также в группах с различной принадлежностью: гражданской (россияне, иностранцы) и половой (юноши, девушки).

Применяли ряд указанных ниже опросников, используя оцениваемые с их помощью психометрические характеристики, соответствующие уровню определенных видов зависимостей, входящих в структуру ППИ и расцениваемых как его специфические формы: проблемное использование компьютерных игр, проблемное использование социальных сетей, проблемное использование смартфона. Кроме того, выделяли смешанную форму ППИ (наличие одновременно проблемного использования компьютерных игр и социальных сетей) и недифференцированную форму ППИ (лица с ППИ, подтвержденным величиной суммарного CIAS-балла по шкале Чена ≥ 65, не имеющие ЗКИгр и ЗСоц, но с преобладанием других видов онлайн-деятельности).

Наличие проблемного использования смартфона (зависимость от смартфона, ЗСм) оценивали по опроснику «The Smartphone Addiction Scale: Development and Validation of a Short Version for Adolescents» (SAS-SV) [42], используя его оригинальную англоязычную версию. Шкала опросника состоит из 10 пунктов и применяется для определения уровня зависимости от смартфона у пользователей обоих полов, а также для выявления группы риска. По итогам заполнения шкалы опросника подсчитывалась сумма набранных тестируемым баллов и их оценка по критериям, предусмотренным авторами данного опросника: величина >31 балла для юношей и >33 баллов – для девушек позволяли диагностировать наличие у них проблемного использования смартфона (ЗСм). Дополнительно тестируемым предлагали ответить на ряд вопросов (вне шкалы авторского опросника), позволяющих проанализировать особенности контента, потребляемого в смартфоне: пребывание в социальных сетях, простые голосовые звонки, игры в смартфоне, обмен сообщениями, просмотр видео, прослушивание музыки, новости, электронная почта. Приводим фрагмент анкеты с формулировкой вопросов для анализа потребляемого в смартфоне контента (табл. 1).

Наличие проблемного использования видеоигр (ЗКИгр) определяли с использованием шкалы игровой зависимости для подростков оригинальной англоязычной версии опросника «Game Addiction Scale for Adolescents» [10]. Использовался политетический подход, согласно которому проблемное использование игр оценивалось по следующим критериям: при вариантах ответа «Никогда» и «Редко» на 7 вопросов опросника делали вывод об отсутствии ЗКИгр, при ответах «Иногда», «Часто» и «Очень часто» – о наличии проблемного использования игр, верифицированного по «мягким» (не строгим) критериям, при ответах «Часто» и «Очень часто» считали подтвержденным наличие проблемного использования игр, верифицированного по «строгим» критериям. Оценка наличия проблемного использования социальных сетей (ЗСоц) осуществлялась с использованием оригинальной англоязычной версии опросника «The Social Media Disorder Scale» [12]. Критерий наличия зависимости от со-

Таблица 1. *Фрагмент анкеты с формулировкой вопросов для анализа потребляемого в смартфоне контента*

Table 1. *Fragment of a questionnaire with the formulation of questions for analyzing the content consumed on a smartphone*

1. Что лично Вас больше всего интересует при использовании Вашего смартфона (отметьте только 1–2 пункта – самое интересное для Вас):		
Социальные сети для общения – ВКонтакте, Телеграм, ТикТок, YouTube, Инстаграм*, Фейсбук*, Дискорд, любые другие (1)	Обмен сообщениями – СМС, Viber, Telegram, WhatsApp, любые другие (4)	Чтение новостей (7)
Простые голосовые звонки (2)	Просмотр видео (5)	Электронная почта (8)
Игры в смартфоне (3)	Прослушивание музыки (6)	Что-то другое, не указанное в этих пунктах (9)
2. Отметьте, если Вы пользуетесь этим через Ваш смартфон:		
Поиск информации для учебы – 1, Поиск информации для досуга и развлечений – 2, Поиск информации для покупок – 3, Платные сервисы (такси, покупки вещей и продуктов, заказ еды и т.д.) – 4		

* Социальная сеть, признанная в РФ экстремистской.

циальных сетей – зависимость есть, если на любые 5 (или более) из 9 вопросов опросника был получен ответ «Да».

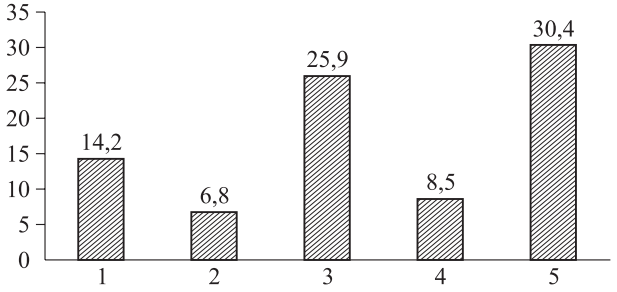
Исследование выполнено в рамках научной тематики НИИ медицинских проблем Севера «Соматические и психологические аспекты адаптации детей и подростков Центральной Сибири в условиях широкого распространения новых компьютерных технологий, интенсификации учебного процесса и социокультурной трансформации коренных этносов» (Рег. № НИОКТР 121022600087-7). Этическая экспертиза осуществлена в соответствии с процедурой комплексной экспертной оценки, предусмотренной для исследований по данному направлению. Авторы соблюдают этические принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Проведение исследования одобрено Комитетом по биомедицинской этике ФИЦ Красноярский научный центр СО РАН, от всех его участников получено информированное согласие.

Формой представления количественных показателей были Me [Q1; Q3], Mo (мода). Бинарные признаки представлены в виде абсолютных величин и относительных частот объектов исследования (*n*, %), границ 95%-го доверительного интервала (95 % ДИ), оцененного по методу Уилсона и рассчитанному с использованием онлайн-калькулятора. При описании статистических показателей указывалась статистическая значимость различий (*p*), а для бинарных признаков – и абсолютное значение χ^2 Пирсона. Уровень значимости различий (*p*) для количественных показателей при сравнении двух несвязанных выборок оценивался по критерию Манна – Уитни, для бинарных признаков – по критерию χ^2 Пирсона. Проведен анализ корреляционных взаимосвязей показателей по Спирмену. Различия между группами считались статистически значимыми при достигнутом уровне $p \leq 0{,}05$.

Результаты

Результаты нашего исследования показали, что распространенность проблемного использования смартфона в общей выборке обследованных составила 14,2 % (95 % ДИ 10,4–19,2). Значительно чаще ЗСм регистрировалась среди иностранных студентов, чем среди россиян (соответственно 27,3 % (95 ДИ 18,6–38,1) и 8,0 % (95 % ДИ 4,7–13,2), $p = 0{,}0007$. В общей выборке обследованных половых различий данного показателя не выявлено, его значения составили 17,3 % (95 % ДИ 11,1–26,0) у юношей и 12,1 % (95 % ДИ 7,7–18,5) у девушек ($p = 0{,}2495$, $\chi^2 = 1{,}33$). Частоту встречаемости проблемного использования смартфона среди россиян и иностранцев в зависимости от половой принадлежности иллюстрирует рисунок; половых различий внутри групп россиян и иностранцев не выявлено, в то же время имели место значимые различия между юношами-иностранцами и россиянами (у первых показатель был выше, $p = 0{,}0130$) и между аналогичными подгруппами девушек – среди девушек-иностранок ЗСм регистрировалась значительно чаще ($p = 0{,}0031$).

Один из фрагментов исследования был посвящен анализу особенностей онлайн-поведения у студентов основных групп и групп сравнения. Из всех включенных в обследование студентов опросник Чена качественно заполнили 278 человек. Анализ шкальных оценок опросника позволил установить, что АПИ характерно для 62,9 % (175/278, 95 % ДИ 57,1–68,4) опрошенных общей выборки; НПИ отличались 27,7 % (77/278, 95 % ДИ 22,8–33,2) студентов, а ППИ



Частота встречаемости проблемного использования смартфона в общей выборке обследованных студентов, юношей и девушек (россиян и иностранцев), %:
1 – вся выборка, 2 – юноши-россияне, 3 – юноши-иностранцы, 4 – девушки-россиянки, 5 – девушки-иностранки

Frequency of occurrence of problematic smartphone use in the total sample of surveyed students, boys and girls (Russians and foreigners), %:
1 – entire sample, 2 – russian boys, 3 – foreign boys, 4 – russian girls, 5 – foreign girls

выявлено у 9,3 % (26/278, 95 % ДИ 6,5–13,4) обследованных, эти студенты были идентифицированы как интернет-зависимые. Структура онлайн-поведения у российских и иностранных студентов представлена в табл. 2. Из нее следует, что среди иностранных студентов ППИ встречалось значительно чаще, чем среди российских, а АПИ – реже. Частота встречаемости НПИ в сравниваемых группах была сопоставимой (см. табл. 2). В целом, дезадаптивным (ДПИ) пользованием Интернетом (сумма НПИ + ППИ) иностранные студенты также характеризовались значительно чаще, чем россияне (соответственно 51,6 % (32/62, 95% ДИ 39,4–63,6) и 7,4 % (16/216, 95% ДИ 4,6–11,7; $p < 0{,}0001$). Особенностью контент-структуры ППИ было наличие у иностранцев значительно большей, чем у россиян, частоты проблемного использования социальных сетей (соответственно 34,5 % (19/55, 95 % ДИ 23,4–47,7) и 2,4 % (5/210, 95 % ДИ 1,0–5,5; $p < 0{,}0001$). Частота встречаемости проблемного использования компьютерных игр, смешанной и недифференцированной формы ППИ была сопоставимой в обеих сравниваемых группах.

Анализ сетевого поведения с позиции гендерных особенностей не выявил значимых различий всех видов онлайн-поведения (АПИ, НПИ, ППИ) между юношами и девушками среди как россиян, так и иностранцев. В то же время значимые различия данного показателя имели место у студентов-юношей. Так, ППИ у юношей-иностранцев регистрировалось значительно чаще, чем у юношей-россиян (соответственно 18,2 % (8/44, 95 % ДИ 9,5–32,0) и 1,9 % (1/52, 95 % ДИ 0,3–10,1); $p = 0{,}0065$). Аналогичная тенденция отмечена и относительно ДПИ, которое регистрировалось в большем числе случаев среди иностранцев (как юношей, так и девушек). Большей встречаемостью ДПИ отличались студентки-иностранки по сравнению с россиянками (соответственно 50,0 % (9/18, 95 % ДИ 29,0–71,0) и 9,1 % (15/164, 95 % ДИ 5,6–14,5); $p < 0{,}0001$). Также значительно чаще регистрировалось ДПИ у иностранцев-юношей – 52,3 % (23/44, 95 % ДИ 37,9–66,2) в сравнении с юношами-россиянами – 1,9 % (1/52, 95 % ДИ 0,3–10,1 %); $p < 0{,}0001$.

Обращала на себя внимание значительно большая встречаемость у студенток-иностранок проблемного использования компьютерных игр – 20,0 % (2/10, 95 % ДИ 5,7–51,0), социальных сетей – 25,0 % (4/16, 95 % ДИ 10,2–49,5) и смешанной формы ППИ – 20,0 % (2/10, 95 % ДИ 5,7–51,0), аналогичные показатели у россиянок составляли: 3,6 % (3/83, 95 % ДИ 1,2–10,1), 3,1 % (5/159, 95 % ДИ 1,4–7,1) и 2,5 % (2/81, 95 % ДИ 0,7–8,6). Среди студентов-юношей значимые различия установлены только для показателя проблемного использования социальных сетей: у юношей-иностранцев доля таких лиц составила 38,5 % (15/39, 95 % ДИ 24,6–54,1), тогда как у юношей-россиян данного вида зависимости не отмечалось. Частота встречаемости других видов ППИ (проблемного использования компьютерных игр, смешанной и недифференцированной формы ППИ) у юношей – россиян и иностранцев, была сопоставимой.

Анализ потребляемого пользователями контента смартфона показал, что россияне отличались от иностранцев более длительным и частым пребыванием в социальных сетях, они чаще прослушивали с помощью смартфона музыку, этот факт подтверждают данные, представленные в табл. 2, которая иллюстрирует и гендерные различия потребляемого в смартфоне контента у россиян и иностранцев. Как следует из табл. 2, юноши-россияне являлись более активными пользователями социальных сетей (ВКонтакте, TikTok, чаты Telegram, Facebook, Instagram, YouTube, Twitter и др.), россиянки также чаще и дольше пребывали в социальных сетях. Иностранцы-юноши часто играют в телефоне, тогда как среди иностранок-девушек таких лиц вообще не оказалось. Большей увлеченностью играми в смартфоне характеризовались россиянки. Юноши-россияне чаще юношей-иностранцев и девушек-россиянок прослушивали в смартфоне музыку (см. табл. 2). Использование смартфона для обмена сообщениями (SMS, Viber, Telegram, WhatsApp и др.), просмотра видео, простых голосовых звонков регистрировалось практически с одинаковой частотой и не имело значимых раз-

Таблица 2. *Структура онлайн-поведения и потребляемый в смартфоне контент у российских и иностранных студентов-медиков*

Table 2. *The structure of online behavior and the content consumed on a smartphone among Russian and international medical students*

Группа	Онлайн-поведение						*p*
	АПИ (a)		НПИ (b)		ППИ (c)		
	n (%)	95 % ДИ	*n* (%)	95 % ДИ	*n* (%)	95 % ДИ	
1. Россияне, *n* = 216	145 (67,1)	60,6–73,0	55 (25,5)	20,1–31,7	16 (7,4)	4,6–11,7	$p_{a-b} < 0,0001$ $p_{a-c} < 0,0001$ $p_{b-c} < 0,0001$
2. Иностранцы, *n* = 62	30 (48,4)	36,4–60,6	22 (35,5)	24,7–47,9	10 (16,1)	9,0–27,2	$p_{a-b} = 0,1454$ $p_{a-c} = 0,0001$ $p_{b-c} = 0,0138$
p_{1-2} (χ^2)	$p = 0,0071$, $\chi^2 = 7,26$		$p = 0,1201$, $\chi^2 = 2,42$		$p = 0,0376$, $\chi^2 = 4,32$		
Группа	Потребляемый в смартфоне контент						
	Пребывание в социальных сетях (a)		Игры в смартфоне (b)		Прослушивание музыки (c)		*p*
	n (%)	95 % ДИ	*n* (%)	95 % ДИ	*n* (%)	95 % ДИ	
1. Россияне, (м + ж), *n* = 219	170 (77,6)	71,7–82,6	21 (9,6)	6,4–14,2	111 (50,7)	44,1–57,2	$p_{a-b} < 0,0001$ $p_{a-c} < 0,0001$ $p_{b-c} < 0,0001$
2. Иностранцы, (м + ж), *n* = 77	36 (46,7)	36,0–57,8	9 (11,7)	6,3–20,7	24 (31,2)	21,9–42,2	$p_{a-b} < 0,0001$ $p_{a-c} = 0,0474$ $p_{b-c} = 0,0032$
p_{1-2}	$p < 0,0001$		$p = 0,5996$		$p = 0,0031$		
Потребляемый в смартфоне контент у студентов различного пола							*p*
1. Юноши-россияне (*n* = 53)	43 (81,1)	68,6–89,4	7 (13,2)	6,5–24,8	35 (66,0)	52,6–77,3	$p_{a-b} < 0,0001$ $p_{a-c} = 0,0780$ $p_{b-c} < 0,0001$
2. Девушки-россиянки (*n* = 166)	127 (76,5)	69,5–82,3	14 (8,4)	5,1–13,7	76 (45,8)	38,4–53,4	$p_{a-b} < 0,0001$ $p_{a-c} < 0,0001$ $p_{b-c} < 0,0001$
3. Юноши-иностранцы (*n* = 54)	26 (48,1)	35,4–61,1	9 (16,7)	9,0–28,7	16 (29,6)	19,1–42,8	$p_{a-b} = 0,0005$ $p_{a-c} = 0,0484$ $p_{b-c} = 0,1103$
4. Девушки-иностранки (*n* = 23)	10 (43,5)	25,6–63,2	0 (0,0)	0,0–14,3	8 (34,8)	18,8–55,1	$p_{a-b} = 0,0004$ $p_{a-c} = 0,5457$ $p_{b-c} = 0,0019$
p_{1-2}	0,4817		0,3041		0,0102		
p_{3-4}	0,7070		0,0372		0,6550		
p_{1-3}	0,0004		0,6159		0,0002)		
p_{2-4}	0,0009		<0,0001		0,3197		

личий в группах российских и иностранных студентов. По таким компонентам потребляемого контента, как чтение новостей, пользование электронной почтой, значимых различий в сравниваемых группах также не выявлено.

Нами проведен сравнительный анализ значений суммарного балла шкалы CIAS Чена (табл. 3) и шкалы опросника зависимости от смартфона (SAS-SV), полученные данные представлены в табл. 4. Иностранцы отличались более высокими значениями суммарного балла шкалы CIAS Чена, больше были значения данного показателя и у юношей-иностранцев в сравнении с юношами-россиянами (см. табл. 3). Величина суммарного балла шкалы опросника ЗСм у иностранцев статистически значимо превышала значения аналогичного показателя студентов-россиян. Иностранцы-юноши также имели более высокие

Таблица 3. *Значения суммарного балла шкалы CIAS Чена у россиян и иностранцев различного пола, вида онлайн-поведения и зависимости от смартфона*

Table 3. *Chen's total CIAS score values for Russians and foreigners of different gender, type of online behavior and dependence on a smartphone*

Группа	Mo	*n*	Me	Q1	Q3	*p*
1. Россияне	40,50	216	36,00	30,00	48,50	$p_{1\text{-}2} = 0{,}0050$
2. Иностранцы	47,33	60	45,00	33,00	58,50	
В зависимости от половой принадлежности						
1. Юноши-россияне	38,77	52	35,50	29,00	46,00	$p_{1\text{-}2} = 0{,}3777$
2. Девушки-россиянки	41,05	164	36,50	30,00	49,00	$p_{1\text{-}3} = 0{,}0069$
3. Юноши-иностранцы	47,80	44	46,50	34,50	58,00	$p_{3\text{-}4} = 0{,}7632$
4. Девушки-иностранки	46,06	16	44,00	30,00	59,50	$p_{2\text{-}4} = 0{,}2719$
В зависимости от наличия или отсутствия ЗСм						
1. Россияне с ЗСм	64,15	13	65,00	56,00	69,00	$p_{1\text{-}2} < 0{,}0001$
2. Россияне без ЗСм	38,67	146	35,00	30,00	44,00	$p_{1\text{-}3} = 0{,}0997$
3. Иностранцы с ЗСм	53,38	16	50,00	35,50	69,00	$p_{3\text{-}4} = 0{,}2004$
4. Иностранцы без ЗСм	45,14	44	41,50	31,00	56,00	$p_{2\text{-}4} = 0{,}0084$
В зависимости от вида онлайн-поведения						
1. Россияне с АПИ	32,55	145	32,00	27,00	36,00	$p_{1\text{-}2} = 0{,}9288$
2. Иностранцы с АПИ	32,39	28	31,50	27,50	36,00	$p_{3\text{-}4} = 0{,}1482$
3. Россияне с НПИ	51,42	55	51,00	47,00	56,00	$p_{5\text{-}6} = 0{,}9364$
4. Иностранцы с НПИ	53,50	22	53,00	49,00	58,00	$p_{1\text{-}3} < 0{,}0001$
5. Россияне с ППИ	75,06	16	70,00	69,00	81,50	$p_{1\text{-}5} < 0{,}0001$
6. Иностранцы с ППИ	75,60	10	71,00	69,00	77,00	$p_{3\text{-}5} < 0{,}0001$
						$p_{2\text{-}4} < 0{,}0001$
						$p_{2\text{-}6} < 0{,}0001$
						$p_{4\text{-}6} < 0{,}0001$
В зависимости от половой принадлежности и наличия или отсутствия ЗСм						
1. Юноши-россияне с ЗСм	62,33	3	51,00	51,00	85,00	$p_{1\text{-}2} = 0{,}6709$
2. Девушки-россиянки с ЗСм	64,70	10	65,00	62,00	69,00	$p_{3\text{-}4} = 0{,}9547$
3. Юноши-иностранцы с ЗСм	53,45	11	48,00	35,00	70,00	$p_{5\text{-}6} = 0{,}3934$
4. Девушки-иностранки с ЗСм	53,20	5	59,00	45,00	63,00	$p_{1\text{-}3} = 0{,}4348$
5. Юноши-россияне без ЗСм	36,90	40	32,50	29,00	43,50	$p_{2\text{-}4} = 0{,}1972$
6. Девушки-россиянки без ЗСм	39,34	106	35,50	30,00	44,00	$p_{1\text{-}5} = 0{,}0231$
7. Юноши-иностранцы без ЗСм	45,91	33	45,00	31,00	57,00	$p_{2\text{-}6} < 0{,}0001$
8. Девушки-иностранки без ЗСм	42,82	11	40,00	28,00	55,00	$p_{3\text{-}7} = 0{,}4721$
						$p_{4\text{-}8} = 0{,}3065$

суммарные баллы по шкале данного опросника, этот факт подтверждают представленные в табл. 3 данные.

Результаты корреляционного анализа в общей выборке обследованных студентов в группах россиян и иностранцев иллюстрирует табл. 5, куда включены только статистически значимые коэффициенты корреляции Спирмена (*r*). Сравнительный анализ корреляционных зависимостей в общей выборке обследованных студентов выявил наличие статистически значимой положительной связи показателя проблемного использования смартфона с проблемным использованием компьютерных игр, социальных сетей, смешанной формой ППИ и недифференцированной формой ППИ (см. табл. 5). Проблемное использование социальных сетей (ЗСоц) в общей группе обследованных студентов имело статистически значимую положительную корреляционную связь с проблемным использованием компьютерных игр (ЗКИгр) (в том числе верифицированной по «мягким» и «строгим» критериям), со смешанной формой ППИ, с проблемным использованием смартфона (ЗСм) (см. табл. 5).

Обсуждение

Из данных литературы известно, что число пользователей современных гаджетов с каждым годом растет [43]. Изучение демографических характеристик у 960 учащихся школ Гонконга (10–19 лет) показало, что почти 86 % опрошенных

Таблица 4. *Значения суммарного балла шкалы опросника зависимости от смартфона у россиян и иностранцев различного пола, онлайн-поведения и наличия ЗСм*

Table 4. *The values of the total score of the scale of the smartphone addiction questionnaire among Russians and foreigners of different gender, online behavior and the presence of problematic smartphone use*

Группа	Mo	*n*	Me	Q1	Q3	*p*
1. Россияне	40,50	216	36,00	30,00	48,50	$p_{1-2} = 0{,}0050$
2. Иностранцы	47,33	60	45,00	33,00	58,50	
В зависимости от половой принадлежности						
1. Юноши-россияне	16,84	44	13,50	10,00	23,00	$p_{1-2} = 0{,}0904$ $p_{1-3} = 0{,}0001$ $p_{3-4} = 0{,}8150$ $p_{2-4} = 0{,}0102$
2. Девушки-россиянки	19,42	118	17,00	12,00	24,00	
3. Юноши-иностранцы	25,15	54	21,00	17,00	32,00	
4. Девушки-иностранки	26,70	23	24,00	14,00	34,00	
В зависимости от наличия или отсутствия ЗСм						
1. Россияне с ЗСм	39,69	13	37,00	34,00	44,00	$p_{1-2} < 0{,}0001$ $p_{1-3} = 0{,}3931$ $p_{3-4} < 0{,}0001$ $p_{2-4} = 0{,}0048$
2. Россияне без ЗСм	16,89	149	16,00	11,00	22,00	
3. Иностранцы с ЗСм	41,62	21	40,00	36,00	47,00	
4. Иностранцы без ЗСм	19,61	56	18,00	16,00	24,00	
В зависимости от вида онлайн-поведения						
1. Россияне с АПИ	14,55	106	12,00	10,00	19,00	$p_{1-2} = 0{,}0005$ $p_{3-4} = 0{,}0259$ $p_{5-6} = 0{,}7691$ $p_{1-3} < 0{,}0001$ $p_{1-5} < 0{,}0001$ $p_{3-5} = 0{,}0570$ $p_{2-4} = 0{,}0259$ $p_{2-6} = 0{,}0112$ $p_{4-6} = 0{,}0727$
2. Иностранцы с АПИ	22,00	30	18,00	13,00	26,00	
3. Россияне с НПИ	25,85	39	24,00	20,00	30,00	
4. Иностранцы с НПИ	26,09	22	24,00	20,00	31,00	
5. Россияне с ППИ	32,07	14	31,50	20,00	38,00	
6. Иностранцы с ППИ	34,80	10	33,50	26,00	48,00	
В зависимости от половой принадлежности и наличия или отсутствия ЗСм						
1. Юноши-россияне с ЗСм	33,67	3	34,00	33,00	34,00	$p_{1-2} = 0{,}0212$ $p_{3-4} = 1{,}0000$ $p_{5-6} = 0{,}0953$ $p_{7-8} = 0{,}8986$ $p_{1-3} = 0{,}0356$ $p_{2-4} = 0{,}8445$ $p_{1-5} = 0{,}0036$ $p_{2-6} < 0{,}0001$ $p_{4-8} = 0{,}0002$
2. Девушки-россиянки с ЗСм	41,50	10	38,00	37,00	49,00	
3. Юноши-иностранцы с ЗСм	41,43	14	40,00	37,00	48,00	
4. Девушки-иностранки с ЗСм	42,00	7	44,00	34,00	47,00	
5. Юноши-россияне без ЗСм	15,61	41	13,00	10,00	22,00	
6. Девушки-россиянки без ЗСм	17,38	108	17,00	11,00	22,00	
7. Юноши-иностранцы без ЗСм	19,45	40	18,00	16,50	23,50	
8. Девушки-иностранки без ЗСм	20,00	16	18,50	12,00	27,50	

используют смарт-устройства ежедневно [44]. В Западной Бенгалии чрезмерно много времени проводят в социальных сетях 87 % учащихся [45]. Около 91 % взрослых и 60 % подростков США владеют мобильными устройствами и в среднем тратят 144 минуты в день на общение с телефоном за 16-часовой период [46].

В рамках нашего исследования изучена распространенность проблемного использования смартфона у студентов-россиян и студентов-иностранцев, обучающихся в одном из медицинских вузов России. Частота встречаемости ЗСм в общей выборке обследованных составила 14,2 %. Установлен факт значительно большей встречаемости данного вида зависимости среди иностранных студентов в сравнении с россиянами. Следует отметить, что как в общей выборке обследованных, так и среди россиян и иностранцев половых различий данного показателя не выявлено. Вместе с тем среди иностранцев (как юношей, так и девушек) проблемное использование смартфона регистрировалось зн--ачительно чаще.

Особенностью контент-структуры интернет-зависимого поведения у иностранных студентов является значительно большая частота проблемного использования социальных сетей в сравнении с россиянами. Возможным объяснением этого факта может быть недостаточный базовый уровень владения русским языком у студентов-иностранцев. Вероятно, предпочтение сетевого общения объясняется в данном случае, скорее, недостаточным уровнем владения разговорным

Таблица 5. *Корреляционные связи у обследованных студентов (в общей группе обследованных, в группе россиян и группе иностранцев)*

Table 5. *Correlation connections among the examined students (in the general group of examined people, in the group of Russians and in the group of foreigners)*

Показатель	*n*	*r*	*p*	Вид зависимости
Общая выборка				
Онлайн-поведение	172	0,3433	<0,0001	ЗКИгр
	263	0,3304	<0,0001	ЗСоц
	168	0,3146	<0,0001	Смешанная форма зависимости (ЗКИгр + ЗСоц)
	146	0,4751	<0,0001	Недифференцированная форма ППИ
	221	0,3601	<0,0001	ЗСм
	43	0,5798	<0,0001	ЗКИгр (по мягким критериям)
	43	0,4206	0,0050	ЗКИгр (по строгим критериям
	278	0,1429	0,0172	Игры в смартфоне
	278	0,2134	0,0003	Просмотр видео
ЗСм	142	0,3288	0,0001	ЗКИгр
	211	0,2757	<0,0001	ЗСсоц
	138	0,3727	<0,0001	Смешанная форма зависимости (ЗКИгр + ЗСоц)
	117	0,1523	0,1012	Недифференцированная форма ППИ
ЗСоц	166	0,4241	<0,0001	ЗКИгр
	263	0,3304	<0,0001	Онлайн-поведение
	166	0,4761	<0,0001	Смешанная форма зависимости (ЗКИгр + ЗСоц)
	146	-0,0200	0,8107	Недифференцированная форма ППИ
	211	0,2757	<0,0001	ЗСм
	41	0,5596	0,0001	ЗКИгр (по мягким критериям)
	41	0,3338	0,0329	ЗКИгр (по строгим критериям
Российские студенты				
Онлайн-поведение	70	0,2338	0,0514	ЗКИгр
	127	0,2283	0,0098	ЗСсоц
	65	0,5701	<0,0001	Недифференцированная форма ППИ
	77	0,4480	<0,0001	ЗСм
	134	0,2064	0,0167	Игры в смартфоне
	134	0,2058	0,0170	Просмотр видео
	134	0,1792	0,0382	Новости
ЗСм	36	0,4375	0,0076	Недифференцированная форма ППИ
Иностранные студенты				
ЗСм	43	0,4206	0,0050	ЗКИгр
	55	0,4425	0,0007	ЗСсоц
	41	0,4262	0,0055	Смешанная форма зависимости (ЗКИгр + ЗСоц)
	24	0,4201	0,0410	Недифференцированная форма ППИ
	43	0,5798	<0,0001	ЗКИгр (по мягким критериям)
	43	0,4206	0,0050	ЗКИгр (по строгим критериям

языком, чем наличием признаков нехимической аддикции. Частота встречаемости проблемного использования компьютерных игр, смешанной и недифференцированной формы патологического пользования Интернетом сопоставимы в сравниваемых группах.

Анализ онлайн-поведения обследованных с позиции гендерных особенностей не выявил значимых различий для всех видов сетевого поведения (АПИ, НПИ, ППИ) как среди российских, так и среди иностранных студентов. В то же время достоверные различия имели место внутри

группы студентов-юношей: так, патологическое пользование Интернетом у юношей-иностранцев регистрировалось значительно чаще, чем у россиян. Аналогичной была тенденция и относительно ДПИ, встречавшегося значительно чаще среди иностранцев (как юношей, так и девушек).

Одним из направлений включения человека в мир электронных устройств являются компьютерные игры, которые одновременно являются и интерактивной средой, и новой технологией, наиболее часто используемой в виде мобильного приложения. В нашем исследовании при анализе контент-структуры ППИ обращала на себя внимание значительно большая встречаемость у студенток-иностранок проблемного использования компьютерных игр, социальных сетей и смешанной формы ППИ, чем у россиянок. Среди юношей значимые различия выявлены только для показателя проблемного использования социальных сетей, частота встречаемости других форм ППИ (проблемного использования игр, смешанной и недифференцированной формы ППИ) у российских и иностранных студентов-юношей была сопоставимой.

Результаты нашего исследования демонстрируют достаточно высокую распространенность неконтролируемого использования смартфона и ассоциированных с ним других специфических форм ППИ (патологического использования компьютерных игр и социальных сетей, а также смешанной и недифференцированной формы ППИ) среди обследованных студентов, что подтверждает актуальность данной проблемы для молодежи. Полученные нами данные подтверждаются исследованиями, указывающими на высокую распространенность зависимого от смартфона поведения среди студентов различных стран и этносов [47–50].

Важнейшим направлением научных исследований в настоящее время является современная эпидемиология различных видов аддикции, в том числе – неконтролируемого использования смартфонов, основанная на валидных диагностических подходах, с обязательным учетом региональных, возрастно-половых, этносоциальных факторов и спектра потребляемого контента. С этих позиций мы полностью поддерживаем точку зрения Д.В. Кирюхиной о важности изучения особенностей коммуникации молодежи и подростков в цифровой среде для понимания причин распространения негативных проявлений, в том числе – виртуальной агрессии. Данный подход может способствовать развитию у молодежи уровня культуры общения в сети Интернет [50].

Проведенный нами детальный анализ потребляемого студентами сравниваемых групп контента в смартфоне продемонстрировал, что россияне отличались от иностранцев более длительным и частым пребыванием в социальных сетях, кроме того, они чаще прослушивают в смартфоне музыку. Гендерные особенности потребляемого в смартфоне контента включали большую активность пребывания в социальных сетях (ВКонтакте, TikTok, Telegram, Facebook, Instagram, YouTube, Twitter и др.) не только иностранцев-юношей, но и иностранок-девушек. Первые, в отличие от последних, чаще играют в телефоне. Большей увлеченностью играми в смартфоне отличались российские студентки, в отличие от иностранок. Более частое прослушивание в смартфоне музыки среди студентов-юношей в большей степени характерно для юношей-россиян, чем иностранцев, а также для россиянок. Использование смартфона для обмена сообщениями (SMS, Viber, Telegram, WhatsApp и др.), просмотра видео, простых голосовых звонков регистрировалось практически с одинаковой частотой в группах российских и иностранных студентов. По таким компонентам потребляемого контента, как чтение новостей, пользование электронной почтой, значимых различий в сравниваемых группах также не выявлено.

Полученные нами результаты подтверждаются выполненными в последние годы исследованиями, указывающими на актуальность рассматриваемой проблемы и важность ее решения [51, 52]. Все это свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения распространенности неконтролируемого использования смартфонов, структуры потребляемого с их помощью контента, ассоциаций с другими видами интернет-зависимого поведения для предупреждения ассоциированных с ними расстройств соматического и нервно-психического здоровья пользователей. Безусловно важным, по нашему мнению, должно быть изучение этих аспектов с учетом половой и этнической принадлежности, особенностей региональных и экологических условий проживания, а также факторов риска формирования данного вида зависимости для оптимизации профилактических и коррекционных мероприятий в подростково-молодежной популяции пользователей электронных гаджетов.

Заключение

В ходе проведенного исследования установлено, что распространенность проблемного использования смартфона среди всех обследованных составила 14,2 %, у иностранцев встречаемость данного показателя выше, чем у россиян (соответственно 27,3 и 8,0 %), как юношей, так

и девушек. Значимых различий по полу (в общей выборке и внутри групп) не выявлено. ППИ преобладает среди иностранцев по сравнению с россиянами (соответственно 18,2 и 1,9 %), их отличает большая встречаемость дезадаптивного (НПИ + ППИ) пользования Интернетом (соответственно 52,3 и 1,9 % у юношей и 50,0 и 9,1 % у девушек) и более частое проблемное использование социальных сетей (34,5 и 2,4 %). Иностранок отличала более высокая, чем у россиянок, встречаемость проблемного использования компьютерных игр (соответственно 20,0 и 3,6 %) и социальных сетей (25,0 и 3,1 %), преобладала у них и смешанная форма ППИ (ЗКИгр + ЗСоц) (20,0 и 2,5 %).

Особенностями потребляемого в смартфоне контента было более частое и длительное пребывание в социальных сетях у россиян по сравнению с иностранцами (соответственно 77,6 и 46,7 % у россиян) и прослушивание ими музыки (50,7 и 31,2 %). Аналогичная направленность изменений прослеживалась и при анализе половых различий данных показателей в обеих сравниваемых группах. У иностранцев-юношей выше увлеченность играми в смартфоне, чем у иностранок-девушек. Иностранцы имели более высокие значения суммарного балла шкалы CIAS Чена и опросника зависимости от смартфона. Корреляционные связи анализируемых показателей были статистически значимыми, имели положительную направленность.

По нашему мнению, необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на своевременную диагностику ЗСм у лиц молодого возраста с целью профилактики ассоциированных с данной зависимостью нарушений соматического и нервно-психического здоровья пользователей. Показатели, изучение которых у лиц с проблемным использованием смартфона, безусловно, является актуальным, должны включать наличие коморбидных психосоматических расстройств, в том числе рецидивирующих болевых синдромов, и психосоциальные характеристики, причем с учетом возрастно-половых и этнических различий.

Список литературы / References

1. Bickham D.S. Current research and viewpoints on internet addiction in adolescents. *Curr. Pediatr. Rep.* 2021;9(1):1–10. doi: 10.1007/s40124-020-00236-3

2. Brand M. Can internet use become addictive? *Science*. 2022;376(6595):798–799. doi: 10.1126/science.abn4189

3. Fineberg N.A., Menchón J.M., Hall N., Dell'Osso B., Brand M., Potenza M.N., Chamberlain S.R., Cirnigliaro G., Lochner C., Billieux J., … Zohar J. Advances in problematic usage of the internet research – A narrative review by experts from the European network for problematic usage of the internet. *Compr. Psychiatry*. 2022;118:152346. doi: 10.1016/j.comppsych.2022.152346

4. Sahu M., Gandhi S., Sharma M.K. Mobile phone addiction among children and adolescents: a systematic review. *J. Addict. Nurs*. 2019;30(4):261–268. doi: 10.1097/jan.0000000000000309

5. Kaess M., Klar J., Kindler J., Parzer P., Brunner R., Carli V., Sarchiapone M., Hoven C.W., Apter A., Balazs J., … Wasserman D. Excessive and pathological Internet use – Risk-behavior or psychopathology? *Addict. Behav.* 2021;123:107045. doi: 10.1016/j.addbeh.2021.107045

6. Kuss D.J., Griffiths M.D. Online social networking and addiction – a review of the psychological literature. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2011;8(9):3528–3552. doi: 10.3390/ijerph8093528

7. Ryding F.C., Kaye L.K. Internet addiction: A conceptual minefield. *Int. J. Ment. Health Addict*. 2018;16(1):225–232. doi: 10.1007/s11469-017-9811-6

8. Griffiths M.D. Conceptual issues concerning internet addiction and internet gaming disorder: Further critique on Ryding and Kaye (2017). *Int. J. Ment. Health Addict*. 2018;16(1):233–239. doi: 10.1007/s11469-017-9818-z

9. Cheng C., Lau Y.C., Chan L., Luk J.W. Prevalence of social media addiction across 32 nations: Meta-analysis with subgroup analysis of classification schemes and cultural values. *Addict. Behav*. 2021;117:106845. doi: 10.1016/j.addbeh.2021.106845

10. Lemmens J.S., Valkenburg P.M., Peter J. Development and validation of a game addiction scale for adolescents. *Media Psychology*. 2009;12(1):77–95. doi: 10.1080/15213260802669458

11. Семенова Н.Б., Терещенко С.Ю., Эверт Л.С., Шубина М.В. Характеристика психического статуса интернет-зависимых подростков: гендерные и возрастные особенности. *Профилакт. мед*. 2022;25(8):83–89. doi: 10.17116/profmed20222508183

Semenova N.B., Tereshchenko S.Yu., Evert L.S., Shubina M.V. Characteristics of the mental status of internet-addicted adolescents: aspects of gender and age. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health.* 2022;25(8):83–89. [In Russian]. doi: 10.17116/profmed20222508183

12. van den Eijnden R.J.J.M., Lemmens J.S., Valkenburg P.M. The social media disorder scale. *Comput. Hum. Behav*. 2016;61(3):478–487. doi: 10.1016/j.chb.2016.03.038

13. González-Bueso V., Santamaría J.J., Fernández D., Merino L., Montero E., Jiménez-Murcia S., del Pino-Gutiérrez A., Ribas J. Internet gaming disorder in adolescents: personality, psychopathology and evaluation of a psychological intervention combined with parent psychoeducation. *Front. Psychol*. 2018;9:787. doi: 10.3389/fpsyg.2018.00787

14. Weinstein A., Lejoyeux M. Internet addiction or excessive internet use. *Am. J. Drug Alcohol Abuse*. 2010;36(5):277–283. doi: 10.3109/00952990.2010.491880

15. Khalil S.A., Kamal H., Elkholy H. The prevalence of problematic internet use among a sample of Egyptian adolescents and its psychiatric comorbidities. *Int. J. Soc. Psychiatry*. 2022;68(2):294–300. doi: 10.1177/0020764020983841

16. Durkee T., Carli V., Floderus B., Wasserman C., Sarchiapone M., Apter A., Balazs J.A., Bobes J., Brunner R., Corcoran P., … Wasserman D. Pathological Internet Use and risk-behaviors among European adolescents. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2016;13(3):294. doi: 10.3390/ijerph13030294

17. Jiang Q., Huang X., Tao R. Examining factors influencing internet addiction and adolescent risk behaviors among excessive internet users. *Health Commun*. 2018;33(12):1434–1444. doi: 10.1080/10410236.2017.1358241

18. Shannon H., Bush K., Villeneuve P.J., Hellemans K.G., Guimond S. Problematic social media use in adolescents and young adults: systematic review and meta-analysis. *JMIR Ment. Health*. 2022;14(9):e33450. doi: 10.2196/33450

19. Maurer B.T., Taylor L.C. The effect of digital media on children in their formative years. *JAAPA*. 2020;33(5):46–51. doi: 10.1097/01.JAA.0000660180.96512.70

20. Казаринова Е.Ю., Холмогорова А.Б. Предпочитаемый контент в интернете и социальная тревожность как факторы интернет-зависимости у подростков и студенческой молодежи. *Психолого-педагогические исследования*. 2021;13(2):123–139. doi: 10.17759/psyedu.2021130208

Kazarinova E.Yu., Kholmogorova A.B. Preferred content on the Internet and social anxiety as factors of Internet addiction in adolescents and students. *Psikhologo-pedagogicheskiye issledovaniya = Psychological and Pedagogical Research*. 2021;13(2):123–139. [In Russian]. doi: 10.17759/psyedu.2021130208

21. Гречаный С.В., Егоров А.Ю., Солдаткин В.А., Яковлев А.Н., Илюк Р.Д., Шмуклер А.Б. Интернет-аддикция у молодых взрослых: формы онлайн-активности, половые различия, коморбидные психические и наркологические расстройства. *Вопросы наркологии*. 2020;(4):78–102. doi: 10.47877/0234-0623_2020_4_78

Grechanyi S.V., Egorov A.Yu., Soldatkin V.A., Yakovlev A.N., Ilyuk R.D., Shmukler A.B. Internet addiction in young adults: forms of online activity, gender differences, comorbid mental and drug disorders. *Voprosy narkologii = Addiction Issues*. 2020;(4):8–102. [In Russian]. doi: 10.47877/0234-0623_2020_4_78

22. Bouazza S., Abbouyi S., El Kinany S., El Rhazi K., Zarrouq B. Association between problematic use of smartphones and mental health in the Middle East and North Africa (MENA) region: a systematic review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2023;20(4):2891. doi: 10.3390/ijerph20042891

23. Шейнов В.П. Адаптация и валидизация опросника «Шкала зависимости от смартфона» для русскоязычного социума. *Системная психология и социология*. 2020;(3):75–84. doi: 10.25688/2223-6872.2020.35.3.6

Sheinov V.P. Adaptation and validation of the questionnaire “Smartphone addiction scale” for the Russian-speaking society. *Sistemnaya psikhologiya i sotsiologiya = System Psychology and Sociology*. 2020;(3):75–84. [In Russian]. doi: 10.25688/2223-6872.2020.35.3.6

24. Rashid K.M., Jadoo A.S.A., Alhusseiny H.A., Latif I.I. Prevalence of text neck syndrome among Iraqi medical students: a cross-sectional study. *Journal of Ideas in Health*. 2022;5(Special1):693–699. doi: 10.47108/jidhealth.Vol5.IssSpecial1.229

25. Girela-Serrano B.M., Spiers A.D.V., Ruotong L., Gangadia S., Toledano M.B., Simplicio M.D. Impact of mobile phones and wireless devices use on children and adolescents’ mental health: a systematic review. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*. 2022:1:31. doi: 10.1007/s00787-022-02012-8

26. Reid-Chasslakos Y., Radesky J., Christakis D., Moreno M.A., Cross C., Council on communications and media. Children and adolescents and digital media. *Pediatrics*. 2016;138(5):e20162593. doi: 10.1542/peds.2016-2593

27. Шарапов А.Н., Догадкина С.Б., Кмить Г.В., Ермакова И.В., Рублева Л.В., Безобразова В.Н. Влияние компьютерных технологий обучения на вегетативную регуляцию сердечного ритма, сердечно-сосудистую и эндокринную системы организма школьников. Аналитический обзор современной зарубежной литературы. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-kompyuternyh-tehnologiy-obucheniya-na-vegetativnuyu-regulyatsiyu-serdechnogo-ritma-serdechno-sosudistuyu-i-endokrinnuyu

Sharapov A.N., Dogadkina S.B., Kmit’ G.V., Ermakova I.V., Rubleva L.V., Bezobrazova V.N. The influence of computer learning technologies on the autonomic regulation of the heart rate, the cardiovascular and endocrine systems of the body of schoolchildren. Analytical review of modern foreign literature. Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-kompyuternyh-tehnologiy-obucheniya-na-vegetativnuyu-regulyatsiyu-serdechnogo-ritma-serdechno-sosudistuyu-i-endokrinnuyu

28. Храмов Е.В. Психологические и психосоматические факторы риска суицидального поведения подростков. *Современная зарубежная психология*. 2020;9(1):68–75. doi: 10.17759/jmfp.2020090107

Khramov E.V. Psychological and psychosomatic risk factors for suicidal behavior in adolescents. *Sovremennaya zarubezhnaya psikhologiya = Modern for-*

eign psychology. 2020;9(1):68–75. [In Russian]. doi: 10.17759/jmfp.2020090107

29. Poujol M.C., Pinar-Martí A., Persavento C., Delgado A., Lopez-Vicente M., Julvez J. Impact of mobile phone screen exposure on adolescents' cognitive health. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19(19):12070. doi: 10.3390/ijerph191912070

30. Chiu M., Gatov E., Fung K., Kurdyak P., Guttmann A. Deconstructing the rise in mental health-related ED visits among children and youth in Ontario, Canada. *Health Aff*. 2020;39(10):1728–1736. doi: 10.1377/hlthaff.2020.00232

31. Turhan Gürbüz P., Çoban Ö.G., Erdŏgan A., Kopuz H.Y., Adanir A.S., Önder A. Evaluation of internet gaming disorder, social media addiction, and levels of loneliness in adolescents and youth with substance use. *Subst. Use Misuse*. 2021;56(12):1874–1879. doi: 10.1080/10826084.2021.1958856

32. Boer M., van den Eijnden R.J.J.M., Boniel-Nissim M., Wong S.L., Inchley J.C., Badura P., Craig W.M., Gobina I., Kleszczewska D., Klanšček H.J., Stevens G.W.J.M. Adolescents' intense and problematic social media use and their well-being in 29 countries. *J. Adolesc. Health*. 2020;66(6S):S89–S99. doi: 10.1016/j.jadohealth.2020.02.014

33. McDool E., Powell P., Roberts J., Taylor K. The internet and children's psychological wellbeing. *J. Health Econ.* 2020;69:102274. doi: 10.1016/j.jhealeco.2019.102274

34. Keles B., McCrae N., Grealish A. A systematic review: the influence of social media on depression, anxiety and psychological distress in adolescents. *Int. J. Adolesc. Youth.* 2020;25(1):79–93. doi: 10.1080/02673843.2019.1590851

35. Kim S., Kimber M., Boyle M.H., Georgiades K. Sex differences in the association between cyberbullying victimization and mental health, substance use, and suicidal ideation in adolescents. *Can. J. Psychiatry.* 2019;64(2):126–135. doi: 10.1177/0706743718777397

36. Li C., Wang P., Martin-Moratinos M., Bella-Fernández M., Blasco-Fontecilla H. Traditional bullying and cyberbullying in the digital age and its associated mental health problems in children and adolescents: a meta-analysis. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* 2022. doi: 10.1007/s00787-022-02128-x

37. Avila G.B., Dos Santos E.N., Jansen K., Barros F.C. Internet addiction in students from an educational institution in Southern Brazil: prevalence and associated factors. *Trends Psychiatry Psychother.* 2020;42(4):302–310. doi: 10.1590/2237-6089-2019-0098

38. Griffiths M.D., Pontes M.H., Szabo A. The impact of Internet-based specific activities on the perceptions of Internet addiction, quality of life, and excessive usage: A crosssectional study. *Addict. Behav. Rep*. 2015;1:19–25. doi: 10.1016/j.abrep.2015.03.002

39. Jaiswal A., Manchanda S., Gautam V., Goel A.D., Aneja J., Raghav P.R. Burden of internet addiction, social anxiety and social phobia among university students, India. *J. Family Med. Prim. Care*. 2020;9(7):3607–3612. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_360_20

40. Chen S.H., Weng L.J., Su Y.J., Wu H.M., Yang P.F. Development of a Chinese internet addiction scale and its psychometric study. *Chinese Journal of Psychology*. 2003;45(3):279–294. doi: 10.1037/t44491-000

41. Малыгин В.Л., Феклисов К.А. Интернет-зависимое поведение. Критерии и методы диагностики: учеб. пособие. М.: МГМСУ, 2011. 32 с.

Malygin V.L., Feklisov K.A. Internet addicted behavior. Criteria and diagnostic methods: Textbook. Moscow, 2011. 32 p. [In Russian].

42. Kwon M., Kim D.J., Cho H., Yang S. The smartphone addiction scale: development and validation of a short version for adolescents. *PLoS One.* 2013;8(12):e83558. doi: 10.1371/journal.pone.0083558

43. Shimray S.R., Keerti C., Ramaiah C.K. An over-view of mobile reading habits. *DESIDOC Journal of Library & Information Technology*. 2015;35(5):343–354. doi: 10.14429/djlit.35.5.8901_

44. Kwok S.W.H., Lee P.H., Lee R.L.T. Smart device use and perceived physical and psychosocial outcomes among Hong Kong adolescents. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2017;14(2):205. doi: 10.3390/ijerph14020205

45. Raj M., Bhattacherjee S., Mukherjee A. Usage of online social networking sites among school students of Siliguri, West Bengal, India. *Indian J. Psychol. Med*. 2018;40(5):452–457. doi: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM_70_18

46. Morningside recovery rehabilitation. 5 Reasons why cellphones are bad for your health, 2014. Available at: https://www.morningsiderecovery.com

47. Chena L., Yanb Z., Tanga W., Yanga F., Xiea X., Hea J. Mobile phone addiction levels and negative emotions among Chinese young adults: The mediating role of interpersonal problems. *Comput. Hum. Behav.* 2016;55:856–866. doi: 10.1016/j.chb.2015.10.030

48. Fischer-Grote L., Kothgassner O.D., Felnhofer A. Risk factors for problematic smartphone use in children and adolescents: a review of existing literature. *Neuropsychiatr*. 2019;33(4):179–190. doi: 10.1007/s40211-019-00319-8

49. Sohn S.Y., Rees P., Wildridge B., Kalk N.J., Carter B. Prevalence of problematic smartphone usage and associated mental health outcomes amongst children and young people: a systematic review, meta-analysis and GRADE of the evidence. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):356. doi: 10.1186/s12888-019-2350-x

50. Кирюхина Д.В. Общение подростков в сети Интернет: границы нормативности. *Современная зарубежная психология*. 2021;10(3):40–47. doi: 10.17759/jmfp.2021100304

Kiryukhina D.V. Communication of adolescents on the Internet: the limits of normativity. *Sovremen-*

naya zarubezhnaya psikhologiya = Modern Foreign Psychology. 2021;10(3):40–47. [In Russian]. doi: 10.17759/jmfp.2021100304

51. Макарова Л.В., Лукьянец Г.Н. Гаджеты и их использование учащимися во внешкольной деятельности. *Новые исследования.* 2019;(1):15–24.

Makarova L.V., Luk'yanets G.N. Gadgets and their use by students in extracurricular activities. *Novyye issledovaniya = New research.* 2019;(1):15–24. [In Russian].

52. McDuff D.J., Barakat A., Winbush A., Jiang A., Cordeiro F., Crowley R.A., Kahn L.E., Hernandez J., Allen N. Research protocol for the google health digital well-being study. *Psychology*. 2023. doi: 10.48550/arXiv.2307.05795

Сведения об авторах:

Эверт Лидия Семеновна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-0665-7428, e-mail: lidiya_evert@mail.ru
Потупчик Татьяна Витальевна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1133-4447, e-mail: potupchik_tatyana@mail.ru
Костюченко Юлия Ринатовна, ORCID: 0000-0001-6233-6472, e-mail: axmeldinova@mail.ru
Терещенко Сергей Юрьевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-1605-7859, e-mail: legise@mail.ru

Information about the authors:

Lidia S. Evert, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0665-7428, e-mail: lidiya_evert@mail.ru
Tatyana V. Potupchik, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1133-4447, e-mail: potupchik_tatyana@mail.ru
Yulia R. Kostyuchenko, ORCID: 0000-0001-6233-6472, e-mail: axmeldinova@mail.ru
Sergey Yu. Tereshchenko, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-1605-7859, e-mail: legise@mail.ru

Поступила в редакцию 13.07.2023
После доработки 17.09.2023
После повторной доработки 21.12.2023
Принята к публикации 22.12.2023

Received 13.07.2023
Revision received 17.09.2023
Second revision received 21.12.2023
Accepted 22.12.2023

УДК 547:616-008-08-092.9 DOI: 10.18699/SSMJ20240118

Оригинальное исследование / Research article

Изучение антиэкссудативной активности новых 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида, на модели «острый формалиновый отек»

А.В. Бочев[1], Е.Ю. Бибик[1], С.Г. Кривоколыско[1, 2], К.А. Фролов[1, 2]

[1] Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки
91045, г. Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1г
[2] Луганский государственный университет имени Владимира Даля
91034, г. Луганск, кв. Молодежный, 20а, корп. 7

Резюме

Воспалительный процесс сопровождает большую часть патологических состояний и требует фармакокоррекции. Несмотря на значительные достижения ученых в области медицины и фармакологии, существующие стероидные и нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты обладают рядом нежелательных реакций. На сегодняшний день одним из наиболее актуальных направлений является поиск новых эффективных и безопасных средств, обладающих противовоспалительной активностью. Цель исследования – изучить антиэкссудативные свойства новых 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида, в классическом тесте «острый формалиновый отек». **Материал и методы.** Исследование проводилось на 88 белых крысах массой 210–250 г. Эффективность соединений оценивали на модели острого формалинового отека, который вызывали субплантарным введением в правую заднюю конечность животных 0,1 мл 2%-го раствора формалина. Выраженность экссудации определяли онкометрически в сравнении с референтными препаратами – ибупрофеном, индометацином, мелоксикамом и метамизолом натрия. Исследуемые вещества вводили внутрижелудочно в дозе 5 мг/кг за 1,5 часа до индукции воспаления. **Результаты.** Выявлено, что отдельные соединения проявляют антиэкссудативную активность, более выраженную или схожую с активностью препаратов сравнения. Лабораторный образец с шифром mar-137 являлся образцом-лидером и превосходил препараты сравнения; через 24 ч после моделирования отека он превышал по антиэкссудативной эффективности ибупрофен (на 2,39 %), метамизол натрия (на 4,77 %) и имел схожий с активностью индометацина и мелоксикама противовоспалительный эффект. **Заключение.** Установлено, что вновь синтезированные лабораторные образцы 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида, проявляют ярко выраженную антиэкссудативную активность и представляют интерес для дальнейших исследований как новый класс противовоспалительных средств.

Ключевые слова: формалиновый отек, производные цианотиоацетамида, 3-циано-1,4-дигидропиридины, антиэкссудативная активность, воспаление.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Бочев А.В., e-mail: bochev.97@mail.ru
Для цитирования: Бочев А.В., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г., Фролов К.А. Изучение антиэкссудативной активности новых 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида, на модели «острый формалиновый отек». *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):188–196. doi: 10.18699/SSMJ20240118

Study of the anti-exudative activity of new 3-cyano-1,4-dihydropyridines, cyanotioacetamide derivatives, on the model of acute formalin edema

A.V. Bochev[1], E.Yu. Bibik[1], S.G. Krivokolysko[1, 2], K.A. Frolov[1, 2]

[1] Lugansk State Medical University named after Saint Luka
91045, Lugansk, 50 Years of Lugansk Defense qtr., bldg. 1г
[2] Lugansk State University named after Vladimir Dahl
91034, Lugansk, Molodezhny qtr., 20a, bldg. 7

Abstract

The inflammatory process accompanies most of the pathologies and requires pharmacological correction. In spite of significant achievements of scientists in the field of medicine and pharmacology, existing steroid and nonsteroidal anti-inflammatory drugs have a number of undesirable reactions. To date, one of the most urgent directions is the search for new effective and safe drugs with anti-inflammatory activity. The aim of the study was to investigate the anti-exudative properties of new 3-cyano-1,4-dihydropyridines, cyanothioacetamide derivatives in the classical test of acute formalin edema. **Material and methods.** The study was conducted on 88 white rats weighing 210–250 g. The effectiveness of compounds was determined in a model of acute formalin edema, which was induced by subplantar injection of 0.1 ml of 2 % formalin solution into the right hind limb of the animals. The severity of exudation was evaluated oncometrically in comparison with reference drugs – ibuprofen, indomethacin, meloxicam and metamizole sodium. The studied substances were administered intragastrically at a dose of 5 mg/kg 1.5 hours before the induction of inflammation. **Results.** It was found that some compounds exhibit anti-exudative activity, more pronounced or similar to the activity of reference drugs. The laboratory sample with code mar-137 was the leading sample and outperformed the comparators; 24 hours after the modeling of edema, it exceeded ibuprofen (by 2.39 %), metamizole sodium (by 4.77 %) in anti-exudative efficacy and had an anti-inflammatory effect similar to the activity of indomethacin and meloxicam. **Conclusions.** Newly synthesized laboratory samples of 3-cyano-1,4-dihydropyridines, cyanothioacetamide derivatives, were found to exhibit pronounced anti-exudative activity and are of interest for further research as a new class of anti-inflammatory drugs.

Key words: formalin edema, cyanothioacetamide derivatives, 3-cyano-1,4-dihydropyridines, antiexudative activity.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Bochev A.V., e-mail: bochev.97@mail.ru
Citation: Bochev A.V., Bibik E.Yu., Krivokolysko S.G., Frolov K.A. Study of the anti-exudative activity of new 3-cyano-1,4-dihydropyridines, cyanotioacetamide derivatives, on the model of acute formalin edema. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(1):188–196. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240118

Введение

Воспаление и экссудация, универсальные реакции организма в ответ на различные повреждающие факторы, такие как травма или инфекция, лежат в основе большинства острых и хронических заболеваний и требуют фармакокоррекции, так как хроническое воспаление может привести к повреждению тканей, что способствует развитию многочисленных патологий, включая артрит, сердечно-сосудистые заболевания и рак [1].

Обычно используемые противоэкссудативные лекарства, с помощью которых уменьшают накопление жидкости и других веществ в тканях, включают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды, растительный препарат колхицин [2]. НПВП являются одними из наиболее часто используемых препаратов в мире [3], их принимают ежедневно более 30 млн человек и только 1/3 из них – по рецепту врача. Мировое потребление НПВП увеличилось на 30 % в период с 2000 по 2015 г. [4], кортикостероидов – на 34 % в период с 2000 по 2014 г. [5]. В значительной мере широкому распространению приема НПВП способствовали увеличение доли лиц пожилого возраста и, соответственно, рост числа заболеваний опорно-двигательного аппарата [6].

В целом антиэкссудативный эффект лекарств является важным механизмом уменьшения повреждения тканей и содействия заживлению во время воспаления. Однако эти препараты могут иметь побочные эффекты, такие как желудочно-кишечное кровотечение при приеме НПВП или иммуносупрессия при приеме глюкокортикоидов [7]. Их применение должно тщательно контролироваться медицинскими работниками, которые при необходимости скорректируют дозу или изменят курс лечения [8]. Разработка новых эффективных противовоспалительных препаратов с безопасным профилем является областью активных исследований, и существует несколько перспектив для дальнейших исследований в этой области [9].

Производные цианотиоацетамида представляют собой класс органических соединений, которые содержат цианогруппу (–C≡N) и тиоацетамидную группу ($–CH_3C(S)NH_2$) в своей молекулярной структуре [10]. Эти производные представляют интерес в медицинской химии благодаря их разнообразной биологической активности, включая антибактериальные, противовирусные, противоопухолевые, противовоспалительные и антиоксидантные свойства [11]. Цианотиоацетамид нашел применение в синтезе важнейших азотсодержащих гетероциклических соединений, таких как 3-циано-1,4-дигидропиридины, которые могут быть использованы для оценки их потенциальной противовоспалительной и антиэкссудативной активности в экспериментах *in*

vivo [12]. На базе научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс» Луганского государственного университета имени Владимира Даля нами синтезировано 170 новых гетероциклических соединений, 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида, содержащих в 4-м положении 2-фурильный заместитель и во 2-м положении фрагмент молекулы анестезина ($–NH–C_6H_5COOC_2H_5$) [13, 14]. Вновь синтезированные вещества были подвергнуты биоскринингу с помощью онлайн-сервиса Swiss Target Prediction, разработанного в Swiss Institute of Bioinformatics [http://www.swisstargetprediction.ch/], и сервиса Pass Online на Way2drug Predictive Service [https://www.way2drug.com/PassOnline/predict.php] [15, 16]. В результате виртуального биоскрининга для дальнейших исследований были отобраны пять перспективных образцов 3-циано-1,4-дигидропиридинов с лабораторными шифрами **mar-021**, **mar-137**, **mar-003**, **mar-013** и **mar-019** (рисунок) для изучения их потенциальной антиэкссудативной активности в доклинических исследованиях. Виртуальный биоскрининг показал, что биомишенями для исследуемых дигидропиридинов являются фосфолипаза А2, циклооксигеназа-2, арахидонат-5-липоксигеназа, фосфодиэстераза, а также аденозиновые и каннабиоидные рецепторы [15, 16]. Исходя из данных предикторного анализа, вышеперечисленные соединения являются значимыми для последующего изучения их антиэкссудативной активности при фармакокоррекции воспалительного процесса.

Целью настоящей работы было изучить антиэкссудативную активность новых 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида, при остром воспалении, индуцированном формалином.

Материал и методы

Эксперимент реализован на 88 белых беспородных крысах-самцах массой 210–250 г в осенний период в лаборатории кафедры фундаментальной и клинической фармакологии Луганского государственного медицинского университета имени Святителя Луки. В период исследования животные содержались в соответствии со стандартами надлежащей лабораторной практики (ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержден приказом Федерального агентства по техрегулированию и метрологии № 1700-ст. от 20 ноября 2014 г.). Исследование одобрено комиссией по биоэтике Луганского государственного медицинского университета имени Святителя Луки Министерства здравоохранения Луганской Народной Республики, протокол № 6 от 01.11.2021.

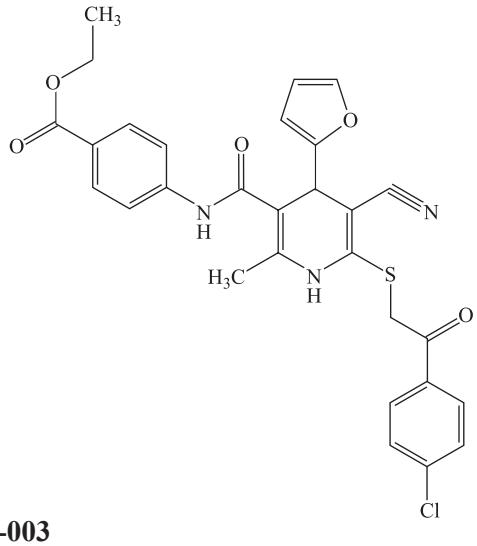
Продолжительность эксперимента составила 3 дня. Крысы находились под наблюдением в одинаковых условиях, со свободным доступом к воде и пище, при температуре воздуха 22–25 ºС, относительной влажности 50–55 % [17]. Рандомизация проводилась методом «конвертов». Животные были распределены на интактную группу, контрольную (крысам вводили внутрижелудочно 0,9%-й раствор NaCl), четыре группы сравнения (ибупрофен, индометацин, мелоксикам и метамизол натрия) и пять опытных групп по количеству исследуемых соединений. Численность каждой группы составляла 8 животных.

Определение антиэкссудативной активности проводилось в классическом фармакологическом тесте «острый формалиновый отек лапы» у крыс. Лабораторные образцы и препараты сравнения растворяли в воде и вводили внутрижелудочно в виде суспензии в дозе 5 мг/кг за 1,5 часа до индукции отека. Каждая крыса получала интрагастрально по 1 мл суспензии. Острый воспалительный отек вызывали субплантарным введением (под подошвенный апоневроз) в заднюю правую лапу крысы 0,1 мл 2%-го раствора формалина в 0,9%-м растворе NaCl. Выраженность противовоспалительного эффекта оценивали онкометрически по изменению размера инъецированной конечности подопытных животных в сравнении с левой лапой до и через 24 и 48 ч после введения формалина [18]. Толщину лапы измеряли с помощью цифрового штангенциркуля 150 мм DCPR-150 (Gigant, Россия). Оценка поведенческой активности проводилась визуально путем фиксации замедления животным передвижения по клетке, отсутствия реакции на звуковые и световые раздражители, принятия животными бокового положения.

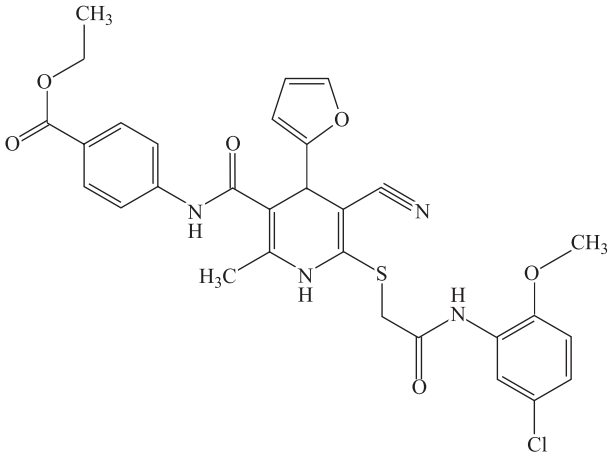
При статистической обработке данных определяли среднее арифметическое толщины конечности (M), среднеквадратичное отклонение (σ) и коэффициент вариации (V) [19]. Антиэкссудативную активность исследуемых соединений выражали в процентах угнетения отека. Поскольку распределение переменных отличалось от нормального, достоверность различий между группами вычисляли с использованием Т-критерия Уилкоксона, статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты

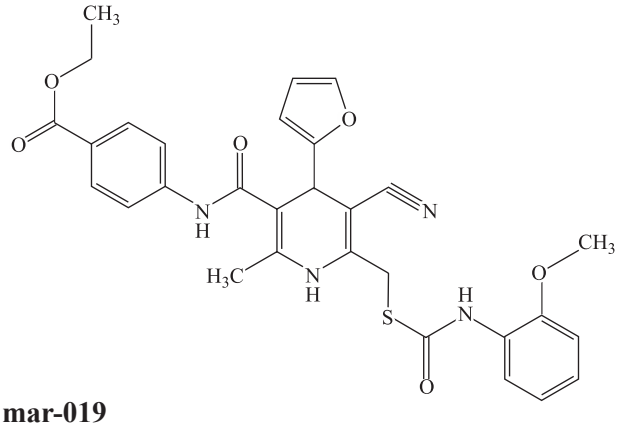
В ходе эксперимента выявлено, что субплантарное введение альгогена (2%-го раствора формалина) приводит к образованию выраженного



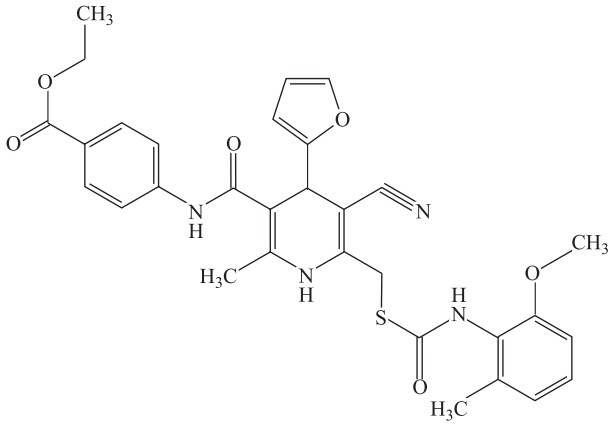
mar-003
этил-4-(6-((2-(4-хлорофенил)-2-оксоэтил)тио)-5-циано-4-(фуран-2-ил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидо)бензоат



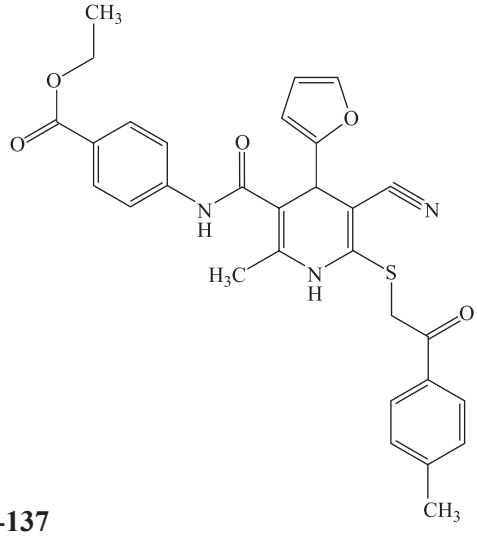
mar-013
этил-4-(6-((2-((5-хлоро-2-метоксифенил)амино)-2-оксоэтил)тио)-5-циано-4-(фуран-2-ил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидо)бензоат



mar-019
этил-4-(5-циано-4-(фуран-2-ил)-6-((((2- метоксифенил)карбамоил)тио)метил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидо)бензоат



mar-021
этил-4-(5-циано- 6-((2-((2-этил-6-метилфенил) амино)-2-оксоэтил)тио)-4-(фуран-2-ил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидо)бензоат



mar-137
этил-4-(5-циано-4-(фуран-2-ил)-2-метил-6-((2-оксо-2-(пара-толил)этил)тио)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидо)бензоат

Химические формулы исследуемых 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида

Chemical formulas of the studied 3-cyano-1,4-dihydropyridines, cyanothioacetamide derivatives

***Таблица 1**. Изменение толщины конечностей крыс после формирования формалинового отека через 24 ч после индукции воспаления*

***Table 1.** Change in rat limb thickness after the formation of formalin edema 24 h after the induction of inflammation*

Группа животных	Толщина конечности, см (M ± σ; *V*)		Разность	
	левой	правой	см	%
Интактная	2,97 ± 0,072; 2,54	2,96 ± 0,074; 2,48	–	–
Контрольная (формалиновый отек)	2,91 ± 0,074; 2,54	4,20 ± 0,082; 1,94	1,29	44,30
Препарат сравнения				
Индометацин	3,19 ± 0,145; 4,54	3,93 ± 0,116;* 2,95	0,74	23,20
Мелоксикам	2,93 ± 0,087; 3,54	3,72 ± 0,237*; 6,68	0,79	26,96
Ибупрофен	3,04 ± 0,149; 4,92	3,94 ± 0,186*; 4,74	0,9	29,60
Метамизол натрия	2,97 ± 0,053; 1,85	3,92 ± 0,052*; 1,49	0,95	31,98
Исследуемое синтезированное соединение				
mar-137	2,83 ± 0,097; 3,43	3,60 ± 0,141*; 3,93	0,77	27,21
mar-013	2,78 ± 0,120; 4,32	3,79 ± 0,183*; 4,84	1,01	36,33
mar-003	2,84 ± 0,179; 6,34	3,75 ± 0,087*; 2,31	0,91	32,04
mar-021	2,85 ± 0,1; 3,51	3,89 ± 0,183*; 4,71	1,04	36,49
mar-019	2,83 ± 0,109; 3,86	3,79 ± 0,247*; 6,53	0,96	33,92

* Отличие от величины соответствующего показателя группы контроля статистически значимо при $p < 0,05$.

отека конечности, о чем свидетельствует увеличение ее толщины (табл. 1). Для животных интактной группы характерно практически полное отсутствие различий в размере правой и левой задних лап [20]. Из референтных препаратов наиболее выраженную антиэкссудативную активность через 24 ч после введения раствора формалина продемонстрировал индометацин, однако на 48-часовой отметке эксперимента разница в толщине лап крыс увеличивалась (табл. 2), свидетельствуя о короткой продолжительности его противовоспалительного действия, что отличает индометацин от других препаратов сравнения. Вводимые крысам группы сравнения НПВП мелоксикам, ибупрофен и метамизол натрия показали умеренную противовоспалительную активность (см. табл. 1, 2).

***Таблица 2**. Изменение толщины конечностей крыс после формирования формалинового отека через 48 ч после индукции воспаления*

***Table 2**. Change in rat limb thickness after the formation of formalin edema 48 h after the induction of inflammation*

Группа животных	Толщина конечности, см (M ± σ; *V*)		Разность	
	левой	правой	см	%
Интактная	2,97 ± 0,072; 2,54	2,96 ± 0,074; 2,48	–	–
Контрольная (формалиновый отек)	2,91 ± 0,074; 2,54	3,96 ± 0,052; 1,30	1,05	36,1
Препарат сравнения				
Индометацин	3,19 ± 0,145; 4,54	4,00 ± 0,082; 2,04	0,81	25,4
Мелоксикам	2,93 ± 0,087; 3,54	3,59 ± 0,053; 1,84	0,66	22,52
Ибупрофен	3,04 ± 0,149; 4,92	3,84 ± 0,239; 6,24	0,8	26,32
Метамизол натрия	2,97 ± 0,053; 1,85	3,72 ± 0,053; 1,67	0,75	25,25
Исследуемое синтезированное соединение				
mar-137	2,83 ± 0,097; 3,43	3,46 ± 0,141*; 4,07	0,63	22,26
mar-013	2,78 ± 0,120; 4,32	3,69 ± 0,226*; 4,84	0,91	32,73
mar-003	2,84 ± 0,179; 6,34	3,46 ± 0,193*; 5,58	0,62	21,83
mar-021	2,85 ± 0,1; 3,51	3,89 ± 0,203; 5,21	1,04	36,49
mar-019	2,83 ± 0,109; 3,86	3,75 ± 0,212; 5,66	0,92	32,5

* Отличие от величины соответствующего показателя группы контроля статистически значимо при $p < 0,05$.

Лабораторные образцы 3-циано-1,4-дигидропиридины, производные цианотиоацетамида, введенные внутригастрально в дозе 5 мг/кг за 1,5 часа до моделирования «формалинового отека», в различной степени способствовали уменьшению отечности инъецированной конечности (см. табл. 1, 2). Лидерами были лабораторные образцы с шифрами **mar-137** и **mar-003**. Исследование показало, что соединение **mar-137** проявляет антиэкссудативный эффект при наблюдении через 24 ч после индукции отека, сопоставимый с действием препаратов сравнения индометацина и мелоксикама и превышающий эффект ибупрофена и метамизола натрия на 2,39 и 4,77 %. Через 48 ч после введения **mar-137** прирост объема отека уменьшался на 3,14, 4,06 и 2,99 % в сравнении соответственно с индометацином, ибупрофеном и метамизолом натрия и не изменялся в сравнении с мелоксикамом.

Экспериментальный образец с лабораторным шифром **mar-003** также обладал достоверным противовоспалительным действием, которое через 24 ч после введения формалина было практически аналогичным по силе и скорости развития эффекту препаратов сравнения, а через 48 ч – превосходящим его для индометацина (на 3,57 %), ибупрофена (на 4,49 %), метамизола натрия (на 3,42 %) и сходным с действием мелоксикама. Сравнение дигидропиридина **mar-003** с образцом **mar-137** на 48-часовой отметке эксперимента показало, что первый незначительно уменьшает разность в обхвате инъецированной конечности. Исходя из этого, можно сделать вывод о пролонгированности действия соединения с лабораторным шифром **mar-003** по сравнению с веществами других экспериментальных групп.

Исследуемые соединения с лабораторными шифрами **mar-013**, **mar-019** и **mar-021** также препятствовали развитию воспалительной реакции, однако оказались менее эффективными, чем препараты сравнения (способствовали снижению разницы в обхвате конечностей по сравнению с контролем на 7,8–10,4 % спустя 24 ч после индукции формалинового отека).

Обсуждение

В процессе исследования нежелательные явления зафиксированы не были. На протяжении трех суток крысы всех экспериментальных групп в динамике визуально не отличались по поведенческим показателям. Выявленные в эксперименте максимально выраженные антиэкссудативные свойства двух образцов **mar-137** и **mar-003**, которые содержат в своей химической структуре анестезиновый фрагмент, на разных этапах исследования превосходят в своей эффективности препараты сравнения – индометацин, мелоксикам, ибупрофен и метамизол натрия. Полученные данные сопоставимы с результатами виртуального биоскрининга и позволяют предположить, что исследуемые соединения обладают биологической активностью и могут воздействовать на циклооксигеназу-2, арахидонат-5-липоксигеназу, фосфодиэстеразу, что обусловливает их противовоспалительную активность.

Заключение

В ряду оригинальных дериватов 3-циано-1,4-дигидропиридина, производных цианотиоацетамида, обнаружены соединения, обладающие выраженной антиэкссудативной активностью при их однократном применении в дозе 5 мг/кг, а именно:

mar-137 (этил-4-(5-циано-4-(фуран-2-ил)-2-метил-6-((2-оксо-2-(*пара*-толил)этил)тио)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидо)бензоат) обладает наибольшей активностью через 24 ч после индукции отека и превосходит ибупрофен и метамизол натрия соответственно на 2,39 и 4,77 %, через 48 ч эффективнее индометацина на 3,14 %, ибупрофена – на 4,06 %, метамизола натрия – на 2,99 %;

mar-003 (этил-4-(6-((2-(4-хлорофенил)-2-оксоэтил)тио)-5-циано-4-(фуран-2-ил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидо)бензоат) через 24 ч по выраженности действия практически не отличается от препаратов сравнения, через 48 ч эффективнее индометацина на 3,57 %, ибупрофена – на 4,49 %, метамизола натрия – на 3,42 %;

mar-013 (этил-4-(6-((2-((5-хлоро-2-метоксифенил)амино)-2-оксоэтил)тио)-5-циано-4-(фуран-2-ил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидо)бензоат) и **mar-019** (этил-4-(5-циано-4-(фуран-2-ил)-6-((((2-метоксифенил)карбамоил)тио)метил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидо)бензоат) проявляют менее выраженный антиэкссудативный эффект, чем препараты сравнения (через 24 ч после введения формалина снижают отечность конечностей крыс на 7,8–10,4 % по сравнению с контролем).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что изучаемые производные 3-циано-1,4-дигидропиридина представляют собой новый класс противовоспалительных лекарственных средств и перспективны для дальнейших доклинических исследований.

Список литературы

1. Трухан Д.И. Нестероидные противовоспалительные препараты сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности: в фокусе – амтолметин гуацил. *Consil. med*. 2015;17(2):27–33.

2. Костина И.Н., Огнев М.Ю. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) разной химической структуры для лечения послеоперационной боли: рандомизированное проспективное клиническое исследование. *Пробл. стоматол*. 2017;13(2):45–48. doi: 10.18481/2077-7566-2017-13-2-45-48

3. Лесная О.А., Русанова Е.И., Прокофьева Е.Б., Фрейре да Сильва. Рациональное применение НПВП в свете клинических рекомендаций и данных новых исследований. *Труд. пациент*. 2019;17(10):31–34. doi: 10.24411/2074-1995-2019-10072

4. Nozadze I., Tsiklauri N., Gurtskaia G., Tsagareli M.G. NSAIDs attenuate hyperalgesia induced by TRP channel activation. *Data Brief.* 2016;6:668–673. doi: 10.1016/j.dib.2015.12.055

5. Stevens J.P., Wall M.J., Novack L., Marshall J., Hsu D.J., Howell M.D. The critical care crisis of opioid overdoses in the United States. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2017;14(12):1803–1809. doi: 10.1513/AnnalsATS.201701-022OC

6. Алексеева Л.И., Коваленко П.С. Мелоксикам в ревматологической практике: история применения в терапии боли. *Соврем. ревматол.* 2016;10(2):50–55. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-50-55

7. Дядык А.И., Куглер Т.Е. Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов. *Consil. med*. 2017;19(12):94–99. doi: 10.26442/2075-1753_19.12.94-99

8. Вельц Н.Ю., Журавлева Е.О., Букатина Т.М., Кутехова Г.В. Нестероидные противовоспалительные препараты: проблемы безопасности применения. *Безопас. и риск фармакотерапии*. 2018; 6(1):11–18. doi: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-11-18

9. Gfeller D., Michielin O., Zoite V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*. 2013;29(23):3073–3079. doi: 10.1093/bioinformatics/btt540

10. Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. Цианотиоацетамид – полифункциональный реагент с большими синтетическими возможностями. *Успехи химии.* 2018;87(1):1–27. doi: 10.1070/RCR4760

11. Sepehri S., Sanchez H.P., Fassihi A. Hantzsch-Type dihydropyridines and Biginelli-type tetra-hydropyrimidines: a review of their chemotherapeutic activities. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2015;18(1):1–52. doi: 10.18433/j3q01v

12. Khot S., Auti P.B., Khedkar S.A. Diversified synthetic pathway of 1,4-dihydropyridines: a class of pharmacologically important molecules. *Mini Rev. Med. Chem.* 2021;21(2):135–149. doi: 10.2174/13895575206660200807130215

13. Бибик Е.Ю., Кривоколыско Д.С., Батищева Г.А., Самокиш А.А., Венидиктова Ю.С., Мязина А.В., Панков А.А., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Исследование новых производных 1,4-дигидропиридинов как потенциальных средств с противовоспалительной активностью: рандомизированное контролируемое исследование. *Кубан. науч. мед. вестн*. 2022; 29(1):77–95. doi: 10.25207/1608-6228-2022-29-1-77-95

14. Bibik I.V., Bibik E.Yu., Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Shcherbakov S.V., Ovcharov S.N. Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic cyanothioacetamide derivatives. *Russian Journal of General Chemistry*. 2021;91(2):154–166. doi: 10.1134/S107036322102002X

15. Gfeller D., Grosdidier A., Wirth M., Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules. *Nucleic. Acids Res*. 2014;42(NWI):W32–W38. doi: 10.1093/nar/gku293

16. Лаборатория структурно-функционального конструирования лекарств НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича. Режим доступа: https://www.ibmc.msk.ru/articles/article-179

17. Кривоколыско Д.С., Самокиш А.А., Венидиктова Ю.С., Шипилова Н.В., Иванец Н.В. Использование новых производных 1,4-дигидротиопиридинов в формалиновом тесте при оценке соматической боли. *Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье:* сб. тр. конф., Санкт-Петербург, 24 апреля 2021 г. СПб., 2021. С. 748–749.

18. Миронов А.Н., Бунятян Н.Д., Васильев А.Н., Верстакова О.Л., Журавлева М.В., Лепахин В.К., Коробов Н.В., Меркулов В.А., Орехов С.Н., Сакаева И.В., Утешев Д.Б., Яворский А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К., 2012. 994 с.

19. Агаянц И.М. Азы статистики в мире химии: Обработка экспериментальных данных. СПб.: НОТ, 2015. 618 с.

20. Бибик Е.Ю., Ярошевская О.Г., Девдера А.В., Деменко А.В., Захаров В.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Поиск средств с противовоспалительной активностью среди производных тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина. *Хим.-фармац. ж.* 2017;51(8):16–19.

References

1. Trukhan D.I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs through the prism comorbidity and drug safety: in focus amtolmetin guatsil. *Consilium Medicum*. 2015;17(2):27–33. [In Russian]. doi: 10.26442/2075-1753_2015.2.27-33

2. Kostina I.N., Ognev M.Yu. The use of NSAIDS of different chemical structure for the treatment of postoperative pain: a randomized prospective clinical study. *Problemy stomatologii = Problems of Dentistry*. 2017;13(2):45–48. [In Russian]. doi: 10.18481/2077-7566-2017-13-2-45-48

3. Lesnaya O.A., Rusanova E.I., Prokofieva E.B., Freire da Silva T. Rational use of NSAIDs according to clinical guidelines and data from new studies. *Trudnyy patsient = Difficult patient.* 2019;17(10):31–34. [In Russian]. doi: 10.24411/2074-1995-2019-10072

4. Nozadze I., Tsiklauri N., Gurtskaia G., Tsagareli M.G. NSAIDs attenuate hyperalgesia in-duced by TRP channel activation. *Data Brief*. 2016;6:668–673. doi: 10.1016/j.dib.2015.12.055

5. Stevens J.P., Wall M.J., Novack L., Marshall J., Hsu D.J., Howell M.D. The critical care crisis of opioid overdoses in the United States. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2017;14(12):1803–1809. doi: 10.1513/AnnalsATS.201701-022OC

6. Alekseeva L.I., Kovalenko P.S. Meloxicam in rheumatology practice: the history of its use in the therapy of pain. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):50–55. [In Russian]. doi: 10.14412/ 1996-7012-2016-2-50-55

7. Dyadyk A.I., Kugler T.E. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Consilium Medicum*. 2017;19(12):94–99. [In Russian]. doi: 10.26442/2075-1753_19.12.94-99

8. Velts N.Yu., Zhuravleva E.O., Bukatina T.M., Kutekhova G.V. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: problems of safe use. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(1):11–18. [In Russian]. doi: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-11-18

9. Gfeller D., Michielin O., Zoite V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*. 2013;29(23):3073–3079. doi: 10.1093/bioinformatics/btt540

10. Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenaydenko V.G. Cyanothioacetamide: a polyfunctional reagent with broad synthetic utility. *Russ. Chem. Rev.* 2018;87(1):1–27. [In Russian]. doi: 10.1070/RCR4760

11. Sepehri S., Sanchez H.P., Fassihi A. Hantzsch-Type dihydropyridines and Biginelli-type tetra-hydropyrimidines: a review of their chemotherapeutic activities. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2015;18(1):1–52. doi: 10.18433/j3q01v

12. Khot S., Auti P.B., Khedkar S.A. Diversified synthetic pathway of 1,4-dihydropyridines: a class of pharmacologically important molecules. *Mini Rev. Med. Chem.* 2021;21(2):135–149. doi: 10.2174/13895575206660080713021 5

13. Bibik E.Yu., Krivokolysko D.S., Batishcheva G.A., Samokish A.A., Venidiktova Yu.S., Myazina A.V., Pankov A.A., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Study of novel 1,4-dihydropyridine derivatives as prospective anti-inflammatory remedies: a randomized controlled trial. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022;29(1):77–95. [In Russian]. doi: 10.25207/1608-6228-2022-29-1-77-95

14. Bibik I.V., Bibik E.Yu., Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Shcherbakov S.V., Ovcharov S.N. Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic cyanothioacetamide derivatives. *Russian Journal of General Chemistry.* 2021;91(2):154–166. doi: 10.1134/S107036322102002X

15. Gfeller D., Grosdidier A., Wirth M., Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules. *Nucleic. Acids Res*. 2014;42(NWI):W32–W38. doi: 10.1093/nar/gku293

16. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC). Available at: https://www.ibmc.msk.ru/articles/article-179. [In Russian].

17. Krivokolysko D.S., Samokish A.A., Venidiktova Yu.S., Shipilova N.V., Ivanets N.V. The use of new derivatives of 1,4-dihydrothiopyridines in the formalin test for the assessment of somatic pain. *Fundamental science and clinical medicine — man and his health*: proc. conf., St. Petersburg, April 24, 2021. Saint-Petersburg, 2021. P. 748–749. [In Russian].

18. Mironov A.N., Bunyatyan N.D., Vasiliev A.N., Verstakova O.L., Zhuravleva M.V., Lepakhin V.K., Korobov N.V., Merkulov V.A., Orekhov S.N., Sakaeva I.V., Uteshev D.B., Yavorsky A.N. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Moscow: Grif & K., 2012. 994 p. [In Russian].

19. Agayants I.M. The basics of statistics in the world of chemistry: Processing of experimental data. Saint Petersburg: NOT, 2015. 618 p. [In Russian].

20. Bibik E.Yu., Yaroshevskaya O.G., Devdera A.V., Demenko A.V., Zakharov V.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Search for anti-inflammatory agents in the tetrahydropyrido[2,1-*B*][1,3,5]-thiadiazine series. *Pharm. Chem. J*. 2017;51(8):648–651. [In Russian]. doi: 10.1007/s11094-017-1669-1

Сведения об авторах:

Бочев Александр Владимирович, e-mail: bochev.97@mail.ru
Бибик Елена Юрьевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-2622-186X, e-mail: helen_bibik@mail.ru
Кривоколыско Сергей Геннадиевич, д.х.н., проф., ORCID: 0000-0001-9879-9217, e-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru
Фролов Константин Александрович, e-mail: ka.frolov@inbox.ru

Information about the authors:

Aleksandr V. Bochev, e-mail: bochev.97@mail.ru
Elena Yu. Bibik, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-2622-186X, e-mail: helen_bibik@mail.ru
Sergey G. Krivokolysko, doctor of chemical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-9879-9217, e-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru
Konstantin A. Frolov, e-mail: ka.frolov@inbox.ru

Поступила в редакцию 28.06.2023
После доработки 07.07.2023
После повторной доработки 20.09.2023
Принята к публикации 21.09.2023

Received 28.06.2023
Revision received 07.07.2023
Second revision received 20.09.2023
Accepted 21.09.2023

УДК 615.214 DOI: 10.18699/SSMJ20240119

Оригинальное исследование / Research article

Психомодулирующий и анксиолитический эффекты АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на фоне экспериментальной модели гиперфункции щитовидной железы

А.А. Цибизова[1], М.У. Сергалиева[1], Л.А. Андреева[2], О.А. Башкина[1], Н.Ф. Мясоедов[2], М.А. Самотруева[1]

[1] Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121
[2] Институт молекулярной генетики НИЦ «Курчатовский институт»
123182, г. Москва, пл. Академика Курчатова, 2

Резюме

Экспериментальное исследование посвящено выявлению возможных психомодулирующего и анксиолитического эффектов АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro в условиях гиперфункции щитовидной железы. **Материал и методы**. Эксперимент выполнен на белых крысах-самцах, которые были расформированы на группы: I – контроль; II – крысы с моделью гипертиреоза, III и IV – животные, получавшие на фоне гипертиреоза АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (семакс) и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro в дозах 174 и 178 мкг/кг/сут соответственно в течение 21 дня. Развитие экспериментального гипертиреоза у животных вызывали путем введения водного раствора калия йодида в дозе 75 мкг/кг в желудок через зонд ежедневно в течение трех недель. Оценку поведенческой активности проводили, применяя психофармакологические тесты «Решетка» и «Темно-светлая камера» в стандартной модификации. **Результаты и их обсуждение**. В условиях экспериментального гипертиреоза в тесте «Решетка» наблюдались изменения психомоторного поведения животных в виде подавления ориентировочно-исследовательской активности, а именно снижение числа стоек и исследовательских «заглядываний» вниз. В тесте «Темно-светлая камера» на фоне гиперфункции щитовидной железы отмечалось увеличение уровня тревожности, проявляющееся в снижении времени проведения в светлом отсеке, количестве переходов между отсеками и стоек, а также повышении числа оценок «риска» – «выглядываний» из отсека. Изучаемые субстанции АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro в условиях экспериментального гипертиреоза способствовали коррекции вышеперечисленных поведенческих нарушений, устраняя тревожно-депрессивное состояние лабораторных животных. **Заключение**. При исследовании влияния субстанций АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro в условиях экспериментального гипертиреоза на поведенческую активность белых крыс в тестах «Решетка» и «Темно-светлая камера» установлено, что изучаемые пептидные соединения проявляют психомодулирующий и анксиолитический эффекты, корректируя поведенческие реакции.

Ключевые слова: гипертиреоз, нейропептиды, семакс, поведение, тест «Решетка», тест «Темно-светлая камера».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Сергалиева М.У., e-mail: charlina_astr@mail.ru
Для цитирования: Цибизова А.А., Сергалиева М.У., Андреева Л.А., Башкина О.А., Мясоедов Н.Ф., Самотруева М.А. Психомодулирующий и анксиолитический эффекты АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на фоне экспериментальной модели гиперфункции щитовидной железы. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):197–203. doi: 10.18699/SSMJ20240119

Psychomodulatory and anxiolytic effects of ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro and ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro against the background of experimental model of thyroid hyperfunction

A.A. Tsibizova[1], M.U. Sergalieva[1], L.A. Andreeva[2], O.A. Bashkina[1], N.F. Myasoedov[2], M.A. Samotrueva[1]

[1] *Astrakhan State Medical University of Minzdrav of Russia*
414000, Astrakhan, Bakinskaya st., 121
[2] *Institute of Molecular Genetics of National Research Centre "Kurchatov Institute"*
123182, Moscow, Akademika Kurchatova sq., 2

Abstract

The experimental study is devoted to the identification of possible psychomodulatory and anxiolytic effects of ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro and ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro under conditions of thyroid hyperfunction. **Material and methods.** The experiment was performed on white male rats, which were divided into groups: I – control; II – rats with hyperthyroidism model, III and IV – animals receiving ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro (Semax) and ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro at doses of 174 and 178 μg/kg/day, respectively, for 21 days against the background of hyperthyroidism. The development of experimental hyperthyroidism in animals was induced by administration of an aqueous solution of potassium iodide at a dose of 75 μg/kg by intragastric gavage, daily for 3 weeks. Behavioural activity was assessed using psychopharmacological tests "Lattice" and "Light-Dark box" in standard modification. **Results and discussion.** Under conditions of experimental hyperthyroidism in the "Lattice" test, changes in psychomotor behaviour of animals were observed in the form of suppression of orienteering and exploratory activity, namely, a decrease in the number of stands and exploratory "peeks" downwards. In the test "Light-Dark box" against the background of thyroid hyperfunction, an increase in the level of anxiety was observed, manifested in a decrease in the time spent in the light compartment, the number of transitions between compartments and racks, as well as an increase in the number of assessments of "risk" – "looking out" of the compartment. The studied substances ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro and ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro in conditions of experimental hyperthyroidism promoted the correction of the above-mentioned behavioural disorders, eliminating the anxiety-depressive state of laboratory animals. **Conclusions**. When studying the effect of ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro and ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro substances under conditions of experimental hyperthyroidism on behavioural activity of white rats in the tests "Lattice" and "Light-Dark box" it was revealed that the studied peptide compounds exhibit psychomodulatory and anxiolytic effects, correcting behavioural reactions.

Key words: hyperthyroidism, neuropeptides, semax, behaviour, "Lattice" test, "Light-Dark box" test.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Sergalieva M.U., e-mail: charlina_astr@mail.ru
Citation: Tsibizova A.A., Sergalieva M.U., Andreeva L.A., Bashkina O.A., Myasoedov N.F., Samotrueva M.A. Psychomodulatory and anxiolytic effects of ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro and ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro against the background of experimental model of thyroid hyperfunction. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(1):197–203. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240119

Введение

Частота и распространенность заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) в настоящее время увеличиваются. Гормоны ЩЖ – тироксин (T_4) и 3,5,3'-трийодтиронин (T_3) – оказывают существенное влияние на физиологические процессы, воздействуя прямо и опосредованно на все системы организма (иммунную, сердечно-сосудистую, пищеварительную, нервную и др.). ЦНС является важнейшей мишенью тиреоидных гормонов (ТГ). Во время созревания мозга гормоны ЩЖ регулируют синаптогенез, миелинизацию, миграцию и дифференцировку нервных клеток, реализуя свое воздействие через ядерные рецепторы ТГ и влияние на экспрессию генов [1]. Установлено, что ТГ проникают через гематоэнцефалический барьер и определяются во всех отделах головного мозга, изменяя скорость метаболизма в нервной клетке и ее кровоснабжения. Отмечено, что в гипотиреоидном состоянии отмечается снижение мозгового кровотока и потребление кислорода и глюкозы клетками мозга, что объясняет замедление скорости мыслительных процессов, памяти и затруднение обучения при недостатке ТГ. В подтверждение указанному доказано, что повышенное содержание тироксина, наоборот, увеличивает возбудимость нервной системы, скорость и амплитуду рефлекторных реакций, улучшает процессы запоминания информации [2–4].

Предполагается, что основной эффект гормонов ЩЖ реализуется путем изменения уровня нейромедиаторов, осуществляющих передачу электрохимического импульса между нейронами. В экспериментах показано, что ТГ непосредственно действуют на мозг и находятся в зависимости от различных нейромедиаторов. При недостатке ТГ снижается концентрация дофамина в различных отделах полушарий головного мозга и мозжечке, в стриатуме уменьшается количество диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот. В свою очередь, дофамин снижает секрецию тиреотропного гормона, серотонин на уровне гипоталамуса подавляет синтез рилизинг-

фактора. Доказано влияние ТГ на активность ГАМК-трансаминазы и глутаматдекарбоксилазы, ответственных за синтез и деградацию гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Обнаружено, что при введении ТГ повышается высвобождение ГАМК из пресинаптических окончаний и снижается обратный захват этого нейромедиатора, что приводит к усилению его действия [5, 6].

Учитывая значимость научных работ, посвященных изучению психоневрологических расстройств при заболеваниях ЩЖ, необходимыми становятся поиск и изучение средств коррекции возможных нарушений со стороны нейроэндокринной системы. В последние десятилетия актуальным направлением является изучение соединений пептидной природы, на основе которых синтезируются эффективные инновационные лекарственные средства, обладающие значительным разнообразием фармакологических свойств. Интерес вызывают пептиды семейства меланокортинов – семакс и его аналоги, которые имеют общую N-концевую последовательность аминокислот, являющуюся основной детерминантой биологической активности меланокортинов, связанной с их способностью влиять на обучение, концентрацию внимания, поведение и проявлять нейропротекторный эффект [7]. Меланокортиновые нейропептиды оказывают нейротропный, психотропный, анксиолитический и другие фармакологические эффекты, обусловленные увеличением содержания нейротрофических факторов в головном мозге, а также влиянием на функциональную активность нейромедиаторных систем [8]. Таким образом, анализ научной литературы показал, что на сегодняшний день активно изучается фармакологическая активность регуляторных пептидов, но данных об их психотропном влиянии при эндокринных нарушениях недостаточно.

В связи с вышесказанным целью экспериментального исследования явилось выявление возможных психомодулирующего и анксиолитического эффектов АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (семакса) и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro в условиях гиперфункции щитовидной железы.

Материал и методы

Экспериментальное исследование выполнено на крысах-самцах массой 250–270 г (40 особей), которые были получены из экспериментально-биологической клиники Научно-исследовательского центра Астраханского государственного медицинского университета Минздрава России. Животных содержали в условиях вивария при свободном доступе к пище и воде, а также естественном световом режиме. Крыс разделили на группы (по 10 особей в каждой): I – контроль; II – крысы с экспериментальной моделью гипертиреоза, III и IV – животные, получавшие на фоне гипертиреоза АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (семакс) и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro соответственно. Развитие экспериментального гипертиреоза у животных вызывали путем введения водного раствора калия йодида (ПФК «Обновление», Россия) в дозе 75 мкг/кг в желудок через зонд, ежедневно в течение трех недель [9]. Доза KI выбрана в результате предварительных исследований как наиболее активная. Использованные в исследовании субстанции пептидов были синтезированы в НИИ «Курчатовский институт» под руководством академика РАН Н.В. Мясоедова. Нейропептидные соединения, растворенные в воде для инъекций, вводили внутрибрюшинно в течение трех недель после окончания введения KI в дозах 174 и 178 мкг/кг/сут соответственно, которые составляли 1/5 от молекулярной массы изучаемых соединений.

Все процедуры с грызунами выполняли в соответствии с международными правилами и нормами обращения с лабораторными животными, не противоречащими Хельсинкской декларации (1964–2013), Европейской конвенции по защите животных, используемых для экспериментальных целей (Страсбург, 1986).

Для подтверждения развития гиперфункции ЩЖ у животных в сыворотке крови определяли содержание ТГ (трийодтиронина, тироксина) и тиреотропного гормона, а также изучали поведение, измеряли массу крыс, ректальную температуру и частоту сердечных сокращений. Уровень ТГ оценивали методом иммуноферментного анализа с применением наборов ELISA Kit for Thyroxine (T4), ELISA Kit for Triiodothyronine (T3) и ELISA Kit for Thyroid Stimulating Hormone (TSH) (Cloud-Clone Corp., Китай). Частоту сердечных сокращений (ЧСС) исследовали, применяя систему неинвазивного измерения кровяного давления с хвоста грызунов «Систола» с нагревательной платформой «Флогистон» (ООО «Нейроботикс», Россия).

Оценку поведенческой активности проводили, применяя в стандартной модификации психофармакологические тесты – «Решетка» и «Темно-светлая камера» (ТСК). Данные поведенческие методы позволяют оценить выраженность и динамику отдельных поведенческих элементов, психомоторных изменений в поведении и уровень эмоционально-поведенческой реактивности, исследовательской активности и тревожности животного.

Для оценки психомодулирующего действия АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro применяли поведенческий тест «Решетка», установка которого представляет собой жесткую пластиковую решетку с ячейками 2,5 × 2,5 см, перемычками шириной 0,5 см и размерами 30 × 30 см, зафиксированную на высоте 70 см от пола [10]. Поведенческие показатели (количество пересеченных ячеек решетки (горизонтальная активность), исследовательских «заглядываний» вниз, «соскальзываний» лап, вставаний на задние лапы (вертикальная активность)) регистрировали в течение 5 минут.

Для выявления анксиолитического компонента действия исследуемых нейропептидных соединений использовали поведенческий метод ТСК, представляющий собой закрытую камеру, разделенную на две неравные части: темную (1/3 часть) и светлую (2/3 части) [11]. Животное помещали в светлый отсек и в течение 5 минут фиксировали такие показатели, как латентный период первого захода в темный отсек, время нахождения в каждом отсеке, количество переходов между отсеками, стоек и «выглядываний» из темного отсека в светлый.

Полученные данные оценивали на нормальность распределения по критерию Шапиро – Уилка. 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, статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты

Развитие гиперфункции ЩЖ у животных сопровождалось увеличением уровня T_4 в 1,9 раза, T_3 – в 1,2 раза ($p < 0,01$) и снижением содержания тиреотропного гормона в 1,8 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой контрольных крыс. Кроме того, у гипертиреоидных особей наблюдали повышение агрессивности в поведении, что проявлялось в формировании межсамцовых конфронтаций, видимые изменения шерстяного покрова, снижение массы тела на 28 % ($p < 0,05$), повышение ЧСС на 35 % ($p < 0,05$) и ректальной температуры (до 39,2 ± 0,2 °C).

Результаты оценки поведенческой активности грызунов в тесте «Решетка» представлены в табл. 1. У группы крыс с гиперфункцией ЩЖ по сравнению с контрольными животными наблюдалось увеличение количества пересеченных ячеек (на 92 %, $p < 0,001$) и «соскальзываний» лап (на 48 %, $p < 0,01$), снижение числа стоек (на 27 %, $p < 0,05$) и исследовательских «заглядываний» вниз (на 40 %, $p < 0,01$) (см. табл. 1). Применение субстанций АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro в условиях экспериментального гипертиреоза привело к коррекции поведенческих показателей в тесте «Решетка». Так, при введении АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro уменьшалось число пересеченных ячеек (на 36 %, $p < 0,01$, и 26 %, $p < 0,05$), «соскальзываний» лап (на 20 %, $p > 0,05$, и 28 %, $p < 0,05$), увеличивалось количество стоек (на 27 %, $p < 0,05$, и 14 %, $p > 0,05$), исследовательских «заглядываний» вниз (на 87 %, $p < 0,001$, и 34 %, $p < 0,05$) соответственно относительно группы «гипертиреоз» (см. табл. 1).

Таблица 1. *Влияние АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на поведенческие реакции белых крыс в тесте «Решетка» в условиях гиперфункции ЩЖ*

Table 1. *Effects of ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro and ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro on behavioural responses of white rats in the Lattice test under conditions of thyroid hyperfunction*

Поведенческий показатель	Экспериментальная группа			
	Контроль (n = 10)	Гипертиреоз (n = 10)	Гипертиреоз + АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (n = 10)	Гипертиреоз + АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro (n = 10)
Количество пересеченных ячеек решетки	7,2 ± 0,4	13,8 ± 0,8***	8,8 ± 0,6##	10,2 ± 0,9#
Число вставаний на задние лапы	5,6 ± 0,4	4,1 ± 0,3*	5,2 ± 0,4#	4,9 ± 0,3
Количество исследовательских «заглядываний» вниз	6,3 ± 0,4	3,8 ± 0,3**	7,1 ± 0,5###	5,1 ± 0,4#
Число «соскальзываний» лап	5,0 ± 0,3	7,5 ± 0,6**	6,0 ± 0,5	5,4 ± 0,5#

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$) и группы животных с гипертиреозом (# – при $p < 0,05$, ## – при $p < 0,01$, ### – при $p < 0,001$).

Результаты, полученные в ходе изучения поведения грызунов в тесте ТСК, представлены в табл. 2. Развитие гипертиреоза у животных способствовало повышению уровня показателей тревожно-депрессивного характера. Так, в тесте ТСК наблюдалось повышение латентного периода захода в темный отсек (на 27 %, $p < 0,05$), уменьшение времени проведения в светлом отсеке (на 32 %, $p < 0,05$), количества переходов между отсеками (на 20 %, $p < 0,05$), а также увеличение числа оценок «риска» – «выглядываний» из отсека (на 69 %, $p < 0,001$) относительно контроля (см. табл. 2). Соединения АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro в условиях экспериментального гипертиреоза в тесте ТСК способствовали соответственно повышению периода проведения в светлом отсеке (на 42,5 %, $p < 0,01$), числа переходов между отсеками (на 42 %, $p < 0,01$, и 21 %, $p < 0,05$), стоек (на 29 %, $p < 0,05$, и 15 %, $p > 0,05$), а также снижению количества «выглядываний» (на 36 %, $p < 0,01$, и 24 %, $p < 0,05$) (см. табл. 2).

Обсуждение

Тиреопатии сопровождаются психоневрологическими сдвигами, высокая частота которых связана с нарушением секреции гормонов ЩЖ, участвующих в синтезе белков нервной системы, синаптогенезе, формировании цитоскелета астроцитов, нейрональной миграции и дифференцировке, делении нейробластов, пролиферации нейрональных отростков, выработке нейротрофинов и образовании рецепторов к ним, миелинизации, а также в процессах апоптоза [12]. Кроме того, гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы принимают активное участие в развитии тревожных состояний, например, содержание АКТГ, кортиколиберина и кортикостерона повышается в состоянии тревоги и страха. В исследованиях на двух линиях крыс с высоким и низким уровнем тревожности установлено, что после нахождения в открытом рукаве теста «Приподнятый крестообразный лабиринт» у животных с более высоким уровнем тревожности концентрация АКТГ и кортикостерона в плазме больше, чем у особей менее тревожной линии [11, 13].

При рассмотрении взаимосвязи между эндокринопатиями и депрессивным расстройством важно учитывать метаболизм ТГ в головном мозге. В гипофизе и периферических тканях действие гормонов ЩЖ модулируется локальными дейодиназами, превращающими T_4 в более активный T_3, молекулярные эффекты которого в отдельных тканях зависят от рецепторов T_3 и их взаимодействия с другими коактиваторами, а также от репрессии специфических генов [14, 15].

В нашем эксперименте на фоне экспериментального гипертиреоза в тесте «Решетка» отмечены психомоторные изменения в поведении животных, что проявлялось в повышении спонтанной, беспорядочной, хаотичной двигательной активности на фоне подавления ориентировочно-исследовательской активности, а именно снижением числа стоек и исследовательских «заглядываний» вниз. Оценка поведения крыс в тесте ТСК показала, что на фоне гиперфункции ЩЖ наблюдается увеличение уровня тревожности, проявляющейся в снижении таких показателей, как время проведения в светлом отсеке, количество перехо-

***Таблица 2**. Влияние АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на поведенческие реакции белых крыс в тесте ТСК в условиях гиперфункции щитовидной железы*

***Table 2**. Effects of ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro and ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro on behavioural responses of white rats in the Light-Dark box test under conditions of thyroid hyperfunction*

Поведенческий показатель	Экспериментальная группа			
	Контроль (n = 10)	Гипертиреоз (n = 10)	Гипертиреоз + АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (n = 10)	Гипертиреоз + АКТГ6-9- Pro-Gly-Pro (n = 10)
ЛП захода в темный отсек, с	26,2 ± 2,1	33,2 ± 1,6*	28,7 ± 1,5	29,2 ± 1,2
Время, проведенное в светлом отсеке, с	66,1 ± 5,1	45,1 ± 4,8*	63,1 ± 2,9##	65,4 ± 3,5##
Число переходов между отсеками	5,1 ± 0,4	4,05 ± 0,2*	5,7 ± 0,4##	4,9 ± 0,3#
Число «выглядываний» из отсека	3,2 ± 0,2	5,3 ± 0,4***	3,4 ± 0,1##	4,1 ± 0,3#
Число стоек	5,1 ± 0,6	4,4 ± 0,4	5,7 ± 0,3#	5,1 ± 0,4

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$) и группы животных с гипертиреозом (# – при $p < 0,05$, ## – при $p < 0,01$).

дов между отсеками и стоек, а также повышение числа оценок «риска» – «выглядываний» из отсека [16–18].

Заключение

Анализ поведенческой активности лабораторных животных в тестах «Решетка» и ТСК показал, что введение АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro в условиях экспериментального гипертиреоза способствует коррекции вышеперечисленных параметров поведения, устраняя нарушения тревожно-депрессивного характера. Таким образом, можно заключить, что субстанции АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro проявляют психомодулирующий и анксиолитический эффекты, корректируя нарушенные при гипертиреозе поведенческие реакции.

Список литературы / References

1. Niedowicz D.M., Wang W.X., Price D.A., Nelson P.T. Modulating thyroid hormone levels in adult mice: impact on behavior and compensatory brain changes. *J. Thyroid Res*. 2021;2021:13. doi: 10.1155/2021/9960188

2. Cole L.J., Farrell M.J., Gibson S.J., Egan G.F. Age-related differences in pain sensitivity and regional brain activity evoked by noxious pressure. *Neurobiol. Aging*. 2010;31(3):494–503. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.04.012

3. Dratman M.B., Martin J.V. The many faces of thyroxine. *AIMS Neurosci*. 2020;7(1):17–29. doi: 10.3934/Neuroscience.2020002

4. Stepien B.K., Huttner W.B. Transport, metabolism, and function of thyroid hormones in the developing mammalian brain. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019;10:209. doi: 10.3389/fendo.2019.00209

5. Menezes E.C., Santos P.R., Goes T.C., Carvalho V.C., Teixeira-Silva F., Stevens H.E., Badauê-Passos D.J. Jr. Effects of a rat model of gestational hypothyroidism on forebrain dopaminergic, GABAergic, and serotonergic systems and related behaviors. *Behav. Brain Res*. 2019;366:77–87. doi: 10.1016/j.bbr.2019.03.027

6. Беккер Р.А., Быков Ю.В. О роли нейроэндокринных нарушений в патогенезе когнитивной дисфункции при депрессивных состояниях (обзор литературы с комментариями). *Consil. med.* 2016; 18(4):57–61.

Becker R.A., Bykov Y.V. On the role of neuroendocrine abnormalities in the pathogenesis of cognitive dysfunction in major depressive disorder (a literature review with authors' comments). *Consilium Medicum*. 2016;18(4):57–61. [In Russian].

7. Yasenyavskaya A.L., Samotrueva M.A., Tsibizova A.A., Bashkina O.A., Myasoedov N.F., Andreeva L.A. Effects of neuropeptides on behavior of rats in open field test and experimentally induced social stress. *Archiv EuroMedica*. 2020;10(3):25–28. doi: 10.35630/2199-885X/2020/10/3.5/

8. Ясенявская А.Л., Цибизова А.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф., Башкина О.А., Самотруева М.А. Влияние глипролинов на уровень фактора роста нервов крыс в условиях «Социального» стресса. *Вестн. ВолгГМУ*. 2021;(4):55–59. doi: 10.19163/1994-9480-2021-4(80)-55-59

Yasenyavskaya A.L., Tsibizova A.A., Andreeva L.A., Myasoedov N.F., Bashkina O.A., Samotrueva M.A. Effect of glyprolines on the level of nerve growth factor in rats under conditions of «Social» stress. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Volgograd State Medical University*. 2021;(4):55–59. [In Russian]. doi: 10.19163/1994-9480-2021-4(80)-55-59

9. Робинсон М.В., Обут Т.А., Мельникова Е.В., Труфакин В.А. Показатели клеточного и гуморального иммунитета при экспериментальном гипертиреозе и его коррекции. *Бюл. эксперим. биол. и мед*. 2013;156(10):460–462.

Robinson M.V., Obut T.A., Melnikova E.V., Trufakin V.A. Indicators of cellular and humoral immunity in experimental hyperthyroidism and its correction. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013;156(10):460–462. [In Russian].

10. Zhang L., Schallert T., Zhang Z.G., Jiang Q., Arniego P., Li Q., Lu M., Chopp M. A test for detecting long-term sensorimotor dysfunction in the mouse after focal cerebral ischemia. *J. Neurosci. Methods*. 2002;117(2):207–214. doi: 10.1016/s0165-0270(02)00114-0

11. Каде А.Х., Кравченко С.В., Трофименко А.И., Поляков П.П., Липатова А.С., Ананьева Е.И., Чаплыгина К.Ю., Уварова Е.А., Терещенко О.А. Современные методы оценки уровня тревожности грызунов в поведенческих тестах, основанных на моделях без предварительного обусловливания. *Кубан. науч. мед. вестн*. 2018;25(6):171–176. doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-6-171-176

Kade A.Kh., Kravchenko S.V., Trofimenko A.I., Polyakov P.P., Lipatova A.S., Ananyeva E.I., Chaplygina K.Yu., Uvarova E.A., Tereschenko O.A. Modern methods of anxiety assessment of rodents by tests based on unconditional behavior models. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018;25(6):171–176. [In Russian]. doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-6-171-176

12. Liu Y.Y., Brent G.A. Thyroid hormone and the brain: Mechanisms of action in development and role in protection and promotion of recovery after brain injury. *Pharmacol. Ther*. 2018;186:176–185. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.007

13. Ворвуль А.О., Бобынцев И.И., Свищева М.В., Медведева О.А., Мухина А.Ю., Андреева Л.А. Пептид

АКТГ4–7-PGP корригирует поведение и уровень кортикостерона у крыс в условиях хронического стресса. *Рос. физиол. ж.* 2021;107(11):1359–1371. doi: 10.31857/S0869813921110108

Vorvul A.O., Bobyntsev I.I., Svishcheva M.V., Medvedeva O.A., Mukhina A.Yu., Andreeva L.A. Peptide ACTH4–7-PGP ameliorates behaviour and stabilize corticosterone level in rats affected with chronic stress. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal imeni Ivana Mikhaylovicha Sechenova = Russian Journal of Physiology*. 2021;107(11):1359–1371. [In Russian]. doi: 10.31857/S0869813921110108

14. Molnár I. Interactions among thyroid hormone (FT_4), chemokine (MCP-1) and neurotrophin (NGF-β) levels studied in Hungarian postmenopausal and obese women. *Cytokine*. 2020;127:154948. doi: 10.1016/j.cyto.2019.154948

15. Khaleghzadeh-Ahangar H., Talebi A., Mohseni-Moghaddam P. Thyroid disorders and development of cognitive impairment: a review study. *Neuroendocrinology*. 2022;112(9):835–844. doi: 10.1159/000521650

16. Hernandez A. Cognitive function in hypothyroidism: what is that deiodinase again? *J. Clin. Invest*. 2019;129(1):55–57. doi: 10.1172/JCI125203

17. Tamijani S.M., Karimi B., Amini E., Golpich M., Dargahi L., Ali R.A., Ibrahim N.M., Mohamed Z., Ghasemi R., Ahmadiani A. Thyroid hormones: Possible roles in epilepsy pathology. *Seizure*. 2015;31:155–164. doi: 10.1016/j.seizure.2015.07.021

18. Jurado-Flores M., Warda F., Mooradian A. Pathophysiology and clinical features of neuropsychiatric manifestations of thyroid disease. *J. Endocr. Soc*. 2022;6(2):bvab194. doi: 10.1210/jendso/bvab194

Сведения об авторах:

Цибизова Александра Александровна, к.фарм.н., ORCID: 0000-0002-9994-4751, e-mail: sasha3633@yandex.ru
Сергалиева Мариям Утежановна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-9630-2913, e-mail: charlina_astr@mail.ru
Андреева Людмила Александровна, ORCID: 0000-0002-3927-8590, e-mail: landr@img.ras.ru
Башкина Ольга Александровна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4168-4851, e-mail: bashkina1@mail.ru
Мясоедов Николай Федорович, д.х.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0003-1294-102X, e-mail: nfm@img.ras.ru
Самотруева Марина Александровна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

Information about the authors:

Aleksandra A. Tsibizova, candidate of pharmaceutical sciences, ORCID: 0000-0002-9994-4751, e-mail: sasha3633@yandex.ru
Mariyam U. Sergalieva, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-9630-2913, e-mail: charlina_astr@mail.ru
Lyudmila A. Andreeva, ORCID: 0000-0002-3927-8590, e-mail: landr@img.ras.ru
Olga A. Bashkina, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4168-4851, e-mail: bashkina1@mail.ru
Nikolay F. Myasoedov, doctor of chemical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0003-1294-102X, e-mail: nfm@img.ras.ru.
Marina A. Samotrueva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

Поступила в редакцию 22.07.2023
После доработки 27.09.2023
После повторной доработки 26.12.2023
Принята к публикации 27.12.2023

Received 22.07.2023
Revision received 27.09.2023
Second revision received 26.12.2023
Accepted 27.12.2023

УДК 616.61-002.26-06:616.155.194.8 DOI: 10.18699/SSMJ20240120

Оригинальное исследование / Research article

Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с восприимчивостью к туберкулезу легких с учетом гендерных особенностей

М.А. Алыменко[1, 5], Р.Ш. Валиев[1], Н.Р. Валиев[1], А.В. Полоников[2], В.М. Коломиец[2], И.Н. Трагира[3], В.А. Рагулина[2], Г.С. Маль[2], Е.В. Попова[4], Н.П. Балобанова[5], А.В. Батищев[5]

[1] *Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России*
420012, г. Казань, ул. Муштари, 11
[2] *Курский государственный медицинский университет Минздрава России*
305004, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3
[3] *Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней Минздрава России*
127473, г. Москва, ул. Достоевского, 4, корп. 2
[4] *Областная детская клиническая больница № 2*
394068, г. Воронеж, ул. 45-й Стрелковой Дивизии, 64
[5] *Московский финансово-промышленный университет «Синергия»*
125190, г. Москва, Ленинградский пр., 80б, корп. 4

Резюме

Цель исследования – изучить восприимчивость к туберкулезу легких у мужчин и женщин в зависимости от полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков *NAT2* (590G>A (rs1799930)), *CYP2E1* (9896C>G (rs2070676)), *ABCB1* (3435T>C (rs1045642)), *GSTM1* (E/D) и *GSTT1* (E/D). **Материал и методы.** В исследование включено 335 больных туберкулезом легких в возрасте от 18 до 65 лет (212 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких и 123 человека с хроническим туберкулезом легких, получающих интенсивную фазу химиотерапии). Контрольную группу составили относительно здоровые лица, не имеющие хронических заболеваний. Генотипирование полиморфизмов *NAT2* (590G>A (rs1799930)), *CYP2E1* (9896C>G (rs2070676)), *ABCB1* (3435T>C (rs1045642)) и протяженных делеций *GSTM1* (E/D), *GSTT1* (E/D) выполняли с помощью ПЦР в режиме реального времени. **Результаты.** Установлено, что генотип EE гена *GSTT1*, выявляемый у 89,1 % мужчин, статистически значимо ассоциировался с повышенной восприимчивостью к туберкулезу легких, в то время как генотип DD гена *GSTT1* (10,9 % случаев) – с пониженной. Аналогичная тенденция отмечается у женщин: наибольшая восприимчивость к туберкулезу легких характера для генотипа EE гена *GSTT1* (87,2 %), наименьшая – для генотипа DD (12,8 %). **Выводы.** Целесообразно внедрить в практику врача-фтизиатра генотипирование генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с целью разработки мероприятий по повышению эффективности профилактики и лечения больных туберкулезом легких.

Ключевые слова: туберкулез легких, ферменты биотрансформации ксенобиотиков, аллельный полиморфизм, генетическая предрасположенность, мультифакториальные заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Алыменко М.А., e-mail: maxim.alymenko@gmail.com

Для цитирования: Алыменко М.А., Валиев Р.Ш., Валиев Н.Р., Полоников А.В., Коломиец В.М., Трагира И.Н., Рагулина В.А., Маль Г.С., Попова Е.В., Балобанова Н.П., Батищев А.В. Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с восприимчивостью к туберкулезу легких с учетом гендерных особенностей. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):204–210. doi: 10.18699/SSMJ20240120

Association of polymorphic variants of genes of xenobiotic biotransformation enzymes with susceptibility to pulmonary tuberculosis, taking into account gender features

M.A. Alymenko[1, 5], R.Sh. Valiev[1], N.R. Valiev[1], A.V. Polonikov[2], V.M. Kolomiets[2], I.N. Tragira[3], V.A. Ragulina[2], G.S. Mal[2], E.V. Popova[4], N.P. Balobanova[5] , A.V. Batishchev[5]

[1] Kazan State Medical Academy –
Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Minzdrav of Russia
420012, Kazan, Mushtari st., 11
[2] Kursk State Medical University of Minzdrav of Russia
305004, Kursk, Karla Marksa st., 3
[3] National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of Minzdrav of Russia
127473, Moscow, Dostoevskogo st., 4, bldg. 2
[4] Regional Children's Clinical Hospital № 2
394068, Voronezh, 45-y Strelkovoy Divizii st., 64
[5] Moscow Financial and Industrial University «Synergy»
125190, Moscow, Leningradsky ave., 80b, bldg. 4

Abstract

Aim of the study was to investigate susceptibility to pulmonary tuberculosis in men and women depending on polymorphism of genes of xenobiotic biotransformation enzymes NAT2 (590G> A (rs1799930)), *CYP2E1* (9896C> G (rs2070676)), *ABCB1* (3435T> C (rs1045642)), *GSTM1* (E/D) and *GSTT1* (E/D). **Material and methods.** The study included 335 patients with pulmonary tuberculosis aged 18 to 65 years (212 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis and 123 people with chronic pulmonary tuberculosis receiving intensive phase of chemotherapy). Statistical data processing was carried out on a personal computer using IBM SPSS Statistics 26 and MS Excel 2013 software packages. The control group consisted of relatively healthy individuals without chronic diseases. Genotyping of polymorphisms *NAT2* (590G>A (rs1799930)), *CYP2E1* (9896C>G (rs2070676)), *ABCB1* (3435T>C (rs1045642)) and extended deletions *GSTM1* (E/D), *GSTT1* (E/D) was performed using real time PCR. **Results.** It has been established that the genotype EE of *GSTT1* gene identified in 89.1 % men was statistically significantly associated with increased susceptibility to pulmonary tuberculosis, while the genotype DD of the *GSTT1* gene (10.9 % cases) was associated with reduced susceptibility. A similar trend is observed in women: the greatest susceptibility to pulmonary tuberculosis is characteristic for the genotype EE *GSTT1* gene (87.2 %), the least (12.8 %) – for the DD genotype. **Conclusions.** It is advisable to introduce genotyping of genes of xenobiotic biotransformation enzymes into the practice of a phthisiologist in order to develop measures to improve the effectiveness of prevention and treatment of patients with pulmonary tuberculosis.

Key words: pulmonary tuberculosis, xenobiotic biotransformation enzymes, allelic polymorphism, genetic predisposition, multifactorial diseases.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Alymenko M.A., e-mail: maxim.alymenko@gmail.com
Citation: Alymenko M.A., Valiev R.Sh., Valiev N.R., Polonikov A.V., Kolomiets V.M., Tragira I.N., Ragulina V.A., Mal G.S., Popova E.V., Balobanova N.P., Batishchev A.V. Association of polymorphic variants of genes of xenobiotic biotransformation enzymes with susceptibility to pulmonary tuberculosis, taking into account gender features. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(1):204–210. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240120

Введение

В настоящее время контроль за распространением туберкулеза все еще является одной из приоритетных задач мирового здравоохранения [1]. Развитие туберкулеза легких является сложным многокомпонентным процессом, включающим внешние (средовые) и внутренние (иммунные и генетические) факторы пациента и микробного агента [2]. Туберкулез принято рассматривать как болезнь, на которую сильное влияние оказывают такие факторы, как размер доходов, образование, занятость, брачный статус. К факторам внешнего воздействия, которые вызывают фенотипические проявления, относятся курение, употребление алкоголя и высокое число социальных контактов, что характерно для мужчин [3, 4]. Большинство эпидемиологических исследований показало,

что мужской пол является фактором риска развития инфекционных заболеваний. Следовательно, женщины демонстрируют более высокую способность распознавать патогенные микроорганизмы, задействовать больше врожденных иммунных клеток и запускать более сильные адаптивные иммунные реакции, чем мужчины [5–8].

Ферменты биотрансформации ксенобиотиков (ФБК) представляют собой сформировавшийся в процессе эволюции механизм адаптации организма к воздействию экзо- и эндогенных факторов. Предполагается, что генетически детерминированные различия в скорости деградации различных субстратов ФБК могут лежать в основе неодинаковой восприимчивости к ряду заболеваний, в том числе к туберкулезу легких [9, 10]. Функционирование данной системы осуществляется за счет взаимодействия более чем 200 различных ферментов. Особую актуальность приобретает исследование системы генов ФБК, поскольку кодируемые ими энзимы осуществляют метаболизм многочисленных эндогенных веществ, в частности медиаторов воспаления [11].

С развитием молекулярно-генетических технологий началась эра ассоциативных исследований, заключающаяся в поиске зависимости между полиморфными вариантами различных генов-кандидатов и исследуемым фенотипом методом «случай – контроль». Этот подход позволил обнаружить ассоциации развития туберкулеза с множеством генов, однако результаты во многом противоречивы [12]. Установлено, что генотип del/del (D/D) гена *GSTM1* связан с наибольшей восприимчивостью к заболеванию туберкулезом легких, тогда как носительство генотипа del/del (D/D) гена *GSTT1* – с пониженной восприимчивостью к данному заболеванию [13].

Все вышеизложенное определяет актуальность изучения роли полиморфных вариантов генов системы ФБК в механизмах формирования и развития туберкулеза легких, оценки гендерного риска восприимчивости к данному заболеванию. Цель исследования – изучить восприимчивость к туберкулезу легких у мужчин и женщин в зависимости от полиморфизма генов ФБК: *NAT2* (590G>A (rs1799930)), *CYP2E1* (9896C>G (rs2070676)), *ABCB1* (3435T>C (rs1045642)), *GSTM1* (E/D) и *GSTT1* (E/D).

Материал и методы

В исследование включено 335 больных туберкулезом легких в возрасте от 18 до 65 лет (212 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких и 123 человека с хроническим туберкулезом легких, проходящих стационарный курс интенсивной фазы химиотерапии), в том числе 257 (76,7 %) мужчин и 78 (23,3 %) женщин. Средний возраст больных составил 46,4 года. В контрольную группу вошли относительно здоровые лица, не имеющие хронических заболеваний. Критериями исключения из исследования служило наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (злокачественные новообразования, системные заболевания кровеносной системы, сердечно-легочная и почечная недостаточность в стадии декомпенсации, резкое истощение, анемия, тиреотоксикоз, психические заболевания). В группе исследования преобладал инфильтративный туберкулез легких, который установлен в 40,3 % наблюдений. На втором месте диагностировался диссеминированный туберкулез (35,2 %), в 19,7 % случаев определяли фиброзно-кавернозный, в 4,8 % – очаговый туберкулез легких.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации, протокол его проведения одобрен Комитетом по этике Казанской государственной медицинской академии – филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России (протокол № 04/05 от 27.05.2021).

В рамках настоящего исследования проанализированы полиморфные варианты генов ФБК (*NAT2* (590G>A (rs1799930)), *CYP2E1* (9896C>G (rs2070676)), *ABCB1* (3435T>C (rs1045642)), *GSTM1* (E/D), GSTT1 (E/D)), которые могли повлиять на восприимчивость к туберкулезу легких. Использовалась гомогенная по этническому составу выборка неродственных индивидов славянских национальностей (преимущественно русских), проживающих на территории Курской области. Для формирования контрольной группы включены данные генотипирования интересуемых полиморфизмов у относительно здоровых добровольцев в рамках ранее проведенных исследований. Генотипирование пациентов туберкулезом легких проводилось в иммунологической лаборатории ООО «Томограф» (г. Курск).

Выделение геномной ДНК осуществляли с помощью наборов реагентов Arrow Blood DNA 500 (DiaSorin, США) из цельной крови (на станции NorDiag Arrow, Promega, США). Далее проводили постановку ПЦР в режиме реального времени с использованием наборов реагентов для генотипирования однонуклеотидных полиморфизмов *NAT2* (590G>A (rs1799930)), *CYP2E1* (9896C>G (rs2070676)), *ABCB1* (3435T>C (rs1045642)) и протяженных делеций *GSTM1* (E/D), *GSTT1* (E/D) согласно протоколу производителя реагентов. Контроль качества результатов генотипирова-

ния осуществляли путем случайного «слепого» отбора 335 пациентов и повторного генотипирования отобранных образцов ДНК по исследуемым полиморфным вариантам генов (по одной ПЦР-плашке для каждого полиморфизма). Сопоставление данных первичного и «контрольного» генотопирования показало 100%-ю воспроизводимость результатов.

Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди – Вайнберга использовали критерий χ^2 Пирсона. Ассоциации аллелей и генотипов изученных ДНК-маркеров с предрасположенностью к туберкулезу легких оценивали с помощью анализа таблиц сопряженности 2×2 с расчетом критерия 2 (df = 1) и отношения шансов (ОШ) с 95%-ми доверительными интервалами (95 % ДИ).

Результаты

Для полиморфизмов *NAT2* (590G>A (rs1799930)), *CYP2E1* (9896C>G (rs2070676)), *ABCB1* (3435T>C (rs1045642)) представлены данные по ассоциациям генотипов в рамках тестирования кодоминантной генетической модели. Установлено, что у мужчин с туберкулезом легких чаще встречается носительство генотипа DD гена *GSTM1*, чем генотипа EE, генотипа EE гена *GSTT1* относительно генотипа DD, генотипа TC гена *ABCB1* относительно генотипа CC (табл. 1). По частоте встречаемости генотипов других генов ФБК (*NAT2, CYP2E1*) различий не обнаружено. В других генетических моделях статистически значимых ассоциаций отдельных полиморфизмов не выявлено.

У женщин с туберкулезом легких генотип EE гена *GSTT1* встречался чаще, чем генотип DD, генотип CC гена *CYP2E1* – чаще, чем генотип CG, генотип TC гена *ABCB1* – чаще, чем генотип TT (табл. 2). При тестировании других генетических моделей (модель доминирования) выявлено, что отдельные полиморфизмы генов ФБК статистически значимо чаще встречаются у женщин с туберкулезом легких, в частности генотип «TC+CC» полиморфизма гена *ABCB1* (3435T>C (rs1045642)) в 78,2 % случаев ассоциирован с повышенной восприимчивостью к туберкулезу легких (ОШ = 1,89, 95 % ДИ 1,01–3,5, p = 0,04), в то время как генотип TT – с наименьшей (21,8 %, ОШ = 1,89, 95 % ДИ 1,01–3,5, p = 0,04).

Для интерпретации выявленных генофенотипических взаимосвязей было выполнено функциональное аннотирование полиморфных вариантов генов, ассоциированных с предрасположенностью к туберкулезу с использованием биоинформатических ресурсов портала eQTGen consortium (https://www.eqtlgen.org/cis-eqtls.html). Согласно данным портала eQTGen consortium, аллель rs2070676G ассоциирован с повышенным уровнем экспрессии гена *CYP2E1* (Z = 8,0485, FDR < 0,0001), тогда как аллель rs1045642C ассоциирован с пониженной экспрессией гена *MDR1* (Z = –5,1242, FDR = 0,001).

Таблица 1. *Частота встречаемости генотипов ФБК у мужчин, больных туберкулезом легких*

Table 1. *The frequency of occurrence of the genotypes of the xenobiotic biotransformation enzymes in men with pulmonary tuberculosis*

Ген	Генотип	Частота генотипа				*p*	ОШ (95 % ДИ)
		Больные туберкулезом (*n* = 257)		Контрольная группа (*n* = 573)			
		n	%	*n*	%		
GSTM1 (E/D)	EE	114	44,4	302	52,7	0,04	1,0
	DD	143	55,6	271	47,3		1,37 (1,2–1,84)
GSTT1 (E/D)	EE	229	89,1	475	82,9	0,02	1,0
	DD	28	10,9	98	17,1		0,6 (0,38–0,94)
NAT2 (590G>A (rs1799930))	GG	123	47,9	279	48,5	0,7	1,0
	GA	117	45,5	232	42,1		1,06 (0,79–1,42)
	AA	17	6,6	62	9,4		1,24 (0,92–1,67)
CYP2E1 (9896C>G (rs2070676))	CC	236	91,8	536	93,5	0,51	1,0
	CG	21	8,2	37	6,5		1,2 (0,69–2,09)
	GG	–	–	–	–		1,2 (0,69–2,09)
ABCB1 (3435T>C (rs1045642))	TT	63	24,5	190	33,2	0,02	1,0
	TC	132	51,4	255	44,5		1,5 (1,07–2,09)
	CC	62	24,1	128	22,3		1,24 (0,93–1,67)

Таблица 2. *Частота встречаемости генотипов ФБК у женщин, больных туберкулезом легких*

Table 2. *Frequency of occurrence of genotypes of xenobiotic biotransformation enzymes in women with pulmonary tuberculosis*

Ген	Генотип	Частота генотипа				*p*	ОШ (95 % ДИ)
		Больные туберкулезом (*n* = 78)		Контрольная группа (*n* = 180)			
		n	%	*n*	%		
GSTM1 (E/D)	EE	33	42,3	89	49,4	0,29	1,0
	DD	45	57,7	91	50,6		1,33 (0,78–2,28)
GSTT1 (E/D)	EE	68	87,2	104	57,8	<0,0001	1,0
	DD	10	12,8	76	42,2		0,2 (0,1–0,42)
NAT2 (590G>A (rs1799930))	GG	35	44,9	80	44,4	0,95	1,0
	GA	37	47,4	90	50,0		0,98 (0,53–1,54)
	AA	6	7,7	10	5,6		0,9 (0,53–1,54)
CYP2E1 (9896C>G (rs2070676))	CC	73	93,6	115	64,3	<0,0001	1,0
	CG	5	6,4	65	35,7		0,12 (0,05–0,32)
	GG	–	–	–	–		–
ABCB1 (3435T>C (rs1045642))	TT	17	17,3	62	34,4	0,04	1,0
	TC	39	50,0	81	45,0		1,89 (1,01–3,5)
	CC	22	32,7	37	20,6		1,22 (0,72–2,08)

Обсуждение

Общеизвестно, что туберкулез является мультифакториальным заболеванием. Восприимчивость к туберкулезу легких обусловливают такие средовые факторы, как курение, потребление алкоголя и социальные контакты [4]. Частота выявляемости этих факторов риска гораздо выше у мужчин, чем у женщин, что обусловливает большую вероятность у них заболеваемости туберкулезом легких. В формировании восприимчивости к туберкулезу легких большая роль отводится генетическим факторам [2]. Так, количество новых генов-кандидатов восприимчивости к туберкулезу легких постоянно увеличивается.

Выявленные нами ассоциации полиморфных вариантов генов ФБК с риском развития туберкулеза легких демонстрируют причастность системы детоксикации ксенобиотиков к детерминации восприимчивости к болезни. По всей видимости, нарушение обезвреживания (ферменты GSTT1 и CYP2E1) и выведения (мембранный транспортер ABCB1) токсичных ксенобиотиков из клеток, особенно формирующихся при экспозиции организма табачным дымом и при злоупотреблении алкоголем, создают условия для увеличения цитотоксичности иммунокомпетентных клеток, участвующих в формировании резистентности к микобактерии туберкулеза. Таким образом, генетически детерминированные различия в скорости деградации различных экзогенных и эндогенных веществ с учетом гендерных различий могут лежать в основе разной восприимчивости к туберкулезу легких, что имеет клиническое значение при разработке программ по профилактике, раннему выявлению и лечению данного заболевания.

Выводы

1. Генотип DD гена *GSTT1* ассоциирован с пониженной восприимчивостью к туберкулезу легких у мужчин (10,9 %; ОШ = 0,6, 95 % ДИ 0,38–0,94, $p = 0,02$) и женщин (12,8 %; ОШ = 0,2, 95 % ДИ 0,1–0,42, $p < 0,0001$).

2. Генотип EE гена *GSTT1* ассоциирован с повышенной восприимчивостью к туберкулезу легких как у мужчин (89,1 %; ОШ = 0,6, 95 % ДИ 0,38–0,94, $p = 0,02$), так и у женщин (87,2 %; ОШ = 0,2, 95 % ДИ 0,10–0,42, $p < 0,0001$).

3. Полученные результаты свидетельствуют, что наличие определенных генотипов ФБК оказывает значительное влияние на восприимчивость к возникновению туберкулеза легких у лиц мужского и женского пола.

4. Результаты проведенного исследования могут быть внедрены в практическое здравоохранение с целью разработки программ по профилактике, раннему выявлению и лечению туберкулеза легких.

Список литературы

1. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Ч. 1. Заболеваемость и

распространенность туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких.* 2017;95(6):9–21. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21

2. Заклязьминская Е.В. Генетические детерминанты инфекционных заболеваний. *Клин. и эксперим. хирургия.* 2016;(2):18–24.

3. Hudelson P. Gender differentials in tuberculosis: role of socio-economic and cultural factors. *Tuber. Lung Dis.* 1996;77(5):391–400. doi: 10.1016/S0962-8479(96)90110-0

4. Holmes C.B., Hausler H., Nunn P. A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 1998;2(2):96–104.

5. Являнская О.С., Рыжова А.С. Половой диморфизм и гендер при инфекционных заболеваниях. Обзор литературы. *Научный электронный журнал Меридиан.* 2022;(3):1–5.

6. Schröder J., Kahlke V., Staubach K.H., Zabel P., Stüber F. Gender differences in human sepsis. *Arch. Surg.* 1998;133(11):1200–1205. doi: 10.1001/archsurg.133.11.1200

7. Torcia M.G., Nencioni L., Clemente A.M., Civitelli L., Celestino I., Limongi D., Fadigati G., Perissi E., Cozzolino F., Garaci E., Palamara A.T. Sex differences in the response to viral infections: TLR8 and TLR9 ligand stimulation induce higher IL10 production in males. *PloS One.* 2012;7(6):e39853. doi: 10.1371/journal.pone.0039853

8. Yamamoto Y., Saito H., Setogawa T., Tomioka H. Sex differences in host resistance to mycobacterium marinum infection in mice. *Infect. Immun.* 1991;59(11):4089–4096. doi: 10.1128/iai.59.11.4089-4096.1991

9. Вавилин И.А., Макарова С.И., Ляхович В.В., Гавалов С.М. Ассоциация полиморфных ферментов биотрансформации ксенобиотиков с предрасположенностью к бронхиальной астме у детей с наследственной отягощенностью и без таковой. *Генетика*. 2002;38(4):539–545.

10. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Макарова С.И., Гавалов С.М., Рябова О.А., Часовникова О.Б., Гуткина Н.И. Роль ферментов биотрансформации ксенобиотиков в предрасположенности к бронхиальной астме и формировании особенностей ее клинического фенотипа. *Вестн. РАМН*. 2000;(12): 36–41.

11. Корецкая Н.М., Наркевич А.А., Наркевич А.Н. Гендерные особенности впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких. *Пульмонология.* 2014;(1):77–80. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-1-77-80

12. Рудко А.А., Фрейдин М.Б., Брагина Е.Ю., Ан А.Р., Пузырев В.П. Поиск генов подверженности туберкулезу с использованием результатов полногеномного исследования болезни Крона. *Бюл. сиб. мед*. 2013;12(3):61–68.

13. Алыменко М.А., Валиев Р.Ш., Полоников А.В., Голубева Т.Н., Василевская А.П., Мирошник Е.В. Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с восприимчивостью к заболеваемости туберкулезом легких. *Туберкулез и болезни легких.* 2022;100(6):17–24. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-6-17-22

References

1. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world and the Russian Federation. P.1. Tuberculosis incidence and prevalence. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(6):9–21. [In Russian]. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21

2. Zaklyazminskaya E.V. Genetic determinants of the infection diseases. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya. Zhurnal imeni akademika Borisa Vasil'yevicha Petrovskogo = Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal.* 2016;(2):18–24. [In Russian].

3. Hudelson P. Gender differentials in tuberculosis: role of socio-economic and cultural factors. *Tuber. Lung Dis.* 1996;77(5):391–400. doi: 10.1016/S0962-8479(96)90110-0

4. Holmes C.B., Hausler H., Nunn P. A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 1998;2(2):96–104.

5. Yavlyanskaya O.S., Ryzhova A.S. Sexual dimorphism and a gender in infectious diseases. Overview of literature. *Nauchnyy elektronnyy zhurnal Meridian = Scientific electronic journal Meridian.* 2022;(3):1–5. [In Russian].

6. Schröder J., Kahlke V., Staubach K.H., Zabel P., Stüber F. Gender differences in human sepsis. *Arch. Surg.* 1998;133(11):1200–1205. doi: 10.1001/archsurg.133.11.1200

7. Torcia M.G., Nencioni L., Clemente A.M., Civitelli L., Celestino I., Limongi D., Fadigati G., Perissi E., Cozzolino F., Garaci E., Palamara A.T. Sex differences in the response to viral infections: TLR8 and TLR9 ligand stimulation induce higher IL10 production in males. *PloS One.* 2012;7(6):e39853. doi: 10.1371/journal.pone.0039853

8. Yamamoto Y., Saito H., Setogawa T., Tomioka H. Sex differences in host resistance to mycobacterium marinum infection in mice. *Infect. Immun.* 1991;59(11):4089–4096. doi: 10.1128/iai.59.11.4089-4096.1991

9. Vavilin I.A., Makarova S.I., Lyakhovich V.V., Gavalov S.M. Polymorphic genes of xenobiotic-metabolizing enzymes associated with predisposition to bronchial asthma in hereditarily burdened and nonburdened children. *Genetika = Russian Journal of Genetics*. 2002;38(4):539–545. [In Russian].

10. Lyakhovich V.V., Vavilin V.A., Makarova S.I., Gavalov S.M., Ryabova O.A., Chasovnikova O.B.,

Gutkina N.I. A role of enzymes of biotransformation of xenobiotics in predisposition to bronchial asthma and forming of features of its clinical phenotype. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2000;12:36–41. [In Russian].

11. Koretskaya N.M., Narkevich A.A., Narkevich A.N. Gender features of newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis. *Pul'monologiya = Pulmonology.* 2014;(1):77–80. [In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-1-77-80

12. Rudko A.A., Freydin M.B., Bragina E.Yu., An A.R., Puzyryov V.P. Search of tuberculosis susceptibility genes using the results of genome-wide association study of Crohn's disease. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2013;12(3):61–68. [In Russian].

13. Alymenko M.A., Valiev R.Sh., Polonikov A.V., Golubeva T.N., Vasilevskaya A.P., Miroshnik E.V. Association of polymorphic gene variants of xenobiotic biotransformation enzymes with susceptibility to pulmonary tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases.* 2022;100(6):17–24. [In Russian]. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-6-17-22

Сведения об авторах:

Алыменко Максим Алексеевич, к.м.н., ORCID: 0000-0001-7341-3648, e-mail: maxim.alymenko@gmail.com
Валиев Равиль Шамилович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-8353-8655, e-mail: ravil.valiev@tatar.ru
Валиев Наиль Равилевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6702-6243, e-mail: nailvaliev@yandex.ru
Полоников Алексей Валерьевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-6280-247X, e-mail: polonikov@rambler.ru
Коломиец Владислав Михайлович, д.м.н., проф., e-mail: vlacom@mail.ru
Трагира Ирина Николаевна, ORCID: 0000-0001-6370-779X, e-mail: habicheva72@mail.ru
Рагулина Вера Алексеевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9461-9255, e-mail: maxim.alymenko@gmail.com
Маль Галина Сергеевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-2723-781X, e-mail: mgalina.2013@mail.ru
Попова Елизавета Владимировна, ORCID: 0009-0002-3342-7329, e-mail: elizabethvromanov@gmail.com
Балобанова Наталья Петровна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-1946-1379, e-mail: Balobanova.np@yandex.ru
Батищев Александр Витальевич, к.э.н., ORCID: 0000-0003-4872-0608, e-mail: bat-a-v@yandex.ru

Information about the authors:

Maksim A. Alymenko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7341-3648, e-mail: maxim.alymenko@gmail.com
Ravil Sh.Valiev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-8353-8655, e-mail: ravil.valiev@tatar.ru
Nail R. Valiev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6702-6243, e-mail: nailvaliev@yandex.ru
Alexey V. Polonikov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-6280-247X, e-mail: polonikov@rambler.ru
Vladislav M. Kolomiets, doctor of medical sciences, professor, e-mail: vlacom@mail.ru
Irina N. Tragira, ORCID: 0000-0001-6370-779X, e-mail: habicheva72@mail.ru
Vera A. Ragulina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9461-9255, e-mail: maxim.alymenko@gmail.com
Galina S. Mal, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-2723-781X, e-mail: mgalina.2013@mail.ru
Elizaveta V. Popova, ORCID: 0009-0002-3342-7329, e-mail: elizabethvromanov@gmail.com
Natalia P. Balobanova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-1946-1379, e-mail: Balobanova.np@yandex.ru
Alexandr V. Batishchev, candidate of economics sciences, ORCID: 0000-0003-4872-0608, e-mail: bat-a-v@yandex.ru

Поступила в редакцию 14.05.2023
После доработки 29.10.2023
Принята к публикации 26.12.2023

Received 14.05.2023
Revision received 29.10.2023
Accepted 26.12.2023

УДК 614.2 DOI: 10.18699/SSMJ20240121

Оригинальное исследование / Research article

Отношение к внедрению риск-ориентированного подхода в систему российского здравоохранения среди сотрудников медицинских организаций

С.В. Русских[1, 2], Е.А. Тарасенко[1, 2], Т.П. Васильева[1], Л.И. Москвичева[3], Н.Ю. Габуния[2, 4], Е.В. Макарова[5], Т.А. Дворникова[1], Е.А. Путилина[1]

[1] Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко
105064, г. Москва, ул. Воронцово Поле, 12, стр. 1
[2] Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»
101000, г. Москва, ул. Мясницкая, 20
[3] Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал НМИЦ радиологии Минздрава России
125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3
[4] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
[5] Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Минздрава России
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1

Резюме

Цель исследования – разработка рекомендаций для совершенствования процедур и унификации содержания управления рисками системы здравоохранения для сохранения общественного здоровья на основе анализа мнений врачей, организаторов и экспертов системы здравоохранения. **Материал и методы.** В проведенном с сентября по декабрь 2022 г. количественного онлайн-опроса участвовали 104 респондента, работающих в системе здравоохранения РФ. Дополнительно взято шесть глубинных интервью с организаторами и экспертами сферы здравоохранения в рамках качественного социологического исследования. Кабинетное исследование включало анализ научной литературы и нормативной базы, связанной с внедрением риск-ориентированного подхода в здравоохранение. **Результаты и их обсуждение.** В статье представлен анализ данных по восприятию рисков врачами, организаторами и экспертами системы здравоохранения на уровне медицинской организации, системы здравоохранения и общественного здоровья (макроуровень), с выделением и классификацией основных групп рисков, исходя из которых могут быть выстроены мероприятия риск-менеджмента. Результаты исследования свидетельствуют о недостаточно глубоком внедрении риск-менеджмента в систему управления медицинскими организациями. В половине случаев респонденты отметили низкий и крайне низкий уровень использования принципов риск-менеджмента в своих учреждениях (50 % опрошенных) и в целом в российских медицинских организациях (58,6 % опрошенных). При этом от трети до половины участников затруднялись дать ответы на вопросы об организации риск-менеджмента в своих учреждениях. **Заключение.** С целью внедрения системного подхода унификации процессов риск-менеджмента необходимо разработать и утвердить методологию лучших практик, а также позаботиться о подготовке специалистов. Крайне важно, чтобы руководители и персонал больниц сосредоточились на улучшении организационной культуры управления безопасностью пациентов как основании для своей миссии по сбережению общественного здоровья. Необходимо продолжить дальнейшие исследования в этом направлении для разработки стратегии противодействия рискам на уровне общественного здоровья как медико-социального ресурса общества.

Ключевые слова: система здравоохранения, общественное здоровье, управление рисками в здравоохранении, риск-менеджмент медицинских организаций, риски общественного здоровья, медицинские кадры.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Русских С.В., e-mail: russkikh1@mail.ru

Для цитирования: Русских С.В., Тарасенко Е.А., Васильева Т.П., Москвичева Л.И., Габуния Н.Ю., Макарова Е.В., Дворникова Т.А., Путилина Е.А. Отношение к внедрению риск-ориентированного подхода в систему российского здравоохранения среди сотрудников медицинских организаций. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):211–229. doi: 10.18699/SSMJ20240121

Attitude towards the risk-based approach implementation into the russian healthcare system among employees of medical organizations

S.V. Russkikh[1, 2], E.A. Tarasenko[1, 2], T.P. Vasilieva[1], L.I. Moskvicheva[3], N.Yu. Gabunia[2, 4], E.V. Makarova[5], T.A. Dvornikova[1], E.A. Putilina[1]

[1] *N.A. Semashko National Research Institute of Public Health*
105064, Moscow, Vorontsovo Pole st., 12, build. 1
[2] *National Research University "Higher School of Economics"*
101000, Moscow, Myasnitskaya st., 20
[3] *Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center of Minzdrav of Russia*
125284, Moscow, Botkinskiy dr., 3
[4] *Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)*
19991, Moscow, Trubetskaya st., 8, build. 2
[5] *Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of Minzdrav of Russia*
127473 Moscow, Delegatskaya st., 20/1

Abstract

Aim of the study was to develop recommendations for improving procedures and unifying the content of risk management of the healthcare system to preserve public health based on an analysis of the opinions of doctors, organizers and experts of the healthcare system. **Material and methods.** As part of a quantitative online survey conducted from September to December, 2022, 104 respondents working in the healthcare system of the Russian Federation were interviewed. Additionally, 6 in-depth interviews were conducted with the organizers and experts of the healthcare sector as part of a qualitative sociological study. Desk research included analysis of scientific literature, and the regulatory framework related to the introduction of a risk-based approach to healthcare. **Results and discussion.** The article presents an analysis the perception of risks in healthcare by doctors, organizers and experts at the level of a medical organization, of the healthcare system and of public health (macro level), with the identification and classification of the main risk groups, on the basis of which risk-management' measures can be built. The results of the study testify to the insufficiently deep introduction of risk management into the management system of medical organizations. The half of the respondents noted the low and extremely low level of risk management principles' usage in their own organizations (50 % of respondents) and in Russian medical organizations in general (58.6 % of respondents). At the same time, from a third to a half of the participants found that it was difficult to answer about risk management implementation in their organizations, due to the lack of a unified methodology, imperfection of standards and quality control system of this set of measures, lack of specialists who could manage risks, lack of educational activities. To introduce a systematic approach to the unification of risk management processes, it is necessary to develop and approve the methodology of best practices, as well as take care of the training of specialists. **Conclusions.** In order to implement a systematic approach to the unification of risk management processes, it is necessary to develop and approve a methodology of best practices, as well as to take care of the training of specialists. It is imperative that hospital managers and staff focus on improving the organizational culture of patient safety management as the basis for their mission to preserve public health. It is necessary to continue further research in this direction in order to develop a strategy for countering risks at the level of public health as a medical and social resource of society.

Key words: healthcare, public health, risk management in healthcare, risk management of medical organizations, public health risks, medical personnel.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Russkikh S.V., e-mail: russkikh1@mail.ru
Citation: Russkikh S.V., Tarasenko E.A., Vasilieva T.P., Moskvicheva L.I., Gabunia N.Yu., Makarova E.V., Dvornikova T.A., Putilina E.A. Attitude towards the risk-based approach implementation into the russian healthcare system among employees of medical organizations. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(1):211–229. doi: 10.18699/SSMJ20240121

Введение

Управление рисками в здравоохранении представляет собой сложный набор клинических и административных систем, процессов, процедур и структур отчетности, предназначенных для обнаружения, мониторинга, оценки, снижения и предотвращения рисков для здоровья пациентов. Оно имеет основополагающее значение в системе здравоохранения как на институциональном (организации), так и на отраслевом (здравоохранение) уровне не только как операционный метод и часть управленческой модели, но и как инструмент поддержания их основной миссии. Применение риск-ориентированного подхода в управлении организацией системы здравоохранения сосредоточено на предотвращении и уменьшении количества врачебных ошибок, это дает возможность проактивно и систематически обеспечивать безопасность пациентов, что имеет ключевое значение для сохранения и укрепления общественного здоровья. В этом и состоит основная миссия организаций системы здравоохранения.

Применение риск-ориентированного подхода экономически выгодно медицинским организациям, поскольку позволяет сохранить и приумножить собственные активы, долю рынка, аккредитацию, уровень возмещения, ценность собственного медицинского бренда с точки зрения маркетинга.

В зарубежном здравоохранении риск-менеджмент стал внедряться в практику управления деятельностью медицинских организаций более сорока лет назад сначала как риск-ориентированный подход, постепенно усложняясь и перерастая в риск-менеджмент. За эти годы создан серьезный научный задел в изучении, методологическом осмыслении и обобщении данного опыта. В последние годы в России тоже начали активно обсуждаться вопросы о необходимости внедрения риск-менеджмента в практическую деятельность медицинских организаций. Анализ текущего состояния практики управления рисками в отечественном здравоохранении показывает настоятельную необходимость в разработке системного методологического подхода для внедрения риск-менеджмента в систему здравоохранения для совершенствования оценки рисков, процедур и унификации содержания управления рисками.

Зарубежные и российские исследования в области риск-менеджмента и риск-ориентированного подхода к деятельности в сфере здравоохранения можно разделить на четыре большие группы. Во-первых, это теоретические работы концептуального и методологического характера о необходимости внедрения риск-менеджмента в практику организаций здравоохранения. Во-вторых, это работы, посвященные структурированию видов рисков, включая внутренние и внешние риски, клинические, профессиональные, финансовые и другие, с которыми сталкиваются профессионалы сферы здравоохранения и медицинские организации. В-третьих, это практико-ориентированные исследования, посвященные описанию различных практических случаев внедрения риск-ориентированного подхода и риск-менеджмента в деятельность медицинской организации и полученных результатов. И, в-четвертых, это работы, изучающие отношение медицинского персонала, экспертов здравоохранения к рискам, их идентификации и возможные пути предотвращения или снижения.

Предложен ряд методологических подходов к классификации и управлению рисками медицинских организаций. Один из них включает в себя пять основных этапов: установление контекста возможных рисков (понимание социально-экономических факторов, влияющих на деятельность медицинской организации, особенностей корпоративной культуры и т.д.), их оценка, обработка, мониторинг и анализ, а также общение и консультации. Также на каждом этапе управления рисками медицинской организации имеется свой набор инструментов и методов [1]. Российские ученые выделяют четыре этапа риск-менеджмента: оценка и определение уровня риска с дальнейшим анализом и получением необходимой информации, достаточной для принятия решений на последующих этапах; составление мероприятий по управлению рисками, направленных на выбор и применение наиболее эффективных методов воздействия на риски, включая мероприятия по передаче, финансированию и предупреждению риска и т.п.; формирование общей стратегии управления всем комплексом рисков; контроль выполнения принятого решения [2].

Полезной представляется классификация рисков медицинской организации на две большие группы: внутренние и внешние. Первые можно разделить на профессиональные, включающие в себя оказание некачественных услуг, кадровые и хозяйственные, состоящие из организационных, хозяйственных рисков и рисков ответственности. Внешние риски медицинской организации можно структурировать на социальные, рыночные и правовые. Социальные риски включают в себя риски социальной нестабильности и демографические риски, рыночные – финансовые и нефинансовые, правовые – риски законодательного регулирования и изменения судебной практики [3].

Должен быть баланс между изучением профессиональных рисков и обязательств [4]. На основе анализа профессиональных рисков работы с инфекционными заболеваниями исследователи отмечают, что наиболее значимыми факторами профессионального риска являлись не проблемы конкретных медицинских организаций, а перегрузка всей системы здравоохранения [5–7]. Стоит отметить, что, несмотря на отсутствие унификации управления рисками в медицинской деятельности в РФ, первые научно-методологические и обзорные работы по обеспечению и обоснованию применения риск-менеджмента в системе здравоохранения стали появляться в российской научной литературе более 10 лет назад [8–11]. Организаторы системы здравоохранения указывают на приоритетность внедрения международных стандартов ISO 9001:2015 в клиническую практику в РФ как задачу управления качеством оказания медицинской помощи, отмечая, что риск-ориентированный подход является важной составляющей стандартизации по системе ISO [12]. По новому профессиональному стандарту ISO 9001:2015 руководители клиник должны управлять рисками медицинской организации и владеть основами риск-менеджмента [13].

Основное внимание в риск-менеджменте медицинской организации уделяется управлению клиническими рисками и предотвращению возникновения врачебных ошибок – особой форме управления рисками в больницах, которая фокусируется непосредственно на клинических процессах и косвенно на процессах, связанных с пациентами, а также на профессиональной деятельности отдельных сотрудников, включая снижение вероятности совершать ошибки при лечении пациентов [14–18].

Многие зарубежные исследователи описывают опыт внедрения риск-менеджмента в управление деятельностью медицинских организаций [19, 20]. Серьезный методологический интерес представляет изучение опыта реализации одиночного проекта по риск-ориентированному управлению медицинскими организациями в Италии, начиная с создания и организации структуры, занимающейся безопасностью пациентов, и заканчивая формированием сети врачей и медсестер с функцией управления клиническими рисками. Проект разработан посредством обучения медицинских работников и создания системы отчетности о нежелательных явлениях. В Италии этот опыт способствовал принятию в 2017 г. важного закона о безопасности пациентов, вследствие принятия которого организованы центры по управлению рисками для здоровья и безопасности пациентов в каждом регионе Италии и заложена основа для дальнейшего повышения качества медицинской помощи в службе здравоохранения страны [21]. Работа по унификации и совершенствованию стандартов риск-менеджмента в здравоохранении проводится постоянно: так, в настоящее время итальянские исследователи отмечают, что публичные официальные процедуры по предотвращению самоубийств в итальянских больницах пока еще представляют собой общие указания, оставляя место для интерпретации, и необходимо создать унифицированную процедуру по оценке суицидального риска [22].

Важно отметить межсекторное взаимодействие при организации риск-менеджмента в организациях долгосрочного ухода за инвалидами и престарелыми [23]. В современных условиях представляет существенный интерес информация о том, что больницы являются базовой инфраструктурой для реагирования на риски, вызванные техногенными событиями, стихийными и эпидемиологическими бедствиями, поскольку обладают стратегиями для поддержки своей эффективности и управления рисками как во время бедствий и сразу после них [24].

Работы российских авторов, описывающие практический опыт внедрения риск-менеджмента в управление деятельностью медицинских организаций, только начинают появляться [25–27]. А. Белинина и соавт. анализируют роль системы менеджмента качества и безопасности медицинской деятельности, а также риск-ориентированного подхода при организации работы приемного отделения перинатального центра [28]. Появились и работы, сфокусированные на анализе характеристик страхового риска в риск-менеджменте системы здравоохранения [29–32].

Ряд зарубежных исследователей дают рекомендации по добавлению специальной дисциплины по управлению рисками в здравоохранении в учебную программу подготовки врачей в ординатуре, что может быть полезно не только для повышения качества лечения, но и для снижения риска судебных разбирательств по поводу злоупотребления служебным положением в весьма спорной среде здравоохранения [33].

Российские ученые представили теоретическую модель потоков данных и экспертизы для принятия решений в здравоохранении, которая структурирует и визуализирует потоки данных, включая оценку рисков для здоровья населения и стоимости медицинских вмешательств. Большинство элементов этой модели используется на практике и регулируется международными или локальными документами. Исследование также указывает на необходимость создания и исполь-

зования дополнительного уровня экспертизы, включая комплексный анализ и моделирование результатов управленческих решений. Структурирование управления данными в соответствии с этой моделью дает возможность реализовать упреждающее управление рисками в здравоохранении, чтобы значительно повысить эффективность здравоохранения [34].

Ряд зарубежных исследователей изучает мнение медицинских работников о практике внедрения риск-менеджмента в деятельность медицинских организаций [35], их восприятие и оценку рисков: так, например, врачи и медсестры воспринимают больницу как место риска. Их поведение по предотвращению риска опосредовано ситуационным и жизненным опытом. Врачи и медсестры согласовывают протоколы по управлению рисками с учетом их индивидуального восприятия, материальных ограничений и списка приоритетных действий [36, 37]. Также крайне важно достижение консенсуса среди руководителей медицинских организаций и групп экспертов по управлению рисками в больницах относительно практических методов раннего выявления неподобающего поведения среди персонала, чтобы снизить риски нежелательных событий [38].

Проводятся исследования для разработки стратегии противодействия рискам на уровне общественного здоровья как медико-социального ресурса общества [39, 40]. Однако пока отсутствуют российские научные статьи, посвященные изучению отношения медицинских работников к перспективам внедрения риск-менеджмента в практику здравоохранения и общественного здоровья, что обусловливает актуальность данной работы. Цель исследования – разработка рекомендаций для совершенствования процедур и унификации содержания управления рисками системы здравоохранения для сохранения общественного здоровья на основе анализа мнений врачей, организаторов и экспертов системы здравоохранения.

Материал и методы

Проанализировано текущее состояние методологической базы управления рисками в отечественном здравоохранении. В качестве эмпирической базы для количественного анализа выступили данные опроса, проведенного нами с сентября по декабрь 2022 г., в котором участвовали 104 респондента, работающих в системе здравоохранения РФ (табл. 1). В исследовании использовалась оригинальная анкета, разработанная группой авторов настоящей статьи. Вопросы анкеты представлены в разделе «Результаты и обсуждение». Анализ полученных данных осуществлялся с использованием методов описательной статистики. Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$), номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования (n, %). Для оценки различий номинальных данных использовали критерий χ^2 Пирсона. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Таблица 1. *Общий профиль респондентов*

Table 1. *General profile of respondents*

Показатель	Характеристика	Доля респондентов, %
Возрастная группа	До 30 лет	34,6
	31–45 лет	37,5
	46–60 лет	25,0
	61 год и старше	2,9
Место работы	Поликлиника	13,5
	Больница	24,0
	Органы управления здравоохранением	7,7
	Медицинские ВУЗы, НИИ	40,4
	Фонды ОМС, страховые медицинские компании	9,6
	Фармакологические компании, аптечные организации	4,8
Территориальное расположение места работы	Сельская местность, районный центр	1,9
	Город с населением до 350 тыс.	4,8
	Город с населением 350–500 тыс.	23,1
	Город с населением от 500 тыс. до 1 млн	1,9
	Город с населением более 1 млн	6,7
	Город с населением более 10 млн	61,5

В рамках качественного социологического анализа в октябре – декабре 2022 г. авторами было проведено шесть глубинных интервью с организаторами и экспертами сферы здравоохранения. Также в рамках кабинетного анализа с сентября по декабрь 2022 г. выполнен анализ научной литературы, посвященной проблемам управления рисками в системе здравоохранения, а также законодательной базы. Статьи для анализа выбирались по ключевым словам «управление рисками», «риск-менеджмент» по тематике «медицина и здравоохранение» в международной базе данных Scopus и в российской научной электронной библиотеке eLIBRARY.ru.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что риск-ориентированный подход только начинает применяться в российских медицинских организациях, в отличие от западных стран. Так, например, управление клиническими рисками обязательно для всех амбулаторных и стационарных учреждений системы здравоохранения Германии, происходит интеграция управления клиническими рисками в управление организационными рисками для улучшения структурного качества медицинских организаций. Содержание управления клиническими рисками регулируется Социальным кодексом (Раздел 5), руководящими принципами Объединенного федерального комитета, Законом о правах пациентов, а также нормами и рекомендациями Альянса безопасности пациентов. Федеральный объединенный комитет прямо указывает, что должны быть реализованы минимальные стандарты управления рисками, управления ошибками, систем отчетности об ошибках, управления жалобами в больницах и использования контрольных списков для хирургических вмешательств. При этом законодатель требует регулярной проверки эффективности управления клиническими рисками [7, 41–43].

В США начиная с 1980 г. Американское общество по управлению рисками в здравоохранении (ASHRM) объединяет более 6000 членов, оказывая поддержку профессиональному обучению и разрабатывая безопасные и эффективные методы, широко используемые в больницах по всей стране, продвигая эффективные и инновационные стратегии управления рисками и профессиональное лидерство посредством взаимодействия с ведущими организациями здравоохранения и государственными учреждениями.

Основы риск-ориентированного подхода описаны в международном семействе стандартов ИСО 9000 «Система менеджмента качества». Для медицинской организации, внедряющей данные стандарты, главный фокус направлен на процессный подход, т.е. представление своей деятельности в виде взаимосвязанных процессов. Реализовать данный принцип необходимо для того, чтобы провести поэтапное моделирование рисков в медицинской организации и сформировать меры для их минимизации либо предотвращения вероятности возникновения. Помимо прочих важных особенностей стандарта, именно этот подход сделал семейство стандартов ИСО 9000 крайне важными для международной практики в части повышения безопасности здравоохранения и снижения количества непреднамеренных медицинских ошибок.

В других моделях управления, например, в отраслевых международных стандартах JCI (Joint Commission International), в разделе QPS (Повышение качества медицинской помощи и безопасности пациентов) описано требование (QPS.10), согласно которому в медицинской организации должна быть разработана программа управления рисками «для определения и проактивного снижения вероятности наступления спонтанных нежелательных событий и иных рисков безопасности пациентов и персонала». Примечательно, что в стандартах JCI делается акцент не только на риски медицинских процессов, хотя, безусловно, они тоже есть, например, насколько быстро готова медицинская организация оказать эффективную неотложную помощь пациенту либо сотруднику (в любой точке на территории и в здании), какие реализованы меры, чтобы минимизировать риск в операционном блоке и пр. Однако равнозначное внимание уделяется рискам, связанным с эксплуатацией зданий и оборудования, доступа на территорию, пожарной безопасности и пр. Например, насколько быстро и как медицинская организация сможет эвакуировать пациентов, в том числе лежачих, находящихся в реанимационном отделении или в операционной под анестезией? Что будет делать медицинская организация, если будет экстренное отключение электроэнергии или горячей воды, а если это будет зимой, и т.д.?

Таким образом, риск-ориентированный подход изложен как в требованиях ИСО, так и в отраслевых стандартах JCI. Работу с рисками в медицинской организации можно условно поделить на два этапа: проактивный анализ вероятности возникновения риска и ретроспективный анализ коренной причины реализованного риска.

В своем глобальном плане действий на 2021 г. ВОЗ планирует к 2030 г. устранить источники предотвратимых рисков и вреда для пациентов и сотрудников сектора здравоохранения, указывая в качестве цели обеспечение безопасности

всех клинических процессов. Устранение любого предотвратимого вреда для пациентов повсеместно должно стать основным принципом оказания медицинской помощи. В этой связи внедрение риск-менеджмента в практику деятельности организаций здравоохранения приобретает особое значение. Однако российский опыт внедрения риск-ориентированного подхода в управление деятельностью медицинских организаций указывает на ряд методологических, управленческих и нормативных проблем. Также особое внимание необходимо уделить вопросам безопасности пациента при назначении лекарственных препаратов [44].

В РФ, как и в ряде других стран, внедрение семейства стандартов ИСО 9000 столкнулось с формальным подходом, который вызван стремлением руководства получить сертификат ИСО 9001:2015 о соответствии ради повышения репутации, а не ради улучшения качества и увеличения безопасности медицинской деятельности. Зачастую внедрение стандарта начинается и, как правило, заканчивается разработкой документации внешними консультантами, без вовлечения сотрудников организации и проработки с ними потенциальных угроз и рисков, моделирования этих событий и отработки реагирования на них. Важно понимать, что риски могут быть как внешними, так и внутренними. На некоторые из них мы можем повлиять «сегодня», но большинство требует планомерной спланированной деятельности и ресурсов для их минимизации. Существуют отдельные риски и угрозы, на которые мы никогда не сможем повлиять, однако способны подготовить собственные действия для того, чтобы отреагировать на данный риск с минимальными потерями.

Важно отметить, что в стандартах JCI задолго до пандемии COVID-19 было требование о необходимости медицинской организации быть готовой к массовому поступлению пациентов с глобальным инфекционным заболеванием. Это означает, что организации, аккредитованные по JCI, заранее были готовы к тому, как распределятся роли и сформируются команды в приемном отделении, по какому принципу будут сортироваться пациенты, как будет осуществляться доступ карет скорой помощи на территорию и будут ли сформированы бригады для осмотра пациентов с жизнеугрожающими состояниями, не дожидаясь их транспортировки в приемное отделение, есть ли несгораемый остаток средств индивидуальной защиты и пр.

Например, ГАУЗ Республики Татарстан «Больница скорой медицинской помощи» в г. Набережные Челны, аккредитованная по JCI, помимо всего прочего не первый год имеет порядок действий в случае, если произойдет массовое поступление пациентов с радиоактивным заражением, ведь исходя из их анализа рисков близкое расположение АЭС увеличивает вероятность возникновения данного события. Учитывая текущие внешние угрозы, стоит ли проактивно анализировать риски и планировать действия сотрудников для того, чтобы минимизировать последствия? На этот вопрос каждый руководитель должен ответить самостоятельно, исходя из безопасности как своих сотрудников, так и пациентов.

Работа с рисками невозможна без высокой вовлеченности высшего руководства медицинской организации, без готовности выделить на анализ рисков время и ресурсы для внедрения улучшений по итогу их анализа. В организациях РФ, где начался процесс по работе с рисками, порой наблюдается обратная картина: выявляют большое количество рисков и инцидентов, которые потом сложно учитывать и контролировать. Лучше хорошо проработать и минимизировать вероятность возникновения нескольких рисков в год и иметь меры по реагированию на них.

По результатам количественного опроса респонденты указали основные группы рисков, с которыми они сталкиваются в процессе реализации своей профессиональной функции, определив их в качестве наиболее сложных зон медицинской деятельности. Более половины специалистов в качестве таковых отметили финансовые, кадровые, лечебные, а также связанные с управлением и IT- инфраструктурой (рис. 1). При этом минимальное внимание респондентов было отдано рискам угрозы здоровью медицинских работников, а также пребывания пациентов в стационаре, не связанных с лечением, общехозяйственным и демографическим рискам.

Дополнительно специалистам предложили проранжировать значимость каждой группы рисков для функционирования системы здравоохранения по шкале от 1 до 5, где 1 – минимальная значимость, а 5 – максимальная. В качестве наиболее значимых были выделены риски пребывания пациентов в стационаре, не связанные с лечением, реабилитационные, связанные с управлением и использованием медицинских технологий, управленческие и лечебные (включая риски хирургического лечения, фармакотерапии, взаимодействия специалистов и преемственности оказания медицинской помощи, развития осложнений и нежелательных лекарственных реакций) (табл. 2). Оценка мнений специалистов о текущем уровне развития риск-менеджмента в российском здравоохранении показала, что лишь немногие охарактеризовали его как высокий, однако почти

Рис. 1. *Распределение ответов респондентов в зависимости от наличия в их профессиональной деятельности каких-либо видов рисков*

Fig. 1. *Distribution of respondents' responses depending on the presence of any types of risks in their professional activities*

Таблица 2. *Значимость различных групп рисков для функционирования системы здравоохранения*

Table 2. *Significance of various risk groups for the functioning of the healthcare system*

Группа риска	Средний балл при ранжировании
Финансовые риски	2,72 ± 1,55
Общехозяйственные риски	2,68 ± 1,09
Диагностические риски	2,79 ± 1,59
Лечебные риски (включая риски хирургического лечения, фармакотерапии, взаимодействия специалистов и преемственности оказания медицинской помощи, развития осложнений и нежелательных лекарственных реакций)	2,82 ± 1,62
Реабилитационные риски	2,89 ± 1,36
Риски пребывания пациентов в стационаре, не связанные с лечением (падения и проч.)	2,93 ± 1,38
Управленческие риски	2,83 ± 1,29
Кадровые риски	2,73 ± 1,47
Риски, связанные с управлением и использованием IT-инфраструктуры	2,66 ± 1,27
Риски, связанные с управлением и использованием медицинских технологий	2,85 ± 1,34
Риски в связи с угрозой здоровью работников медицинской организации	2,49 ± 1,49
Риски социальной нестабильности	2,71 ± 1,29
Регулятивные и правовые риски, включая комплайенс-риски и риски изменения судебной практики	2,54 ± 1,41

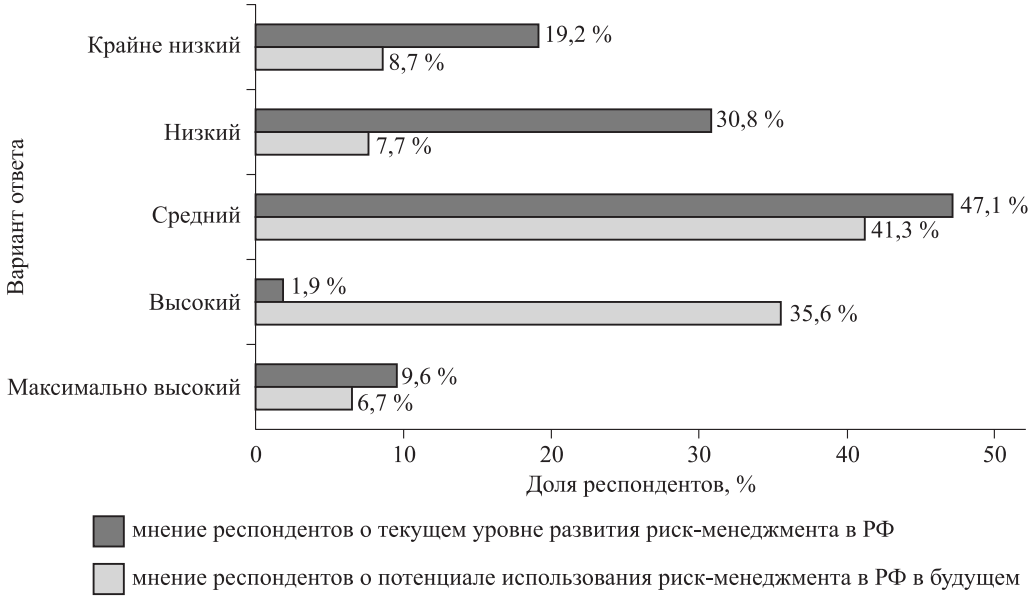


Рис. 2. *Распределение мнений респондентов о текущем уровне развития риск-менеджмента в российском здравоохранении и потенциале его использования в будущем*
Fig. 2. *Distribution of respondents' opinions on the current level of development of risk management in russian healthcare and the potential for its use in the future*

половина специалистов отметили высокий потенциал его использования в будущем (рис. 2).

При этом в настоящее время значительная доля (более 34 %) респондентов оказалась абсолютно не информирована о фактах внедрения и применения элементов риск-менеджмента в организациях системы охраны здоровья нашей страны, а не менее трети специалистов полностью отрицает их использование в политике управления учреждениями, в которых они работают (табл. 3). Исключением оказались лишь следующие мероприятия: организация подразделений, отвечающих за повышение безопасности пациентов и координацию их действий; проведение информационно-просветительных акций, посвященных безопасности пациентов; применение плакатов, папок, постеров или видео, привлекающих внимание к безопасности пациента.

При оценке уровня знаний респондентов в области управления рисками организации, а именно способов работы с возникающими в процессе профессиональной деятельности рисками, в качестве основных стратегий были выделены: понижение вероятности – 71,2 %; устранение рисков – 55,8 %; сокращение последствий – 55,8 %; передача риска – 22,1 %. Почти пятая часть специалистов (18,3 %) не смогла предложить ни одного варианта ответа.

Дополнительно был проведен статистический сравнительный анализ частоты положительных ответов («да») различных подгрупп респондентов на отдельные вопросы анкеты, согласно которому наиболее широкое применение элементы системы риск-менеджмента получили в организациях, расположенных в городах с населением менее 10 млн человек; ими наиболее активно пользуются женщины (табл. 4).

При анализе результатов глубинных интервью выявлено, что большинство организаторов здравоохранения и экспертов (5 из 6 опрошенных) оценили текущий уровень применения риск-менеджмента в государственном здравоохранении как крайне низкий ввиду того, что в недостаточном количестве есть специалисты, обладающие знаниями и технологиями риск-менеджмента, и отсутствует профессиональная культура управления рисками в медицинских организациях. Все эксперты выделили два главных риска в управлении системой здравоохранения в целом, которые потенциально могут оказать наибольшее влияние на ухудшение доступности и качества медицинской помощи – это кадровая обеспеченность и материально-техническое обеспечение. Основными группами рисков для деятельности медицинских организаций в текущих социально-экономических условиях и в связи с введением санкций эксперты сочли следующие: финансовые и связанные с невозможностью обновления инфраструктуры (эксперт № 5), риски недостаточной обеспеченности кадровыми ресурсам (эксперт № 1), лекарственными средствами и медицинской техникой (эксперт № 4),

Таблица 3. *Распределение ответов респондентов на вопросы о применении элементов системы риск-менеджмента в организациях системы здравоохранения*

Table 3. *Distribution of respondents' answers to questions about the use of risk management system elements in healthcare organizations*

Вопрос анкеты	Варианты ответов, *n* (%)		
	Да	Нет	Затрудняюсь ответить
Есть ли в Вашей организации специалисты с формальными обязанностями, связанными с риск-управленческой деятельностью?	36	32	36
Есть ли в Вашей организации политика управления рисками, связанными с деятельностью Вашей организации?	16	33	55
Проведена ли в Вашей организации идентификация рисков, связанных с деятельностью Вашей организации?	23	31	50
Разработана ли в Вашей организации шаблон/карта/матрица управления рисками, связанными с деятельностью Вашей организации?	8	42	54
Есть ли в Вашей организации какое-либо организационное подразделение, отвечающее за управление рисками?	25	47	32
Выделяются ли в Вашей организации специально финансовые ресурсы на финансирование управленческой деятельности в области риск-менеджмента?	4	56	44
Выполняла ли Ваша организация цикл управления рисками (выявление, анализ, оценка, исправление и мониторинг риска) за последние 12 месяцев?	23	36	45
Имеется ли в Вашей организации документирование процесса управления рисками?	10	39	55
Стандартизированы ли каким-либо образом через какие-либо институциональные нормы, протокол или внутреннюю политику коммуникации с сотрудниками о нежелательных явлениях/рисках с открытым обсуждением ошибок, которые уже произошли в организации?	34	34	36
Получают ли IT-специалисты и врачи Вашей организации периодические сообщения о деятельности и результатах риск-менеджмента, связанные с применением IT-технологии в здравоохранении?	20	44	40
Стандартизированы ли каким-либо образом через какие-либо институциональные нормы, протокол или внутреннюю политику коммуникации с врачами о нежелательных явлениях/рисках с открытым обсуждением ошибок в лечении пациентов, которые ранее произошли в организации?	32	35	37
Стандартизированы ли каким-либо образом через какие-либо институциональные нормы, протокол или внутреннюю политику коммуникации с пациентами о нежелательных явлениях/рисках с открытым обсуждением ошибок в организации, которые уже произошли?	28	34	42
Получают ли врачи Вашей организации периодические сообщения о деятельности и результатах риск-менеджмента, связанные с применением медицинских технологий?	24	42	38
Получают ли специалисты со средним медицинским образованием периодические сообщения о деятельности и результатах риск-менеджмента при решении задач лечения и ухода за пациентами?	27	41	36
Способствовала ли Ваша организация каким-либо информационно-просветительным акциям для безопасности пациентов в прошлом году (мероприятие, кампания и т. д.)?	48	20	36
Есть ли в Вашей организации какое-либо организационное подразделение, отвечающее за повышение безопасности пациентов?	39	26	39
Есть ли в Вашей организации организационное подразделение, которое отвечает за координацию действий безопасности пациентов?	35	28	41
Имеются ли в Вашей организации плакаты, папки, постеры или видео, привлекающие внимание к безопасности пациента?	59	26	19

Таблица 4. *Распределение ответов различных подгрупп респондентов на вопросы о степени применения элементов системы риск-менеджмента в организациях системы здравоохранения*

Table 4. *Distribution of responses of various subgroups of respondents to questions about the degree of application of elements of the risk management system in health-care organizations*

№	Подгруппа	Доля положительных ответов, %	*p*
1	2	3	*4*
Есть ли в Вашей организации политика управления рисками, связанными с деятельностью Вашей организации?			
1	Респонденты в возрасте до 45 лет включительно	16,0 (12/75)	0,81
	Респонденты в возрасте 46 лет и старше	13,8 (4/29)	
2	Сотрудники научно-образовательных организаций (медицинские вузы, НИИ)	7,1 (3/42)	0,195
	Сотрудники учреждений практического здравоохранения (поликлиника, больница, фармакологические компании, аптечные организации)	22,7 (10/44)	
	Регуляторные учреждения (органы управления здравоохранением, фонды ОМС, страховые медицинские компании)	11,1 (2/18)	
3	Сотрудники организаций, расположенных в городах с населением менее 10 млн человек	17,5 (7/40)	0,68
	Сотрудники организаций, расположенных в городах с населением 10 млн человек и более	14,1 (9/64)	
Есть ли в Вашей организации специалисты с формальными обязанностями, связанными с риск-управленческой деятельностью?			
1	Респонденты в возрасте до 45 лет включительно	37,3 (28/75)	0,5
	Респонденты в возрасте 46 лет и старше	27,6 (8/29)	
2	Сотрудники научно-образовательных организаций (медицинские ВУЗы, НИИ)	42,9 (18/42)	0,203
	Сотрудники учреждений практического здравоохранения (поликлиника, больница, фармакологические компании, аптечные организации)	36,4 (16/44)	
	Регуляторные учреждения (органы управления здравоохранением, фонды ОМС, страховые медицинские компании)	11,1 (2/18)	
3	Сотрудники организаций, расположенных в городах с населением менее 10 млн человек	52,5 (21/40)	0,03
	Сотрудники организаций, расположенных в городах с населением 10 млн человек и более	23,4 (15/64)	
Выделяются ли в Вашей организации специально финансовые ресурсы на финансирование управленческой деятельности в области риск-менеджмента?			
1	Респонденты в возрасте до 45 лет включительно	1,3 (1/75)	0,043
	Респонденты в возрасте 46 лет и старше	10,4 (3/29)	
2	Сотрудники научно-образовательных организаций (медицинские вузы, НИИ)	0 (0/42)	0,26
	Сотрудники учреждений практического здравоохранения (поликлиника, больница, фармакологические компании, аптечные организации)	6,8 (3/44)	
	Регуляторные учреждения (органы управления здравоохранением, фонды ОМС, страховые медицинские компании)	5,6 (1/18)	
3	Сотрудники организаций, расположенных в городах с населением менее 10 млн человек	0 (0/40)	0,11
	Сотрудники организаций, расположенных в городах с населением 10 млн человек и более	6,3 (4/64)	

Окончание табл. 4

1	2	3	4
Стандартизированы ли каким-либо образом через какие-либо институциональные нормы, протокол или внутреннюю политику коммуникации с врачами о нежелательных явлениях/ рисках с открытым обсуждением ошибок в лечении пациентов, которые ранее произошли в организации?			
1	Респонденты в возрасте до 45 лет включительно	34,7 (26/75)	0,302
	Респонденты в возрасте 46 лет и старше	20,7 (6/29)	
2	Сотрудники научно-образовательных организаций (медицинские ВУЗы, НИИ)	31,0 (13/42)	0,10
	Сотрудники учреждений практического здравоохранения (поликлиника, больница, фармакологические компании, аптечные организации)	40,9 (18/44)	
	Регуляторные учреждения (органы управления здравоохранением, фонды ОМС, страховые медицинские компании)	5,6 (1/18)	
3	Сотрудники организаций, расположенных в городах с населением менее 10 млн человек	50,0 (20/40)	0,017
	Сотрудники организаций, расположенных в городах с населением 10 млн человек и более	18,8 (12/64)	
Получают ли врачи Вашей организации периодические сообщения о деятельности и результатах риск-менеджмента, связанные с применением медицинских технологий?			
1	Респонденты в возрасте до 45 лет включительно	26,7 (20/75)	0,258
	Респонденты в возрасте 46 лет и старше	13,8 (4/29)	
2	Сотрудники научно-образовательных организаций (медицинские вузы, НИИ)	28,6 (12/42)	0,25
	Сотрудники учреждений практического здравоохранения (поликлиника, больница, фармакологические компании, аптечные организации)	25,0 (11/44)	
	Регуляторные учреждения (органы управления здравоохранением, фонды ОМС, страховые медицинские компании)	5,6 (1/18)	
3	Сотрудники организаций, расположенных в городах с населением менее 10 млн человек	42,5 (17/40)	0,005
	Сотрудники организаций, расположенных в городах с населением 10 млн человек и более	10,9 (7/64)	
Способствовала ли Ваша организация каким-либо информационно-просветительным акциям для безопасности пациентов в прошлом году (мероприятие, кампания и т. д.)?			
1	Респонденты в возрасте до 45 лет включительно	54,7 (41/75)	0,07
	Респонденты в возрасте 46 лет и старше	24,1 (7/29)	
2	Сотрудники научно-образовательных организаций (медицинские ВУЗы, НИИ)	47,6 (20/42)	0,9
	Сотрудники учреждений практического здравоохранения (поликлиника, больница, фармакологические компании, аптечные организации)	47,7 (21/44)	
	Регуляторные учреждения (органы управления здравоохранением, фонды ОМС, страховые медицинские компании)	38,9 (7/18)	
3	Сотрудники организаций, расположенных в городах с населением менее 10 млн человек	60,0 (24/40)	0,18
	Сотрудники организаций, расположенных в городах с населением 10 млн человек и более	37,5 (24/64)	

связанные с информационным обеспечением и IT-инфраструктурой (эксперт № 3).

Эксперты отмечают риск снижения уровня общественного здоровья и говорят об необходимости обязательно внедрения стратегии противодействия рискам снижения уровня общественного здоровья: «*Во-первых, риск-менеджмент должен быть внедрен. Это должен быть некий институт, некий раздел работы, который был бы и документирован, и организован, который бы и проверялся – должна быть некая методология – он должен быть внедрен. ... Если мы говорим о системе качества безопасности, то должен быть отдел создан, который внедряет эти вещи. Если нет такой структуры организационной, если нет методологии, тогда этого ничего не будет. Главное – это создать какую-то структуру, обучить людей и начинать с этим работать*». Эксперты отмечают, что главная цель внедрения риск-менеджмента – это повышение качества жизни, обучение самого пациента здоровьесбережению (эксперт № 1). Также на законодательном уровне должно быть закреплено межсекторное взаимодействие органов государственной власти, производственных предприятий, медицинских организаций и социальных сервисов для противодействия рискам снижения уровня общественного здоровья (эксперт № 2).

Респонденты также выделили группы рисков возможного ухудшения уровня общественного здоровья, связанные с характеристиками социума (психогенные, социальной напряженности и изоляции, повышенной информационной нагрузки), которые тоже требуют управления на уровне системы здравоохранения в целом. Говоря об основных трендах и разработках в области применения риск-ориентированного подхода и риск-менеджмента в управлении государственном российском здравоохранении, респонденты указывают на необходимость различать риск-ориентированный подход и риск-менеджмент, указывая на то, что последний представляет собой систему управления рисками медицинской организацией, а первый – «*подход, ориентированный на пациента*» (эксперт № 2).

Следует отметить экспертную точку зрения об отсутствии унифицированных методологических подходов и о необходимости их разработки для совершенствования процедур и унификации управления рисками в государственном здравоохранении для сохранения общественного здоровья: «*На уровне государственных организаций должен быть один универсальный подход. Надо найти какую-то единую систему, по которой будут оцениваться все государственные клиники. А если мы разные системы будем делать, в разных, тем более, «подведах», мы никогда не можем получить сравнимых результатов*» (эксперт № 1). Говоря об основных трендах и разработках в области управления рисками в деятельности государственных медицинских организаций, эксперты отмечают, что на уровне государственных медицинских организаций в настоящее время происходит внедрение *«базовых технологий риск-менеджмента»* (эксперт № 3).

Для проактивного анализа вероятности возникновения риска, как правило, используется технология FMEA, применяемая в менеджменте качества для определения потенциальных дефектов (failure modes and effects analysis, анализ причин и последствий отказов). Это доступная для восприятия медицинскими работниками и наглядная методика для моделирования рисков в медицинской организации. Ее суть заключается в том, что необходимо выделить основные процессы медицинской организации и смоделировать вероятность возникновения того или иного риска на каждом этапе реализации отдельного процесса. После определения потенциального риска его необходимо оценить по шкале от 0 до 10 на предмет тяжести последствий, вероятности возникновения и простоты обнаружения. Получив в сумме более определенного количества баллов (например, все, что выше 100 баллов в сумме, либо все, где одна из характеристик выше 9 баллов), можно отнести данный риск к высокому, что означает необходимость разработки мер минимизации вероятности возникновения риска и его постоянного контроля: «*Например, рассмотрим процесс введения пациенту препарата медицинской сестрой. Потенциальный риск: введен не тот препарат, либо неправильная дозировка, либо неправильный способ введения. Проводим оценку по трем вышеописанным характеристикам. Тяжесть последствий будет зависеть от профиля медицинской организации. Если, например, это онкологическое отделение, и вводятся препараты химиотерапии, то риск высокий и может привести к смерти либо непоправимым последствиям, т.е. 9–10 баллов. Вероятность возникновения: зависит от того, если в этой организации система допусков и оценки медицинских сестер, есть ли наставничество и обучение, есть ли контроль дежурств медицинских сестер на предмет усталости и нагрузки. Если представить обычную медицинскую организацию, то вероятность будет достаточно высокая из-за высокой нагрузки на медицинскую сестру и проч., т.е. не менее 6–7 баллов»* (эксперт № 6).

Однако в случае, если риск осуществился и реализовался в виде инцидента (может быть градация по степени тяжести нанесенного вреда:

почти ошибка, ошибка либо дозорное событие), необходимо использовать такой инструмент, как *ретроспективный анализ коренной причины, или RCA* (root cause analysis, анализ коренной причины). Для начала необходимо определить уровень критичности возникшего инцидента, оценить, насколько серьезны последствия. Если представим, что медицинская сестра все-таки ошиблась, и произошло введение неправильного препарата, то уровень критичности высок, так как это могло привести к смерти либо инвалидизации пациента. Это означает, что произошло дозорное событие, и нам необходимо проанализировать его в первую очередь и в максимально быстрые сроки. После определения уровня критичности осуществляется сбор команды по анализу коренной причины. Как правило, в ней участвует 3–5 сотрудников, и в отдельные разборы могут быть вовлечены дополнительные сотрудники, которые непосредственно участвовали в инциденте. Однако, особенно если это дозорное событие, они могут испытывать психологические трудности, и тогда медицинская организация должна помочь сотруднику, ставшему второй жертвой, побороть страх и переживания. В группу всегда нужно включать сотрудника с аналогичной должностью, сотрудника, обладающего навыками RCA анализа, и сотрудника, который мог бы генерировать предложения по улучшению.

Сам анализ коренной причины можно провести, используя разные методики: картирование процесса, метод «5 почему», метод поиска коренной причины 5M, диаграмма Исикавы, майнд-мэп и прочие. Важно, что коренной причиной никогда не может быть человеческий фактор или вина отдельных сотрудников. Коренная причина всегда глубже и кроется, как правило, в системных ошибках и проблемах менеджмента, определить ее можно только исходя из конкретного события и конкретного места, где это произошло: *«возможно, назначения писались от руки, и медицинская сестра могла перепутать название препарата, или препараты схожи по внешнему виду и стояли рядом, или сестра находилась на втором дежурстве и устала настолько, что перепутала пациентов»* (эксперт № 6). Опрошенные указали, что в частном здравоохранении уже есть случаи официального внедрения риск-ориентированного подхода в управление, и это их конкурентное преимущество и важная деталь позиционирования (эксперт № 4).

Все эксперты отметили в качестве плюса внедрения риск-ориентированного подхода в управление государственными организациями возможность грамотной переориентации ресурсов здравоохранения: соблюдение баланса надзорных органов при реализации риск-ориентированных подходов и снижение издержек; снижение нагрузки на поднадзорные объекты; внедрение риск-ориентированного подхода при профилактике заболеваний позволяет проводить предупреждающие, превентивные мероприятия; при лечении и реабилитации риск-ориентированный подход позволяет предотвратить риск осложнения долечивания. В качестве минуса эксперты указывают на временную изменчивость рисков, в результате чего есть необходимость их периодического мониторирования и в соответствии с изменениями – необходимость периодического внесения изменений в практику риск-менеджмента: «*надо пересчитывать все риски не менее чем раз в пять лет или каждый раз, как только возникает непланируемая ситуация и появляются новые факторы риска, или действующие ранее риски приобретают более интенсивный характер*» (эксперт № 4).

Заключение

Риск-ориентированный подход и риск-менеджмент – два важных составляющих аспекта современной организации здравоохранения, поскольку данные стратегии влияют как на клинические, так и экономические результаты работы медицинских организаций, что будет способствовать укреплению общественного здоровья в целом и развитию отрасли. Проведенное исследование свидетельствует о недостаточно глубоком внедрении риск-менеджмента в систему российского здравоохранения. В половине случаев респонденты отметили низкий и крайне низкий уровень использования принципов риск-менеджмента в своих учреждениях (50 % опрошенных) и в целом в российских медицинских организациях в (58,6 %). При этом от трети до половины участников затруднялись дать ответы на вопросы об организации риск-менеджмента в своих учреждениях. По данным работы низкий уровень внедрения риск-менеджмента обусловлен отсутствием единой методологии, несовершенством стандартов и системы контроля качества данного комплекса мероприятий, дефицитом специалистов, которые могли бы осуществлять управление рисками, отсутствием образовательных мероприятий.

Активно развивающийся и внедряющийся в последнее время в российское здравоохранение «профилактический подход» в целом соответствует риск-ориентированному, данная система должна быть усовершенствована, чтобы не только выявлять риски, которые носят реактивный характер, но и уметь управлять ими для безопасно-

сти пациентов и сотрудников, с учетом не только медицинских, но и немедицинских рисков (в том числе юридических). В рамках организации российской системы здравоохранения можно выделить следующие риски снижения качества медицинской помощи, исходя из которых могут быть выстроены мероприятия риск-менеджмента: ограниченность финансовых ресурсов, нехватка медицинского персонала, недостаточная обеспеченность лекарственными средствами, риски ограничения доступа к программному обеспечению (из-за санкций). С целью внедрения системного подхода унификации процессов риск-менеджмента необходимо разработать и утвердить методологию лучших практик, а также позаботиться о подготовке специалистов. Крайне важно, чтобы руководители и персонал больниц сосредоточились на улучшении организационной культуры управления безопасностью пациентов как основании для своей миссии по сбережению общественного здоровья. Необходимо продолжить дальнейшие исследования в этом направлении для разработки стратегии противодействия рискам на уровне общественного здоровья как медико-социального ресурса общества.

Список литературы

1. Ferdosi M., Rezayatmand R., Molavi Taleghani Y. Risk management in executive levels of healthcare organizations: insights from a scoping review. *Risk Manag. Healthc. Policy*. 2020;13:215–243. doi: 10.2147/RMHP.S231712

2. Иванцова М.А., Палевская С.А., Гренкова Т.А., Прудников М.И., Ваганова Н.А., Возжаев А.В., Столин А.В. Методы оценки и управления рисками в здравоохранении и возможности их практического применения в эндоскопии. *Урал. мед. ж*. 2019; (11):29–40.

3. Завражский А.В. Особенности классификации рисков медицинских организаций. *Теоретическая и прикладная экономика*. 2017;(3):90–105.

4. Piasecki J., Dranseika V. Balancing professional obligations and risks to providers in learning healthcare systems. *J. Med. Ethics.* 2019;medethics-2019-105658. doi: 10.1136/medethics-2019-105658

5. Westermann C., Peters C., Lisiak B., Lamberti M., Nienhaus A. The prevalence of hepatitis C among healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *Occup. Environ. Med*. 2015;72(12):880–888. doi: 10.1136/oemed-2015-102879

6. Bandyopadhyay S., Baticulon R.E., Kadhum M., Alser M., Ojuka D.K., Badereddin Y., Kamath A., Parepalli S.A., Brown G., Iharchane S., … Khundkar R. Infection and mortality of healthcare workers worldwide from COVID-19: a systematic review. *BMJ Glob. Health.* 2020;5(12):e003097. doi: 10.1136/bmjgh-2020-003097

7. Бобровская О.Н., Зиганурова З.З. Профессиональные риски медицинских работников при оказании медицинской помощи лицам без определенного места жительства. *Медицинское право: теория и практика.* 2020;5;2(10):89–93.

8. Квасов С.Е., Эделева А.Н., Максимова С.В. Современные аспекты риск-менеджмента качества медицинской помощи (обзор). *Мед. альм.* 2011;(2):13–17.

9. Кицул И.С., Балханов Б.С., Бадмаева Н.К., Амагыров В.П., Очиров В.М., Бимбаев А.Б., Сымбелова Т.А., Михеев А.С., Борголов А.В. Применение технологий риск-менеджмента в системе оказания медицинской помощи. *Менеджер здравоохр*. 2012;(10):6–14.

10. Мильчаков К.С. Научно-методическое обеспечение риск-менеджмента в области здравоохранения с помощью скоринговых моделей на примере оказания медико-санитарной помощи больным с хроническими болезнями почек. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2016;(5-6):52–57.

11. Дробыш С.А. Управление рисками в современных условиях работы медицинских организаций. *Главврач.* 2019;(9):16–23.

12. Климов В.А. Управление рисками в медицинской организации. *Главврач*. 2018;(12):4–9.

13. Князюк Н. Управление рисками в медорганизации по новому профстандарту: проверенные методики + комплект документов для контроля. М.: Актион-МЦФЭР, 2018. 45 с.

14. Dückers M., Faber M., Cruijsberg J., Grol R., Schoonhoven L., Wensing M. Safety and risk management interventions in hospitals. *Med. Care Res. Rev*. 2009;66(6_suppl):90–119. doi: 10.1177/1077558709345870

15. Prokešová R. Personnel solutions for clinical risk management in hospitals: Evidence from the Czech Republic. *Problems and Perspectives in Management*. 2022;20(3):95–104. doi: 10.21511/ppm.20(3).2022.08

16. Кондратова Н.В. Риск-менеджмент в медицинской организации: как извлечь пользу из медицинских ошибок. *В мире науч. открытий*. 2016;(4):52–62. doi: 10.12731/wsd-2016-4-4

17. Захарова У.Н., Ковалева И.П. Формирование механизмов управления рисками в медицинском учреждении. *Вестн. Адыг. гос. ун-та*. 2017;(1):108–114.

18. Махамбетчин М. Врачебные ошибки: причины, анализ и предупреждение. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2020. 240 с.

19. Sendlhofer G., Brunner G., Tax C., Falzberger G., Smolle J., Leitgeb K., Kober B., Kamolz L.P. Systematic implementation of clinical risk management in a large university hospital: the impact of risk manag-

ers. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2015;127(1-2):1–11. doi: 10.1007/s00508-014-0620-7

20. Simsekler M.C.E., Ward J.R., Clarkson P.J. Evaluation of system mapping approaches in identifying patient safety risks. *Int. J. Qual. Health. Care*. 2018;30(3):227–233. doi: 10.1093/intqhc/mzx176

21. Tartaglia R. Brief story of a clinical risk manager. *In: Textbook of Patient Safety and Clinical Risk Management*. [Internet]. 2021. P. 19–28. doi: 10.1007/978-3-030-59403-9_2

22. Ferracuti S., Barchielli B., Napoli C., Fineschi V., Mandarelli G. Evaluation of official procedures for suicide prevention in hospital from a forensic psychiatric and a risk management perspective. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2020;24(3):245–249. doi: 10.1080/13651501.2020.1759647

23. Guo K. Risk management and quality management in long-term care organizations: A collaborative model. *Risk Hazards & Crisis in Public Policy*. 2011;2(1):1–14. doi: 10.2202/1944-4079.1073

24. Azarmi S., Sharififar S., Pishgooie A.H., Khankeh H.R., Hejrypour S.Z. Hospital disaster risk management improving strategies: A systematic review study. *Am. J. Disaster. Med*. 2022;17(1):75–89. doi: 10.5055/ajdm.2022.0421

25. Юрьева О.В., Шипачев К.В. Внедрение системы менеджмента качества, управление рисками в многопрофильной медицинской организации. *ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ*. 2019;(2):48–55. doi: 10.24411/2411-8621-2019-12004

26. Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевальде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Авдонина Н.Г., Медведева Е.А., Ендубаева Г.В., Карлина В.А., Соловьев А.Е…, Ситникова М.Ю. Реализованные модели и элементы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в регионах Российской Федерации: перспективы трансформации в региональные системы управления сердечно-сосудистыми рисками. *Рос. кардиол. ж*. 2020;(4):10–18. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4-3792

27. Виллевальде С.В., Соловьева А.Е., Звартау Н.Э., Авдонина Н.Г., Яковлев А.Н., Ситникова М.Ю., Федотов П.А., Лопатин Ю.М., Галявич А.С., Дупляков Д.В., Фомин И.В., Шляхто Е.В. Принципы организации медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистой недостаточностью в системе управления сердечно-сосудистыми рисками: фокус на преемственность и маршрутизацию пациентов. Практические материалы. *Рос. кардиол. ж.* 2021;26(S3):102–141. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4558

28. Белинина А., Десятник К., Мартиросян С., Шкода А. Опыт организации перинатального центра как модели новой медицинской организации. Управление рисками в приемном отделении. *Менеджмент качества в медицине.* 2022;(3):56–62.

29. Крестьянинова О.Г. Управление рисками в системе обязательного медицинского страхования. *Российское предпринимательство*. 2012;(9):67–71.

30. Колесникова С.С., Жуков В.А. Страховой риск в системе рисков и в риск-менеджменте здравоохранения. *Гуманитарные и социально-экономические науки.* 2020;(6):65–70. doi: 10.18522/1997-2377-2020-115-6-65-70

31. Герцик Ю.Г. Внедрение систем менеджмента качества и риск-менеджмента в здравоохранении и медицинской промышленности. *ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ.* 2016;2(4):92–93.

32. Герцик Ю.Г., Горлачева Е.Н. К вопросу целесообразности ранжирования рисков развития кластерных структур в сфере медицины и медицинской промышленности. *ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ.* 2016;2(4):93–94.

33. Miller C., Piraino J. Incorporating healthcare risk management into podiatric surgical residency training. *Med. Sci. Educ*. 2019;30(1):53–55. doi: 10.1007/s40670-019-00847-6

34. Meshkov D., Bezmelnitsyna L., Cherkasov S. A data management model for proactive risk management in healthcare. *Advances in Systems Science and Applications*. 2020;20(1):114–118. doi: 10.25728/assa.2020.20.1.864

35. Manser T., Frings J., Heuser G., McDermott F. The German clinical risk management survey for hospitals: Implementation levels and areas for improvement in 2015. *Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundhwes.* 2016;114:28–38. doi: 10.1016/j.zefq.2016.06.017

36. Bunting R. Healthcare innovation barriers: Results of a survey of certified professional healthcare risk managers. *J. Healthc. Risk Manag.* 2012;31(4):3–16. doi:10.1002/jhrm.20099

37. Capurro G., Thampi N. Rethinking risk communication in the hospital: infection prevention, risk perceptions, and lived experience. *J. Commun. Healthc*. 2022;15(4):300–308. doi: 10.1080/17538068.2022.2038524

38. Zadeh S.E., Haussmann R., Barton C.D. Health care risk managers' consensus on the management of inappropriate behaviors among hospital staff. *J. Healthc. Risk Manag*. 2019;38(4):32–42. doi: 10.1002/jhrm.21349

39. Васильева Т.П., Ларионов А.В., Русских С.В., Зудин А.Б., Васюнина А.Е., Васильев М.Д. Методические подходы к измерению общественного здоровья как медико-социального ресурса и потенциала общества. *Здоровье населения и среда обитания.* 2022;30(11):7–15. doi:10.35627/2219-5238/2022-30-11-7-15

40. Васильева Т.П., Ларионов А.В., Русских С.В., Зудин А.Б., Горенков Р.В., Васильев М.Д., Костров А.А., Хапалов А.А. Методический подход к организации мониторинга общественного здоровья

Российской Федерации. *Здоровье населения и среда обитания.* 2022;30(7):7–17. doi:10.35627/2219-5238/2022-30-7-7-17

41. Bartz H.J. Entwicklung des klinischen Risikomanagements in deutschen Krankenhäusern. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2022;65(3):293–301. doi: 10.1007/s00103-022-03491-5

42. Festa G., Chirico S., Chouaibi J., Civitillo R. Cultural approach to healthcare risk management – an Italian experience with look-alike, sound-alike drugs. *International Journal of Managerial and Financial Accounting*. 2021;13(1):64–79.

43. Cagliano A.C., Grimaldi S., Rafele C. A systemic methodology for risk management in healthcare sector. *Safety Science.* 2011;49(5):695–708. doi: 10.1016/j.ssci.2011.01.006

44. Русских С.В., Тарасенко Е.А., Москвичева Л.И., Орлов С.А., Трякин А.А., Воробьева А.В., Бенеславская О.А., Макарова В.И., Путилина Е.А., Уткин С.А. Лекарственные препараты «off-label»: правовые проблемы и социально-экономические аспекты практики применения. *Фармация и фармакол.* 2023;11(2):149–160. doi: 10.19163/2307-9266-2023-11-2-149-160

References

1. Ferdosi M., Rezayatmand R., Molavi Taleghani Y. Risk management in executive levels of healthcare organizations: insights from a scoping review. *Risk Manag. Healthc. Policy*. 2020;13:215–243. doi: 10.2147/RMHP.S231712

2. Ivantsova M.A., Palevskaya S.A., Grenkova T.A., Prudnikov M.I., Vaganova N.A., Vozzhaev A.V., Stolin A.V. Methods of risks evaluation and management in healthcare and options of their practical usage in endoscopy. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal.* 2019;(11):29–40. [In Russian].

3. Zavrazhskii A.V. Features of classification of risks of medical organizations. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekonomika = Theoretical and Applied Economics*. 2017;(3):90–105. [In Russian].

4. Piasecki J., Dranseika V. Balancing professional obligations and risks to providers in learning healthcare systems. *J. Med. Ethics.* 2019;medethics-2019-105658. doi: 10.1136/medethics-2019-105658

5. Westermann C., Peters C., Lisiak B., Lamberti M., Nienhaus A. The prevalence of hepatitis C among healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *Occup. Environ. Med*. 2015;72(12):880–888. doi: 10.1136/oemed-2015-102879

6. Bandyopadhyay S., Baticulon R.E., Kadhum M., Alser M., Ojuka D.K., Badereddin Y., Kamath A., Parepalli S.A., Brown G., Iharchane S., … Khundkar R. Infection and mortality of healthcare workers worldwide from COVID-19: a systematic review. *BMJ Glob. Health.* 2020;5(12):e003097. doi: 10.1136/bmjgh-2020-003097

7. Bobrovskaya O.N., Ziganurova Z.Z. Professional risks of medical workers when providing medical care to persons without a fixed place of residence. *Meditsinskoye pravo: teoriya i praktika = Medical Law: Theory and Practice.* 2019;5(2):89–93. [In Russian].

8. Kvasov S.E., Edeleva A.N., Maksimova S.V. Modern aspects of risk management of medical care quality. *Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac*. 2011;(2):13–17. [In Russian].

9. Kitsul I.S., Balkhanov B.S., Badmaeva N.K., Amagyrov V.P., Ochirov V.M., Bimbaev A.B., Symbelova T.A., Mikheev A.S., Borgolov A.V. Application of risk management techniques in the health care delivery system. *Menedzher zdravookhraneniya = Manager of Health Care*. 2012;(10):6–14. [In Russian].

10. Milchakov K.S. Scientific and methodological support of risk management in health with scoring models as delivery of health care to patients with chronic kidney disease. *Problemy standartizatsii v zdravookhranenii = Problems of Standardization in Healthcare*. 2016;(5-6):52–57. [In Russian].

11. Drobysh S.A. Risk management in modern conditions of work of medical organizations. *Glavvrach = Chief Physician.* 2019;(9):16–23 [In Russian].

12. Klimov V.A. Risk management in a medical organization. *Glavvrach = Chief physician*. 2018;(12):4–9. [In Russian].

13. Knyazyuk N. Risk management in medical organizations according to the new professional standard: proven methods + set of documents for control. Moscow: Aktion-MTSFER, 2018. 45 p. [In Russian].

14. Dückers M., Faber M., Cruijsberg J., Grol R., Schoonhoven L., Wensing M. Safety and risk management interventions in hospitals. *Med. Care Res. Rev*. 2009;66(6_suppl):90–119. doi: 10.1177/1077558709345870

15. Prokešová R. Personnel solutions for clinical risk management in hospitals: Evidence from the Czech Republic. *Problems and Perspectives in Management*. 2022;20(3):95–104. doi: 10.21511/ppm.20(3).2022.08

16. Kondratova N.V. Risk management in a medical organization: how to benefit in medical errors. *V mire nauchnykh otkrytiy = In the World of Scientific Discovery*. 2016;(4):52–62. [In Russian]. doi: 10.12731/wsd-2016-4-4

17. Zakharova U.N., Kovaleva I.P. Formation of risk management mechanisms in a medical institution. *Vestnik Adygeyskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of the Adyghe State University*. 2017;(1):108–114. [In Russian].

18. Makhambetchin M. Medical errors. Causes, analysis and prevention. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 240 p. [In Russian].

19. Sendlhofer G., Brunner G., Tax C., Falzberger G., Smolle J., Leitgeb K., Kober B., Kamolz L.P. Systematic implementation of clinical risk management

in a large university hospital: the impact of risk managers. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2015;127(1-2):1–11. doi: 10.1007/s00508-014-0620-7

20. Simsekler M.C.E., Ward J.R., Clarkson P.J. Evaluation of system mapping approaches in identifying patient safety risks. *Int. J. Qual. Health. Care*. 2018;30(3):227–233. doi: 10.1093/intqhc/mzx176

21. Tartaglia R. Brief story of a clinical risk manager. *In: Textbook of Patient Safety and Clinical Risk Management*. [Internet]. 2021. P. 19–28. doi: 10.1007/978-3-030-59403-9_2

22. Ferracuti S., Barchielli B., Napoli C., Fineschi V., Mandarelli G. Evaluation of official procedures for suicide prevention in hospital from a forensic psychiatric and a risk management perspective. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2020;24(3):245–249. doi: 10.1080/13651501.2020.1759647

23. Guo K. Risk management and quality management in long-term care organizations: A collaborative model. *Risk Hazards & Crisis in Public Policy*. 2011;2(1):1–14. doi: 10.2202/1944-4079.1073

24. Azarmi S., Sharififar S., Pishgooie A.H., Khankeh H.R., Hejrypour S.Z. Hospital disaster risk management improving strategies: A systematic review study. *Am. J. Disaster. Med*. 2022;17(1):75–89. doi: 10.5055/ajdm.2022.0421

25. Yuryeva O.V., Shipachev K.V. Quality management system implementation, risk control in a multidisciplinary medical organization. *ORGZDRAV: Novosti. Mneniya. Obuchenie. Vestnik VSHOUZ = ORGZDRAV: News. Opinions. Training. Bulletin of VSHOUZ*. 2019;(2):48–55. [In Russian]. doi: 10.24411/2411-8621-2019-12004

26. Shlyakhto E.V., Zvartau N.E., Villevalde S.V., Yakovlev A.N., Soloveva A.E., Avdonina N.G., Medvedeva E.A., Endubaeva G.V., Karlina V.A., Solovev A.E…, Sitnikova M.Yu. Implemented models and elements heart failure care in the regions of the Russian Federation: prospects for transformation into regional cardiovascular risk management systems. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;(4):10–18. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4-3792

27. Villevalde S.V., Soloveva A.E., Zvartau N.E., Avdonina N.G., Yakovlev A.N., Sitnikova M.Yu., Fedotov P.A., Lopatin Yu.M., Galyavich A.S., Duplyakov D.V., Fomin I.V., Shlyakhto E.V. Principles of organization of medical care for patients with heart failure in the system of cardiovascular risk management: focus on continuity of care and patient routing. Practical materials. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S3):102–141. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4558

28. Belinina A., Desiatnik K., Martirosyan S., Shkoda A. The experience of the organisation of a perinatal centre as a model for a new medical institution management of risks in an emergency department. *Menedzhment kachestva v meditsine = Quality Management in Medicine*. 2022;(3):56–62. [In Russian].

29. Krestyaninova O.G. Risk management in the system of compulsory health insurance. *Rossiyskoye predprinimatel'stvo = Russian Entrepreneurship*. 2012;(9):67–71. [In Russian].

30. Kolesnikova S.S., Zhukov V.A. Insurance risk in the risk system and risk management of the healthcare. *Gumanitarnyye i sotsial'no-ekonomicheskiye nauki = Humanities and Socio-Economic Sciences*. 2020;(6):65–70. [In Russian]. doi: 10.18522/1997-2377-2020-115-6-65-70

31. Gertsik Yu.G. Implementation of quality management and risk management systems in healthcare and medical industry. *ORGZDRAV: Novosti. Mneniya. Obuchenie. Vestnik VSHOUZ = ORHSDRAV: News. Opinions. Education. Bulletin of VSOUZ*. 2016;2(4):92–93. [In Russian].

32. Gertsik Yu.G., Gorlacheva E.N. On the issue of the feasibility of ranking the risks of developing cluster structures in the field of medicine and the medical industry. *ORGZDRAV: Novosti. Mneniya. Obuchenie. Vestnik VSHOUZ = ORHSDRAV: News. Opinions. Education. Bulletin of VSOUZ*. 2016;2(4):93–94. [In Russian].

33. Miller C., Piraino J. Incorporating healthcare risk management into podiatric surgical residency training. *Med. Sci. Educ*. 2019;30(1):53–55. doi: 10.1007/s40670-019-00847-6

34. Meshkov D., Bezmelnitsyna L., Cherkasov S. A data management model for proactive risk management in healthcare. *Advances in Systems Science and Applications*. 2020;20(1):114–118. doi: 10.25728/assa.2020.20.1.864

35. Manser T., Frings J., Heuser G., McDermott F. The German clinical risk management survey for hospitals: Implementation levels and areas for improvement in 2015. *Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundhwes.* 2016;114:28–38. doi: 10.1016/j.zefq.2016.06.017

36. Bunting R. Healthcare innovation barriers: Results of a survey of certified professional healthcare risk managers. *J. Healthc. Risk Manag.* 2012;31(4):3–16. doi:10.1002/jhrm.20099

37. Capurro G., Thampi N. Rethinking risk communication in the hospital: infection prevention, risk perceptions, and lived experience. *J. Commun. Healthc*. 2022;15(4):300–308. doi: 10.1080/17538068.2022.2038524

38. Zadeh S.E., Haussmann R., Barton C.D. Health care risk managers' consensus on the management of inappropriate behaviors among hospital staff. *J. Healthc. Risk Manag*. 2019;38(4):32–42. doi: 10.1002/jhrm.21349

39. Vasilieva T.P., Larionov A.V., Russkikh S.V., Zudin A.B., Vasyunina A.E., Vasiliev M.D. Methodological approaches to measuring public health as the sociomedical resource and potential of the society. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya = Public Health*

and Life Environment. 2022;30(11):7–15. [In Russian]. doi: 10.35627/2219-5238/2022-30-11-7-15

40. Vasilieva T.P., Larionov A.V., Russkikh S.V., Zudin A.B., Gorenkov R.V., Vasiliev M.D., Kostrov A.A., Khapalov A.A. Methodological approach to organizing public health monitoring in the Russian Federation. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Life Environment.* 2022;30(7):7–17. [In Russian]. doi: 10.35627/2219-5238/2022-30-7-7-17

41. Bartz H.J. Entwicklung des klinischen Risikomanagements in deutschen Krankenhäusern. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2022;65(3):293–301. doi: 10.1007/s00103-022-03491-5

42. Festa G., Chirico S., Chouaibi J., Civitillo R. Cultural approach to healthcare risk management – an Italian experience with look-alike, sound-alike drugs. *International Journal of Managerial and Financial Accounting*. 2021;13(1):64–79.

43. Cagliano A.C., Grimaldi S., Rafele C. A systemic methodology for risk management in healthcare sector. *Safety Science.* 2011;49(5):695–708. doi: 10.1016/j.ssci.2011.01.006

44. Russkikh S.V., Tarasenko E.A., Moskvicheva L.I., Orlov S.A., Tryakin A.A., Vorobeva A.V., Beneslavskaya O.A., Makarova V.I., Putilina E.A., Utkin S.A. "Off-label" drugs: legal problems and socio-economic aspects of application practice. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy and Pharmacology.* 2023;11(2):149–160. [In Russian]. doi: 10.19163/2307-9266-2023-11-2-149-160

Сведения об авторах:

Русских Сергей Валерьевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3292-1424, e-mail: russkikh1@mail.ru
Тарасенко Елена Анатольевна, к.соц.н., ORCID: 0000-0001-5070-1735, e-mail: etarasenko@hse.ru
Васильева Татьяна Павловна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4831-1783, e-mail: vasileva_tp@mail.ru
Москвичева Людмила Ивановна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5750-8492, e-mail: ludamed16@mail.ru
Габуния Нино Юрьевна, ORCID: 0000-0001-6697-4236, e-mail: nino.gabuniya@gmail.com
Макарова Екатерина Владимировна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3767-8475, e-mail: rue-royal@inbox.ru
Дворникова Тамара Александровна, ORCID: 0000-0001-7903-1587, e-mail: dvornikova@bk.ru
Путилина Екатерина Александровна, ORCID: 0000-0001-9245-5659, e-mail: eapronina@yandex.ru

Information about the authors:

Sergey V. Russkikh, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3292-1424, e-mail: russkikh1@mail.ru
Elena A. Tarasenko, candidate of sociological sciences, ORCID: 0000-0001-5070-1735, e-mail: etarasenko@hse.ru
Tatyana P. Vasilieva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4831-1783, e-mail: vasileva_tp@mail.ru
Ludmila I. Moskvicheva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5750-8492, e-mail: ludamed16@mail.ru
Nino Yu. Gabunia, ORCID: 0000-0001-6697-4236, e-mail: nino.gabuniya@gmail.com
Ekaterina V. Makarova, candidate of medical sciences, ORCID:0000-0003-3767-8475, e-mail: rue-royal@inbox.ru
Tamara A. Dvornikova, ORCID: 0000-0001-7903-1587, e-mail: dvornikova@bk.ru
Ekaterina A. Putilina, ORCID: 0000-0001-9245-5659, e-mail: eapronina@yandex.ru

Поступила в редакцию 19.07.2023
После доработки 14.09.2023
Принята к публикации 29.11.2023

Received 19.07.2023
Revision received 14.09.2023
Accepted 29.11.2023

Опровержение недостоверной информации,

выявленной в статье Яргина С.В.
«Минимально-инвазивная стоматология: история, теория и перспективы»
(выпуск № 5 Сибирского научного медицинского журнала за 2023 г.)

Руководствуясь статьей 43 Закона Российской Федерации от 27 декабря 1991 г. № 2124-I «О средствах массовой информации», а также пунктом 1.5 Этики научных публикаций в нашем журнале, Редакция считает себя обязанной дать публичное опровержение выявленной недостоверной информации в части освещения деятельности Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации (далее – ВАК) в опубликованной в выпуске № 5 за 2023 г. статье Яргина С.В. «Минимально-инвазивная стоматология: история, теория и перспективы» (doi 10.18699/SSMJ20230502).

В частности, на странице 15 указанной статьи приведена (скорее всего, неумышленно) следующая искажающая объективную реальность и вводящая читателя в заблуждение информация: «Научная общественность сожалеет о решении ВАК приостановить работу специализированного Ученого совета ОГМИ по защите докторских диссертаций по специальности «стоматология», который был создан как Совет для Сибири и Средней Азии».

Фактически же создание и функционирование специализированного Ученого совета ОГМИ по защите докторских диссертаций по специальности «стоматология» не предусмотрены для государственной системы научной аттестации, в рамках которой действует ВАК, ни на законодательном, ни на подзаконном уровне. Соответственно, и решений о приостановлении работы такого «совета» никогда не принималось и не могло быть принято ВАК.

Статьей 4 Федерального закона от 23 августа 1996 г. № 127-ФЗ «О науке и государственной научно-технической политике» установлено, что ученые степени кандидата наук, доктора наук присуждаются советом по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, т. е. – диссертационным советом. При этом ученые степени кандидата наук, доктора наук присуждаются по научным специальностям в соответствии с номенклатурой, утвержденной Минобрнауки России. Указанная номенклатура является обязательной для всех ученых степеней, присуждаемых в рамках государственной системы научной аттестации.

А статьей 6.1 цитируемого Федерального закона установлено, что ВАК создается исключительно в целях обеспечения государственной научной аттестации. При этом Правительством Российской Федерации утверждается состав ВАК, который формируется из числа докторов наук, специалистов в области науки, техники, образования и культуры и включает в себя председателя, заместителей председателя, главного ученого секретаря, членов указанной комиссии.

В связи с этим Редакция обращает внимание авторов публикаций на недопустимость использования при подготовке научных статей источников (цитирований, ссылок на них и т.п.) без предварительной верификации информации, в них содержащейся. Так, Яргиным С.В. дается к приведенной выше недостоверной информации на странице 15 ссылка на статью Леонтьева В.К. (опубликованную в 2017 г. в Омске, в стороннем издании по отношению к нашему журналу). Принятое Яргиным С.В. на веру, без надлежащей проверки, содержание статьи Леонтьева В.К. является вторичным (через отсылку) распространением следующей ложной информации клеветнического характера: «Новый ВАК не продлил работу Совета без каких-либо оснований, а Университет не смог решить проблему Совета. В результате проиграли все – ВАК, Сибирь, стоматологические факультеты, а главное, – диссертанты и стоматологическая наука в целом. Если Вы думаете, что кто-то о чем-то пожалел и пытается сейчас исправить свои ошибки, то Вы ошибаетесь – нынешние чиновники ВАКа на это не способны!».

В действительности же ВАК не только не принимал подобного рода решений в отношении измышленного совета, но, согласно законодательству, создается не из «чиновников», а из числа докторов наук, специалистов в области науки, техники, образования и культуры, в целях обеспечения государственной научной аттестации. ВАК компетентен вырабатывать рекомендации для Минобрнауки России о выдаче разрешений на создание диссертационных и специальных диссертационных советов, а также приостановку или прекращение их деятельности, но исключительно

при выявлении в их деятельности нарушений в установленном порядке.

Кроме того, любую привлекаемую в научно-исследовательской работе информацию в качестве источников принято проверять также и на актуальность во времени. В частности, с 2017 по 2023 г. претерпели существенную трансформацию наличность и деятельность реально создававшихся и функционировавших (функционирующих) в государственной системе научной аттестации диссертационных советов. Так, например, в связи с введением в действие в 2021 г. новой номенклатуры научных специальностей многие диссертационные советы прекратили свою деятельность или, при заявлении о желании работать по новой номенклатуре, были переформированы в определенном Минобрнауки России порядке.

Таким образом, в публикации Яргина С.В. установлено содержание информации, не соответствующей действительности и порочащей честь и достоинство как членов ВАК, так и самой ВАК как общественной организации. Настоящее публичное сообщение об обнаруженных фактах недобросовестного и неэтичного научного поведения подтверждается неопровержимыми доказательствами, представленными в ходе переписки Редакции с ВАК, а также не отрицается самим Яргиным С.В.

Подготовлено Редакцией
Сибирского научного медицинского журнала
на основании материалов, предоставленных ВАК.

Подписаться на журнал можно по объединенному каталогу «Пресса России»
и каталогу «Урал-Пресс», индекс 11224

Подписано в печать 26.02.2024. Выход в свет 29.02.2024. Формат 60×84/8.
Усл. печ. л. 26,97. Уч.-изд. л. 24,72. Тираж 50 экз. Заказ № 15. Цена свободная.

Адрес издателя:
Сибирское отделение РАН
630090, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 17
Адрес типографии:
Отпечатано в Сибирском отделении РАН
630090, Новосибирск, Морской просп., 2
Тел.: (383) 330-84-66
E-mail: e.lyannaya@sb-ras.ru

© Сибирское отделение РАН, 2024