

Обзоры

Яргин С.В.

Психотерапия генерализованного тревожного расстройства 6

Стуров Н.В., Тардов М.В., Попова Е.В., Болдин А.В., Страчук А.Г., Талапбек Ш. к.

Оценка качества жизни пациентов с рассеянным склерозом с помощью шкалы SF-36 21

Беликов А.Н., Поселюгина О.Б., Коричкина Л.Н.

Выбор способа восстановления коронарного кровотока при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (обзор литературы) 28

Васильев А.П., Стрельцова Н.Н.

Противоречивость традиционных представлений об атеросклерозе и эффективности гиполипидемической терапии. Перспективные направления 38

Атабаева О.Ш.

Девясил высокий: обзор фармакологических эффектов действующих веществ при заболеваниях бронхолегочной системы 53

Щербаков В.И., Рябиченко Т.И., Обухова О.О., Карцева Т.В., Менщикова В.Е., Елисеева Д.В., Воевода М.И.

COVID-19 и беременность: влияние, исходы, возможная терапия 62

Оригинальные исследования

Физиология

Гусев А.Ф., Комиссаров В.В., Гладков А.В.

Математическая модель сочетания бокового наклона и ротации позвонка 71

Аликина В.А., Типисова Е.В., Елфимова А.Э., Молодовская И.Н., Зябишева В.Н.

Сезонная динамика 25-гидроксивитамина D и биогенных аминов в крови у практически здоровых женщин, проживающих в г. Архангельске 78

Медико-биологические науки

Момот А.П., Рачковская Л.Н., Нимаев В.В., Рачковский Э.Э., Мамаев А.Н., Мичурин С.В., Королев М.А., Федоров Д.В., Летягин А.Ю., Смагин А.А.

Модифицированный мелатонином и литием сорбент: исследование влияния на гемостатические реакции *in vitro* 85

Понасенко А.В., Синицкая А.В., Синицкий М.Ю., Хуторная М.В., Дуванов М.К., Барбараш О.Л.

Связь полиморфизма генов метаболизма витамина D с тяжестью поражения коронарного русла, оцененного по шкале SYNTAX 96

Каплиева И.В., Захарченко В.Р., Франциянц Е.М., Гуськова Н.К., Вереникина Е.В., Максимова Н.А., Дмитрияди С.Н., Сергеева М.М., Ильченко М.Г., Погорелова Ю.А., Трепитаки Л.К.

Возрастные особенности содержания и активности некоторых компонентов фибринолитической системы крови при раке тела матки 105

Савченко О.А., Свечкарь П.Е., Новикова И.И.

Влияние производственных факторов на относительную длину теломер мышей ICR 113

Черкас В.Н., Кабаков А.В., Повещенко А.Ф., Казаков О.В., Леляк А.А., Козлова О.С.

Анализ изменения кишечной микробиоты у самок крыс Wistar на этапе индукции рака молочной железы N-метил-N-нитрозомочевинной 119

Клиническая медицина

Аксенова Т.А., Иващенко Н.Ф., Скобова Ю.В., Щербак В.А., Царенок С.Ю., Горбунов В.В.

Артериальная ригидность и генетический полиморфизм некоторых цитокинов у нормотензивных больных анкилозирующим спондилитом 126

Reviews

Jargin S.V.

Psychotherapy of generalized anxiety disorder 6

Sturov N.V., Tardov M.V., Popova E.V., Boldin A.V., Strachuk A.G., Talapbek Sh. k.

Assessment of the life quality of patients with multiple sclerosis using the SF-36 scale 21

Belikov A.N., Poselyugina O.B., Korichkina L.N.

The choice of a method for restoring coronary blood flow in myocardial infarction with ST segment elevation (literature review) 28

Vasiliev A.P., Streltsova N.N.

Contradictions in traditional ideas about atherosclerosis and the efficacy of lipid-lowering therapy. Promising directions 38

Atabaeva O.Sh.

Elecampane: a review of the pharmacological effects of active substances in diseases of the bronchopulmonary system 53

Shcherbakov V.I., Ryabichenko T.I., Obukhova O.O., Kartseva T.V., Menshchikova V.E., Eliseeva D.V., Voevoda M.I.

COVID-19 and pregnancy: impact, outcomes, and potential therapy 62

Research articles

Physiology

Gusev A.F., Komissarov V.V., Gladkov A.V.

A mathematical model of the combination of lateral tilt and rotation of the vertebra 71

Alikina V.A., Tipisova E.V., Elfimova A.E., Molodovskaya I.N., Zyabisheva V.N.

Seasonal dynamics of 25-hydroxyvitamin D and biogenic amines in the blood of apparently healthy women living in the city of Arkhangelsk 78

Biomedical sciences

Momot A.P., Rachkovskaya L.N., Nimaev V.V., Rachkovsky E.E., Mamaev A.N., Michurina S.V.,

Korolev M.A., Fedorov D.V., Letyagin A.Yu., Smagin A.A.

A sorbent modified with melatonin and lithium: *in vitro* investigation of the effect on hemostatic reactions 85

Ponassenko A.V., Sinitskaya A.V., Sinitsky M.Yu., Khutornaya M.V., Duvanov M.K., Barbarash O.L.

Association of the vitamin D metabolism gene polymorphism with the severity of coronary lesions assessed by SYNTAX score 96

Kaplieva I.V., Zakharchenko V.R., Frantsiants E.M., Guskova N.K., Verenikina E.V., Maksimova N.A.,

Dimitriadi S.N., Sergeeva M.M., Ilchenko M.G., Pogorelova Yu.A., Trepitaki L.K.

Age-related characteristics of the content and activity of certain components of the blood fibrinolytic system in cases of uterine cancer 105

Savchenko O.A., Svehkar P.E., Novikova I.I.

Effect of production factors on the relative telomere length of ICR mice 113

Cherkas V.N., Kabakov A.V., Poveshchenko A.F., Kazakov O.V., Lelyak A.A., Kozlova O.S.

Analysis of changes in intestinal microbiota in female Wistar rats at the stage of breast cancer induction by N-methyl-N-nitrosourea 119

Clinical medicine

Aksenova T.A., Ivashchenko N.F., Skobova Yu.V., Shcherbak V.A., Tsarenok S.Yu., Gorbunov V.V.

Arterial stiffness and genetic polymorphism of some cytokines in normotensive patients with ankylosing spondylitis 126

Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г. Прямые и опосредованные связи андрогенного статуса с параметрами эякулята у мужчин из бесплодных пар	134
Глушков Н.И., Пузряк П.Д., Звягинцева А.Н., Панасюк Э.И., Гаврилов В.Ю., Иванов М.А., Жданович К.В. К вопросу о тромботических и геморрагических осложнениях у больных COVID-19	145
Земко В.Ю., Окулич В.К., Дзядзько А.М. Значимость сывороточного лизоцима в прогнозировании бактериальных осложнений у пациентов после трансплантации почки	151
Копылов И.С., Бузунов А.В., Ступак В.В. Результаты хирургического лечения менингиом задней черепной ямки	159
Курмаева Д.Ю., Афонин А.В., Рыбалкин С.Б., Мельников В.Л., Никольская М.В. Эпидемиологические и клинические особенности кори на примере вспышки заболевания в Пензенской области	168
Николаев Ю.А., Севостьянова Е.В., Митрофанов И.М., Поляков В.Я. Особенности гендерных, возрастных, социальных факторов и полиморбидности у пациентов, перенесших COVID-19	174
Сорокин М.Ю., Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г. Постприандиальный уровень глюкозы в ответ на изокалорийную белковую нагрузку у мужчин с разными типами распределения жира	180
Федорова М.Г., Калмин О.В., Никольский В.И., Комарова Е.В. Применение ксеноперикардальной пластины для закрытия лапаротомы в условиях гнойно-воспалительного процесса	190

Организация здравоохранения

Безрукова Г.А., Новикова Т.А. Влияние медико-демографических и социально-экономических факторов на выявляемость профессиональной заболеваемости у работников сельского хозяйства	196
Сорокин И.А., Никольская М.В., Мельников В.Л., Особенности влияния пандемии COVID-19 на распространенность некоторых болезней органов дыхания инфекционной этиологии	206

Профилактическая медицина

Долич В.Н., Комлева Н.Е., Мазилев С.И., Заикина И.В. Распространенность метаболического синдрома среди работающего населения Саратовской области и его связь с медико-социальными факторами	214
---	-----

Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G. Direct and indirect connections of androgen status with ejaculate parameters in men from infertile couples	134
Glushkov N.I., Puzdriak P.D., Zvyagintseva A.N., Panasyuk E.I., Gavrillov V.Yu., Ivanov M.A., Zhdanovich K.V. To the question of thrombotic and hemorrhagic complications in patients with COVID-19	145
Zemko V.Yu., Okulich V.K., Dzyadzko A.M. The significance of serum lysozyme in predicting bacterial complications in patients after kidney transplantation	151
Kopylov I.S., Buzunov A.V., Stupak V.V. Results of surgical treatment of posterior cranial fossa meningiomas	159
Kurmayeva D.Yu., Afonin A.V., Rybalkin S.B., Melnikov V.L., Nikolskaya M.V. Epidemiological and clinical features of measles on the example of an outbreak in the Penza region	168
Nikolaev Yu.A., Sevostyanova E.V., Mitrofanov I.M., Polyakov V.Ya. Features of gender, age, social factors and polymorbidity in patients, undergone COVID-19	174
Sorokin M.Yu., Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G. Postprandial glycemic response to isocaloric protein load in men with different types of fat distribution	180
Fedorova M.G., Kalmin O.V., Nikolsky V.I., Komarova E.V. Application of a xenopericardial plate for closing a laparostomy in conditions of a purulent-inflammatory process	190
Public health	
Bezrukova G.A., Novikova T.A. The influence of medical-demographic and socio-economic factors on the detection of occupational morbidity in agricultural workers	196
Sorokin I.A., Nikolskaya M.V., Melnikov V.L. Features of the impact of the COVID-19 pandemic on the prevalence of certain respiratory diseases of infections etiology	206
Preventive medicine	
Dolich V.N., Komleva N.E., Mazilov S.I., Zaikina I.V. Prevalence of metabolic syndrome among the working population of the Saratov region and its relationship with medical and social factors	214

Психотерапия генерализованного тревожного расстройства

С.В. Яргин

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

Резюме

Генерализованное тревожное расстройство характеризуется постоянной, плохо контролируемой тревогой и страхами. В мышлении доминируют темы опасности. К неспецифическим симптомам относятся напряженность, беспокойство, утомляемость, нарушения концентрации, раздражительность и вегетативные нарушения. При длительном течении повышен риск депрессии и алкоголизма, часто встречается коморбидность с аффективными, аддиктивными и другими расстройствами. В статье приведен краткий обзор методов психотерапии названного расстройства. Предполагается, что наиболее эффективна когнитивно-поведенческая терапия. Одной из основных целей является выработка реалистического мышления. Путем самонаблюдения пациент осознает свою склонность находить и преувеличивать угрозы. Для восполнения недостаточной социальной компетенции и навыков преодоления жизненных трудностей применяется тренинг решения проблем. Используют различные методы релаксации и другие виды психотерапии. Схема-терапия представляет собой интегративный метод с элементами различных методик. Интернет-консультирование может использоваться изолированно или как дополнение к обычной психотерапии. Тревожные расстройства диагностировали в России сравнительно редко, а количество психотерапевтов было меньше, чем в других развитых странах. Сегодня положение меняется благодаря успехам психотерапии и разработке индивидуальных реабилитационных режимов.

Ключевые слова: генерализованное тревожное расстройство, социофобия, психотерапия.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Для цитирования: Яргин С.В. Психотерапия генерализованного тревожного расстройства. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(4):6–20. doi: 10.18699/SSMJ20240401

Psychotherapy of generalized anxiety disorder

S.V. Jargin

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

Abstract

Generalized anxiety disorder is characterized by persistent, poorly controlled anxiety and fears for various reasons. Thoughts are dominated by the themes of danger. Nonspecific symptoms include tension, restlessness, fatigue, poor concentration, irritability and dysautonomia. In the long run, the risk of depression and alcoholism is increased, comorbidity with affective, addictive and other disorders is often encountered. The article provides a brief overview of psychotherapy methods for this disorder. The cognitive behavioral psychotherapy appears to be most effective. One of the main goals of the therapy is training of realistic and objective thinking. Using self-observation, the patient becomes aware of his tendency to seek out and exaggerate threats. The problem-solving training can be used to improve social competence and coping skills. Various relaxation methods and other varieties of psychotherapy are applied. The schema therapy is an integrative approach including elements of different methods. Internet counseling can be used in isolation or as an adjunct to conventional psychotherapy. Anxiety disorders were diagnosed relatively rarely in Russia, and the number of psychotherapists was smaller than in other developed countries. Today, the situation is changing thanks to success of psychotherapy and development of individual rehabilitation regimes.

Key words: generalized anxiety disorder, social phobia, psychotherapy.

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

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

Citation: Jargin S.V. Psychotherapy of generalized anxiety disorder. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):6–20. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240401

Введение

Обзорная статья посвящена актуальной теме – психотерапии генерализованного тревожного расстройства (ГТР). Повышенную тревожность вызывают различные социальные и экономические факторы, которые могут служить причиной повышения частоты ГТР. Результаты систематических обзоров и метаанализов показали, что глобальная частота тревожных расстройств составляет около 7,3 % (4,8–10,9 %) [1]. Реальная распространенность, возможно, выше. Сообщалось, что тревожные расстройства возникают в течение жизни у 33,7 % жителей развитых стран. [2]. Отмечается рост заболеваемости, актуальность проблемы в настоящее время увеличивается [3]. В России заболеваемость тревожными и другими расстройствами невротического уровня недооценивалась [4]. ГТР обычно выявляют у молодых людей, около 2/3 составляют женщины. Данные по распространенности ГТР (болезненности) колеблются в разных публикациях от 1,6 до 9 % [5–8]. Оценки болезненности по критериям DSM-IV варьировали от 0,1 % в Нигерии до 6,2 % в Новой Зеландии [1]. В развитии ГТР играют роль наследственная предрасположенность с восприимчивостью к стрессовым и травмирующим ситуациям, а также экзогенные факторы: воспитание, травмы и конфликты, житейские проблемы и соматические заболевания. Отмечается высокая распространенность субклинических форм ГТР и коморбидности с другими тревожными, аффективными, аддиктивными расстройствами, а также соматическими заболеваниями. Коморбидность влияет на клиническую картину и диагностическую интерпретацию заболеваний; ее недоучет может отрицательно сказаться на лечении [9]. Применительно к тревожным состояниям наблюдается их клинический и терапевтический патоморфоз с развитием коморбидности. Например, депрессия как реакция на деморализующий опыт может быть вторичной по отношению к тревожному расстройству. Существует также гипотеза (континуальная модель) тревожно-депрессивных расстройств в рамках одного синдрома с общей патогенетической основой. Другие модели коморбидности представлены в монографии А.А. Овчинникова и соавт. [10]. Отмечается также коморбидность ГТР с пограничным расстройством личности, которая ухудшает прогноз. Согласно данным метаанализа, частота ГТР среди таких амбулаторных пациентов составила 30,6 % [11].

ГТР характеризуется длительной, плохо контролируемой тревогой и страхами по разным поводам: работа и заработок, здоровье семьи, личная безопасность. Пациенты часто испытывают

беспокойство по поводу возможных будущих событий. Способность к позитивным ассоциациям снижена, плохо распознаются сигналы безопасности. Больного преследуют навязчивые мысли на тему о личной или всеобщей катастрофе и низкая толерантность к неопределенности [7, 12–15]. Отмечается сходство патогенеза и некоторых клинических проявлений ГТР и социофобии [16, 17]. К неспецифическим симптомам ГТР относятся напряженность, утомляемость, недостаточная концентрация, бессонница, раздражительность и вегетативные нарушения. На фоне хронического течения возможны обострения вплоть до приступов паники. Заболеванию сопровождается ухудшением качества жизни и социальной адаптации, иногда с утратой трудоспособности. При длительном течении повышен риск депрессии, суицидального поведения и алкоголизма [7, 12, 14, 15]. Известно, что алкоголь подавляет страхи, которые возвращаются после протрезвления. Употребление алкоголя в условиях постоянной тревоги способствует развитию зависимости и не позволяет извлечь урок о том, что тревожность может снизиться сама по себе. В связи с этим не рекомендуется принимать алкоголь при экспозиционной терапии (см. ниже). Представляется разумной следующая рекомендация: если при ГТР или социофобии ощущается потребность в приеме алкоголя, лучше воздержаться или, по крайней мере, подождать, пока тревога снизится самопроизвольно [18].

Как правило, навязчивые мысли оформлены вербально, но воображение может рисовать катастрофические картины [19]. Пациенты высказывают проблемы и опасности, а затем размышляют об их предотвращении, уделяя повышенное внимание второстепенным вопросам. Они плохо переносят состояние неопределенности и недостаточно ориентируются в сложных ситуациях. Способы предотвращения опасностей часто неконструктивны, представляют собой наблюдение или мониторинг, что может усиливать страх. Например, они повторно звонят по телефону родственникам, о которых беспокоятся. Может наблюдаться отказ от просмотра новостей по телевидению. Чрезмерное беспокойство мешает решению повседневных вопросов, что, в свою очередь, усиливает беспокойство. Постоянное планирование на случай опасностей малоэффективно. Некоторые пациенты убеждены, что озабоченность помогает им предотвращать опасности. Размышления над опасностями способствуют негативным ассоциациям, предвидению катастрофы и подготовке к ней. Больные испытывают не столько страх, сколько перегруженность проблемами и беспокойством. Появляется боязнь

не справиться и потерять контроль. Содержание беспокойства при ГТР может быть реалистичным, однако характерны излишние опасения и трудности самоконтроля [20]. Больные склонны преувеличивать вероятность и серьезность неблагоприятных исходов [12], стремятся к избавлению от тягостных симптомов, но часто не намерены менять основные черты своей личности. Отметим также, что при наличии истерических черт возможна осознанная или неосознанная аггравация с целью привлечения внимания [21].

Обращаемость в психиатрическую службу пациентов с ГТР низкая, иногда с ними работают специалисты соматической сети, научно-исследовательских институтов или частных клиник [22]. Больные могут оказаться в поле зрения участковых терапевтов и врачей разных специальностей [14], которые должны направить их на консультацию. Тревожные расстройства диагностировали в России реже, чем в других развитых странах. Отмечалось, что в центре внимания советской психиатрии была фармакотерапия, тогда как реабилитации и психотерапии не уделялось достаточного внимания. Количество психотерапевтов было меньше, чем в других развитых странах [23, 24]. Сегодня положение меняется благодаря успехам психотерапии и разработке индивидуальных реабилитационных режимов.

Целью настоящего обзора было привлечь внимание к психотерапии как методу лечения ГТР, в особенности нетяжелых случаев без коморбидности. Обзор пришлось ограничить ввиду большого объема информации. Не менее актуальны вопросы терапии коморбидных состояний ввиду частых сочетаний ГТР с аффективными, аддиктивными и другими расстройствами [25–28]. Тревожные состояния при алкоголизме планируются в качестве темы следующей статьи. Забегая вперед, отметим, что для успеха терапии названного контингента особенно важна атмосфера доверия. Информация, которой делится больной, может быть связана с чувствами вины и стыда, которые должны приниматься без морализирования [29]. В особенности пожилые пациенты часто испытывают стыд и неохотно обращаются к психиатру [30]. У образованной молодежи (студентов) потребность в медико-психологической помощи часто связана с тревожно-депрессивными состояниями, психотравмой и уходом от проблем с помощью психоактивных веществ [31]. При сочетании алкоголизма и тревожности желательно исключить или уменьшить прием алкоголя, у многих пациентов после этого наступает улучшение. Отметим также, что тревожность является одним из проявлений абстинентного синдрома. Некоторые больные используют алкоголь и/или

анксиолитики в целях самолечения. Бензодиазепины эффективны при тревожности, связанной и не связанной с приемом алкоголя [28, 32]. Переходя к обзору литературы, нужно отметить приоритет Томской школы психиатрии и клинической психологии в обсуждаемой сфере и ряде смежных тем [10, 16, 17, 25, 26, 28, 30, 31, 33, 34].

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ)

КПТ основана на сознательном регулировании поведения и эмоций [35]. Главная цель – идентифицировать неадекватные модели мышления и поведения, а затем изменить их на основе реалистического восприятия [12, 36–38]. КПТ аналогична некоторым методам, издавна применявшимся в отечественной психологии, их обзор представлен в монографии [16]. Мишенями КПТ являются чрезмерное беспокойство, низкая толерантность к неопределенности, отсутствие ориентации на решение проблем, когнитивные искажения и избегание [18, 36–38]. Цели КПТ включают осознание чрезмерного беспокойства, коррекцию неверных представлений и релаксацию [39]. КПТ использует логику, исправляет ошибки мышления, дает возможность по-новому взглянуть на проблемы, помогает в распознавании сигналов безопасности. Вместе с пациентом, добываясь его понимания, терапевт обсуждает проявления ГТР: озабоченность, избегание и перестраховку, «пораженческие» настроения, эмоциональные и вегетативные реакции, ищет ответы на вопрос, почему пациент находит больше проблем, чем другие люди. Он осознает, что тревогу вызывает не столько жизненная ситуация, сколько избыточная реакция на нее, понимает свою склонность преувеличивать угрозы, распознает «порочный круг тревоги»: поиск и усиленное восприятие опасностей увеличивают неуверенность и страх [40]. Посредством индуцированных фантазий и экспозиции *in vivo* проверяют пугающие образы на соответствие реальности и исправляют искажения. До сознания пациента доводят, что проблемой являются не столько сами угрозы, сколько их восприятие и размышление над ними (руминация) [41]. Больному предлагают найти как негативные, так и нейтральные объяснения ситуациям, воспринимаемым как опасные. Таким образом, производится тренировка объективного мышления. Пациент убеждается, что он способен логически мыслить, но не видит банальных объяснений жизненным трудностям и с помощью терапевта ищет пути к реалистическому видению мира с целью понять, где беспокойство адекватно, а где чрезмерно. Российские специалисты разработали протокол КПТ для ГТР, включающий

шесть модулей: 1) модуль, направленный на понимание причин и механизмов беспокойства, 2) осознание низкой толерантности к неопределенности, 3) пересмотр убеждений о пользе беспокойства, 4) тренинг решения проблем, 5) преодоление избегания, 6) профилактика рецидивов [20].

КПТ может проводиться индивидуально и в группах. Нередко отмечают преимущества индивидуальной терапии, однако групповой метод имеет плюсы: возможность учитывать опыт и учиться на ошибках других пациентов [18]. Обратная связь от членов группы способствует успеху терапии [42]. Работа в группе развивает навыки общения. Новые виды КПТ – «терапия принятия и ответственности», диалектическая поведенческая терапия, медитация осознанности – показали эффективность при лечении тревожных и панических состояний. КПТ позволяет добиться стойкого улучшения при ГТР; имеются доказательства, что данная методика – самая эффективная [7, 15, 19, 43, 44]. Однако обилие свидетельств в пользу эффективности КПТ отчасти объясняется возможностью в рамках научных исследований воспроизводить определенные техники. Другие методы психотерапии, имеющие на сегодняшний день меньшую доказательную базу, могут оказаться не менее эффективными, чем КПТ.

Метакогнитивная терапия (МКТ)

Метакогницию определяют как «мышление о мышлении» или «осознание осознания». МКТ нацелена не на само беспокойство, а на представления о беспокойстве и его причинах. Согласно концепции МКТ, беспокойство обусловлено не содержанием, а особенностями (стилем) мышления и способностью индивида его контролировать. Стили определяют как способы переработки информации с особенностями восприятия, анализа и оценки. Пример рассуждения в рамках негативного стиля: «Проблема не в том, что у меня возникают негативные суждения о себе, а в том, что я на них реагирую». КПТ (см. выше) направлена на «дисфункциональные убеждения», ошибочное видение себя и мира, на изменение содержания мыслей и коррекцию убеждений. Теория МКТ этому не противоречит, но фокус смещается с оценки аргументов на коррекцию метакогнитивных процессов и саморегуляцию [45]. Например, вместо вопроса «Где доказательства совершенной ошибки?» ставится вопрос: «Какая польза от беспокойства об ошибке?» [46]. У клиента культивируют «безоценочную осознанность» с наблюдением за своими мыслями; развивают навыки прерывания руминации, переключения внимания с негативных тем на нейтральные

и положительные [45, 47]. В ходе МКТ меняется не столько содержание, сколько паттерны (стереотипы) мышления. При ГТР терапия корректирует как позитивные стереотипы («Беспокойство помогает справиться с проблемами; если я буду беспокоиться, я буду готов»), так и негативные («Я не контролирую свои мысли; беспокойство меня разрушает (беспокойство о беспокойстве)») [45]. Описаны разнообразные техники МКТ, ряд исследований подтвердил их эффективность при ГТР [45, 46, 48]. Отечественные специалисты разработали метакогнитивные стратегии для социального тревожного расстройства и других нарушений тревожно-депрессивного спектра [15]. В России когнитивные стили исследует проф. М.А. Холодная [34, 49].

Экспозиционная терапия

Когнитивные и экспозиционные методы можно сочетать; экспозиция иногда трактуется как составная часть КПТ [14, 18]. Она противоположна избеганию, заставляет покинуть зону комфорта и проверить обоснованность страхов. Целью служит десенсибилизация, т.е. тренировка переносимости страха и сопутствующих эмоциональных состояний [41]. Экспозиции планируют «от простого к сложному» и проводят достаточно часто. Улучшения поддерживают с помощью повторных сеансов. При этом терапия не должна заставлять делать что-либо опасное или вредное. Неожиданная или чрезмерная экспозиция может усилить страхи [18]. Пациент должен понимать, что целью терапии является не столько решение насущных вопросов, сколько противодействие излишней озабоченности, которая не должна влиять на принятие решений. Обдумывать проблемы следует только в случае надобности при наличии конкретной темы. Пугающая информация подвергается обработке с использованием внутренних диалогов, упражнений по целенаправленному восприятию и экспозиции с запретом реагирования. Трудности могут быть связаны со скрытым избеганием (отвлечение, алкоголь, чрезмерное защитное поведение): нужно следить, чтобы пациент не уклонялся от вызывающих страхи раздражителей и выполнял «домашние задания» по экспозиции.

Различают следующие виды экспозиции: воображаемая (*imaginal*) и «живая» (*in vivo*), экспозиция пугающим ощущениям и социальным ситуациям, постепенная и быстрая. При воображаемой экспозиции пациента инструктируют продумать до наихудшего исхода и образно изложить содержание навязчивых мыслей [41]. Применяется методика *cognitive rehearsal* (когнитив-

ная репетиция): пациент мысленно переживает ситуации, вызывающие тревогу, репетирует адекватное, свободное от страха поведение, повторяет речевки или «мантры» позитивного содержания [50]. Используется также виртуальная экспозиция с компьютерной имитацией пугающих ситуаций. Типичные вопросы, задаваемые при этом пациенту: «Что может случиться? Чего конкретно вы боитесь?» По возможности, предпочтительна экспозиция *in vivo*. Промежуточное положение между воображаемой и живой экспозицией занимают ролевые игры.

Симптоматическая (интероцептивная) экспозиция – это конфронтация пациента с вызывающими чрезмерный дискомфорт ощущениями: сердцебиение, потливость, покраснение, тремор. В ходе терапии пациент осознает, что эти состояния не опасны, тревожность снижается. Ситуационная экспозиция подразумевает десенсибилизацию к вызывающим ее местам и ситуациям [18]. Например, эффективным средством против социофобии являются преподавание и руководство коллективом *in vivo* или в виде ролевых игр. Экспозиционная терапия эффективна, но требует решительности. В некотором смысле ее аналогом может быть военная служба, где выполнение гражданского долга сочетается с экспозицией различным нагрузкам и развитием адаптации. При неврозах отмечено благотворное действие военной службы [51].

Психодинамическая терапия и психоанализ

ГТР относится к расстройствам невротического уровня. Для лечения неврозов в мировой практике издавна применялся психоанализ. При тревожных расстройствах в случае неэффективности КПТ рекомендуют психодинамическую терапию на основе модернизированного психоанализа [52, 53]. Применение классического психоанализа ограничено ввиду больших затрат времени. Для современных методов характерен более активный стиль с прояснением искажений и пропусков в получаемой от пациента информации [36, 52]. Терапевт находит основные эмоциональные переживания, отражающиеся в жалобах, вербальной и невербальной коммуникации, ищет связь с вытесненными в подсознание конфликтами [52]. Доказательства эффективности психодинамической терапии тревожных расстройств в целом менее убедительны, чем для КПТ [43, 44]. Кататимно-имагинативная психотерапия (*guided imagery*, символдрама) имеет корни в психоанализе, метод акцентирован на переживании образов. Роль терапевта включает поддержку, помощь в понимании и интерпретации, но не моральные оценки. Личностно-ориентированная (рекон-

структивная) психотерапия рассматривается как вариант психодинамической терапии: коррекция нарушений на основе всестороннего изучения личности, особенностей реагирования, отношений, мотиваций и потребностей. Механизмы действия включают конфронтацию с проблемами и конфликтами, корригирующий эмоциональный опыт и реализацию адекватных поведенческих стереотипов [15].

Психоанализ нацелен на изучение бессознательного путем свободных ассоциаций, катарсиса, анализа фантазий, снов и ошибочных действий (оговорок, забываний). Чтобы понять бессознательные мысли и эмоции, их вербализуют. Добиваются понимания исходящих из детства когнитивных и аффективных процессов, вытесненных в подсознание конфликтов, которые вызывают тревогу, депрессию, другие невротические и соматические симптомы [53, 54]. Обсуждение этих конфликтов, их неактуальности для сегодняшнего дня должно вести к излечению. Углубление самопонимания (инсайт), осознание заблокированного (вытесненного) материала ассоциировано с положительным эффектом терапии [55]. Инсайт занимает центральное место в психоанализе, но участвует также в других видах терапии, например, КПТ. Нужно отметить, что перевод воспоминаний из подсознания в сознание нередко провоцирует стыд [42], который становится травмирующим фактором. Как правило, стыд лучше принять, чем пытаться разубедить пациента. Стыд, проявленный в безопасной обстановке, снижает свою интенсивность [29]. Не всегда ясно, нужно ли сразу идти по пути раскрытия бессознательного, которое может оказаться травмирующим. Вместо этого используют поддерживающие методики, направленные на облегчение симптомов. Раскрытие и поддержка не исключают друг друга и могут применяться попеременно [56, 57].

Выявляя детские травмы и конфликты, психоанализ может способствовать профилактике жестокого обращения с детьми. Однако некоторые психоаналитики представляли соответствующие воспоминания как фантазии [46]. Зигмунд Фрейд и его последователи не стремились выявлять и реконструировать сексуальные посягательства [58, 59]. Дети, как и взрослые, обычно отличают реальность от фантазий. Настаивать на том, что их воспоминания есть плоды воображения, значит дезориентировать клиентов, подрывать их самооценку [58].

Интерперсональная психотерапия (ИПТ)

Целью ИПТ служат конструктивные изменения в межличностной сфере. Положительный

эффект достигается посредством осознания и коррекции неадекватных межличностных отношений, эмоциональных и поведенческих стереотипов. Терапия фокусируется на межличностном аспекте эмоций пациента, а также на том, как он или она может их корригировать и использовать для улучшения качества жизни. Терапевт содействует пониманию пациентом своих проблем и их решению. Клиент получает представление о своей роли в конфликтных ситуациях, учится избегать конфликтов путем корректировки поведения и неадекватных реакций. Межличностные проблемы анализируют на групповых занятиях; разыгрывают сценки, которые потом обсуждают. Применяют также техники КПТ и других видов терапии. Отметим, что ИПТ использует более интегративный подход, чем КПТ, работая с эмоциями и апеллируя к личности как к целому. Под действием терапии пациент меняет шаблоны дизадаптивного социального взаимодействия, более эффективно функционирует в социальной среде, осознает, что социальная дезадаптация – это излечимое нарушение, а не часть его личности [60]. В результате повышается самооценка, появляется уверенность в себе.

Мишенями ИПТ при тревожных расстройствах служат избегающее поведение с утратой социальных связей, недостаточность навыков коммуникации, симптомы социальной фобии. Под действием терапии межличностные конфликты утрачивают свой центральный характер и сглаживаются, пациент выходит из изоляции, создаются условия для адекватной самооценки [61]. В частности, ИПТ помогает поддерживать контакты в условиях эмоциональной нестабильности. Используется психодрама: ролевая игра со спонтанным выражением эмоций, ведущим к катарсису и инсайту. Предложен алгоритм краткосрочной групповой ИПТ для тревожных расстройств [15]. Одна из конечных целей – улучшение социальной адаптации. Получены данные в пользу эффективности ИПТ при тревожных расстройствах, хотя исследований на данную тему немного [60, 62]. Имеются перспективы дальнейшего развития ИПТ и ее адаптации к ГТР. Применение элементов ИПТ в рамках КПТ не дало преимуществ [63, 64], однако информация недостаточна, нужны дальнейшие исследования.

Схема-терапия

Схема-терапия – интегративный метод, сочетающий в себе элементы КПТ, ИПТ, психодинамической и других видов терапии, направленный на идентификацию и коррекцию неоптимальных схем и уязвимых моделей поведения [65]. Ключевыми концепциями являются схема и режим.

Схема представляет собой устойчивую характеристику, которая определяется чертами характера данной личности [66]. Схемы могут сохраняться всю жизнь, сопровождаясь привычными способами мышления и поведения. В соответствии со схемами фильтруется информация, принимаются решения. Схемы формализуют и упрощают психологические процессы, но могут вести к неадекватным стереотипам – автоматическим мыслям, реакциям и привычкам [61, 67]. Дисфункциональные схемы возникают, например, если не удовлетворены потребности в привязанностях, личной независимости, свободе выражения эмоций. Они могут включать стойкие негативные представления о себе, других лицах и обществе [67–69].

Одной из целей разработки схема-терапии была помощь пациентам, которым не помогла КПТ [70]. В отличие от КПТ, в центре внимания схема-терапии находятся сформировавшиеся в раннем возрасте неадекватные стереотипы реагирования (копинга) [71]. Дезадаптивные схемы и копинг-стили (стратегии, стереотипы поведения) иногда формируются под действием запугивания и насилия. Например, при жестоком обращении с детьми развиваются схемы «недоверие/ожидание наказания» или «дефективность/стыд» [72]. К дизадаптивным копинг-стилям относятся капитуляция (подчинение), избегание и гиперкомпенсация (превращение жертвы в насильника) [66, 67].

Режимом называют стереотип поведения и эмоций, который преобладает в определенном промежутке времени и может приводить к одним и тем же проблемам. Дисфункциональный режим возникает в результате активации дизадаптивной схемы с последующим неадекватным реагированием [67]. Примеры режимов, описываемых в рамках схема-терапии: дисфункциональный родитель, уязвимый ребенок, здоровый взрослый, довольный ребенок (happy child). Предложены методики, направленные на изменение режимов. Используется техника «стульев»: пациент в определенном (нежелательном) режиме занимает соответствующий стул, после чего к нему обращается терапевт со стула «здорового взрослого» [61]; или пациент в роли перфекциониста беседует с более расслабленной частью своей же личности [70]. Тренировка осознанности помогает избавиться от стереотипного реагирования, вести себя более свободно [14]. Психотерапевтическому альянсу способствуют «замещающее родительство» и «эмпатическая конфронтация» (empathic confrontation) [65, 66, 71]. Под контролем терапевта используются ролевые упражнения, психодрама с воспроизведением событий

прошлого, тренировка осознанного поведения, отслеживание автоматических реакций и установление над ними контроля, коррекция неадекватных мыслей и поведения. Терапевт может брать на себя роль здорового взрослого или родителя (репарентинг). Схема-терапия часто фокусируется на проблемных эмоциях (например, на неприязни к самому себе) и терапевтических отношениях, которые служат безопасным пространством, где пациент не скрывает негативных эмоций, испытывает новые модели поведения, меняет стереотипы межличностных отношений и прекращает использование дизадаптивных схем. Позже ставится задача освоения здоровых, зрелых форм поведения [66, 70].

В ходе терапии пациенты учатся нарушать дизадаптивные схемы, рационально реагировать на внешние раздражители и собственные эмоции. Психолог помогает уяснять подлинные потребности, удовлетворять их адекватным образом, а также исправлять порочные стереотипы. Терапия помогает сформировать и укрепить режимы «здоровый взрослый» или «довольный ребенок» [69, 70]. Доказана эффективность схема-терапии при тревожных расстройствах, вместе с тем отмечается, что доказательств высокого качественного уровня пока мало и требуются дальнейшие исследования [69].

Удаленная психотерапия

Новые перспективы открывает удаленная терапия (Internet-based psychological intervention); в частности, КПТ и ИПТ были приспособлены к применению онлайн. Подтверждена эффективность удаленной терапии тревожных и депрессивных расстройств [60, 73–76]. Психодинамическая терапия с успехом применялась онлайн при тревожных расстройствах [77]. Интернет-консультирование может использоваться изолированно или как дополнение к обычной психотерапии. Сравнения удаленной и очной терапии показали близкий уровень эффективности при социальной фобии и страхе публичных выступлений [78–80]. При очной КПТ пациенты чаще досрочно прекращали лечение, чем при удаленной [80]. Стоимость терапии онлайн меньше, она имеет преимущество в условиях пандемии. Очевидно, что конфиденциальность может нарушиться, если пациент посещает клинику, где его могут увидеть знакомые. При удаленной терапии клиент может пользоваться анонимным адресом. Для терапевтов облегчена взаимозаменяемость и возможность проведения групповых сеансов [64]. Некоторые методики напоминают обучение онлайн без непосредственного участия терапев-

та [74, 81]. Компьютеры позволяют сохранять записи. Программное обеспечение можно адаптировать для массового использования [82]. Недостатком является ограничение возможностей диагностики, в частности, оценки суицидальных и социально опасных наклонностей. Отсутствие личного контакта препятствует изучению реакций пациента, жестов и интонаций [73, 82]. Однако эмпатия при дистанционном общении страдает не всегда. При очном контакте больной иногда «закрывается». Напротив, в условиях анонимности многие проявляют открытость. Наконец, при интернет-консультировании труднее исключить шарлатанство. Необходим механизм проверки идентичности консультанта, сертификатов и дипломов [82]. Во всяком случае, диагноз должен ставиться специалистом по результатам обследования в условиях личного контакта.

Другие виды терапии

Используются методики, повышающие переносимость неопределенности (tolerance of uncertainty), в особенности при ГТР [13, 83]. У части пациентов отмечен положительный эффект от терапии на основе осознанности (mindfulness-based interventions; mindfulness-based cognitive therapy). Методика иногда рассматривается в рамках КПТ, она с успехом применялась онлайн [84]. Внимание пациента обращают на реальность (в том числе на свои мысли, эмоции и ощущения), содействуют улучшению эмоционального фона, принятию собственных переживаний и окружающей действительности с открытостью и любопытством. Негативные мысли и чувства воспринимаются без оценок [85, 86]. Медитация с концентрированием на текущих переживаниях (mindfulness) позволяет отстраненно наблюдать негативные мысли (в соответствии с концепцией МКТ) [47]. Применяют также различные методы релаксации [87]. При этом необходимо учитывать, что тревожные пациенты иногда воспринимают релаксацию как утрату контроля; тревога при этом может усиливаться [82]. Рекомендуется выполнять упражнения по релаксации с открытыми глазами. Вышеназванные методики иногда рассматриваются в рамках КПТ.

В целях развития социальной компетенции и навыков преодоления трудностей применяются различные методы тренировки решения проблем (solution-focused therapy, task-centered approach). Возможна работа онлайн [82]. Клиентов инструктируют делить проблемы на отдельные шаги, а затем находить решения для каждого шага. В жизни часто приходится действовать в условиях недостатка времени. Соответственно, тренинг вклю-

чает управление временем (тайм-менеджмент), определение приоритетов и последовательности выполнения задач, а также укрепление уверенности в себе. Целью служит выработка навыков решения проблем вместо озабоченности и раздумий по поводу их решаемости. В трудных случаях пациенту помогает избирательное абстрагирование от жизненных трудностей без потери контроля и перспективы [7, 19]. Как отмечалось, терапия должна быть концентрирована не на решении жизненных проблем, а на их восприятии пациентом. Однако практическая помощь, например в трудоустройстве, имеет большое значение и может улучшить состояние пациента. Поддерживающая психосоциальная терапия [28] имеет большое значение, поскольку качество жизни при психических расстройствах нередко остается низким даже после успешного лечения [88]. Одна из целей психосоциальной терапии – подкрепление собственных инициатив, способствующих здоровью и социальной адаптации [28].

Ввиду возрастания роли религии нужно также упомянуть программы поддержки пациентов с участием священнослужителей и пастырского сопровождения. Религиозные копинг-стратегии способствуют эмоциональному комфорту, успокоению, примирению и снижению уровня тревожности [89]. Подтверждено положительное влияние религиозности при депрессии и суицидальных наклонностях [90]. У пациентов с религиозным мировоззрением сотрудничество психиатра (психотерапевта) и священнослужителя повышает эффективность терапии [91].

Фармакотерапия часто показана при сочетаниях ГТР с аффективными, аддиктивными и другими расстройствами [25–28]. В некоторых публикациях психотерапия рассматривается как основной метод лечения ГТР вне обострений при отсутствии коморбидности [7]. Относительно легкие случаи ГТР нередко остаются без диагноза и лечения, тогда как психотерапия могла бы помочь [92, 93]. Тревожные расстройства диагностировали в России реже, чем в других развитых странах; количество психотерапевтов было меньше [23, 24]. Сегодня положение меняется благодаря успехам клинической психологии и разработке реабилитационных программ. Отмечено, что в долгосрочной перспективе при тревожных расстройствах КПТ эффективнее фармакотерапии и лишена ее побочных эффектов [18]. Приоритет психотерапии по сравнению медикаментозным лечением отмечен при социофобии [94]. Согласно другим рекомендациям, вопрос о назначении фармако- и психотерапии или их комбинации должен рассматриваться одновременно; при этом отмечается высокая эффективность комби-

нированной терапии [43, 85]. У пожилых пациентов фармакотерапия нередко эффективнее, чем у молодых, однако нужно уделять особое внимание побочным эффектам и противопоказаниям [43, 95]. Некоторые больные используют анксиолитики подобно алкоголю, чтобы уйти от жизненных проблем [96]. С одной стороны, психотерапия занимает относительно много времени, с другой стороны, лекарственные препараты вызывают побочные эффекты. Очевидно, что необходим индивидуальный подход. Согласно Рекомендациям Российского общества психиатров оптимальным является сочетание названных методов: «Пациентам с ГТР в качестве основной терапевтической стратегии с целью повышения эффективности лечения рекомендована комбинация психофармакотерапии и психотерапии». Выбор терапии, соотношение фармако- и психотерапии зависят от симптоматики, этапа лечения, особенностей личности, установок пациента, ресурсов и возможностей [27]. В Рекомендациях перечисляются общие противопоказания к психотерапии: страх перед самораскрытием, преобладание отрицания как защитного механизма, недостаточная мотивация, низкая интерперсональная сенситивность, выраженный негативизм, ригидность и др. [39, 94].

Заключение

Психотерапия служит эффективным методом лечения многих расстройств невротического уровня, в том числе ГТР. Целью настоящего обзора было привлечь внимание к психотерапии как методу лечения ГТР, в особенности нетяжелых случаев без коморбидности. Часто наблюдаемая коморбидность должна стать темой отдельного обзора (см. Введение). При ГТР психотерапия служит цели эффективного и стойкого снижения тревоги, обучению релаксации и коррекции иррациональных установок.

Список литературы

1. Stein D.J., Scott K.M., de Jonge P., Kessler R.C. Epidemiology of anxiety disorders: from surveys to nosology and back. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2017;19(2):127–136. doi: 10.31887/DCNS.2017.19.2/dstein
2. Сиволап Ю.П. Систематика и лечение тревожных расстройств. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2020;120(7):121–127. doi: 10.17116/jnevro2020120071121
3. Васенина Е.Е. Гендерные особенности тревожных расстройств. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2023;123(10):48–53. doi: 10.17116/jnevro202312310148
4. Mosolov S.N., Martynikhin I.A., Syunyakov T.S., Galankin T.L., Neznanov N.G. Incidence of the diagnosis of anxiety disorders in the Russian Federation:

results of a web-based survey of psychiatrists. *Neurol. Ther.* 2021;10(2):971–984. doi: 10.1007/s40120-021-00277-w

5. Вознесенская Т.Г. Генерализованное тревожное расстройство: дифференциальный диагноз и лечение. *Неврол., нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013;(2):18–22.

6. Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Алгоритм биологической терапии генерализованного тревожного расстройства. *Современная терапия психических расстройств.* 2015;(2):24–28.

7. Linden M. Generalisierte Angststörung. In: *Psychotherapie: Praxis. Verhaltenstherapiemanual—Erwachsene.* Berlin: Springer, 2022. P. 525–529. doi: 10.1007/978-3-662-62298-8_86

8. Vrublevska J., Renemane L., Kivite-Urtane A., Rancans E. Validation of the generalized anxiety disorder scales (GAD-7 and GAD-2) in primary care settings in Latvia. *Front. Psychiatry.* 2022;13:972628. doi: 10.3389/fpsy.2022.972628

9. Feinstein A.R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J. Chronic Dis.* 1970;23(7):455–468. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8

10. Овчинников А.А., Аксенов М.М., Латыпова О.В. Комплексный патоморфоз невротических тревожно-депрессивных расстройств. Томск: Иван Федоров, 2011. 169 с.

11. Qadeer Shah A., Prasad D., Caropreso L., Frey B.N., de Azevedo Cardoso T. The comorbidity between Borderline Personality Disorder (BPD) and Generalized Anxiety Disorder (GAD): A systematic review and meta-analysis. *J. Psychiatr. Res.* 2023;164:304–314. doi: 10.1016/j.jpsychires.2023.06.009

12. Робишо М., Дюга М.Ж. Генерализованное тревожное расстройство: когнитивно-поведенческая терапия для преодоления неуверенности, беспокойства и страха. М.: Диалектика, 2021. 288 с.

13. Boswell J.F., Thompson-Hollands J., Farchione T.J., Barlow D.H. Intolerance of uncertainty: a common factor in the treatment of emotional disorders. *J. Clin. Psychol.* 2013;69(6):630–645. doi: 10.1002/jclp.21965

14. Вельтищев Д.Ю. Диагностика и лечение генерализованного тревожного расстройства. *Соврем. терапия психических расстройств.* 2018;(3):26–37.

15. Караваева Т.А., Васильева А.В., Полторак С.В. Принципы и алгоритмы психотерапии тревожных расстройств невротического уровня (тревно-фобических, панического и генерализованного тревожного расстройств). *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* 2016;(4):42–51.

16. Сагалакова О.А., Труевцев Д.В. Когнитивно-бихевиоральная терапия социофобии и тревожно-депрессивных расстройств. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2009. 206 с.

17. Сагалакова О.А., Труевцев Д.В. Метакогнитивные стратегии регуляции при социальном тревожном расстройстве. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2014. 210 с.

18. Энтони М., Свинсон Р. Преодоление застенчивости и социальной тревожности. Практическое руководство. М.: Диалектика, 2021. 362 с.

19. Бек А.Т., Эмери Г. Тревожные расстройства и фобии. М.: Диалектика, 2022. 432 с.

20. Холмогорова А.Б. Когнитивно-бихевиоральные модели и методы лечения генерализованного тревожного расстройства. *Соврем. терапия психических расстройств.* 2014;(1):19–24.

21. Рикрофт Ч. Тревога и неврозы. М.: Пер Сэ, 2010. 142 с.

22. Мартынихин И.А., Незнанов Н.Г. Особенности диагностики генерализованного тревожного расстройства российскими психиатрами: результаты исследования с использованием оценки кратких клинических описаний. *Соврем. терапия психических расстройств.* 2018;(4):51–59.

23. Havenaar J.M., Meijler-Iljina L., van den Bout J., Melnikov A.V. Psychotherapy in Russia. Historical backgrounds and current practice. *Am. J. Psychother.* 1998;52(4):501–513. doi: 10.1176/appi.psychotherapy.1998.52.4.501

24. Jenkins R., McDavid D., Nikiforov A., Potasheva A., Watkins J., Lancashire S., Samyshkin Y., Huxley P., Atun R. Mental health care reforms in Europe: Rehabilitation and social inclusion of people with mental illness in Russia. *Psychiatr. Serv.* 2010;61(3):222–224. doi: 10.1176/ps.2010.61.3.222

25. Рощина О.В., Розин А.И., Счастный Е.Д., Бохан Н.А. Клиническое значение коморбидности аффективных расстройств и алкогольной зависимости. *Бюл. суб. мед.* 2019;18(4):110–118. doi: 10.20538/1682-0363-2019-4-110-118

26. Mednova I.A., Levchuk L.A., Boiko A.S., Roschina O.V., Simutkin G.G., Bokhan N.A., Loonen A.J.M., Ivanova S.A. Cytokine level in patients with mood disorder, alcohol use disorder and their comorbidity. *World J. Biol. Psychiatry.* 2023;24(3):243–253. doi: 10.1080/15622975.2022.2095439

27. Ott C.A. Treatment of anxiety disorders in patients with comorbid bipolar disorder. *Ment. Health Clin.* 2018;8(6):256–263. doi: 10.9740/mhc.2018.11.256

28. Бохан Н.А., Семке В.Я. Коморбидность в наркологии. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2009. 498 с.

29. Поттер-Эфрон Р.Т. Стыд, вина и алкоголизм: клиническая практика. М.: ИОИ, 2014. 240 с.

30. Бохан Н.А., Кривулин Е.Н., Мингазов А.Х. Алкогольная зависимость у лиц позднего возраста. Томск: Иван Федоров, 2013. 260 с.

31. Бохан Н.А., Мандель А.И., Иванова С.А., Прокопьева В.Д., Артемьев И.А., Невидимова Т.И., Мастерова Е.И., Воеводин И.В., Аболонин А.Ф., Шушпанова Т.В. Старые и новые проблемы

- наркологии в контексте междисциплинарных исследований. *Вопр. наркологии*. 2017;(1):26–62.
32. Reis R.K. Alcoholism and anxiety. In: *Anxiety: new findings for the clinician*. Ed. P.P. Roy-Byrne. Washington: American Psychiatric Press, 1989. 123–146.
33. Бохан Т.Г., Стоянова И.Я., Ульянич А.Л., Шабаловская М.В., Скавинская Е.Н., Кузин А.Ю., Терехина О.В., Боженкова К.А. Психологическое консультирование в социальных практиках психологической помощи. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2019. 164 с.
34. Холодная М.А. Интегральные структуры понятийного мышления. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1983. 190 с.
35. Уэлш Е. Панические атаки и где они обитают: практикум, как победить тревожное расстройство. М.: АСТ, 2020. 192 с.
36. Кузенко С.С. Эволюция психотерапии. Краснодар: Экоинвест, 2020. 120 с.
37. Райт Д.Х., Браун Г.К., Тейз М.Э., Рамирес Баско М. Когнитивно-поведенческая терапия: основные принципы. М.: Диалектика, 2022. 384 с.
38. Робишо М., Кёрнер К., Дюга М.Ж. Когнитивно-поведенческая терапия генерализованного тревожного расстройства: от науки к практике. М.: Диалектика, 2022. 352 с.
39. Российское общество психиатров. Генерализованное тревожное расстройство. Клинические рекомендации. М., 2019. 84 с. Режим доступа: <https://psychiatr.ru/news/1036>
40. Саякин В.Ю. Специфика когнитивно-бихевиорального подхода к проблеме генерализованного тревожного расстройства. *Высшее образование сегодня*. 2018;(6):55–57. doi: 10.25586/RNU.NET.18.06.P.55
41. Кларк Д.А., Бек А.Т. Тревога и беспокойство. М.: Диалектика, 2020. 384 с.
42. Кабанис Д.Л., Черри С., Дуглас К. Дж., Шварц А. Психодинамическая психотерапия: клиническое руководство. М.: Диалектика, 2023. 560 с.
43. Bandelow V., Werner A.M., Kopp I., Rudolf S., Wiltink J., Beutel M.E. The German guidelines for the treatment of anxiety disorders: first revision. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2022;272(4):571–582. doi: 10.1007/s00406-021-01324-1
44. Erickson T.M., Newman M.G. Cognitive behavioral psychotherapy for generalized anxiety disorder: a primer. *Expert Rev. Neurother.* 2005;5(2):247–257. doi: 10.1586/14737175.5.2.247
45. Уэллс А. Метакогнитивная терапия тревоги и депрессии. М.: Диалектика, 2021. 432 с.
46. van den Heiden C. Metacognitions in generalized anxiety disorder: theoretical and practical perspectives. *Expert Rev. Neurother.* 2013;13(2):135–141. doi: 10.1586/ern.12.161
47. Carcione A., Nicolo G., Semerari A. Complex cases of personality disorders: Metacognitive interpersonal therapy. Springer Nature Switzerland AG, 2021. doi: 10.1007/978-3-030-70455-1
48. McEvoy P.M. Metacognitive therapy for anxiety disorders: a review of recent advances and future research directions. *Curr. Psychiatry Rep.* 2019;21(5):29. doi: 10.1007/s11920-019-1014-3
49. Холодная М.А. Когнитивные стили. О природе индивидуального ума. СПб.: Питер, 2004. 384 с.
50. Риггенбах Д. Практическая когнитивно-поведенческая терапия: 185 инструментов для управления тревогой, депрессией, гневом, поведенческими моделями и стрессом. М.: Диалектика, 2022. 448 с.
51. Вертгейм И.А. Опыт лечения неврозов в воинской части. *Воен.-мед. ж.* 1960;(4):51–54.
52. Короленко Ц.П., Шпикс Т.А., Турчанинова И.В. Психодинамическая психиатрия и аддиктология. Новосибирск: Немо Пресс, 2020. 459 с.
53. Урсано Р., Сонненберг С., Лазар С. Практическое руководство по психодинамической психотерапии. М.: Ин-т общегуманитарных исследований, 2018. 180 с.
54. Румянцева Т.В. Психодинамические основы психологического консультирования. М.: МСГИ, 2011. 50 с.
55. Румянцева Т.В. Психодинамический подход в практике кризисного консультирования. Ярославль: ЯрГУ, 2009. 127 с.
56. Короленко Ц.П., Дмитриева Н.В., Перевозкина Ю.М. Психодинамическая психотерапия девиантного поведения. Новосибирск: НГПУ, 2015. 375 с.
57. Бейли Р.Дж., Оггс Б.М. Общие факторы эффективной психотерапии: комплексный подход к лечению. М.: Диалектика, 2024. 304 с.
58. Rush F. The best kept secret: Sexual abuse of children. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall, 1980. 238 p.
59. Вебстер Р. Почему Фрейд был неправ? История ошибки, породившей психоанализ. М.: АСТ, 2013. 736 с.
60. Вайсман М.М., Марковиц Д.К., Клерман Д.Л. Руководство о интерперсональной психотерапии. М.: Диалектика, 2022. 384 с.
61. ван Фресвейк М., Броесен Дж., Гер Шуринк Г. Осознанность и схема-терапия: практическое руководство. М.: Научный мир, 2021. 240 с.
62. Markowitz J.C., Lipsitz J., Milrod B.L. Critical review of outcome research on interpersonal psychotherapy for anxiety disorders. *Depress. Anxiety.* 2014;31(4):316–325. doi: 10.1002/da.22238
63. Newman M.G., Castonguay L.G., Borkovec T.D., Fisher A.J., Boswell J.F., Szkodny L.E., Nordberg S.S. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder with integrated techniques from emotion-focused

and interpersonal therapies. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2011;79(2):171–181. doi: 10.1037/a0022489

64. Rezvan S., Baghban I., Bahrami F., Abedi M. A comparison of cognitive-behavior therapy with interpersonal and cognitive behavior therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Couns. Psychol. Q.* 2008;21(4):309–321. doi: 10.1080/09515070802602096

65. Джейкоб Г., ван Гендерен Х., Сиббауэр Л. Разрушение паттернов негативного мышления: самопомощь и поддержка в схема-терапии. М.: Научный мир, 2019. 208 с.

66. Рафаэли Э., Бернштейн Д.Ф., Янг Дж. Схема-терапия: отличительные особенности. М.: Диалектика, 2021. 192 с.

67. Луз К., Грааф П., Зарбок Г., Холт Р.А. Схема-терапия для детей и подростков: практическое руководство. М.: Диалектика, 2021. 544 с.

68. Арнц А., ван Гендерен Х. Схема-терапия пограничного расстройства личности. М.: Диалектика, 2021. 352 с.

69. Taylor C.D.J., Bee P., Haddock G. Does schema therapy change schemas and symptoms? A systematic review across mental health disorders. *Psychol. Psychother.* 2017;90(3):456–479. doi: 10.1111/papt.12112

70. Арнтц А., Якоб Г. Практическое руководство по схема-терапии. М.: Научный мир, 2016. 320 с.

71. Хис Дж., Стартап Х. Креативные методы в схема-терапии: передовые достижения и инновации в клинической практике. М.: Научный мир, 2021. 568 с.

72. Симпсон С., Смит Э. Схема-терапия в лечении расстройств пищевого поведения: теория и практика в индивидуальном и групповом формате. М.: Диалектика, 2022. 432 с.

73. Меновщиков В.Ю. Психологическое консультирование и психотерапия в Интернете. М.: Смысл, 2015. 423 с.

74. Klein A., Wolters N.E., Bol E.J.M., Koelen J., de Koning L., Roetink S.S.M., van Blom J.J., Pronk T., van der Heijde C., Salemink E., ... Wiers R.W. Online computer or therapist-guided cognitive behavioral therapy in university students with anxiety and/or depression: study protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2021;11(11):e049554. doi: 10.1136/bmjopen-2021-049554

75. Emmelkamp P.M.G., Meyerbröcker K. Virtual reality therapy in mental health. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2021;17:495–519. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-081219-115923

76. Wiebe A., Kannen K., Selaskowski B., Mehren A., Thöne A.K., Pramme L., Blumenthal N., Li M., Asché L., Jonas S., ... Braun N. Virtual reality in the diagnostic and therapy for mental disorders: A systematic review. *Clin. Psychol. Rev.* 2022;98:102213. doi: 10.1016/j.cpr.2022.102213

77. Johansson R., Björklund M., Hornborg C., Karlsson S., Hesser H., Ljótsson B., Rousseau A., Frederick R.J., Andersson G. Affect-focused psychodynam-

ic psychotherapy for depression and anxiety through the Internet: a randomized controlled trial. *Peer J.* 2013;1:e102. doi: 10.7717/peerj.102

78. Anderson P.L., Price M., Edwards S.M., Obasaju M.A., Schmertz S.K., Zimand E., Calamaras M.R. Virtual reality exposure therapy for social anxiety disorder: a randomized controlled trial. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2013;81(5):751–760. doi: 10.1037/a0033559

79. Oing T., Prescott J. Implementations of virtual reality for anxiety-related disorders: Systematic review. *JMIR Serious Games.* 2018;6(4):e10965. doi: 10.2196/10965

80. Wallach H.S., Safir M.P., Bar-Zvi M. Virtual reality cognitive behavior therapy for public speaking anxiety: a randomized clinical trial. *Behav. Modif.* 2009;33(3):314–338. doi: 10.1177/0145445509331926

81. Andersson G., Carlbring P., Titov N., Lindfors N. Internet interventions for adults with anxiety and mood disorders: a narrative umbrella review of recent meta-analyses. *Can. J. Psychiatry.* 2019;64(7):465–470. doi: 10.1177/0706743719839381

82. Bandelow B., Michaelis S., Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2017;19(2):93–107. doi: 10.31887/DCNS.2017.19.2/bbandelow

83. Miller M.L., McGuire J.F. Targeting intolerance of uncertainty in treatment: A meta-analysis of therapeutic effects, treatment moderators, and underlying mechanisms. *J. Affect. Disord.* 2023;341:283–295. doi: 10.1016/j.jad.2023.08.132

84. Boettcher J., Åström V., Pålsson D., Schenström O., Andersson G., Carlbring P. Internet-based mindfulness treatment for anxiety disorders: a randomized controlled trial. *Behav. Ther.* 2014;45(2):241–253. doi: 10.1016/j.beth.2013.11.003

85. Ferreira-Garcia R., Costa M.A., Gonçalves F.G., de Nonohay R.G., Nardi A.E., Freire R.C.D.R., Manfro G.G. Heart rate variability: A biomarker of selective response to mindfulness-based treatment versus fluoxetine in generalized anxiety disorder. *J. Affect. Disord.* 2021;295:1087–1092. doi: 10.1016/j.jad.2021.08.121

86. Hoge E.A., Reese H.E., Oliva I.A., Gabriel C.D., Guidos B.M., Bui E., Simon N.M., Dutton M.A. Investigating the role of interpretation bias in mindfulness-based treatment of adults with generalized anxiety disorder. *Front. Psychol.* 2020;11:82. doi: 10.3389/fpsyg.2020.00082

87. Mishra A.K., Varma A.R. A comprehensive review of the generalized anxiety disorder. *Cureus.* 2023;15(9):e46115. doi: 10.7759/cureus.46115

88. Кривулин Е.Н., Бохан Н.А., Шакуров Ф.З. Анонимное амбулаторное противоалкогольное лечение. Магнитогорск: Изд-во Магнитогорского ун-та, 2010. 164 с.

89. Магай А.И., Солохина Т.А. Интеграция психически больных в церковную жизнь: пастырское и медицинское сопровождение. *Попечение церкви о душевнобольных. Церковь и психиатрия: грани*

сотрудничества: сб. тр. конф., Москва, 26–27 ноября 2021 г. СПб., 2022. С. 258–266.

90. Копейко Г.И., Борисова О.А., Гедевани Е.В., Каледа В.Г. Влияние фактора религиозности на депрессивные состояния и суицидальное поведение. *Ж. неврол. и психиатрии*. 2020;120(1):103–110. doi: 10.17116/jnevro2020120011103

91. Каледа В.Г. Духовность и религиозность в контексте клинической психиатрии. *Попечение церкви о душевнобольных. Церковь и психиатрия: грани сотрудничества*: сб. тр. конф., Москва, 26–27 ноября 2021 г. СПб.: Scifiya-print, 2022. С. 17–30.

92. Hurtado M.M., Noguera E.V., Cantero N., Gálvez L., García-Herrera J.M., Morales-Asencio J.M. Development of a guideline for the treatment of generalized anxiety disorder with the ADAPTE method. *Int. J. Qual. Health Care*. 2020;32(6):356–363. doi: 10.1093/intqhc/mzaa053

93. Goetter E.M., Frumkin M.R., Palitz S.A., Swee M.B., Baker A.W., Bui E., Simon N.M. Barriers to mental health treatment among individuals with social anxiety disorder and generalized anxiety disorder. *Psychol. Serv.* 2020;17(1):5–12. doi: 10.1037/ser0000254

94. Васильева А.В., Караваева Т.А., Незнанов Н.Г. Психотерапия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 992 с.

95. Pary R., Sarai S.K., Micchelli A., Lippmann S. Anxiety disorders in older patients. *Prim. Care Companion CNS Disord.* 2019;21:18nr02335. doi: 10.4088/PCC.18nr02335

96. Hollandsworth J.G. Jr. The physiology of psychological disorders Schizophrenia, depression, anxiety, and substance abuse. N.Y.: Plenum Press, 1992. 318 p.

References

1. Stein D.J., Scott K.M., de Jonge P., Kessler R.C. Epidemiology of anxiety disorders: from surveys to nosology and back. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2017;19(2):127–136. doi: 10.31887/DCNS.2017.19.2/dstein

2. Sivolap Yu.P. Systematics and treatment of anxiety disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(7):121–127. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro2020120071121

3. Vasenina E.E. Gender characteristics of anxiety disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(10):48–53. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro202312310148

4. Mosolov S.N., Martynikhin I.A., Syunyakov T.S., Galankin T.L., Neznanov N.G. Incidence of the diagnosis of anxiety disorders in the Russian Federation: results of a web-based survey of psychiatrists. *Neurol. Ther.* 2021;10(2):971–984. doi: 10.1007/s40120-021-00277-w

5. Voznesenskaia T.G. Generalized anxiety disorder: differential diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;(2):18–22. [In Russian].

6. Mosolov S.N., Alfimov P.V. Algorithm for biological treatment of generalized anxiety disorder. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rassstroystv = Current Therapy of Mental Disorders*. 2015;(2):24–28. [In Russian].

7. Linden M. Generalisierte Angststörung. In: *Psychotherapie: Praxis. Verhaltenstherapiemanual – Erwachsene*. Berlin: Springer, 2022. 525–529. doi: 10.1007/978-3-662-62298-8_86

8. Vrublevska J., Renemane L., Kivite-Urtane A., Rancans E. Validation of the generalized anxiety disorder scales (GAD-7 and GAD-2) in primary care settings in Latvia. *Front. Psychiatry*. 2022;13:972628. doi: 10.3389/fpsy.2022.972628

9. Feinstein A.R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J. Chronic Dis.* 1970;23(7):455–468. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8

10. Ovchinnikov A.A., Aksenov M.M., Latypova O.V. Complex pathomorphosis of neurotic anxiety-depressive disorders. Tomsk: Ivan Fedorov, 2011. 169 p. [In Russian].

11. Qadeer Shah A., Prasad D., Caropreso L., Frey B.N., de Azevedo Cardoso T. The comorbidity between Borderline Personality Disorder (BPD) and Generalized Anxiety Disorder (GAD): A systematic review and meta-analysis. *J. Psychiatr. Res.* 2023;164:304–314. doi: 10.1016/j.jpsychires.2023.06.009

12. Robichaud M., Dugas M.J. The generalized anxiety disorder. Moscow: Dialektika, 2021. 288 p. [In Russian].

13. Boswell J.F., Thompson-Hollands J., Farchione T.J., Barlow D.H. Intolerance of uncertainty: a common factor in the treatment of emotional disorders. *J. Clin. Psychol.* 2013;69(6):630–645. doi: 10.1002/jclp.21965

14. Veltishchev D.Yu. Diagnosis and treatment of generalized anxiety disorder. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rassstroystv = Modern therapy of mental disorders*. 2018;(3):26–37. [In Russian].

15. Karavaeva T.A., Vasileva A.V., Poltorak S.V. Principles and algorithms of neurotic level anxiety disorders (anxiety-phobic, panic and generalized anxiety disorders) psychotherapy. *Obozreniye psikiatrii i meditsinskoy psikhologii imeni V.M. Bekhtereva = V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2016;(4):42–51. [In Russian].

16. Sagalakova O.A., Truevtsev D.V. Cognitive-behavioral therapy of social phobia and anxiety-depressive disorders. Tomsk, 2009. 206 p. [In Russian].

17. Sagalakova O.A., Truevtsev D.V. Metacognitive regulation strategies in social anxiety disorder. Tomsk, 2014. 210 p. [In Russian].

18. Anthony M., Swinson R. The shyness and social anxiety workbook: Proven techniques for overcoming your fears. Moscow: Dialektika, 2021. 362 p. [In Russian].
19. Beck A.T., Emery G. Anxiety disorders and phobias. Moscow: Dialektika, 2022. 432 p. [In Russian].
20. Kholmogorova A.B. Cognitive-behavioral models and methods for treating generalized anxiety disorder. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Current Therapy of Mental Disorders*. 2014;(1):19–24. [In Russian].
21. Rycroft Ch. Anxiety and neurosis. Moscow: Per Se, 2010. 142 p. [In Russian].
22. Martynikhin I.A., Neznanov N.G. Special aspects of generalized anxiety disorder diagnosing among Russian psychiatrists: the results of a vignette study. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Current Therapy of Mental Disorders*. 2018;(4):51–59. [In Russian].
23. Havenaar J.M., Meijler-Iljina L., van den Bout J., Melnikov A.V. Psychotherapy in Russia. Historical backgrounds and current practice. *Am. J. Psychother.* 1998;52(4):501–513. doi: 10.1176/appi.psychotherapy.1998.52.4.501
24. Jenkins R., McDaid D., Nikiforov A., Potasheva A., Watkins J., Lancashire S., Samyshkin Y., Huxley P., Atun R. Mental health care reforms in Europe: Rehabilitation and social inclusion of people with mental illness in Russia. *Psychiatr. Serv.* 2010;61(3):222–224. doi: 10.1176/ps.2010.61.3.222
25. Roshchina O.V., Rozin A.I., Schastnyy E.D., Bokhan N.A. Clinical value of comorbidity of affective disorders and alcohol dependence. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(4):110–118. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2019-4-110-118
26. Mednova I.A., Levchuk L.A., Boiko A.S., Roschina O.V., Simutkin G.G., Bokhan N.A., Loonen A.J.M., Ivanova S.A. Cytokine level in patients with mood disorder, alcohol use disorder and their comorbidity. *World J. Biol. Psychiatry*. 2023;24(3):243–253. doi: 10.1080/15622975.2022.2095439
27. Ott C.A. Treatment of anxiety disorders in patients with comorbid bipolar disorder. *Ment. Health Clin.* 2018;8(6):256–263. doi: 10.9740/mhc.2018.11.256
28. Bokhan N.A., Semke V.Ya. Comorbidity in drug addiction. Tomsk, 2009. 498 p. [In Russian].
29. Potter-Efron R.T. Shame, guilt, and alcoholism: Treatment issues in clinical practice. Moscow: IOI, 2014. 240 p. [In Russian].
30. Bokhan N.A., Krivulin E.N., Mingazov A.Kh. Alcohol addiction in older people. Tomsk: Ivan Fedorov, 2013. 260 p. [In Russian].
31. Bokhan N.A., Mandel A.I., Ivanova S.A., Prokopyeva V.D., Artemyev I.A., Nevidimova T.I., Masterova E.I., Voevodin I.V., Abolonin A.F., Shushpanova T.V. Old and new issues of addiction medicine in the context of interdisciplinary research. *Voprosy narkologii = Addiction Issues*. 2017;(1):26–62. [In Russian].
32. Reis R.K. Alcoholism and anxiety. In: *Anxiety: new findings for the clinician*. Ed. P.P. Roy-Byrne. Washington: American Psychiatric Press, 1989. 123–146.
33. Bokhan T.G., Stoianova I.Ia., Ulianich A.L., Shabalovskaia M.V., Skavinskaia E.N., Kuzin A.Iu., Terekhina O.V., Bozhenkova K.A. Psychological counseling in social practices of psychological assistance. Tomsk, 2019. 164 p. [In Russian].
34. Kholodnaia M.A. Integral structures of conceptual thinking. Tomsk, 1983. 190 p. [In Russian].
35. Welsh E. Panic attacks and where they live. Workshop. How to overcome anxiety disorder. Moscow: AST, 2020. 192 p. [In Russian].
36. Kuzenko S.S. The evolution of psychotherapy. Krasnodar: Ecoinvest, 2020. 120 p. [In Russian].
37. Wright J.H., Brown G.K., Thase M.E., Ramirez Basco M. Learning cognitive-behavior therapy. Moscow: Dialektika, 2022. 384 p. [In Russian].
38. Robichaud M., Koerner N., Dugas M.J. Cognitive behavioral treatment for generalized anxiety disorder. Moscow: Dialektika, 2022. 352 p. [In Russian].
39. Russian Society of Psychiatrists. Generalized anxiety disorder. Clinical guidelines. Moscow, 2019. 84 p. Available at: <https://psychiatr.ru/news/1036> [In Russian].
40. Saiakin V.Yu. Peculiarities of the cognitive and behavioral approach to the generalized anxiety disorder issue. *Vyshee obrazovanie segodnia = Higher education today*. 2018;(6):55–57. [In Russian]. doi: 10.25586/RNU.HET.18.06.P.55
41. Clark D.A., Beck A.T. The anxiety and worry. Moscow: Dialektika, 2020. 384 p. [In Russian].
42. Cabaniss D.L., Cherry S., Douglas C.J., Shwartz A.R. Psychodynamic psychotherapy: A Clinical Manual. Moscow: Dialektika, 2023. 560 p. [In Russian].
43. Bandelow B., Werner A.M., Kopp I., Rudolf S., Wiltink J., Beutel M.E. The German Guidelines for the treatment of anxiety disorders: first revision. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2022;272(4):571–582. doi: 10.1007/s00406-021-01324-1
44. Erickson T.M., Newman M.G. Cognitive behavioral psychotherapy for generalized anxiety disorder: a primer. *Expert Rev. Neurother.* 2005;5(2):247–257. doi: 10.1586/14737175.5.2.247
45. Wells A. Metacognitive therapy for anxiety and depression. Moscow: Dialektika, 2021. 432 p. [In Russian].
46. van den Heiden C. Metacognitions in generalized anxiety disorder: theoretical and practical perspectives. *Expert Rev. Neurother.* 2013;13(2):135–141. doi: 10.1586/ern.12.161
47. Carcione A., Nicolo G., Semerari A. Complex cases of personality disorders: Metacognitive interper-

- sonal therapy. Springer Nature Switzerland AG, 2021. doi: 10.1007/978-3-030-70455-1
48. McEvoy P.M. Metacognitive therapy for anxiety disorders: a review of recent advances and future research directions. *Curr. Psychiatry Rep.* 2019;21(5):29. doi: 10.1007/s11920-019-1014-3
49. Kholodnaia M.A. Cognitive styles. About the nature of the individual mind. Saint-Petersburg: Piter, 2004. 384 p. [In Russian].
50. Riggenbach J. The CBT toolbox: 185 tools to manage anxiety, depression, anger, behaviors and stress. Moscow: Dialektika, 2022. 448 p. [In Russian].
51. Vertgeim I.A. Experience in the treatment of neuroses in a military unit. *Voyenno-meditsinskiy zhurnal = Military Medical Journal.* 1960;(4):51–54. [In Russian].
52. Korolenko C.P., Shpiks T.A., Turchaninova I.V. Psychodynamic psychiatry and addictology. Novosibirsk: Nemo Press, 2020. 459 p. [In Russian].
53. Ursano R.J., Sonnenberg S.M., Lazar S. Concise guide to psychodynamic psychotherapy. Moscow, 2018. 180 p. [In Russian].
54. Rumiantseva T.V. Psychodynamic foundations of psychological counseling. Moscow, 2011. 50 p. [In Russian].
55. Rumiantseva T.V. Psychodynamic approach in the practice of crisis counseling. Yaroslavl, 2009. 127 p. [In Russian].
56. Korolenko Ts.P., Dmitrieva N.V., Perevozkinina Yu.M. Psychodynamic psychotherapy of deviant behavior. Novosibirsk, 2015. 375 p. [In Russian].
57. Bailey R.J., Ogles B.M. Common factors therapy: a principle-based treatment framework. Moscow: Dialektika, 2024. 304 p. [In Russian].
58. Rush F. The best kept secret: Sexual abuse of children. Englewood Cliffs: Prentice-Hall, 1980. 238 p.
59. Webster R. Why Freud was wrong: sin, science, and psychoanalysis. Moscow: AST, 2013. 736 p. [In Russian].
60. Weissman M.M., Markowitz D.K., Klerman D.L. The guide to interpersonal psychotherapy. Moscow: Dialektika, 2022. 384 p. [In Russian].
61. van Vreeswijk M., Broersen J., Schurink G. Mindfulness and schema therapy. Moscow, 2021. 240 p. [In Russian].
62. Markowitz J.C., Lipsitz J., Milrod B.L. Critical review of outcome research on interpersonal psychotherapy for anxiety disorders. *Depress. Anxiety.* 2014;31(4):316–325. doi: 10.1002/da.22238
63. Newman M.G., Castonguay L.G., Borkovec T.D., Fisher A.J., Boswell J.F., Szkodny L.E., Nordberg S.S. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder with integrated techniques from emotion-focused and interpersonal therapies. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2011;79(2):171–181. doi: 10.1037/a0022489
64. Rezvan S., Baghban I., Bahrami F., Abedi M. A comparison of cognitive-behavior therapy with interpersonal and cognitive behavior therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Couns. Psychol. Q.* 2008;21(4):309–321. doi: 10.1080/09515070802602096
65. Jacob G., van Genderen H., Seebauer L. Breaking Negative thinking patterns: a schema therapy self-help and support book. Moscow: Nauchnyy Mir, 2019. 208 p. [In Russian].
66. Rafaeli E., Bernstein D.P., Young J. Schema therapy. Distinctive Features. Moscow: Dialectica, 2021. 192 p. [In Russian].
67. Loose C., Graaf P., Zarbock G., Holt R.A. Schema therapy for children and adolescents. Moscow: Dialectica, 2021. 544 p. [In Russian].
68. Arntz A., van Genderen H. Schema therapy for borderline personality disorder. Moscow: Dialectica, 2021. 352 p. [In Russian].
69. Taylor C.D.J., Bee P., Haddock G. Does schema therapy change schemas and symptoms? A systematic review across mental health disorders. *Psychol. Psychother.* 2017;90(3):456–479. doi: 10.1111/papt.12112
70. Arntz A., Jacob G. Schema therapy in practice. Moscow, 2016. 320 p. [In Russian].
71. Heath G., Startup H. Creative methods in schema therapy: advances and innovation in clinical practice. Moscow, 2021. 568 p. [In Russian].
72. Simpson S., Smith E. Schema therapy for eating disorders. Moscow: Dialektika, 2022. [In Russian]. 432 p.
73. Menovshchikov V.Yu. Psychological counseling and psychotherapy on the Internet. Moscow: Smysl, 2015. 423 p. [In Russian].
74. Klein A., Wolters N.E., Bol E.J.M., Koelen J., de Koning L., Roetink S.S.M., van Blom J.J., Pronk T., van der Heijde C., Saleminck E., ... Wiers R.W. Online computer or therapist-guided cognitive behavioral therapy in university students with anxiety and/or depression: study protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2021;11(11):e049554. doi: 10.1136/bmjopen-2021-049554
75. Emmelkamp P.M.G., Meyerbröker K. Virtual reality therapy in mental health. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2021;17:495–519. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-081219-115923
76. Wiebe A., Kannen K., Selaskowski B., Mehren A., Thöne A.K., Pramme L., Blumenthal N., Li M., Asché L., Jonas S., ... Braun N. Virtual reality in the diagnostic and therapy for mental disorders: A systematic review. *Clin. Psychol. Rev.* 2022;98:102213. doi: 10.1016/j.cpr.2022.102213
77. Johansson R., Björklund M., Hornborg C., Karlsson S., Hesser H., Ljótsson B., Rousseau A., Frederick R.J., Andersson G. Affect-focused psychodynamic psychotherapy for depression and anxiety through the Internet: a randomized controlled trial. *Peer J.* 2013;1:e102. doi: 10.7717/peerj.102
78. Anderson P.L., Price M., Edwards S.M., Obasaju M.A., Schmertz S.K., Zimand E., Calamaras M.R.

Virtual reality exposure therapy for social anxiety disorder: a randomized controlled trial. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2013;81(5):751–760. doi: 10.1037/a0033559

79. Oing T., Prescott J. Implementations of virtual reality for anxiety-related disorders: Systematic review. *JMIR Serious Games.* 2018;6(4):e10965. doi: 10.2196/10965

80. Wallach H.S., Safir M.P., Bar-Zvi M. Virtual reality cognitive behavior therapy for public speaking anxiety: a randomized clinical trial. *Behav. Modif.* 2009;33(3):314–338. doi: 10.1177/0145445509331926

81. Andersson G., Carlbring P., Titov N., Lindfors N. Internet interventions for adults with anxiety and mood disorders: a narrative umbrella review of recent meta-analyses. *Can. J. Psychiatry.* 2019;64(7):465–470. doi: 10.1177/0706743719839381

82. Bandelow B., Michaelis S., Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2017;19(2):93–107. doi: 10.31887/DCNS.2017.19.2/bbandelow

83. Miller M.L., McGuire J.F. Targeting intolerance of uncertainty in treatment: A meta-analysis of therapeutic effects, treatment moderators, and underlying mechanisms. *J. Affect. Disord.* 2023;341:283–295. doi: 10.1016/j.jad.2023.08.132

84. Boettcher J., Aström V., Pålsson D., Schenström O., Andersson G., Carlbring P. Internet-based mindfulness treatment for anxiety disorders: a randomized controlled trial. *Behav. Ther.* 2014;45(2):241–253. doi: 10.1016/j.beth.2013.11.003

85. Ferreira-Garcia R., Costa M.A., Gonçalves F.G., de Nonhay R.G., Nardi A.E., Freire R.C.D.R., Manfro G.G. Heart rate variability: A biomarker of selective response to mindfulness-based treatment versus fluoxetine in generalized anxiety disorder. *J. Affect. Disord.* 2021;295:1087–1092. doi: 10.1016/j.jad.2021.08.121

86. Hoge E.A., Reese H.E., Oliva I.A., Gabriel C.D., Guidos B.M., Bui E., Simon N.M., Dutton M.A. Investigating the role of interpretation bias in mindfulness-based treatment of adults with generalized anxiety disorder. *Front. Psychol.* 2020;11:82. doi: 10.3389/fpsyg.2020.00082

87. Mishra A.K., Varma A.R. A comprehensive review of the generalized anxiety disorder. *Cureus.* 2023;15(9):e46115. doi: 10.7759/cureus.46115

88. Krivulin E.N., Bokhan N.A., Shakurov F.Z. Anonymous outpatient alcohol treatment. Magnitogorsk: University Magnitogorsk Publishing House, 2010. 164 p. [In Russian].

89. Magai A.I., Solokhina T.A. Integration of mentally ill people into church life: pastoral and medical support. *Church care for the mentally ill. Church and psychiatry: facets of cooperation: proc. conf., Moscow, November 26–27, 2021. Saint-Petersburg, 2022.* 258–266. [In Russian].

90. Kopeyko G.I., Borisova O.A., Gedeveni E.V., Kaleda V.G. The influence of religiosity on depressive disorders and suicidal behavior. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(1):103–110. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro2020120011103

91. Kaleda V.G. Spirituality and religiosity in the context of clinical psychiatry. *Church care for the mentally ill. Church and psychiatry: facets of cooperation: proc. conf., Moscow, November 26–27, 2021. Saint-Petersburg, 2022.* 17–30. [In Russian].

92. Hurtado M.M., Noguera E.V., Cantero N., Gálvez L., García-Herrera J.M., Morales-Asencio J.M. Development of a guideline for the treatment of generalized anxiety disorder with the ADAPTE method. *Int. J. Qual. Health Care.* 2020;32(6):356–363. doi: 10.1093/intqhc/mzaa053

93. Goetter E.M., Frumkin M.R., Palitz S.A., Swee M.B., Baker A.W., Bui E., Simon N.M. Barriers to mental health treatment among individuals with social anxiety disorder and generalized anxiety disorder. *Psychol. Serv.* 2020;17(1):5–12. doi: 10.1037/ser0000254

94. Vasilyeva A.V., Karavaeva T.A., Neznanov N.G. Psychotherapy: National guidelines. M.: GEOTAR-Media, 2023. 992 p. [In Russian].

95. Pary R., Sarai S.K., Micchelli A., Lippmann S. Anxiety disorders in older patients. *Prim. Care Companion CNS Disord.* 2019;21:18nr02335. doi: 10.4088/PCC.18nr02335

96. Hollandsworth J.G. Jr. The physiology of psychological disorders Schizophrenia, depression, anxiety, and substance abuse. N.Y.: Plenum Press, 1992. 318 p.

Сведения об авторе:

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

Information about the author:

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

Поступила в редакцию 07.11.2023

После доработки 26.03.2024

Принята к публикации 23.04.2024

Received 07.11.2023

Revision received 26.03.2024

Accepted 23.04.2024

Оценка качества жизни пациентов с рассеянным склерозом с помощью шкалы SF-36

Н.В. Стуров¹, М.В. Тардов¹, Е.В. Попова², А.В. Болдин³, А.Г. Страчук¹, Ш. Талапбек к.¹

¹ *Российский университет дружбы народов*

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

² *Городская клиническая больница № 24*

127015, г. Москва, Писцовая ул., 10

³ *Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России*

119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

Распространенность рассеянного склероза (РС) неуклонно увеличивается не только в связи с ростом заболеваемости, но и по причине совершенствования диагностики и методов лечения. Соответственно, растет интерес к улучшению качества жизни (КЖ) хронических больных, для оценки которого применяются общие шкалы, а также шкалы, разработанные специально для РС. В настоящей работе осуществлен анализ публикаций, посвященных оценке КЖ больных РС с использованием неспецифической шкалы SF-36 за период с 2018 по 2023 г. Проведена оценка данных по всем восьми шкалам: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показана польза опросника SF-36 при ведении пациентов с РС врачом общей практики для комплексной оценки динамики КЖ на фоне лечения и при планировании дальнейших мер лечения и реабилитации. Однако неоднозначность результатов многочисленных исследований КЖ при РС, полученных с помощью опросника SF-36, требует продолжения исследований и совершенствования самого инструмента.

Ключевые слова: рассеянный склероз, качество жизни, физическое функционирование, ролевое функционирование, интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизненная активность, социальное функционирование, психическое здоровье, эмоциональное состояние.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Тардов М.В., e-mail: mvtardov@rambler.ru

Для цитирования: Стуров Н.В., Тардов М.В., Попова Е.В., Болдин А.В., Страчук А.Г., Талапбек Ш. к. Оценка качества жизни пациентов с рассеянным склерозом с помощью шкалы SF-36. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(4):21–27. doi: 10.18699/SSMJ20240402

Assessment of the life quality of patients with multiple sclerosis using the SF-36 scale

N.V. Sturov¹, M.V. Tardov¹, E.V. Popova², A.V. Boldin³, A.G. Strachuk¹, Sh. Talapbek k.¹

¹ *Peoples' Friendship University of Russia*

117198, Moscow, Miklukho-Maklaya st., 6

² *Moscow City Clinical Hospital No. 24*

127015, Moscow, Pistsovaya st., 10

³ *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Minzdrav of Russia*

119048, Moscow, Trubetskaya st., 8-2

Abstract

The prevalence of multiple sclerosis (MS) is steadily increasing not only due to rising incidence, but also due to improvements in diagnosis and treatment. Accordingly, there is growing interest in improving the quality of life (QL) of

chronic patients, for the assessment of which general scales are used, as well as scales developed specifically for MS. In this work, we analyzed publications devoted to assessing the quality of life of MS patients using the nonspecific SF-36 scale for the period from 2018 to 2023. Data were assessed on all eight scales: physical functioning, role functioning, bodily pain, general health, vitality, social functioning, emotional state and mental health. The usefulness of the SF-36 questionnaire has been shown in the management of patients with MS by a general practitioner for a comprehensive assessment of QL dynamics during treatment and in planning of further treatment and rehabilitation measures. However, the ambiguity of numerous QL studies results in MS obtained using the SF-36 questionnaire requires continued research and improvement of the instrument itself.

Key words: multiple sclerosis, quality of life, physical functioning, role functioning, pain intensity, general health, vitality, social functioning, mental health, emotional state.

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

Correspondence author: Tardov M.V., e-mail: mytardov@rambler.ru

Citation: Sturov N.V., Tardov M.V., Popova E.V., Boldin A.V., Strachuk A.G., Talapbek Sh. k. Assessment of the life quality of patients with multiple sclerosis using the SF-36 scale. *Sibirskij nauchnyj medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):21–27. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240402

Рассеянный склероз (РС) – хроническое воспалительное демиелинизирующее заболевание ЦНС с относительно молодым возрастом начала и доминированием ремиттирующего варианта течения [1]. РС вызывает широкий спектр физических, психологических и социальных изменений, которые оказывают существенное влияние на многие аспекты жизни пациентов после его начала [2–6]. Распространенность РС с каждым годом увеличивается, что объясняется не только ростом заболеваемости, но и применением универсальных диагностических критериев для ранней диагностики, а также разработкой новых препаратов, изменяющих течение РС, которые замедляют прогрессирование и увеличивают продолжительность жизни пациентов [7]. Современные методы лечения существенно увеличивают продолжительность жизни пациентов, в связи с чем возрастает количество хронических больных с той или иной степенью снижения физических возможностей. Описанные обстоятельства делают особенно актуальным повышение качества их жизни (КЖ).

Согласно определению ВОЗ, КЖ характеризуется как восприятие индивидом своего положения в культурном и ценностном контекстах его жизни и в связи с целями, потребностями и интересами этого индивида [8]. Хроническое заболевание закономерно ухудшает КЖ, особенно у пациентов молодого трудоспособного возраста, в том числе у больных РС. Решение вопросов, связанных с повышением КЖ, требует мультидисциплинарного подхода: невролог играет ключевую роль в раннем выявлении РС и определении тактики лечения, а также решает задачи по улучшению КЖ. Следствием этого является повсеместное повышение интереса к изучению КЖ пациентов с РС.

Для оценки КЖ пациентов с РС применяются общие шкалы, а также шкалы, разработанные специально для РС. Опросники КЖ, созданные для конкретного заболевания, позволяют оценивать специфические элементы соответствующей нозологической формы, будучи более чувствительными к тонким изменениям, связанным с лечением, чем общие показатели качества жизни [9]. Оценка КЖ при РС является сложной задачей, общие подходы не позволяют детально оценить проблемы, наиболее существенные для пациентов [10]; в связи с этим разработаны специфические для РС критерии. На сегодняшний день наиболее широко применяемые при РС, наряду с EDSS (Expanded Disability Status Scale, расширенная шкала оценки степени инвалидизации) [11], системы – это MsQoL-54 (Multiple Sclerosis Quality of Life-54, опросник оценки КЖ при РС-54) [12], MusiQoL (Multiple Sclerosis International Quality of Life questionnaire, международный опросник качества жизни при РС) [13].

В то же время анкетирование общего типа потеряло своего значения при оценке глобальных показателей КЖ при любом патологическом процессе. Наиболее широко применяемый опросник из группы неспецифических – «SF-36 Health Status Survey» (сокращенно SF-36), впервые предложенный в 1992 г. J.E. Ware et al. [14]. SF-36 включает 36 разделов, сгруппированных в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют от 0 до 100 баллов, где 100 соответствует полному здоровью. В итоге формируются два показателя: психическое и физическое благополучие.

Русскоязычная версия SF-36 валидирована Межнациональным центром исследования КЖ [15].

В исследованиях, посвященных оценке КЖ у пациентов с РС, выявлена зависимость результатов от множества факторов, таких как местные культурные и бытовые черты, а также региональные особенности здравоохранения. В частности, необходимость внимательного отношения к таким различиям подчеркнута в глобальном систематическом обзоре и метаанализе, опубликованном F. Pashazadeh Kan et al. в 2020 г. В соответствии с данными оценками КЖ в различных регионах, опубликованными ВОЗ, обнаружены важные тенденции: например, психическое состояние пациентов с РС оказалось более удовлетворительным в Западно-Тихоокеанском регионе, что, вероятно, связано не только с аспектами медицинского обслуживания, но и с экономическим уровнем. В то же время на территории Восточного Средиземноморья этот показатель был ниже, что может быть обусловлено культурными особенностями и доступностью медицинской помощи. При анализе физического аспекта КЖ также обнаружены значимые различия между регионами: в Европе данный критерий находился на низком уровне, хотя и превышал соответствующий показатель по Юго-Восточной Азии, что, по-видимому, связано с меньшей доступностью медицинской помощи и социально-экономическими условиями [16].

Целью настоящего обзора явился анализ публикаций, посвященных общей оценке КЖ больных РС с преимущественным использованием шкалы SF-36 за период с 2018 по 2023 г. Поиск статей проводился по базам данных eLIBRARY.RU, Scopus, Google Scholar, PubMed. Обнаружено 57 статей, касающихся КЖ при РС, в том числе шесть поперечных исследований, удовлетворяющих выбранным условиям (табл. 1). Проанализированы работы, рассматривающие КЖ при различных типах течения РС и у здоровых добровольцев [17–20]. В одном исследовании проведено сравнение лиц с РС в сочетании с депрессией и без нее относительно контрольной группы [21]. Также в анализ включено исследование, по-

священное сравнению качества жизни мужчин и женщин с РС [22]. Результаты резюмированы в табл. 2.

Физическое функционирование (physical functioning) является важнейшим аспектом КЖ любого человека и представляет собой способность индивида выполнять различные виды деятельности от базовых действий повседневной жизни до сложных и интенсивных физических нагрузок. Для пациентов с РС, заболеванием с хроническим прогрессирующим течением, эти возможности в той или иной степени страдают. Результаты анкетирования показывают, что физическое функционирование пациентов с РС достоверно снижается по сравнению с контрольной группой. В то же время не отмечено различий в показателях между мужчинами и женщинами с РС, т.е. можно говорить о равномерном снижении физических возможностей вне зависимости от пола.

Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (role physical functioning, RP), оценивает влияние физического состояния на повседневную рольевую деятельность. Все исследования (см. табл.1) подтверждают, что физическое состояние пациентов с РС оказывает существенное воздействие на их способность выполнять обычные функции и четко определяется уровнем EDSS. Даже при величине последнего менее 2, что соответствует легким нарушениям, отмечалось значительное снижение RP. Важно отметить, что статистически значимого различия по RP между женщинами и мужчинами с РС не выявлено. Полученные данные указывают на то, что гендерные различия не играют ключевой роли в RP у данной популяции. Таким образом, у пациентов с РС, особенно при увеличении степени инвалидизации, наблюдается существенное снижение RP.

Интенсивность боли (bodily pain) оказывает большое влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Результаты анализируемых исследований в отношении данного показателя

Таблица 1. Объединенная характеристика проанализированных исследований

Table 1. The combined characteristics of the analyzed studies

Опросник	Количество опрошенных	Средний возраст, лет	Количество женщин, %	Ссылка
SF-36 и HADS	54	36	70	[17]
SF-36 и MusiQoL	518	34,7	Не указано	[18]
SF-36	67	32,3	53,7	[19]
SF-36v2	120	Не указано	89,2	[20]
SF-36, MSQoL-54	203	39,7	72	[21]
SF-36	598	32,4	64,2	[22]

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей КЖ
Table 2. Comparative analysis of quality of life indicators

Показатель КЖ согласно опроснику SF-36	PPC, ПППС, ВППС с К [17]		PC с К [21]		ВАРС, РРС с К [18]		PC КИС с К [19]	PPC с К [20]	PC у женщин с мужчинами [22]
	PPC без депрессии	PPC с депрессией	ВАРС с К	РРС с К					
Физическое функционирование	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	0	↓	↓	↓	↓	↓	0	↓	0
Интенсивность боли	↓ у К	0	↓	0	↓	0	↓	↓	↓
Общее состояние здоровья	↓	0	↓	↓	↓	0	↓	↓	0
Жизненная активность	0	↓	↓	0	↓	0	0	↓	↓
Социальное функционирование	0	↓	↓	↓	↓	0	↓	↓	↓
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	0	0	↓	↓	↓	↓	0	↓	↓
Психическое здоровье	0	↓	↓	↓	↓	↓	0	↓	↓

Примечание. PPC – первично-прогрессирующий РС; ПППС – вторично-прогрессирующий РС; ВППС – вторично-прогрессирующий РС; ВАРС – высокоактивный РС; РРС – клинически изолированный синдром; К – контрольная группа; ↓ – снижение показателя; 0 – различия статистически не значимы.

существенно разнятся. Важное влияние на интенсивность боли оказывает выбор контрольной группы, что подчеркивает многофакторность рассматриваемого параметра и неоднозначность его интерпретации. В ряде работ отмечается снижение показателя у пациентов с РС по сравнению с контрольной группой или другими подгруппами пациентов [18, 19]. У больных РС даже при EDSS 2,5 интенсивность боли не отличалась от значения контрольной группы [17]. Неожиданной находкой также оказалось отсутствие влияния депрессии на восприятие боли у пациентов с РС: не выявлено статистически значимых различий между больными РС с депрессией и без нее [21].

Общее состояние здоровья (general health, GH) – показатель, включающий оценку больным своего состояния здоровья на момент анкетирования и перспектив лечения. Приведенные в табл. 2 данные демонстрируют тенденцию к снижению GH пациентов с РС по сравнению с аналогичным показателем в контрольных группах. Данный феномен закономерно объясняется как физическими ограничениями, так и психоэмоциональными трудностями, с которыми неизбежно сталкиваются больные. Индекс EDSS, отражающий степень инвалидизации пациента, в большинстве случаев коррелирует с ухудшением GH. Однако даже при низких значениях EDSS (соответствующих меньшей степени инвалидизации) некоторые пациенты могут испытывать существенные проблемы с восприятием собственного состояния здоровья. Наличие депрессии у лиц с РС также может дополнительно ухудшать их GH.

Жизненная активность (vitality, VT) подразумевает степень полноты сил и энергии индивида и определяет возможность функционировать и участвовать в повседневной деятельности. Согласно результатам многочисленных работ, у пациентов с низкими баллами EDSS (менее 3,5) VT не отличалась от соответствующего показателя здоровых добровольцев [17–19]. Другие данные получены в исследовании больных РС без депрессии с EDSS 2,5: зарегистрировано снижение VT, как и при высокоактивном РС с EDSS 3,50 [21].

Социальное функционирование (social functioning) отражает способность человека участвовать в социальной деятельности, поддерживать отношения и адаптироваться к социальным ролям. Этот аспект качества жизни имеет особое значение для пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе такими, как РС. Во всех исследованиях, включенных в анализ, зафиксировано снижение уровня социального функционирования у пациентов с РС. Данный феномен, по-видимому, связан не только с физическими ограничениями из-за прогрессирующего заболе-

вания, но и с психоэмоциональными факторами, такими как депрессия. Больные с более высоким уровнем инвалидности закономерно сталкиваются с большими проблемами в социальной адаптации. Однако даже при относительно низком индексе EDSS пациенты могут иметь трудности в социальном функционировании.

Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (role emotional functioning, RE) определяется степенью, в которой эмоциональное состояние нарушает повседневную деятельность. В разных исследованиях данные по показателю RE не совпадают: в половине работ не было выявлено статистически значимых различий между пациентами с РС и контрольной группой, однако в других работах обнаружено снижение RE у пациентов с РС, особенно на фоне депрессии (см. табл. 2). Также установлены различия RE в зависимости от половой принадлежности: у женщин с РС показатель оказался меньше, чем у мужчин [22].

Психическое здоровье (mental health) – показатель, характеризующий психическое благополучие, т.е. наличие депрессивных или тревожных переживаний. Психическое здоровье является важным компонентом общего благополучия человека и находится в зависимости от многочисленных факторов. Во всех рассмотренных работах (см. табл. 2) обнаружено негативное влияние РС на психическое здоровье, что свидетельствует о необходимости всестороннего подхода к лечению таких пациентов, к включению психотерапевтической поддержки и иных интервенций для улучшения психического здоровья.

Обсуждение

РС – это многогранное заболевание, оказывающее влияние на все аспекты жизни пациента. Оценка КЖ лиц с РС является сложной и многокомпонентной задачей, требующей всестороннего подхода в клинической практике. Проведенный анализ шести поперечных (срезовых) исследований КЖ у пациентов с РС показал снижение по всем восьми шкалам опросника SF-36 относительно показателей общей популяции. Следует отметить, что уменьшение даже одного из восьми показателей негативно сказывается на общем КЖ. Разная степень ухудшения изучаемых параметров может объясняться целым рядом факторов, таких как форма РС [23], степень инвалидизации [24], продолжительность заболевания [25], наличие или отсутствие депрессии и иных сопутствующих заболеваний [26, 27]. Вариабельность результатов различных исследований зави-

сит не только от особенностей группы больных, но и от выбора контрольной группы.

Существенное влияние на КЖ пациентов с РС оказывает социальная активность. Показано положительное влияние на КЖ таких факторов, как наличие семьи или партнера, а также трудоустроенность [28, 29]. В то же время нам не удалось обнаружить указаний на характер влияния на КЖ больных такого важного показателя, как количество обострений РС, что, безусловно, требует проведения соответствующих исследований.

В настоящее время продолжают исследования по разработке способов улучшения КЖ у больных РС с воздействием как на физическую составляющую страдания, так и на психологический компонент здоровья [30, 31]. В рандомизированном контролируемом исследовании по верификации возможности онлайн-программ с применением практики осознанности для лиц с РС, таких как йога и медитация, отмечено значимое снижение выраженности стресса и повышение уровня спокойствия, а также способности справляться с симптомами боли, существенное улучшение когнитивных функций [32].

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о необходимости комплексного подхода к лечению и реабилитации пациентов, включая медицинское, психосоциальное и физиотерапевтическое воздействие, направленное на повышение КЖ при РС. Опросник SF-36 при ведении пациентов с РС врачом общей практики является полезным инструментом комплексной оценки КЖ результатов лечения, планирования дальнейших мер лечения и реабилитации. Также его применение способствует улучшению взаимодействия с пациентом. Неоднозначность результатов многочисленных исследований КЖ при РС, полученных по разным показателям опросника SF-36, требует продолжения исследований и совершенствования самого инструмента.

Список литературы/ References

1. Клинические рекомендации «Рассеянный склероз». 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739_1.
2. Clinical guidelines «Multiple Sclerosis». 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739_1 [In Russian].
3. Niino M., Fukumoto S., Okuno T., Sanjo N., Fukaura H., Mori M., Ohashi T., Takeuchi H., Shimizu Y., Fujimori J. ... Mifune N. Health-related quality of life in Japanese patients with multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2023;270(2):1011–1018. doi: 10.1007/s00415-022-11453-9

3. Oliva Ramirez A., Keenan A., Kalau O., Worthington E., Cohen L., Singh, S. Prevalence and burden of multiple sclerosis-related fatigue: a systematic literature review. *BMC Neurol.* 2021;21(1):468. doi: 10.1186/s12883-021-02396-1
4. Gil-González I., Martín-Rodríguez A., Conrad R., Pérez-San-Gregorio M.Á. Quality of life in adults with multiple sclerosis: a systematic review. *BMJ Open.* 2020;10(11):e041249. doi: 10.1136/bmjopen-2020-041249
5. Schmidt S., Jöstingmeyer P. Depression, fatigue and disability are independently associated with quality of life in patients with multiple Sclerosis: Results of a cross-sectional study. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019;(35):262–269. doi: 10.1016/j.msard.2019.07.029
6. Ochoa-Morales A., Hernández-Mojica T., Paz-Rodríguez F., Jara-Prado A., Trujillo-De Los Santos Z., Sánchez-Guzmán M. A., Guerrero-Camacho J.L., Corona-Vázquez T., Flores J., Camacho-Molina A., Rivas-Alonso V., Dávila-Ortiz de Montellano D.J. Quality of life in patients with multiple sclerosis and its association with depressive symptoms and physical disability. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019;(36):101386. doi: 10.1016/j.msard.2019.101386
7. The Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS, 3rd Ed. Available at: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/12/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>
8. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Soc. Sci. Med.* 1995;41(10):1403–1409. doi: 10.1016/0277-9536(95)00112-K
9. Wiebe S., Guyatt G., Weaver B., Matijevic S., Sidwell C. Comparative responsiveness of generic and specific quality-of-life instruments. *J. Clin. Epidemiol.* 2003;56(1):52–60. doi: 10.1016/s0895-4356(02)00537-1
10. Kuspinar A., Mayo N.E. Do generic utility measures capture what is important to the quality of life of people with multiple sclerosis? *Health Qual. Life Outcomes.* 2013;(11):71. doi: 10.1186/1477-7525-11-71
11. Kurtzke J.F. On the origin of EDSS. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2015;4(2):95–103. doi: 10.1016/j.msard.2015.02.003
12. Vickrey B.G., Hays R.D., Harooni R., Myers L.W., Ellison G.W. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual. Life Res.* 1995;4(3):187–206. doi: 10.1007/BF02260859
13. Simeoni M., Auquier P., Fernandez O., Flache-necker P., Stecchi S., Constantinescu C., Idiman E., Boyko A., Beiske A., Vollmer T., Beresniak A. MusiQol study group. Validation of the Multiple Sclerosis International Quality of Life questionnaire. *Mult. Scler.* 2008;14(2):219–230. doi: 10.1177/1352458507080733
14. Ware J.E. Jr., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med. Care.* 1992;30(6):473–483.
15. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М., ОЛМА-ПРЕСС, 2002. 314 с.
- Novik A.A., Ionova T.I. Guidelines for quality of life research in medicine. M., OLMA-PRESS, 2002. 314 p. [In Russian].
16. Pashazadeh Kan F., Hoseinipalangi Z., Ahmadi N., Hosseinfard H., Dehnad A., Sadat Hoseini B., Tohidi Asl M., Ghashghaee A. Global, regional and national quality of life in patients with multiple sclerosis: a global systematic review and meta-analysis. *BMJ Support. Palliat. Care.* 2022;12(2):158–166. doi: 10.1136/bmjspcare-2020-002604
17. Никонова Е.В., Абдуллаев М.Б., Первунина А.В., Аброськина М.В. Опыт работы кабинета демиелинизирующей патологии города Красноярск по исследованию качества жизни пациентов с рассеянным склерозом. *Сиб. мед. обозрение.* 2021; (3):73–79. doi: 10.20333/25000136-2021-3-73-79
- Nikonova E.V., Abdullaev M.B., Pervunina A.V., Abroskina M.V. Work experience of the demyelination pathology unit in the city of krasnoyarsk related to investigation of the quality of life of patients with multiple sclerosis. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review.* 2021;(3):73–79. [In Russian]. doi: 10.20333/25000136-2021-3-73-79
18. Бойко А.Н., Бахтиярова К.З., Шерман М.А., Гончарова З.А., Смагина И.В., Хайбуллин Т.И., Бабичева Н.Н., Спирина Н.Н., Ямпольская-Гостева И.А., Соколова И.А. ... Лозовская И.С. Результаты исследования качества жизни у больных с высокоактивным рассеянным склерозом в России. *Неврол., нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022; 14(1S):9–15. doi: 10.14412/2074-2711- 2022-1S-9-15
- Bojko A.N., Bakhtiyarova K.Z., Sherman M.A., Goncharova Z.A., Smagina I.V., Hajbullin T.I., Babicheva N.N., Spirina N.N., Yampol'skaya-Gosteva I.A., Sokolova I.A. ... Lozovskaya I.S. Results of the study of quality of life in patients with highly active multiple sclerosis in Russia. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(1S):9–15. [In Russian]. doi: 10.14412/2074-2711- 2022-1S-9-15
19. Hyncicova E., Kalina A., Vyhnalek M., Nikolai T., Martinkovic L., Lisy J., Hort J., Meluzinova E., Laczó J. Health-related quality of life, neuropsychiatric symptoms and structural brain changes in clinically isolated syndrome. *PLoS One.* 2018;13(7):e0200254. doi: 10.1371/journal.pone.0200254
20. Faraclas E., Lynn J., Lau J. D., Merlo A. Health-related quality of life in people with multiple sclerosis: How does this population compare to population-based norms in different health domains? *J. Patient Rep. Outcomes.* 2022;6(1):12. doi: 10.1186/s41687-022-00415-4
21. Зарубина Н.В., Спирин Н.Н. Влияние депрессии на качество жизни больных рассеянным склерозом. *Неврол., нейропсихиатрия, психо-*

соматика. 2023;15(3):41–47. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-41-47

Zarubina N.V., Spirin N.N. Impact of depression on the quality of life of patients with multiple sclerosis. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):41–47. [In Russian]. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-41-47

22. Alhazzani A.A., Alqahtani M.S., Alahmari M.S., Asiri M.A., Alamri N.M., Sarhan L.A., Alkhashrami S.S., Asiri A.A. Quality of life assessment among multiple sclerosis patients in Saudi Arabia. *Neurosciences (Riyadh)*. 2018;23(2):140–147. doi: 10.17712/nsj.2018.2.20170335

23. Лорина Л.В., Джапаралиева Н.Т., Буршинов А.О. Показатели качества жизни при различных типах течения рассеянного склероза. *Медицина*. 2017;5(2):88–96.

Lorina L.V., Dzharparaliev N.T., Burshinov A.O. Quality of life indicators in different types of multiple sclerosis. *Meditina = Medicine*. 2017;5(2):88–96. [In Russian].

24. Топузова М.П., Алексеева Т.М., Панина Е.Б., Москалюк Г.С. Оценка качества жизни у пациентов с рассеянным склерозом: сб. тез. докл. XXI Давиденковских чтений, Санкт-Петербург, 26–27 сентября 2019 г. СПб., 2019. С. 330–331.

Topuzova M.P., Alekseeva T.M., Panina E.B., Moskalyuk G.S. *Assessment of quality of life in patients with multiple sclerosis*: coll. thes. rep. XXI Davidenkov Readings, Saint-Petersburg, September 26–27, 2019. Saint-Petersburg, 2019. P. 330–331. [In Russian].

25. Rezapour A., Almasian Kia A., Goodarzi S., Nasoumi M., Nouraei Motlagh S., Vahedi S. The impact of disease characteristics on multiple sclerosis patients' quality of life. *Epidemiol. Health*. 2017;(39):e2017008. doi: 10.4178/epih.e2017008

26. Magyari M., Sorensen P.S. Comorbidity in multiple sclerosis. *Front. Neurol.* 2020;(11):851. doi: 10.3389/fneur.2020.00851

27. Lo L.M.P., Taylor B.V., Winzenberg T., Palmer A.J., Blizzard L., Ahmad H., Hussain M.A., van der Mei I. Estimating the relative contribution of comorbidities in predicting health-related quality of life of people with multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2021;268(2):569–581. doi: 10.1007/s00415-020-10195-w

28. Strober L.B. Quality of life and psychological well-being in the early stages of multiple sclerosis (MS): Importance of adopting a biopsychosocial model. *Disabil. Health J.* 2018;11(4):555–561. doi: 10.1016/j.dhjo.2018.05.003

29. Schmidt S., Jöstingmeyer P. Depression, fatigue and disability are independently associated with quality of life in patients with multiple Sclerosis: Results of a cross-sectional study. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019;(35):262–269. doi: 10.1016/j.msard.2019.07.029

30. Russell R.D., Black L.J., Pham N.M., Begley A. The effectiveness of emotional wellness programs on mental health outcomes for adults with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020;(44):102171. doi: 10.1016/j.msard.2020.102171

31. Simpson R., Posa S., Langer L., Bruno T., Simpson S., Lawrence M., Booth J., Mercer S.W., Feinstein A., Bayley M. A systematic review and meta-analysis exploring the efficacy of mindfulness-based interventions on quality of life in people with multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2023;270(2):726–745. doi: 10.1007/s00415-022-11451-x

32. Dunne J., Chih H. J., Begley A., Daly A., Gerlach R., Schütze R., Castell E., Byrne J., Black. J. A randomised controlled trial to test the feasibility of online mindfulness programs for people with multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021;(48):102728. doi: 10.1016/j.msard.2020.102728

Информация об авторах:

Стуров Николай Владимирович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3138-8410, e-mail: pharm@mail.ru
Тардов Михаил Владимирович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-6673-5961, e-mail: mvtardov@rambler.ru
Попова Екатерина Валерьевна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2676-452X, e-mail: ani_retake1@mail.ru
Болдин Алексей Викторович, д.м.н., ORCID: 0000-0001-9319-2061, e-mail: drboldin@rambler.ru
Стречук Александр Георгиевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-1787-5722, e-mail: strachuk-ag@rudn.ru
Талапбек кызы Ширин, ORCID: 0000-0002-0356-4667, e-mail: shirin250194@gmail.com

Information about the authors:

Nicolaj V. Sturov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3138-8410, e-mail: pharm@mail.ru
Mikhail V. Tardov, doctor of medical sciences, 0000-0002-6673-5961, e-mail: mvtardov@rambler.ru
Ekaterina V. Popova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2676-452X, e-mail: ani_retake1@mail.ru
Aleksej V. Boldin, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-9319-2061, e-mail: drboldin@rambler.ru
Alexander G. Strachuk, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1787-5722, e-mail: strachuk-ag@rudn.ru
Shirin Talapbek kzy, ORCID: 0000-0002-0356-4667, e-mail: shirin250194@gmail.com

Поступила в редакцию 17.12.2023

После доработки 12.01.2024

Принята к публикации 16.03.2024

Received 17.12.2023

Revision received 12.01.2024

Accepted 16.03.2024

Выбор способа восстановления коронарного кровотока при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (обзор литературы)

А.Н. Беликов, О.Б. Поселюгина, Л.Н. Коричкина

*Тверской государственной медицинской университет Минздрава России
170100, г. Тверь, ул. Советская, 4*

Резюме

В структуре общей смертности сердечно-сосудистые заболевания стоят на первом месте в мире. Главной и наиболее частой причиной тому является заболеваемость инфарктом миокарда (ИМ). Основу патогенеза ИМ с подъемом сегмента ST кардиограммы составляет стойкая и полная тромботическая окклюзия крупной эпикардиальной ветви коронарной артерии (КА), приводящая к обширному некрозу сердечной мышцы с развитием грозных для жизни осложнений, в том числе летального исхода, частота которого составляет 8–10 %. На прогноз при ИМ влияют наличие факторов риска, развившиеся осложнения, состояние гемодинамики, полиморбидность, а также тактика восстановления коронарного кровотока. Для устранения острой окклюзии КА применяют консервативное лечение – тромболитическую терапию, хирургическое – первичное чрескожное вмешательство, тромбоэкстракцию, коронарное шунтирование, а также их сочетание. Сегодня имеются разрозненные и единичные исследования, характеризующие подход к лечению у больных ИМ с подъемом сегмента ST при различных заболеваниях и с полиморбидной патологией, не установлена взаимосвязь с факторами риска и лабораторно-инструментальными данными, среди которых не определены предикторы быстрого реагирования и летального исхода у больных с полиморбидной патологией для врачей скорой помощи. Можно полагать, что выбранная оптимальная тактика ведения пациента в конкретной клинической ситуации с учетом вышеобозначенных факторов позволит снизить развитие осложнений и повысить выживаемость больных ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, реперфузия, факторы риска, осложнения, прогноз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Поселюгина О.Б., e-mail: poselubina@mail.ru

Для цитирования: Беликов А.Н., Поселюгина О.Б., Коричкина Л.Н. Выбор способа восстановления коронарного кровотока при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(4):28–37. doi: 10.18699/SSMJ20240403

The choice of a method for restoring coronary blood flow in myocardial infarction with ST segment elevation (literature review)

A.N. Belikov, O.B. Poselyugina, L.N. Korichkina

*Tver State Medical University of Minzdrav of Russia
170100, Tver, Sovetskaya st., 4*

Abstract

In the structure of total mortality, cardiovascular diseases are in the first place in the world. The main and most common reason for this is the incidence of myocardial infarction (MI). The basis of the pathogenesis of MI with ST elevation is persistent and complete thrombotic occlusion of the large epicardial branch of the coronary artery, leading to extensive necrosis of the heart muscle with the development of life-threatening complications, including death, the frequency of which is 8–10 %. The prognosis for MI is influenced by the presence of risk factors, complications, hemodynamic status, polymorbidity, as well as tactics for restoring coronary blood flow. To eliminate acute coronary artery occlusion, conservative treatment is used – thrombolytic therapy, surgical – primary percutaneous intervention, thromboextraction, coronary bypass surgery, as well as their combination. Today, there are scattered and isolated studies characterizing the approach to treatment in patients with MI with ST elevation in various diseases and with polymorbid pathology, the relationship with risk factors and laboratory and instrumental data has not been established, among which predictors of

rapid response and death in patients with polymorbid pathology for emergency physicians have not been determined. It can be assumed that the chosen optimal patient management tactics in a specific clinical situation, taking into account the above-mentioned factors, will reduce the development of complications and increase the survival rate of patients with MI.

Key words: myocardial infarction, reperfusion, risk factors, complications, prognosis.

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

Correspondence author: Poselyugina O.B., e-mail: poselubina@mail.ru

Citation: Belikov A.N., Poselyugina O.B., Korichkina L.N. The choice of a method for restoring coronary blood flow in myocardial infarction with ST segment elevation (literature review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):28–37. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240403

Введение

В структуре общей смертности сердечно-сосудистые заболевания стоят на первом месте в мире. Главной и наиболее частой причиной тому является заболеваемость инфарктом миокарда (ИМ). Основу патогенеза ИМ с подъемом сегмента ST кардиограммы составляет стойкая и полная тромботическая окклюзия крупной эпикардальной ветви поврежденной атеросклеротической бляшкой коронарной артерии (КА), которая вызывает трансмуральную ишемию миокарда. Ее могут спровоцировать артериальная гипертония, анемия, физическая нагрузка, гипоксемия, воспаление, инфекция, лихорадка и другие сопутствующие патологии. Без патогенетического лечения в месте окклюзии КА развивается обширный некроз сердечной мышцы [1–4], размер которого зависит от локализации и продолжительности окклюзии. Известно, что летальный исход может поджидать больного как в период острого течения ИМ, так и в течение первого года после перенесенного ИМ, при этом в первые 3–4 мес. после выписки из стационара летальность составляет 8–10 % [2]. Факторами риска неблагоприятного исхода являются осложнения заболевания: отек легких, кардиогенный шок, тяжелые нарушения ритма, нестабильное артериальное давление и гемодинамика, ишемия миокарда т.д. [3]. При этом основная форма лечения больных острым ИМ с подъемом сегмента ST – устранение острой окклюзии и восстановление проходимости КА [3]. Наиболее частым методом для реперфузии кровотока в КА [5] служит использование тромболитической терапии (ТЛТ), реже проводится первичное чрескожное вмешательство (ЧКВ) и применение фармакоинвазивного подхода к лечению таких больных – сочетанное проведение ТЛТ и ЧКВ.

Целью данной публикации является обзор исследований, дающих описание и анализ различных методов восстановления кровотока у больных острым ИМ (ОИМ) с подъемом сегмента ST.

Тактика выбора метода реперфузии КА для пациента с ОИМ с подъемом сегмента ST

Своевременная реперфузионная терапия [5–8] снижает риск летального исхода у больных ИМ. К методам восстановления кровотока относятся фибринолиз, ЧКВ, аортокоронарное шунтирование, тромбэкстракция и их комбинации. Врач скорой помощи определяет время доставки пациента и в зависимости от него принимает решение о проведении тромболитика или доставки больного для первичного ЧКВ [4]. Наибольший вклад в снижение летальности при остром коронарном синдроме (ОКС) с подъемом сегмента ST вносят своевременная доставка пациентов для проведения ЧКВ и увеличение использования ТЛТ, преимущественно на догоспитальном этапе, увеличение количества процедур ЧКВ при ОКС без подъема сегмента ST, строгое соблюдение профильной госпитализации пациентов и сокращение сроков приезда бригад скорой медицинской помощи к пациентам при ОКС в целом [9].

ТЛТ при ОИМ используют широко и давно, первые сообщения о применении тромболитиков относятся к концу 50-х и началу 60-х годов прошлого столетия, а именно применение стрептолизина и фибринолизина [10]. В нашей стране начало внутрикоронарного введения фибринолизина приходится на 1976 г., тогда же было установлено, что ТЛТ необходима уже в первые часы ОИМ. В 1983 г. появилось сообщение об эффективном внутривенном введении стрептокиназы (доза 1,5 млн в течение часа) для восстановления коронарного кровотока при ОИМ, доказано обязательное использование коронарографии для обнаружения острой окклюзии или осложненного стеноза КА [11].

В настоящее время ТЛТ входит в перечень стандартных мероприятий при оказании помощи больным ОКС на догоспитальном этапе, она улучшает функцию левого желудочка, снижает некроз миокарда и смертность от ОИМ. При этом с введением тромболитического препарата применяется комбинированная лекарственная

терапия с использованием гепарина и двойной антитромбоцитарной терапии. ТЛТ иногда может приводить к геморрагическим осложнениям [2, 12]. Введение тромболитического препарата показано в пределах 10 мин от постановки диагноза при условии, что первичное ЧКВ не будет выполнено через 120 мин от начала заболевания, с последующим переводом больного в учреждение, где выполняют ЧКВ. При ИМ рекомендовано введение фибринспецифических тромболитиков (альтеплаза, тенектеплаза), пожилым больным – в половинной дозе. Отдельным пациентам для снижения риска летального исхода показано выполнение ТЛТ через 12–24 ч после симптомов ИМ. Таким образом, тромболизис проводится лицам, которых не могут вовремя доставить для проведения ЧКВ и которые не имеют противопоказаний к ТЛТ, или больным, которым требуется ТЛТ с последующим выполнением ЧКВ.

В современных условиях основным методом восстановления миокардиального кровотока при ИМ с подъемом сегмента ST является проведение ЧКВ. Применение ЧКВ при ИМ и изучение его результатов прошло несколько периодов развития: 1977–1987 гг. – применение транслюминальной баллонной ангиопластики; 1988–1992 гг. – применение атерэктомии, лазерной реваскуляризации, использование аппарата Rotablator; 1992–2002 гг. – применение стентирования коронарных сосудов; с 2003 г. по настоящее время – применение стентов с лекарственным покрытием.

Первое ЧКВ (баллонная коронарная ангиопластика) выполнено в Швейцарии А. Грюнцигом в 1977 г., первая установка стента в КА проведена У. Сигваром в 1986 г. (Франция) [13, 14]. В настоящее время используют несколько методов ЧКВ при ОИМ с подъемом сегмента ST: реканализацию, транслюминальную баллонную ангиопластику, коронарное стентирование, эндоваскулярную аспирационную тромбэктомию. Наиболее эффективным и безопасным методом реперфузионного лечения у больных ИМ с подъемом сегмента ST является первичное ЧКВ [2, 3, 8, 13]. Согласно российским и европейским клиническим рекомендациям [2, 6, 7], первичное ЧКВ без предыдущего фибринолиза является предпочтительной стратегией реперфузии. Оно заменило фибринолиз в лечении пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST при условии своевременного выполнения в большом стационаре с опытными хирургами и рентгеноперационной. Сегодня первичное ЧКВ стало стандартной процедурой в лечении пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST. Рандомизированные клинические исследования PRAMI (Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction), CvLPRIT (Complete

Versus Lesion-Only Primary PCI trial), DANAMI-3-PRIMULTI (The Third DANish Study of Optimal Acute Treatment of Patients with ST segment Elevation Myocardial Infarction: PRIMary PCI in MULTIVessel Disease), Compare-Acute продемонстрировали преимущество полной реваскуляризации у больных ИМ с подъемом сегмента ST при многососудистом поражении по сравнению с реваскуляризацией только инфаркт-связанной артерии.

Однако для выполнения баллонной коронарной ангиопластики необходимо соблюдение ряда условий, главным является то, что первичное ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной КА необходимо провести в течение 120 мин [2]. Выполняют первичное ЧКВ без предварительного введения фибринолитических средств. Экстренное первичное ЧКВ в 90 % случаев полностью восстанавливает коронарный кровоток [2, 4, 7], и его рекомендуется предпочитать баллонной ангиопластике. ЧКВ достоверно снижает смертность по сравнению с тромболизисом при ОИМ с подъемом сегмента ST [4]. Основным недостатком более широкого применения метода первичной ЧКВ является потеря времени при транспортировке больного [2, 4]. Рекомендовано проводить ЧКВ пациентам с ОИМ с подъемом сегмента ST при противопоказаниях к ТЛТ, при ОИМ, осложненном кардиогенным шоком, тяжелой сердечной недостаточностью, независимо от продолжительности задержки с организацией ЧКВ и только на инфаркт-связанной КА. При многососудистом поражении повторное ЧКВ выполняется не ранее 72 ч после первичной ЧКВ [2, 7].

Показано успешное применение комбинированного лечения у больных ИМ с использованием на догоспитальном этапе системного тромболизиса, на госпитальном – ангиопластики инфаркт-связанной артерии [15]. В настоящее время при лечении ряда больных ИМ с подъемом сегмента ST применяется фармакоинвазивный подход к реперфузионной терапии. Установлено, что способность тромболитиков растворить тромб уменьшается со временем, и после 12 ч ОИМ осложнения преобладают над пользой, при этом проведение ЧКВ улучшает прогноз даже через 24–48 ч [4]. Поэтому при неуспешной фибринолитической терапии, когда кровоток в инфаркт-связанной КА не восстановился через 90 мин от начала введения ТЛТ, осуществляют срочное спасающее (спасительное) ЧКВ.

После успешной ТЛТ со снижением самого высокого сегмента ST на 50 % и более и динамики зубцов T [2, 16, 17] в интервале 2–24 ч рекомендовано выполнение ранней коронарографии и ЧКВ в инфаркт-связанной КА, а также срочного ЧКВ

при рецидиве ишемии, реокклюзии, развитии острой левожелудочковой недостаточности и нестабильности миокарда. Реперфузию КА можно осуществлять с помощью баллонного катетера с проводником и введением антитромбоцитарного препарата (внутривенно ингибиторы гликопротеиновых рецепторов Пб/Ша) локально и затем выполнением ЧКВ [18]. Установлено, что каждые 30 мин задержки от начала симптомов до первичной ЧКВ приводили к повышению относительного риска смерти за 1 год на 8 %. Расширение возможностей метода катетеризации, появление новых стентов, а также устройств для защиты от эмболизации дистальных отделов сосудов значительно увеличили эффективность и безопасность процедуры ЧКВ у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST.

А.В. Азаров и соавт. показали, что отсроченное стентирование КА на фоне приема блокаторов гликопротеиновых рецепторов Пб/Ша (эптифибатида) и клопидогрела или тикагрелора у больных массивным тромбозом инфаркт-зависимой артерии является эффективным и безопасным методом стационарного лечения больных ИМ с подъемом сегмента ST [19]. При исследовании фармакоинвазивного подхода к лечению пациентов старческого возраста, болеющих ИМ с подъемом сегмента ST [20], установлено, что только у 44 % больных после ТЛТ появляются признаки реперфузии. Авторы сделали вывод, что у таких больных наблюдается многососудистое поражение коронарного русла, более развитый коллатеральный кровоток, сопутствующая патология, отсроченное или срочное (спасительное) ЧКВ со стентированием им выполняется только в 70,0 и 76,3 % случаев соответственно и летальность среди них выше. Авторы работы [21] предлагают расширить показания для проведения отсроченных ЧКВ, выполненных в первые 72 ч, у больных с ОИМ с элевацией сегмента ST для предотвращения развития осложнений и летальных исходов.

После ЧКВ со стентированием пациенты принимают двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТ) для предотвращения раннего тромбоза стента. Стенты нового поколения, содержащие моноклональные антитела CD34, ковалентно взаимодействующие с покрытием из нержавеющей стали 3162, могут избирательно связывать эндотелиальные клетки-предшественники, раньше эпителизоваться и снижать риск тромбоза стента; краткосрочная ДАТ при установке стентов с биоинженерным покрытием после определения степени его эпителизации и применения оптико-ковергентной томографии имеет определенные перспективы [14].

В клинических рекомендациях (2020–2023 гг.) решение о проведении тромбоспирации в начале или по ходу ЧКВ предлагается принимать на основании индивидуальных ангиографических и клинических данных, воздержаться от тромбоспирации следует из-за возможного увеличения риска инсульта при ЧКВ. Тромбоэктомия проводится несколькими способами: с применением катетеров для ручной аспирации тромбов и устройства для их реолитического разрушения и аспирации за счет эффекта Вентури (гидродинамический эффект) [22]. Я.А. Иванова и соавт. показали, что при правильном определении показаний к процедуре тромбоспирации она является эффективным и безопасным методом эвакуации тромботических масс, позволяет предотвратить серьезные осложнения; у больных с проведенной тромбоспирацией ангиографические результаты лучше, чем в ее отсутствие [23].

При изучении эффективности и безопасности использования устройств для аспирации тромба в комбинации с внутривенным введением эптифибатида (синтетический циклический гептапептид) при выполнении первичного ЧКВ М.Ю. Мовсесянц и соавт. пришли к выводу, что после проведения этой манипуляции выраженная обструкция микрососудов (феномен *no-reflow*) определяется реже, летальность в госпитальный период ниже, число больных с сердечной недостаточностью III функционального класса меньше в отдаленном периоде и использование эптифибатида в сочетании с ДАТ и гепаринотерапией не связано с увеличением числа клинически значимых кровотечений [22]. Установлено, что при ОКС антитромбоцитарный препарат из группы ингибиторов гликопротеиновых рецепторов Па/Ша (ангипур) по безопасности и эффективности не отличается от эптифибатида [24].

А.Г. Колединский и соавт. [25] исследовали эффективность и безопасность мануальной вакуумной терапии в сочетании с эндоваскулярной ангиопластикой у больных ИМ и пришли к выводу, что метод безопасен, но нужен накопленный опыт и сравнительный анализ полученных результатов. При изучении у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST результатов первичного ЧКВ с выполнением прямого стентирования или прямого стентирования с предварительной тромбоспирацией установлена группа риска больных, которым проводилась предварительная однократная ангиопластика баллонами среднего и крупного калибра [26].

Описан положительный опыт проведения тромбоспирации пациентам при ОИМ 2 типа (тромбоэмболии КА): установлено, что процедура, выполненная при незначительном изменении

КА, позволяет добиться полного восстановления кровотока [27]. Через месяц после острого ИМ с тромбозом КА выполнение тромбоаспирации показало лучший результат по частоте повторных ИМ и смертности, чем ее отсутствие (0,5 и 1,25 % соответственно), также меньше были частота повторного эндоваскулярного лечения (2,1 и 6,2 % соответственно) и тромбоза стента (0,5 и 3,7 % соответственно), лучше – ангиографические показатели [23]. Авторы отмечают, что важно тщательно определять показания к тромбоаспирации при эндоваскулярной ангиопластике.

Эффект проведенной изолированной тромбоэкстракции изучен А.С. Мухиным и соавт. [28]. Учитывая такие разноплановые исследования эндоваскулярного лечения, как проведение тромбоаспирации перед [8] и после ЧКВ [9, 10], осложнений при ОИМ [10], применение различных устройств для выполнения тромбоэкстракции при ОИМ с подъемом сегмента ST [14, 22], авторы пришли к мнению, что изолированная тромбоаспирация как самостоятельная процедура используется у пациентов без гемодинамически значимых стенозов, но редко показана при их наличии. В рутинной практике она неприменима за отсутствием проведенных крупных исследований.

Анализ результатов предварительной мануальной тромбоаспирации и прямого стентирования при лечении пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST с полной окклюзией инфаркт-связанной КА показал, что она статистически значимо не влияет на госпитальные результаты ЧКВ; при сравнении результатов прямого, непрямого стентирования и стентирования в сочетании с тромбоэкстракцией и баллонной преддилатацией у больных ОИМ с гипергликемией установлено, что более эффективным методом является прямое стентирование инфаркт-связанной КА [29, 30].

В настоящее время изучение ЧКВ проведено у онкологических больных с сердечно-сосудистой патологией [31], что обусловило подход к их лечению, тщательной оценке соотношения риск–польза (ЧКВ нужно применять только при абсолютных показаниях). Лицам с ожидаемой продолжительностью жизни менее одного года и ОКС (ИМ с подъемом сегмента ST, ИМ без подъема сегмента ST высокого риска и нестабильная стенокардия) следует предложить реваскуляризацию, как это предлагается пациентам без онкологии. Однако при стабильной стенокардии напряжения необходимо приложить все усилия для оптимизации состояния пациента при помощи медикаментозной консервативной терапии, что помимо антиангинальных препаратов может включать лечение сопутствующих состояний,

таких как анемия и гипоксия. Недавний диагноз рака и его недавнее лечение предсказывают худшие результаты после ЧКВ [32, 33].

Коронарное шунтирование при ИМ с подъемом сегмента ST выполняется в ограниченных случаях. Неотложное коронарное шунтирование проводят при невозможности выполнения ЧКВ или при безуспешном ЧКВ, при тяжелом шоке и тяжелой сердечной недостаточности, разрыве миокарда желудочков, перфорации КА, стойкой дисфункции папиллярной мышцы, при осложненном ЧКВ. Коронарное шунтирование как вариант отсроченной полной реваскуляризации (хирургической реваскуляриции) показано при многососудистом поражении после успешного первичного ЧКВ. После коронарного шунтирования с последующей дисфункцией аутовенозного аортокоронарного шунта проводят ЧКВ. При этом виде лечения отмечается бóльшая частота неблагоприятных исходов, чем после ЧКВ, проведенного во время окклюзии КА [34–37].

Реперфузия коронарного кровотока оценивается по элевации сегмента ST на ЭКГ в течение 90 мин до его полной нормализации (TIMI 3), по концентрации маркеров некроза миокарда тропонина I и T, ее повышение через 60–90 мин от начала ОИМ позволяет диагностировать успешность кардиальной реперфузии [16, 17]. При верификации феномена no-reflow в миокарде выполняются инструментальные исследования – миокардиальная контрастная эхокардиография, перфузионная сцинтиграфия, ангиография, МРТ. Установлено, что риск развития реперфузионного синдрома после проведения ЧКВ имеют пациенты с ОИМ при наличии в анамнезе у них заднего ИМ, гипертонической болезни, повышения уровня Na в крови, синусовой тахикардии [38].

По данным А.С. Мухина и соавт. [28], у пациентов с ОКС результаты с выполнением правильной техники тромбоаспирации лучше, осложнения при ее применении отсутствовали, причинами неблагоприятных исходов был внутрисосудистый тромб в инфаркт-связанной артерии, остатки мелких частиц тромба и их дислокация в дистальном русле. Эти же авторы подтвердили, что у больных ОКС через 1 мес. после ургентной эндоваскулярной ангиопластики в сочетании с тромбоэкстракцией наблюдается значительно меньше осложнений, чем после ЧКВ без тромбоаспирации. Хотя ЧКВ является высокоэффективным методом лечения пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST, оно может осложняться неблагоприятными исходами в случае более старшего возраста, принадлежности к женскому полу, наличия ранее перенесенного инсульта, фибрилляции предсердий и хронической

болезни почек. Отмечено при этом, что у каждого 20-го больного развиваются осложнения [6, 39], в том числе поздние (тромбоз стента, рестеноз, неатеросклероз, кровотечения) [40, 41].

Заключение

Таким образом, выбор метода реперфузионной терапии значительно влияет на выживаемость пациентов ИМ с подъемом сегмента ST, за последние десятилетия достигнуты большие успехи, изучены подход и выбор тактики восстановления коронарного кровотока, представлены три основных способа восстановления коронарного кровотока: фибринолиз, первичное ЧКВ и фармакоинвазивная терапия. Однако имеются разрозненные и единичные исследования, характеризующие взаимосвязь факторов риска с лабораторно-инструментальными показателями у больных ИМ с подъемом сегмента ST, среди которых не определены предикторы быстрого реагирования и летального исхода у больных с полиморбидной патологией для врачей скорой помощи.

Список литературы

1. Драпкина О.М., Самородская И.В., Какорина Е.П. Вариабельность региональных показателей смертности. *Профилактик. мед.* 2019;22(6):28–33. doi: 10.17116/profmed20192206228
2. Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., Шахнович Р.М., Яковлев А.Н., Абугов С.А., Алекян Б.Г., Архипов М.В., Барбараш О.Л., ... Якушин С.С. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. ж.* 2020;25(11):251–310. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4103
3. Шарафеев А.З., Баязитова В.А., Алхазуров А.И., Халирахманов А.Ф. Перспективная медикаментозная терапия реперфузионного повреждения при остром инфаркте миокарда. *Практ. мед.* 2019;17(2):21–27.
4. Скрыпник Д.В., Резцов Р.Ю., Макарычева О.В., Коновалова Е.В., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Современные подходы к лечению острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. *Креатив. кардиол.* 2014;(2):5–14.
5. Доля Е.М., Гаффарова А.С. Современные аспекты выбора стратегии реперфузии миокарда при остром коронарном синдроме с подъемом ST. *Таврич. мед.-биол. вестн.* 2018;21(1):196–205.
6. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., ... Zembala M.O. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. *Рос. кардиол. ж.* 2019;24(8):151–226. doi: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226
7. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., ... Zembala M.O. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. *Рос. кардиол. ж.* 2019;24(8):151–226. doi: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226
8. Гордеев И.Г., Ильенко И.В., Клыков Л.Л., Люсов В.А., Лебедева А.Ю., Шайдюк О.Ю. Реперфузия у больных острым инфарктом миокарда. *Рос. кардиол. ж.* 2006;11(3):71–75.
9. Олейник Б.А., Стародубов В.И., Евдаков В.А., Абзалилова Л.Р. Ассоциации показателей летальности и доступности скорой и специализированной, в том числе высокотехнологической, медицинской помощи при остром коронарном синдроме в Российской Федерации. *Рос. кардиол. ж.* 2023;28(9):27–33. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5514
10. Richmond D.R., Damon E.G., Fletcher E.R., Bowen I.G., White C.S. The relationship between selected blast-wave parameters and the response of mammals exposed to air blast. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1968;152(1):103–121. doi: 10.1111/j.1749-6632.1968.tb11970.x
11. Шахнович Р.М., Руда М.Я. Эволюция лечения инфаркта миокарда за последние десятилетия. Значение работ Е.И. Чазова. *Терапевт. арх.* 2019;91(6):25–33. doi: 10.26442/00403660.2019.06.00291
12. Мовсесянц М.Ю., Миронков А.Б., Абугов С.А. Первичное чрескожное коронарное вмешательство в сочетании с профилактикой эмболии микроциркуляторного русла: результаты госпитального и отдаленного периодов наблюдения. *Кардиол. и сердеч.-сосуд. хирургия.* 2012;5(4):13–17.
13. Valdes P.J., Akbar H., Kahloon R.A., Diaz M.A. Intracoronary stents. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507788/>
14. Тарасов Р.С., Бохан Н.С., Ганюков В.И. Краткосрочная двойная антитромбоцитарная терапия после коронарного стентирования. *Кардиол. и сердеч.-сосуд. хирургия.* 2021;14(6):455–463. doi: 10.17116/kardio202114061455
15. Иоселиани Д.Г., Асадов Д.А., Сухоруков О.Е., Джорджикия Т.Р., Кибизова И.В., Мкртумян С.А. Клинический пример успешного одномоментного сочетанного рентгенэндоваскулярного лечения стенозирующего поражения левой внутренней сонной артерии и окклюзии левой поверхностной бедренной артерии. *Междунар. ж. интервенц. кардиоангиол.* 2014;(39):16–20.
16. Берштейн Л.Л. Неинвазивная оценка результатов тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда: динамика элевации сегмента ST и зубца T на электрокардиограмме. *Рос. кардиол. ж.* 2007;12(6):37–41.
17. Берштейн Л.Л., Новиков В.И., Гришкин Ю.Н. Оценка эффективности реперфузии при остром

инфаркте миокарда: современные концепции и методы. *Рос. кардиол. ж.* 2005;10(1):73–79.

18. Коротких С.А., Щербакова О.В., Дербенев О.А. Селективное интракоронарное введение ингибиторов Пв/Ша гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов при остром инфаркте миокарда у пациента с COVID-19 в ходе чрескожного коронарного вмешательства. *Кардиол. и сердеч.-сосуд. хирургия.* 2022;15(2):177-183. doi: 10.17116/kardio202215021177

19. Азаров А.В., Семитко С.П., Глезер М.Г., Ахрамович Р.В., Малороев А.И., Мельниченко И.С., Атаров Г.Ю., Лебедев А.В. Результаты отсроченного эндоваскулярного вмешательства у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-ответственной коронарной артерии. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2017;16(1):40–45. doi: 10.15829/1728-8800-2017-1-40-45

20. Вышлов Е.В., Аветисян В.Ю., Крылов А.Л., Марков В.А. Эффективность фармакоинвазивной реперфузии у больных старческого возраста с острым инфарктом миокарда. *Сиб. мед. ж. (Томск).* 2015;30(2):39–43. doi: 10.29001/2073-8552-2015-30-2-39-43

21. Газарян Г.А., Нефедова Г.А., Тюрина Л.Г., Захаров И.В., Ермолов А.С. Результаты лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST с использованием ранних и отсроченных коронарных вмешательств в разных возрастных группах. *Мед. алфавит.* 2021;(17):8–12. doi: 10.33667/2078-5631-2021-17-8-12

22. Мовсесянц М.Ю., Миронков А.Б., Абугов С.А. Первичное чрескожное коронарное вмешательство в сочетании с профилактикой эмболии микроциркуляторного русла: результаты госпитального и отдаленного периодов наблюдения. *Кардиол. и сердеч.-сосуд. хирургия* 2012;5(4):13–17.

23. Иванова Я.А., Шарабрин Е.Г., Мухин А.С., Федоров С.А. Анализ ближайших результатов эндоваскулярного лечения с применением тромбодаспирации у пациентов с острым коронарным синдромом. *Клин. и эксперим. хирургия.* 2019;7(1):73–77. doi: 10.24411/2308-1198-2019-11010

24. Лукьянов С.В., Глухов Ю.Ф., Тавлуева Е.В., Танхилевич Б.М., Затеищиков Д.А., Хлевчук Т.В., Бондарева И.Б. Результаты пилотного клинического исследования безопасности и эффективности оригинального антитромбоцитарного препарата из группы ингибиторов гликопротеиновых Пв/Ша-рецепторов при остром коронарном синдроме. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2023;22(7):69–80. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3573

25. Колединский А.Г., Куртасов Д.С., Громов Д.Г., Леончук К.А., Васильев П.С., Симонов О.В., Абилюдинова А.Ж., Рогатова А.А., Кучкина Н.В., Иоселиани Д.Г. Мануальная вакуумная тромбэкстракция в сочетании с эндоваску-

лярной ангиопластикой инфарктотответственной коронарной артерии в лечении больных ОИМ с подъемом сегмента ST: ближайшие клинико-ангиографические результаты. *Международ. ж. интервенц. кардиоангиол.* 2013;(32):19–25.

26. Исхаков М.М., Сайфуллин Р.Р., Ягафаров И.Р., Хатыпов М.Г., Газизов Н.В., Нугайбекова Л.А., Сайфутдинов Р.Г. Первичные чрескожные коронарные вмешательства у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, осложненные феноменом «no-reflow». *Казан. мед. ж.* 2015; 96(3):325–329. doi: 10.17750/ЮШ2015-325

27. Терещенко А.С., Арутюнян Г.К., Миرونнов В.М., Меркулов Е.В., Самко А.Н. Влияние мануальной тромбэкстракции на восстановление коронарного кровотока у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2016;(3):30–38.

28. Мухин А.С., Шарабрин Е.Г., Савенков А.Г., Иванова Я.А. Тромбодаспирация у пациентов с острым коронарным синдромом, анализ осложнений. *Мед. альм.* 2017;(3):99–103.

29. Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Горбатенко Е.А., Зырянов И.П., Сапожников С.С., Дьякова А.О. Прямое стентирование инфаркт-связанной артерии у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и гипергликемией? *Патол. кровообращения и кардиохирургия.* 2019;23(1S):44–51. doi: 10.21688/1681-3472-2019-1S-S44-S51

30. Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Зырянов И.П., Сапожников С.С. Сравнение результатов мануальной тромбодаспирации и прямого стентирования в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и тотальной тромботической окклюзией инфаркт-связанной коронарной артерии. *Сиб. мед. ж. (Томск).* 2018;33(4):62–68. doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-4-62

31. Шукуров Ф.Б., Фещенко Д.А., Руденко Б.А., Васильев Д.К., Мамедов М.Н. Чрескожные коронарные вмешательства у онкологических пациентов. *Международ. ж. сердца и сосуд. забол.* 2023;(39):59–69. doi: 10.24412/2311-1623-2023-37-59-69

32. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Баллюзек М.Ф., Баринаева И.В., Виценя М.В., Давыдкин И.Л., Дундуа Д.П., Дупляков Д.В. ... Беленков Ю.Н. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Рос. кардиол. ж.* 2021;26(9):152–233. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703

33. Ilescu C., Grines C.L., Herrmann J., Yang E.H., Cilingiroglu M., Charitakis K., Hakeem A., Toutouzas K.P., Leeser M.A., Marmagkiolis K. SCAI expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (endorsed by the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencionista). *Catheter.*

Cardiovasc. Interv. 2016;87(5):E202–23. doi: 10.1002/ccd.26379

34. Агаева Х.А., Хван Д.С., Сирота Д.А., Жульков М.О., Бозоров С.Ш., Чернявский А.М. Малоинвазивное коронарное шунтирование: история и перспективы. *Кардиол. и сердеч.-сосуд. хирургия.* 2023;16(1):7–11 doi: 10.17116/kardio2023160117

35. Kikuchi K., Mori M. Minimally invasive coronary artery bypass grafting: a systematic review. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2017;25(5):364–370. doi: 10.1177/0218492317692465

36. Fischlein T. Commentary: Minimally invasive direct coronary artery bypass: Reawakening of a sleeping beauty? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019;158(1):139–140. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.11.081

37. Неймарк М.И., Заяшников С.В., Калугина О.А., Берестенникова Л.Н. Предиаторы реперфузионного синдрома на фоне острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. *Казан. мед. ж.* 2011;92(3):357–359.

38. Serruys P.W., Rutherford J.D. The birth, and evolution, of percutaneous coronary interventions: a conversation with Patrick Serruys. *Circulation.* 2016;134(2):97–100. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023681

39. Семиголовский Н.Ю., Симутис И.С., Мазуренко С.О., Никольская Е.М., Мазуренко М.С. Гемоперикард после стентирования коронарных артерий: клинические наблюдения и обзор литературы. *Мед. сов.* 2023;(16):117–127. doi: 10.21518/ms2023-349

40. Шумаков Д.В., Шехян Г.Г., Зыбин Д.И., Ялымов А.А., Веденикин Т.Ю., Попов М.А. Рестеноз стента: клиника, гемодинамические проявления, механизмы развития и возможности коррекции. *Кардиол. вестн.* 2021;16(1):20–27. doi: 10.17116/Cardiobulletin20211601120

41. Терещенко А.С., Ускач Т.М., Кондратова Н.В. Фармакоинвазивный подход в лечении острого инфаркта миокарда: современное состояние вопроса. *Рос. кардиол. ж.* 2021;26(2S):4452. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4452

References

1. Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Kakorina E.P. Variability in regional mortality rates. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health.* 2019;22(6):28–33. [In Russian]. doi: 10.17116/profmed20192206228

2. Averkov O.V., Duplyakov D.V., Gilyarov M.Yu., Novikova N.A., Shakhnovich R.M., Yakovlev A.N., Abugov S.A., Alekyan B.G., Arkhipov M.V., Barbarash O.L., ... Yakushin S.S. 2020 Clinical practice guidelines for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):251–310. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4103

3. Sharafiev A.Z., Bayazitova V.A., Alkharuzov A.I., Khalirakhmanov A.F. Promising drug ther-

apy of reperfusion injury in acute myocardial infarction. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine.* 2019;17(2):21–27. [In Russian].

4. Skrypnik D.V., Reztsov R.Yu., Makarycheva O.V., Konovalova E.V., Vasilyeva E.Yu., Shpektor A.V. A modern treatment approach of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Kreativnaya kardiologiya = Creative Cardiology.* 2014;(2):5–14. [In Russian].

5. Dolya E.M., Gaffarova A.S. Modern aspects of the choice of the myocardium reperfusion strategy in acute coronary syndrome with st elevation. *Tavricheskiy Medico-biologicheskiy vestnik = Tauric Medico-Biological Bulletin.* 2018;21(1):196–205. [In Russian].

6. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., ... ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart. J.* 2019;40(2):87–165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394

7. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., ... Zembala M.O. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization the task force on myocardial revascularization. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(8):151–226. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226

8. Gordeev I.G., Ilyenko I.V., Klykov L.L., Lussov V.A., Lebedeva A.Yu., Shaydyuk O.Yu. Reperfusion in acute myocardial infarction patients. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2006;11(3):71–75. [In Russian].

9. Oleinik B.A., Starodubov V.I., Evdakov V.A., Abzalilova L.R. Associations of mortality rates and availability of emergency and specialized, including high-tech, medical services for acute coronary syndrome in the Russian Federation. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(9):27–33 [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5514

10. Richmond D.R., Damon E.G., Fletcher E.R., Bowen I.G., White C.S. The relationship between selected blast-wave parameters and the response of mammals exposed to air blast. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1968;152(1):103–121. doi: 10.1111/j.1749-6632.1968.tb11970.x

11. Shakhnovich R.M., Ruda M.Ya. The evolution of myocardial infarction treatment over the past decades. The significance of E.I. Chazov works. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2019;91(6):25–33. [In Russian]. doi: 10.26442/00403660.2019.06.000291

12. Movsesyants M.Yu., Mironkov A.B., Abugov S.A. Primary percutaneous coronary intervention combined with prophylaxis of microcirculatory embolism: results of hospital and long-term observation. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya = Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2012;5(4):13–17. [In Russian].

13. Valdes P.J., Akbar H., Kahloon R.A., Diaz M.A. Intracoronary Stents. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507788/>
14. Tarasov R.S., Bohan N.S., Ganyukov V.I. Short-term dual antiplatelet therapy after coronary artery stenting. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya = Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2021;14(6):455–463. [In Russian]. doi: 10.17116/kardio202114061455
15. Ioseliani D.G., Asadov D.A., Sukhorukov O.E., Georgikia T.R., Kibizova I.V., Mkrtyumyan S.A. A clinical example of successful simultaneous combined X-ray endovascular treatment of stenosing lesion of the left internal carotid artery and occlusion of the left superficial femoral artery. *Mezhdunarodnyy zhurnal interventsiionnoy kardiologii = International Journal of Interventional Cardioangiology*. 2014;(39):16–20. [In Russian].
16. Bershtein L.L. Non-invasive assessment of thrombolysis results in acute myocardial infarction: electrocardiogram dynamics of ST segment elevation and T wave. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2007;12(6):37–41. [In Russian].
17. Bershtein L.L., Novikov V.I., Grishkin Yu.N. Assessing reperfusion efficacy in acute myocardial infarction: modern concepts and methods. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2005;10(1):73–79. [In Russian].
18. Korotkikh S.A., Shcherbakova O.V., Derbenev O.A. Selective intracoronary administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors for acute myocardial infarction in a patient with COVID-19 during percutaneous coronary intervention. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya = Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2022;15(2):177–183. [In Russian]. doi: 10.17116/kardio202215021177
19. Azarov A.V., Semitko S.P., Glezer M.G., Akhramovich R.V., Maloroev A.I., Melnichenko I.S., Atarov G.Yu., Lebedev A.V. The results of delayed endovascular intervention in ST elevation acute myocardial infarction due to thrombotic occlusion of coronary artery. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(1):40–45. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2017-1-40-45
20. Vyshlov E.V., Avetisyan V.Yu., Krylov A.L., Markov V.A. Efficacy of pharmacoinvasive reperfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk) = Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2015;30(2):39–43. [In Russian]. doi: 10.29001/2073-8552-2015-30-2-39-43
21. Gazaryan G.A., Nefedova G.A., Tyurina L.G., Zakharov I.V., Ermolov A.S. Results of treatment of myocardial infarction with ST-segment elevation using early and delayed coronary interventions in different age groups. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2021;(17):8–12. [In Russian]. doi: 10.33667/2078-5631-2021-17-8-12
22. Movsesiants M.Yu., Mironkov A.B., Abugov S.A. Primary percutaneous coronary intervention combined with prophylaxis of microcirculatory embolism: results of hospital and long-term observation. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya = Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2012;5(4):13–17. [In Russian].
23. Ivanova Ya.A., Sharabrin E.G., Mukhin A.S., Fedorov S.A. Analysis of short-term results of endovascular treatment with application of thrombaspiration in patients with acute coronary syndrome. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya. Zhurnal imeni akademika Borisa Vasil'yevicha Petrovskogo = Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2019;7(1):73–77. [In Russian]. doi: 10.24411/2308-1198-2019-11010
24. Lukyanov S.V., Glukhov Yu.F., Tavlyeva E.V., Tankhilevich B.M., Zateyshchikov D.A., Khlevchuk T.V., Bondareva I.B. Results of a pilot clinical trial of the safety and efficacy of an original glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor in acute coronary syndrome. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):69–80. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3573
25. Koledinsky A.G., Kurtasov D.S., Gromov D.G., Leonchuk K.A., Vasiliev P.S., Simonov O.V., Abildinova A.J., Rogatova A.V., Kuchkina N.V., Ioseliani D.G. Manual vacuum thromboextraction in combination with endovascular angioplasty of the coronary artery infarction in the treatment of patients with AMI with ST segment elevation: the nearest clinical and angiographic results. *Mezhdunarodnyy zhurnal interventsiionnoy kardiologii = International Journal of Interventional Cardioangiology*. 2013;(32):19–25. [In Russian].
26. Iskhakov M.M., Saifullin R.R., Yagafarov I.R., Khatypov M.G., Gazizov N.V., Nugaibekova L.A., Saifutdinov R.G. Primary percutaneous coronary interventions in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated by “no-reflow” phenomenon. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2015;96(3):325–329. [In Russian]. doi: 10.17750/10112015-325
27. Tereshchenko A.S., Arutyunyan G.K., Mironov V.M., Merkulov E.V., Samko A.N. Evaluation of the utility of manual thromboaspiration for coronary blood flow recovery in patients with ST elevation myocardial infarction. *Atheroskleroz i dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2016;(3):30–38. [In Russian].
28. Mukhin A.S., Sharabrin E.G., Savenkov A.G., Ivanova Ya.A. Thromboaspiration in the case of patients having acute coronary syndrome, complications analysis. *Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac*. 2017;(3):99–103 [In Russian].
29. Bessonov I.S., Kuznetsov V.A., Gorbatenko E.A., Zyryanov I.P., Sapozhnikov S.S., Dyakova A.O. Direct stenting in patients with ST-elevation myocardial infarction and hyperglycemia. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation*

- Pathology and Cardiac Surgery*. 2019;23(1S):44–51. [In Russian]. doi: 10.21688-1681-3472-2019-1S-S44-S51
30. Bessonov I.S., Kuznetsov V.A., Zyrianov I.P., Sapozhnikov S.S. Comparison of manual thrombus aspiration with direct stenting in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and totally occluded culprit arteries. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk) = Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2018;33(4):62–68. [In Russian]. doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-4-62-68
31. Shukurov F.B., Feshchenko D.A., Rudenko B.A., Vasiliev D.K., Mamedov M.N. Percutaneous coronary interventions in oncological patients. *Mezhdunarodnyy zhurnal serdtsa i sosudistykh zabolevaniy = International Heart and Vascular Disease Journal*. 2023;(39):59–69. [In Russian]. doi: 10.24412/2311-1623-2023-37-59-69
32. Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., Shupenina E.Yu., Ballyuzek M.F., Barinova I.V., Vitsenya M.V., Davydkin I.L., Dundua D.P., Duplyakov D.V. ... Belenkov Yu.N. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):152–233. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703
33. Ilescu C., Grines C.L., Herrmann J., Yang E.H., Cilingiroglu M., Charitakis K., Hakeem A., Toutouzas K.P., Leeser M.A., Marmagkiolis K. SCAI expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (endorsed by the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencionista). *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2016;87(5):E202–E223. doi: 10.1002/ccd.26379
34. Agaeva Kh.A., Khvan D.S., Sirota D.A., Zhulkov M.O., Bozorov S.Sh., Chernyavskiy A.M. Minimally invasive coronary artery bypass grafting: history and perspectives. *Kardiologiya i serdechno-sudistaya khirurgiya = Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2023;16(1):7–11. [In Russian]. doi: 10.17116/kardio2023160117
35. Kikuchi K., Mori M. Minimally invasive coronary artery bypass grafting: a systematic review. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2017;25(5):364–370. doi: 10.1177/0218492317692465
36. Fischlein T. Commentary: Minimally invasive direct coronary artery bypass: Reawakening of a sleeping beauty? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019;158(1):139–140. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.11.081
37. Neymark M.I., Zayashnikov S.V., Kalugina O.A., Berestennikova L.N. Predictors of reperfusion syndrome secondary to acute myocardial infarction with ST-segment elevation. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2011;92(3):357–359. [In Russian].
38. Serruys P.W., Rutherford J.D. The birth, and evolution, of percutaneous coronary interventions: a conversation with Patrick Serruys. *Circulation*. 2016;134(2):97–100. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023681
39. Semigolovskii N.Yu., Simutis I.S., Mazurenko S.O., Nikolskaya E.M., Mazurenko M.S. Hemopericardium after coronary artery stenting: clinical observations and literature review. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(16):117–127. [In Russian]. doi: 10.21518/ms2023-349
40. Shumakov D.V., Shekhyan G.G., Zybin D.I., Yalymov A.A., Vedenikin T.Yu., Popov M.A. In-stent restenosis: symptoms, hemodynamic signs, pathogenesis and treatment. *Kardiologicheskiy vestnik = Cardiology Bulletin*. 2021;16(1):20–27. [In Russian]. doi: 10.17116/Cardiobulletin20211601120
41. Tereshchenko A.S., Uskach T.M., Kondratova N.V. Pharmacoinvasive strategy in the treatment of acute myocardial infarction: current state-of-the-art. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(2S):4452. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4452

Сведения об авторах:

Беликов Алексей Николаевич, ORCID: 0009-0008-0641-899X, e-mail: bil_kam@mail.ru
Поселюгина Ольга Борисовна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-5775-9868, e-mail: poselubina@mail.ru
Коричкина Любовь Никитична, д.м.н., ORCID: 0000-0002-7750-9521, e-mail: lnkor@yandex.ru

Information about the authors:

Aleksey N. Belikov, ORCID: 0009-0008-0641-899X, e-mail: bil_kam@mail.ru
Olga B. Poselyugina, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5775-9868, e-mail: poselubina@mail.ru
Lyubov N. Korichkina, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7750-9521, e-mail: lnkor@yandex.ru

Поступила в редакцию 25.01.2024
После доработки 31.01.2024
После повторной доработки 22.05.2024
Принята к публикации 22.05.2024

Received 25.01.2024
Revision received 31.01.2024
Second revision received 22.05.2024
Accepted 22.05.2024

Противоречивость традиционных представлений об атеросклерозе и эффективности гиполипидемической терапии. Перспективные направления

А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова

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

Резюме

В обзоре представлены противоречивые результаты многочисленных клинических и эпидемиологических исследований, дающие повод усомниться в бесспорности представлений о первостепенной роли холестерина липопротеидов (ЛП) низкой плотности в атерогенезе и эффективности гиполипидемической терапии. Последнее наглядно демонстрирует отсутствие ожидаемого клинического эффекта при снижении уровня холестерина после хирургической коррекции липидного обмена (илеостунтирование) или весьма скромный эффект при использовании лекарственных препаратов, лишенных плеiotропных свойств. Это обстоятельство находит объяснение в том, что молекулярным субстратом патофизиологического процесса на всех этапах развития атеросклероза, по современным представлениям, являются лишь модифицированные ЛП. Нативные (неповрежденные) ЛП, концентрация которых в крови не коррелирует с уровнем модифицированных форм, не включаются в патогенез атеросклероза. Следовательно, содержание в крови нативных ЛП не дает истинного представления об активности атеросклеротического процесса. Исходя из изложенного, в лечении атеросклероза следует считать оправданным не столько дальнейшее совершенствование методов гиполипидемического воздействия на организм, не имеющего достаточно надежной доказательной базы клинического эффекта, сколько поиск средств, препятствующих генерации атерогенных, модифицированных ЛП. В этой связи, принимая во внимание важную роль системного воспаления в патогенезе атеросклероза, следует признать перспективным синтез и использование в клинике безопасных противовоспалительных препаратов, а также разработку и внедрение методов, направленных на устранение причин системного воспаления.

Ключевые слова: атеросклероз, холестерин, модифицированные липопротеиды, системное воспаление, гиполипидемическая терапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Васильев А.П., e-mail: sss@infarkta.net

Для цитирования: Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Противоречивость традиционных представлений об атеросклерозе и эффективности гиполипидемической терапии. Перспективные направления. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(4):38–52. doi: 10.18699/SSMJ20240404

Contradictions in traditional ideas about atherosclerosis and the efficacy of lipid-lowering therapy. Promising directions

A.P. Vasiliev, N.N. Streltsova

*Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center
Russian Academy of Science
625026, Tyumen, Melnikayte st., 111*

Abstract

The review presents contradictory results from numerous clinical and epidemiological studies, giving reason to doubt the indisputability of ideas about the primary role of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol in atherogenesis and the efficacy of lipid-lowering therapy. The latter clearly demonstrates the absence of the expected clinical effect in reducing cholesterol levels after surgical correction of lipid metabolism (ileal bypass surgery) or a very modest effect

when using drugs devoid of pleiotropic properties. This circumstance finds an explanation in the fact that, according to modern concepts, only modified LP are the molecular substrate of the pathophysiological process at all stages of atherosclerosis development. Native (intact) LP, the concentration of which in the blood does not correlate with the level of modified forms, are not included in the pathogenesis of atherosclerosis. Consequently, the presence of native LP in the blood does not give a true picture of the activity of the atherosclerotic process. Based on the above, in the treatment of atherosclerosis, it should be considered justified not so much to further improve methods of lipid-lowering effects on the body, which do not have a sufficiently reliable evidence base of clinical effect, but to search for means that prevent the generation of atherogenic, modified LP. In this regard, taking into account the important role of systemic inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis, the synthesis and clinical use of safe anti-inflammatory drugs, as well as the development and implementation of methods aimed at eliminating the causes of systemic inflammation, should be considered promising.

Key words: atherosclerosis, cholesterol, modified lipoproteins, systemic inflammation, lipid-lowering therapy.

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

Correspondence author: Vasiliev A.P., e-mail: sss@infarkta.net

Citation: Vasiliev A.P., Streltsova N.N. Contradictions in traditional ideas about atherosclerosis and the efficacy of lipid-lowering therapy. Promising directions. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):38–52. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240404

Введение

Современные подходы к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротической природы основаны на концепции ведущей патогенетической роли нарушения метаболизма липидов и липопротеидов (ЛП). Считается, что достаточным основанием этому положению служит обнаруживаемая связь между содержанием в крови атерогенных ЛП, прежде всего ЛП низкой плотности (ЛПНП), и частотой встречаемости ССЗ.

Более 100 лет назад Н.Н. Аничковым и С.С. Халатовым была предложена холестерин-вая теория атеросклероза (АС), предполагающая накопление холестерина (ХС) в организме и аккумуляцию его на внутренней стенке артерий. Несмотря на то что сегодня данная концепция в ее первоначальном виде представляет лишь исторический интерес, заслуга исследователей заключается в том, что они привлекли внимание к ХС и стимулировали всестороннее изучение его метаболизма. Патогенез АС представляется в настоящее время значительно более сложным, многие вопросы его развития до сих пор остаются нераскрытыми и вызывают оживленные дискуссии. Далеко не все исследователи придерживаются мнения о том, что повышенное содержание ХС в крови является ведущим фактором развития АС. Тем не менее официальная позиция в отношении атерогенеза, на основании которой строятся стратегические принципы лечебно-профилактических мероприятий, базируется на теории Н.Н. Аничкова и поддерживается авторитетным заявлением лауреатов Нобелевской премии 1984 г. М. Брауна и Дж. Гольштейна: «Чем больше ЛПНП в крови, тем быстрее развивается ате-

росклероз», согласно которым основные усилия должны быть направлены против гиперхолестеринемии (ГХС).

Как указывалось выше, нарушение метаболизма липидов и ЛП при АС представляет собой сложный и до конца еще не изученный процесс. Однако в своем обзоре мы рассматривали динамику уровня в крови лишь ХС и ХС ЛПНП, которые в настоящее время являются основной мишенью терапевтического воздействия, маркером сердечно-сосудистого риска и показателем эффективности лечения. Цель исследования – на основании анализа данных, полученных в многочисленных работах, продемонстрировать противоречивость некоторых положений современной концепции атерогенеза и оценить эффективность сформированной в соответствии с ней тактики гиполипидемической терапии, а также наметить перспективные направления в лечении ССЗ атеросклеротической природы.

Материал и методы

В процессе написания обзорной статьи использовались базы данных и электронные ресурсы PubMed, Index Medicus, ResearchGate, Google Scholar, eLIBRARY.RU и публикации в российских журналах по кардиологии. Глубина поиска – 1982–2023 гг. Поиск осуществлялся по ключевым словам: атеросклероз (atherosclerosis), липопротеиды (lipoproteins), холестерин (cholesterol), воспаление (inflammation), гиполипидемическая терапия (lipid-lowering therapy), профилактика ИБС (prevention of coronary heart disease), модифицированные липопротеиды (modified lipoproteins), средиземноморская диета (mediterranean diet).

Произведен отбор статей с результатами исследований и систематических обзоров.

Результаты и их обсуждение

Связь ГХС с АС и ССЗ. Аргументы и противоречия

Считается, что первым объективным подтверждением ведущей роли ГХС в развитии ССЗ являются результаты 30-летнего Фремингемского исследования [1] и завершившегося примерно в то же время 6-летнего исследования MRFIT, включавшего 361 622 мужчин [2], продемонстрировавшие наличие связи содержания ХС в крови с коронарной и общей смертностью. Сравнительно недавно аналогичные данные получены в популяционном когортном исследовании, охватывающем 5 688 055 субъектов в возрасте 20–39 лет, не принимавших статины: показано, что риск клинических событий пропорционально возрастал с повышением содержания общего ХС и триглицеридов [3]. Особенностью указанных исследований является то, что данная ассоциация выявлена лишь в возрастном диапазоне 30–50 лет (средний возраст 46,2 года), т.е. в наиболее активном периоде жизни, характеризующемся необходимостью решения семейных, профессиональных, социальных проблем, с более высокой частотой психоэмоциональных нагрузок и, как правило, с большим числом факторов риска (курение, алкоголь, несбалансированная диета, недостаточный контроль за артериальным давлением и массой тела и др.), свойственных данному возрасту. В этих условиях представляется весьма сложным однозначно определить первопричину негативных сердечно-сосудистых событий. Нельзя полностью исключить ведущую роль факторов риска на фоне роста уровня ХС в крови, который может быть вторичным по отношению к неконтролируемым обстоятельствам. Известно, что концентрация ХС при психогенном стрессе может повышаться на 10–50 % в течение получаса [4, 5], что приобретает важное патогенетическое значение при хроническом стрессе. По мнению некоторых ученых, ГХС может возникать как защитная реакция в ответ на системный воспалительный процесс, который могут активировать инфекции, курение, ожирение, гиподинамия и др. [6, 7]. Кроме того, психоэмоциональное напряжение может провоцировать ССЗ в результате увеличения выработки адреналина и норадреналина, которые способствуют возникновению артериальной гипертензии и гиперкоагуляции. В этой связи следует также напомнить, что наличие ассоциации между уровнем ХС и ССЗ не доказывает их прямую причинно-следственную связь.

Если исходить из холестериновой теории АС, то пожилые люди, более подверженные ССЗ, должны в большей степени ощущать на себе негативное влияние повышенного содержания ХС ЛПНП в крови. Однако, как показано во Фремингемском исследовании [1], связь между общей смертностью и уровнем ХС в крови у лиц старше 60 лет не выявлена. В систематическом обзоре 29 когортных исследований, включавших более 68 000 пожилых людей (старше 60 лет), обнаружена обратная связь между содержанием ХС ЛПНП и общей смертностью [8], а данные, полученные А. Jonsson et al. [9], послужили поводом отнесения ГХС к признакам долгожительства. Вопреки утверждению о целесообразности и безопасности назначения лицам старше 60 лет с целью первичной профилактики статинов, имеются сведения об отсутствии пользы от статинотерапии и даже возможность увеличения у них общей смертности в результате тяжелых инфекций и роста канцерогенеза [8, 10, 11]. Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что атерогенные свойства ГХС в значительной степени проявляются в молодой и средней возрастной популяции и, как указано выше, опосредуются большим числом и выраженностью негативных факторов [12].

Возможным объяснением увеличения продолжительности жизни пожилых лиц с повышенным уровнем ХС ЛПНП является его способность в высокой концентрации ($> 6,5$ ммоль/л) оказывать стимулирующее влияние на иммунную систему [13]: так, ЛП способны инактивировать более 90 % бактериальных эндотоксинов [14], т.е. в данном случае можно говорить об их защитной функции.

Вместе с тем авторы крупных метаанализов настаивают на том, что холестериновая концепция АС неоспорима, а гиполипидемическая терапия является надежным и безопасным способом снижения риска возникновения ССЗ и смертности от них [15–20]. В качестве доказательства в указанных обзорах приводятся сравнения клинических результатов исследования со степенью снижения содержания ХС ЛПНП при использовании различных доз статинов. В данном случае полагаем, что нецелесообразно детально останавливаться на описании результатов многочисленных исследований, которые широко представлены в литературных источниках, а следует акцентировать внимание на тех фактах, которые могут ввести в заблуждение. В частности, не решен вопрос о возможности дифференцировать эффект собственно гиполипидемического и плейотропного (нелипидного) действия статинов [21]. Ни в одном из исследований ответа на него не получено, равно как и отсутствуют доказательства

причинно-следственной связи клинического и гипополидемического эффекта статинов в соответствии с критериями А. Хилла [22].

В некоторых случаях исследования были скомпрометированы тем, что их авторы исключили первоначально заявленные «неудачные исследования», а также противоречивые данные независимых наблюдений, не укладывающиеся в рамки холестериновой концепции. Так, в метаанализе В. Ference et al. [17] авторы включили только 12 из упомянутых ими 30 исследований. В другом метаанализе также обнаружен факт игнорирования более десятка исследований, в том числе и австрийского, включавшего 150 000 человек, где не было отмечено ассоциации уровня ХС со смертностью в старшей возрастной группе [23]. Кроме того, в своих расчетах исследователи широко использовали комбинированный (суммарный) показатель вновь возникших сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events – MACE) и оценивали клиническую значимость лечения по показателю относительного риска (ОР). По мнению некоторых ученых, MACE имеет сомнительную клиническую ценность, так как не дает конкретного представления о твердых конечных точках и, предполагая различный набор сосудистых событий, исключает возможность сравнения с результатами других исследований [24]. Использование показателя ОР в качестве меры пользы способно ввести в заблуждение, поскольку, отражая лишь вероятность возникновения события, он создает видимость значительной выгоды, существенно превышающей истинный эффект [25]. Например, в исследовании 4S ОР смерти на фоне приема симвастатина снизился на 30 %, в то время как истинное уменьшение смертности составило 3,3 % (количество смертей за 5,4 года в основной группе – 8,2 %, в контрольной – 11,5 %) [26]. Следует отметить, что в большинстве крупномасштабных исследований эффективности лечения ССЗ атеросклеротической природы подчеркивается выраженность гипополидемического действия лекарственных препаратов, но исключительно редко упоминается такой важный показатель, как увеличение продолжительности жизни пациентов. Между тем, как показали M.L. Kristens et al. [27], исходя из анализа шести исследований по первичной и пяти по вторичной профилактике ИБС, применение статинов приводило к увеличению продолжительности жизни лишь на 3,2 и 4,1 дня соответственно. Для сравнения, отказ от курения способен увеличить продолжительность жизни в зависимости от стажа курения на 6–10 лет [28].

В течение последних десятилетий в многочисленных эпидемиологических и клинических

исследованиях получены данные, не согласующиеся с традиционными представлениями о ведущей роли количественных характеристик липидов плазмы в атерогенезе. Еще в 1936 г. К.Е. Lande et al. [29] обратили внимание на то, что степень АС аорты на вскрытии людей, умерших от случайных причин, не зависела от уровня ХС в их крови. Аналогичные результаты получены в более поздних исследованиях [30, 31]. Известно, что степень кальцификации коронарных артерий хорошо коррелирует с общим объемом бляшек и является предиктором клинического исхода ИБС. Тем не менее не выявлено ассоциаций степени кальцификации венечного русла с содержанием какой-либо липидной фракции крови [32], концентрации атерогенных липидов в крови с выраженностью поражения аорты [33].

Факты, противоречащие холестериновой теории АС, находят подтверждение в некоторых крупных эпидемиологических исследованиях. В обзоре [34], включавшем 67413 мужчин и 82237 женщин, наблюдавшихся в течение многих лет, показана весьма слабая связь ХС с ССЗ лишь в среднем возрасте. В метаанализе [35], включавшем 21 исследование и преследующем цель установить ассоциацию между абсолютным снижением концентрации ХС ЛПНП при лечении статинами и смертностью от всех причин, инфаркта миокарда и инсульта, не обнаружено убедительной связи между содержанием ХС ЛПНП в крови при лечении статинами и индивидуальными клиническими исходами. В своих выводах авторы подчеркивают важность обсуждения динамики именно абсолютного риска при принятии обоснованных клинических решений. На основании анализа большого материала W.E. Stehens [36, 37] приходит к выводу о том, что уровень сывороточного ХС плохо коррелирует с АС по данным аутопсии и статистическим данным национальной смертности от ИБС. Отсюда, по утверждению ученого, следует, что «гипотеза ГХС, возникшая на основе ложных предпосылок, не имеет научного обоснования». К аналогичному заключению приходят R. DuBroff et al. [38], полагая, что патогенетическая роль ГХС при ИБС является дискутабельной, а лечебно-профилактический эффект статинов вполне сравним с эффектом от средиземноморской диеты.

Сомнения в исключительной роли повышенного уровня ХС ЛПНП в атерогенезе вызывают многие клинические наблюдения. Хорошо известен не укладывающийся в рамки холестериновой концепции факт нормального содержания в крови ХС и ХС ЛПНП у 50 % больных ИБС. А. Sachdeva при исследовании большой группы пациентов ($n = 136\ 905$), госпитализированных по

поводу ИБС, установил, что 77 % из них имеют нормальный уровень ЛПНП, у 45 % обнаружили нормальное содержание ЛП высокой плотности и у 62 % уровень триглицеридов не превышал нормальных значений [39]. Другими словами, нормальные показатели липидного спектра крови не исключают атеросклеротического поражения сосудов, и несмотря на то, что ХС и ХС ЛПНП входят практически во все шкалы сердечно-сосудистого риска, они не имеют убедительного диагностического значения. W. Koenig [40] показано, что повышенная у всех больных ИБС атерогенность плазмы крови, исследуемая методом биотестирования, не имеет прямой зависимости от уровня ХС. В исследовании [41] продемонстрировано отсутствие у 20 % лиц с семейной ГХС и высокой концентрацией ХС в крови кардиоваскулярных событий при наблюдении за ними до 60-летнего возраста. На основании проведенных исследований E. Sijbrands et al. [42] высказали предположение, что у пациентов с наследственной гетерозиготной ГХС смертность в большей степени связана с влиянием внешних факторов, чем с самой ГХС, в то время как последняя может оказывать у них защитное действие, в частности при инфицировании.

В соответствии с общепринятыми представлениями мы должны ожидать более высокий уровень атерогенных липидов при сосудистых катастрофах. Однако в крупном исследовании, включавшем 136 905 пациентов с острым инфарктом миокарда, содержание ХС ЛПНП у значительной их части было ниже принятой нормы [43]. В исследовании 63 168 пациентов с острым инфарктом миокарда самая низкая смертность от всех причин за 4,5 года наблюдения выявлена у лиц с самым высоким уровнем ХС ЛПНП (ОР 0,75, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 0,71–0,80), однако последние имели повышенный риск возникновения инфаркта миокарда (ОР 1,16, 95 % ДИ 1,07–1,26) [44]. Аналогичные результаты получены в исследовании [45], озаглавленном: «Загадки парадокса холестерина при остром инфаркте миокарда». С представленными данными согласуется исследование [46], в котором зарегистрирована значительно более высокая частота МАСЕ в течение 1 мес. после инфаркта миокарда у пациентов с низким уровнем ХС ЛПНП. Представляет интерес следующий факт. В исследовании [47] авторы продемонстрировали исходы острого инфаркта миокарда при назначении статинов. Спустя 3 года общая смертность у лиц с содержанием ХС ЛПНП < 2 ммоль/л была в 2 раза выше по сравнению с пациентами, имевшими более высокие значения этого показателя (соответственно 14,8 и 7,1 %, $p = 0,005$). В исследовании [48] установлены преимущества терапии статинами у пациентов с острым инфарктом миокарда при 12-месячном наблюдении: снижение на фоне гиполипидемической терапии МАСЕ и потребности в проведении коронарного шунтирования. В данном случае, однако, следует отметить сравнительно короткий срок наблюдения, отсутствие статистически значимого различия в таких важных показателях, как общая и сердечная смертность.

Можно полагать, что причиной обратной связи между общей смертностью и уровнем ХС ЛПНП у пациентов с инфарктом миокарда служит тот факт, что ХС ЛПНП, являясь активатором иммунной системы, обладает антимикробным действием и оказывает онкопротекторное и антиоксидантное влияние [13, 39].

Эффект гиполипидемической терапии

С тех пор как утвердилась холестериновая теория АС, начались поиски средств борьбы с ХС: ограничение жиров в пищевом рационе, хирургический метод частичного илеошунтирования, применение фармпрепаратов с различным механизмом гиполипидемического действия (фибраты, секвестранты желчных кислот, производные никотиновой кислоты, эзетимиб и др.). Хирургические приемы и фармакологические средства обеспечивали снижение уровня ХС на 25–50 %, однако это не сопровождалось убедительным клиническим эффектом и не приводило к уменьшению ССЗ и смертности от них [49]. Данный тезис наглядно подтверждается при изучении абсолютного риска возникновения некоторых «конечных точек». В систематическом обзоре, включавшем 97 исследований, в которые входило более 270 000 человек, представлен анализ влияния на смертность гиполипидемических лекарственных препаратов различных классов. Уменьшение риска общей и сердечно-сосудистой смертности на фоне снижения концентрации атерогенных липидов обеспечивал лишь прием статинов и омега-3 жирных кислот (ОР 0,78, 95 % ДИ 0,72–0,78 и ОР 0,88, 95 % ДИ 0,52–0,90 соответственно) [50]. Эти и другие данные свидетельствуют о том, что только снижение содержания ХС ЛПНП для получения ангио- и кардиопротекторного эффекта не представляется убедительным. Эффект статинов в данном случае можно связать с их плейотропными свойствами и, прежде всего, с противовоспалительным действием. Последнее осуществляется посредством стимуляции рецептора активатора пролиферации пероксисом γ (PPAR- γ) и ингибирования фактора, ответственного за развитие воспалительного

ответа [51]. Показано, что применение статинов сопровождалось уменьшением содержания неспецифических индикаторов воспаления, в частности С-реактивного белка (СРБ) в крови и непосредственно в атеросклеротической бляшке [52]. Противовоспалительным действием статинов можно объяснить факт снижения при их приеме содержания модифицированных, в частности окисленных, ЛПНП, уровень которых коррелирует со степенью каротидного атероматоза [53].

Еще одним подтверждением роли плейотропных, противовоспалительных свойств статинов в ангиопротекции служит их сравнение с современными гиполипидемическими лекарственными средствами, не обладающими плейотропным действием. Относительно недавно в клиническую практику вошел новый класс гиполипидемических препаратов – ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK-9). Увеличивая количество рецепторов к ХС ЛПНП на поверхности гепатоцитов и активизируя превращение ХС в желчные кислоты, ингибиторы PCSK-9 приводят к снижению уровня ХС ЛПНП на 50–60 %. В крупных слепых плацебоконтролируемых исследованиях ODYSSEY OUTCOMES и FOURIER, включавших 18 924 и 27 564 пациента соответственно, оценивалась эффективность представителей этой фармакологической группы – алирокумаба и эволокумаба. Анализ результатов исследования продемонстрировал аналогичные результаты, характеризующиеся значительным уменьшением содержания в крови ХС ЛПНП (более чем на 50 %), достигнутого значения 0,78 ммоль/л, т.е. почти вдвое ниже целевого уровня. Отмечено снижение комбинированного показателя MACE на 1,5–1,6 %. При этом не выявлено различий по сравнению с группой плацебо в коронарной и общей смертности, частоте возникновения фатального и нефатального инфаркта миокарда, инсульта [54, 55]. Во многом сходные результаты были получены в объединенном исследовании ORION-9, -10, -11 при исследовании инклизирана – малой интерферирующей РНК (siRNA), которая подавляет экспрессию гена, кодирующего PCSK-9.

Таким образом, представленные данные являются еще одним аргументом в пользу того, что выраженное гиполипидемическое действие фармакологических препаратов не эквивалентно клиническому эффекту. Снижение содержания ХС ЛПНП при отсутствии клинической пользы противоречит принципам, лежащим в основе рекомендаций по целевому уровню ХС ЛПНП, к которому необходимо стремиться при лечении ССЗ, и ставит под сомнение популярный тезис: «чем ниже уровень ХС ЛПНП, тем лучше».

Большое клинико-прогностическое значение имеет оценка истинной эффективности гиполипидемических средств, лишенная предвзятости и предпочтения выбору для этой цели суррогатных конечных точек, таких как динамика лабораторных показателей (содержание ХС, ХС ЛПНП), а также использование статистических методов обработки материала, не дающих подлинного представления о клинических преимуществах вмешательства. Расчет ОР и показателя MACE, которые, безусловно, выгодны с точки зрения маркетинга, не отражают истинную пользу препарата и могут ввести в заблуждение врача. Универсальным показателем эффективности лекарственного средства является выживаемость пациентов. Совокупный анализ крупных объединенных рандомизированных контролируемых исследований демонстрирует увеличение продолжительности жизни при вторичной профилактике больных ИБС статинами за 5-летний период на 2 %, при более длительном наблюдении (10 лет) рост выживаемости не обнаружен, не доказана также эффективность статинов при первичной профилактике [56]. К аналогичным выводам и необходимости пересмотра рекомендаций по первичной профилактике ССЗ, особенно у женщин, приходят многие исследователи [57–60]. Весьма скромные результаты статинотерапии не выдерживают конкуренции с эффективностью таких доступных и безопасных факторов воздействия на организм, как рациональная физическая активность, диета, приближенная к средиземноморской, отказ от курения. Так, у женщин приверженность к здоровому образу жизни снижает риск ССЗ и помогает предотвратить 4 из 5 инфарктов миокарда [61]. Трудно не согласиться с мнением В.Н. Титова, который, признавая рациональным дифференцировать первичную (этиологическую) и вторичную (патогенетическую) профилактику АС, считает, что с целью предупреждения развития АС надо использовать биологические методы, направленные на коррекцию нарушений функции трофологии, и не назначать пациентам статины [62].

Таким образом, к настоящему времени мы располагаем большим количеством противоречивых данных, свидетельствующих об отсутствии четкой связи уровня ХС ЛПНП и степени его снижения в ходе терапии ССЗ со смертностью [63–65]. Это в очередной раз ставит под сомнение безупречность холестериновой концепции АС и ведущей патогенетической роли накопления ХС ЛПНП, который в данном случае представляется основной мишенью лечебного воздействия. Можно полагать, что сравнительно небольшая клиническая польза статинов, если исходить из расчета показателей абсолютного риска, дающих

истинное представление о результатах вмешательства, в значительной степени обусловлена их плейотропным действием. Поскольку одним из них является снижение содержания в крови концентрации ХС ЛПНП, результат терапии по доминирующим сегодня в медицине представлениям ассоциируется с гиполипидемией несмотря на то, что будучи вызвана другими средствами, она не сопровождается аналогичным клиническим эффектом.

Модифицированные ЛП и их роль в атерогенезе

Важная роль ХС в разнообразных сферах жизнедеятельности, причем имеющая функциональные отличия на отдельных ее этапах [65], предполагает участие этого стерина и в развитии АС, как одного из неперенных атрибутов биологического процесса. Механизм вовлечения ХС ЛПНП в атерогенез интенсивно изучается, и тот факт, что проатерогенные нарушения могут возникать как при высоком, так и при нормальном уровне ЛПНП в крови, приводит к выводу, что в основе атерогенеза лежат не столько количественные характеристики ЛП, сколько их качественные изменения. Сегодня не вызывает сомнения, что ведущая роль в патогенезе АС принадлежит не нативным ЛП, а их модифицированным формам [6, 66, 67]. Все большее внимание исследователей привлекают межклеточные механизмы трансформации нативных, неповрежденных и непатогенных ЛП в высокопатогенные, цитотоксичные, модифицированные формы, определяющие развитие АС на всех этапах его развития: от образования липидных пятен в интиме сосудистой стенки до разрыва бляшки и возникновения сосудистых катастроф.

Концепция модифицированных ЛП появилась на рубеже 70–80-х годов XX в. и тесно связана с открытием специфических клеточных рецепторов к ним. В экспериментах на животных показано, что помимо классических рецепторов, обеспечивающих удаление из кровотока нативных, неизмененных ЛПНП, имеются и другие, так называемые скэвенджер-рецепторы (мусорщики) макрофагов (как правило, моноцитов), захватывающие поврежденные, модифицированные ЛПНП. Важно подчеркнуть, что связывание нативных ЛП при участии классических рецепторов апо В, апо Е никогда не сопровождается накоплением эфиров ХС в макрофаге и образованием пенистых клеток, которые являются признаком атерогенеза на его ранних стадиях [66, 67]. Модифицированные ЛП, как указывалось выше, обладают выраженным цитотоксическим действием, способностью повреждать эндотелиоциты, индуцировать воспалительный ответ. Этим последствием препят-

ствует специфическая система, обеспечивающая их быстрое связывание и удаление из крови с участием скэвенджер-рецепторов. Негативной стороной данного защитного процесса является накопление модифицированных ЛП в сосудистой стенке, где они превращаются в пенистые клетки, вызывают локальный воспалительный процесс и развитие атероматозной бляшки.

Таким образом, нормальная защитная функция макрофагов, направленная на захват и удаление из сосудистой стенки модифицированных (т.е. в той или иной степени чужеродных) ЛП, превращается в реакцию, запускающую и усиливающую атеросклеротический процесс. По выражению В.Н. Титова и соавт. [57], «атероматоз – результат реализации биологической функции эндоэкологии, поддержание чистоты межклеточной среды, утилизации модифицированных форм ЛПНП».

Вызывая дисфункцию эндотелия, модифицированные ЛП увеличивают выработку эндотелиоцитами адгезивных молекул, повышают коагуляционную активность и подавляют фибринолиз [68]. Химически модифицированные ЛП ограничивают синтез монооксида азота в тромбоцитах, стимулируя их агрегацию, активируют пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток в субэндотелий [69]. В настоящее время можно считать доказанным, что именно модифицированные ЛП, а не их нативные представители обладают мощным атерогенным потенциалом, характеризующимся сложным, многосторонним патогенетическим механизмом. Следует отметить, что модифицированные ЛПНП обнаруживаются в крови здоровых людей. В норме их концентрация составляет 0,015–0,02 % от общего количества ЛПНП [70], у лиц с клиническими проявлениями АС может увеличиваться в 10–100 раз [71]. Характерно, что они обнаруживаются у пациентов с АС даже при отсутствии ГХС и гиперХС ЛПНП, т.е. корреляция между концентрацией в крови нативных и модифицированных ЛП отсутствует [6].

Описаны различные причины изменения нормальной структуры белков и липидов в составе ЛП, нарушающие их физико-химические и биологические свойства. В их числе можно назвать гликозирование (более характерно для сахарного диабета), перекисное окисление, формирование аутоиммунных комплексов.

Воспаление и факторы модификации ЛП. Альтернативные направления в лечении АС

Сегодня не вызывает сомнения участие воспаления в патогенезе АС, который по существующим представлениям рассматривается как хроническое воспалительное заболевание сосудов

[72]. Оно играет фундаментальную роль на всех этапах развития атеросклеротического процесса: эндотелиальная дисфункция, модификация ЛПНП, образование пенистых клеток, пролиферация гладкомышечных клеток, формирование и дестабилизация атеросклеротической бляшки, ее разрыв, атеротромбоз [73–75]. Следует указать на важный патофизиологический феномен: с одной стороны, системное воспаление является одним из мощных факторов, способствующих образованию модифицированных ЛП, с другой стороны, модифицированные ЛП, оказывая цитотоксичное действие, сами способны индуцировать местное воспаление. На основании значительного числа клинических и эпидемиологических данных установлена зависимость между увеличением количества сердечно-сосудистых событий и активностью системного воспаления, проявляющегося повышением уровня циркулирующих воспалительных биомаркеров, белков острой фазы (прежде всего СРБ). Результаты крупномасштабных исследований свидетельствуют о том, что увеличение содержания в крови СРБ указывает на высокий риск развития инфаркта миокарда, инсульта, внезапной сердечной смерти даже у практически здоровых лиц без ГХС [76, 77]. СРБ в высокочувствительном диапазоне признан независимым маркером риска ССЗ, по значению сопоставимым с другими факторами риска [78]. Важно отметить, что вероятность коронарных событий у лиц с низким содержанием ХС ЛПНП (менее 1,4 ммоль/л), но высоким уровнем СРБ значительно больше, чем у лиц с повышенной концентрацией ХС ЛПНП, но низким уровнем СРБ [52].

Доказательство роли воспаления в атерогенезе и сердечно-сосудистых событиях стимулировало поиски причин его возникновения. Экспериментальные данные и клинические наблюдения последних десятилетий свидетельствуют об участии в патогенезе АС вирусов и бактерий [79]. В литературе обсуждается участие в атерогенезе цитомегаловируса, вирусов простого герпеса, кори, гепатита и др. Доказано, что пародонтит, хроническая мультибактериальная инфекция десен, сопровождается ростом уровня СРБ. В исследовании J.D Beck et al. [80] показано, что у лиц с пародонтитом и без него различные формы СС встречались соответственно в 7,5 и 4 % случаев. Имеются убедительные данные об ассоциации АС с *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, легочными и урогенитальными хламидиями и др. [81]. То есть любая хроническая инфекция, вызывая системное воспаление, способствует развитию АС.

Рассматривая теорию участия микроорганизмов в развитии АС и ассоциированных с ним

ССЗ, нельзя обойти вниманием роль микробиоты кишечника, исследование состава которой в настоящее время стало одним из самых передовых направлений в изучении патогенеза заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых [82]. Дисбаланс основных энтеротипов кишечной микрофлоры может приводить к синтезу провоспалительных цитокинов и активизации системного воспаления [83]. Воспаление индуцируется действием эндотоксина липополисахарида (ЛПС) – элемента мембран грамотрицательных бактерий. ЛПС является одной из причин трансформации макрофагов в пенистые клетки [84], способствует окислительному стрессу в месте атеросклеротической бляшки, что может привести к ее разрыву [85]. Установлено, что L-каротин, содержащийся в красном мясе, стимулирует рост бактерий, продуцирующих триметиламин-N-оксид, доказана способность последнего оказывать влияние на рецепторный аппарат макрофагов, инициируя образование пенистых клеток и синтез воспалительных цитокинов, вызывая воспаление, что способствует повреждению эндотелия [86]. Данные экспериментальных и клинических исследований показали, что уровень триметиламин-N-оксида в крови может представлять собой новый прогностический маркер риска ССЗ [87].

Сегодня мы располагаем большим объемом научной информации, убедительно свидетельствующей о патогенетической роли измененного метаболизма кишечной микробиоты на всех стадиях развития АС и ассоциированных с ним сердечно-сосудистых катастроф. Понимание ее важной роли в жизнедеятельности макроорганизма, поддержании его гомеостаза и факт участия в патогенезе ССЗ атеросклеротической природы стимулирует изучение возможности активного влияния на микрофлору кишечника с лечебной целью. В ряде исследований показана связь диеты с составом микробиоты [88, 89]. Установлено также, что соблюдение так называемой средиземноморской диеты сопровождается снижением заболеваемости и общей смертности, обеспечивая доступный и безопасный подход к профилактике кардиологических заболеваний. Данный рацион питания включает высокое потребление фруктов, овощей, бобовых, круп и орехов, умеренное потребление рыбы, птицы, оливкового масла, как основного источника пищевых жиров, умеренное потребление вина, ограничение потребления красного мяса [90]. Крупные рандомизированные исследования, посвященные первичной профилактике ССЗ, продемонстрировали увеличение продолжительности жизни у лиц с высоким риском их развития, соблюдавших средиземноморскую диету, по сравнению с находившимися на низ-

кожировой диете [91, 92]. Весьма впечатляющие результаты применения средиземноморской диеты получены у пациентов при вторичной профилактике ИБС. В Лионском исследовании [93] у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, через 2,5 года ее строгого соблюдения зарегистрировано статистически значимое по сравнению с больными контрольной группы снижение сердечно-сосудистой смертности на 65 % и частоты повторного инфаркта миокарда на 70 %. При этом изменения уровня ХС и ХС ЛПНП не отмечено. Обнаруженную связь между приверженностью к средиземноморской диете и уменьшением риска ССЗ некоторые ученые обосновывают ее воздействием на воспалительный процесс. Показано, что изменение состава микробиоты кишечника под влиянием данного рациона питания сопровождается снижением содержания маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-6, ИЛ-17) [94], уменьшением эндотоксемии, концентрации триметиламин-N-оксида в моче и крови [95].

Таким образом, возможность рационального воздействия на микробиоту кишечника как вероятного источника системного воспаления и ограничение ее участия в патогенезе АС представляется перспективным направлением в совершенствовании методов лечения ССЗ.

Изучение таких бесспорных факторов риска развития АС, как ожирение, гиподинамия, метаболический синдром, курение, артериальная гипертензия, убеждают в том, что они реализуют свое патогенное действие, вызывая деструкцию эндотелиоцитов, эндотелиальную дисфункцию и модификацию ЛП, прежде всего ЛПНП, вследствие инициации воспалительных процессов. Известна провоспалительная природа жировой ткани и роль ожирения в развитии ССЗ [96]. Доказано участие практически всех атерогенных факторов риска в возникновении и поддержании системного воспаления [97]. Установлено, что нарушение гемодинамики может вызывать локальный атерогенный воспалительный процесс вследствие механического повреждения интимы артерий [98].

О роли нелипидных факторов риска косвенно свидетельствует следующий факт. Россия, в которой ССЗ занимают передовые позиции в структуре причин смертности, значительно опережает по этому показателю европейские страны. Однако в крупном эпидемиологическом исследовании ЕССЕ-РФ повышение уровня общего ХС выявлено у 57,6 % трудоспособной популяции россиян, что соответствует данным в европейских странах. Вместе с тем в России чаще встречается и плохо лечится артериальная гипертензия, значительно распространено курение, чаще регистри-

руются высокий уровень тревоги, депрессивные расстройства, низкая физическая активность и т.д. [99]. То есть отличие эпидемиологических показателей от европейских заключается в том, что в РФ преобладают факторы, обуславливающие возникновение АС и связанных с ним ССЗ независимо от уровня ХС вследствие инициации системного воспаления. Последнее создает условия для формирования модифицированных форм ЛП и возникновения повреждения сосудистого эндотелия с последующей его дисфункцией.

Патогенетическую роль факторов риска АС демонстрируют поразительные результаты национальной образовательной профилактической программы в Финляндии, начатой в 70-е годы XX в., когда медицина еще не располагала статинами. Хорошо продуманная и удачно реализованная борьба с традиционными факторами риска за 30 лет привела к снижению смертности от ССЗ на 75 %, а в Северной Карелии, где регистрировалась максимальная в Европе смертность, – на 82 % [100].

Безусловный вклад воспаления в развитие атеросклеротического поражения сосудов приводит к мысли о возможности использования лекарственных средств с противовоспалительным действием. В этой связи большой интерес представляет исследование CANTOS, в котором с целью вторичной профилактики у 10 061 пациента со стабильной ИБС изучался иммунодепрессант канакинумаб. Через 48 мес. у пациентов, получавших канакинумаб, на фоне снижения содержания СРБ, провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 отмечено статистически значимое по сравнению с группой плацебо уменьшение риска развития инфаркта миокарда и инсульта на 15 %, необходимости реваскуляризации миокарда на 30 %. При этом динамики концентрации в крови ХС, ЛПНП и триглицеридов не отмечено. Следует отметить, однако, что показатель общей смертности имел в данном случае тенденцию к росту в результате увеличения частоты тяжелой инфекционной патологии [101].

Исходя из того, что воспаление лежит в основе АС и в значительной степени определяет течение связанных с ним ССЗ, в настоящее время наиболее перспективным следует считать поиск средств, оказывающих влияние на механизмы системного воспаления. В их число могут быть включены неспецифические противовоспалительные препараты, ингибиторы фосфолипаз, блокаторы воспалительных цитокинов, лейкотриенов, молекул адгезии и др. [102].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что активное воздействие на факторы, иницирующие образование модифи-

цированных ЛП, оказывает профилактический и лечебный эффект в отношении ССЗ атеросклеротической природы, не сопровождающийся изменением содержания атерогенных ЛП в крови.

Заключение

Атеросклероз – это не результат простого накопления ХС в организме, т.е. не та проблема, которую можно решить, направив усилия на снижение уровня липидов и ЛП в крови. Приведенные данные свидетельствуют о том, что проатерогенным действием обладают только модифицированные ЛП; именно они при достаточном количестве в крови являются молекулярным субстратом, включающимся в каскад патофизиологических процессов на всех этапах развития АС – от образования пенистых клеток до дестабилизации бляшки с ее разрывом и возникновением сосудистых катастроф. Нативные (неповрежденные) формы ЛП ни при каких условиях не участвуют непосредственно в механизмах атерогенеза. Содержание в крови общего ХС и ХС ЛПНП не коррелирует с концентрацией модифицированных ЛП и не является отражением ни интенсивности накопления модифицированных ЛП, ни выраженности их повреждающего действия. С этим обстоятельством связан тот факт, что доказательная база клинико-прогностической пользы от усилий, направленных на борьбу с ГХС и снижение уровня ХС ЛПНП в крови, не представляется достаточно убедительной. Есть основание полагать, что сравнительно небольшой эффект статинов (если исходить из расчета показателей абсолютного риска) в значительной степени обусловлен их плеiotропным, преимущественно противовоспалительным, а не гиполипидемическим действием. Причины модификации ЛПНП разнообразны, общепризнанной и наиболее изученной является локальное и системное воспаление, возникновение и выраженность которого, в свою очередь, обусловлено наличием известных факторов риска, инфекционных и аутоиммунных процессов в организме, состоянием микробиоты кишечника. Анализ результатов многочисленных исследований дает основание рассмотреть целесообразность переноса внимания с поиска все более мощных средств снижения уровня ХС ЛПНП, которые, как было сказано выше, сами по себе не несут угрозы атеросклеротического поражения артерий, на факторы, вызывающие модификацию ЛП и повреждение сосудистого эндотелия. При этом исследования возможны в двух направлениях: поиск безопасных средств, непосредственно снижающих активность системного воспаления,

и разработка методов, направленных на устранение причин воспаления (более физиологично).

Список литературы / References

1. Anderson K.M., Castelli W.P., Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA*. 1987;257(16):2176–2180. doi: 10.1001/jama.257.16.2176
2. Martin M.J., Hulley S.B., Browner W.S., Kuller L.H., Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet*. 1986;2(8513):933–936. doi: 10.1016/s0140-6736(86)90597-0
3. Lee H., Park J.B., Hwang I.C., Yoon Y.E., Park H.E., Choi S.Y., Kim Y.J., Cho G.Y., Han K., Kim H.K. Association of four lipid components with mortality, myocardial infarction, and stroke in statin-naïve young adults: A nationwide cohort study. *Eur. J. Prev. Cardiol*. 2020;27(8):870–881. doi: 10.1177/2047487319898571
4. Dimsdale J.E., Herd J.A. Variability of plasma lipids in response to emotional arousal. *Psychosom. Med*. 1982;44(5):413–430. doi: 10.1097/00006842-198211000-00004
5. Rosenman R.H. Relationships of neurogenic and psychological factors to the regulation and variability of serum lipids. *Stress Med*. 1993;9(3):133–202. doi: 10.1002/smi.2460090302
6. Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Братусь В.В. Холестерин и атеросклероз: традиционные взгляды и современные представления. *Укр. кардіол. ж.* 2010;(3):7–35.
Kovalenko V.N., Talaeva T.V., Bratus V.V. Cholesterol and atherosclerosis: traditional views and contemporary ideas. *Ukrayins'kyi kardiologichnyy zhurnal = Ukrainian Cardiology Journal*. 2010;(3):7–35. [In Russian].
7. Stefanick M.L., Mackey S., Sheehan M, Ellsworth N., Haskell W.L., Wood P.D. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N. Engl. J. Med*. 1998;339(1):12–20. doi: 10.1056/NEJM199807023390103
8. Ravnskov U., Diamond D.M., Hama R., Hamazaki T., Hammarskjöld B., Hynes N., Kendrick M., Langsjoen P.H., Malhotra A., Mascitelli L., ... Sundberg R. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. *BMJ Open*. 2016;6(6):e010401. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010401
9. Jónsson A., Sigvaldason H., Sigfússon N. Total cholesterol and mortality after age 80 years. *Lancet*. 1997;350(9093):1778–1779. doi: 10.1016/S0140-6736(05)63609-4
10. Ramos R., Comas-Cuñt M., Marti-Lluch J.R., Balló E., Ponjoan A., Alves-Cabrata L.F., Blanch J., Marrugat J., Elosua R., Grau M., Elosua-Bayes M.,

García-Ortiz L., García-Gil M. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study. *BMJ*. 2018;362:k3359. doi: 10.1136/bmj.k3359

11. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393(10170):407–415. doi: 10.3410/f.735000586.793563589

12. Fernández-Friera L., Fuster V., López-Melgar B., Oliva B., García-Ruiz J.M., Mendiguren J., Bueno H., Pocock S., Ibáñez B., Fernández-Ortiz A., Sanz J. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;70(24):2979–2991. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.024

13. Muldoon M.F., Marsland A., Flory J.D., Rabin B.S., Whiteside T.L., Manuck S.B. Immune system differences in men with hypo- or hypercholesterolemia. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1997;84(2):145–149. doi: 10.1006/clin.1997.4382

14. Ravnskov U. High cholesterol may protect against infections and atherosclerosis. *QJM*. 2003;96(12):927–934. doi: 10.1093/qjmed/hcg150

15. Collins R., Reith C., Emberson J., Armitage J., Baigent C., Blackwell L., Blumenthal R., Danesh J., Smith G.D., deMets D., ... Peto R. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin. *Lancet*. 2016;388(10059):2532–2561. doi: 10.1016/s0140-6736(16)31357-5

16. Silverman M.G., Ference B.A., Im K., Wiviott S.D., Giugliano R.P., Grundy S.M., Braunwald E., Sabatine M.S. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions. *JAMA*. 2016;316:1289–1297. doi: 10.1001/jama.2016.13985

17. Ference B.A., Ginsberg H.M., Graham I., Ray K.K., Packard C.J., Bruckert E., Hegele R.A., Krauss R.M., Raal F.J. Schunkert H., ... Catapano A.L. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.* 2017;38(32):2459–2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144

18. Cho Y., Jeong Y., Seo D.H., Ahn S.H., Hong S., Suh Y.J., Kim S.H. Use of statin for the primary prevention of cardiovascular outcomes in elderly patients: A propensity-matched cohort study. *Atherosclerosis*. 2021;328:92–99. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.022

19. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140–205. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014

20. Lee Y.B., Koo M., Noh E., Hwang S.Y., Kim J.A., Roh E., Hong S.H., Choi K.M., Baik S.H., Cho G.J., Yoo H.J. Myocardial infarction, stroke, and all-cause mortality according to Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level in the Elderly, a Nationwide Study. *Diabetes Metab. J.* 2022;46(5):722–732. doi: 10.4093/dmj.2021.0225

21. Fabbri G., Maggioni A.P. Cardiovascular risk reduction: what do recent trials with rosuvastatin tell us? *Adv. Ther.* 2009;26(5):469–487. doi: 10.1007/s12325-009-0025-6

22. Hill A.B. The environment and disease: association or causation? 1965. *J. R. Soc. Med.* 2015;108(1):32–37. doi: 10.1177/0141076814562718

23. Prospective Studies Collaboration; Lewington S., Whitlock G., Clarke R., Sherliker P., Emberson J., Halsey J., Qizilbash N., Peto R., Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370(9602):1829–1839. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61778-4

24. Cordoba G., Schwartz L., Woloshin S., Bae H., Gøtzsche P.C. Definition, reporting, and interpretation of composite outcomes in clinical trials: systematic review. *BMJ*. 2010;341:c3920. doi: 10.1136/bmj.c3920

25. Diamond D.M., Ravnskov U. How statistical deception created the appearance that statins are safe and effective in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 2015;8(2):201–210. doi: 10.1586/17512433.2015.1012494

26. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383–1389. doi: 10.1016/S0140-6736(94)90566-5

27. Kristensen M.L., Christensen P.M., Halas J. The effect of statins on average survival in randomised trials, an analysis of end point postponement. *BMJ Open*. 2015;5(9):e007118. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007118

28. Jha P., Ramasundarahettige C., Landsman V., Rostron B., Thun M., Anderson R.N., McAfee T., Peto R. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(4):341–350. doi: 10.1056/NEJMsal211128

29. Landé K.E., Sperry W.M. Human atherosclerosis in relation to the cholesterol content of the blood serum. *Arch. Path.* 1936;22:301–312. doi: 10.1016/S0002-8703(37)90941-4

30. Cabin H.S., Roberts W.C. Relation of serum total cholesterol and triglyceride levels to the amount and extent of coronary arterial narrowing by atherosclerotic plaque in coronary heart disease. Quantitative analysis of 2,037 five mm segments of 160 major epicardial coronary arteries in 40 necropsy patients.

- Am. J. Med.* 1982;73(2):227–234. doi: 10.1016/0002-9343(82)90183-8
31. Sharrett A.R. Serum cholesterol levels and atherosclerosis. *Coron. Artery Dis.* 1993;4(10):867–870. doi: 10.1097/00019501-199310000-00005
32. Hecht H.S., Superko H.R. Electron beam tomography and National Cholesterol Education Program guidelines in asymptomatic women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;37(6):1506–1511. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01211-6
33. Palomäki H., Kaste M., Raininko R., Salonen O., Juvela S., Sarna S. Risk factors for cervical atherosclerosis in patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *Stroke.* 1993;24(7):970–975. doi: 10.1161/01.str.24.7.970
34. Ulmer H., Kelleher C., Diem G., Concin H. Why Eve is not Adam: prospective follow-up in 149650 women and men of cholesterol and other risk factors related to cardiovascular and all-cause mortality. *J. Womens Health (Larchmt).* 2004;13(1):41–53. doi: 10.1089/154099904322836447
35. Byrne P., Demasi M., Jones M., Smith S.M., O'Brien K.K., DuBroff R. Evaluating the association between low-density lipoprotein cholesterol reduction and relative and absolute effects of statin treatment: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 2022;182(5):474–481. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.0134
36. Stehens W.E. Coronary heart disease, hypercholesterolemia, and atherosclerosis. I. False premises. *Exp. Mol. Pathol.* 2001;70(2):103–119. doi: 10.1006/exmp.2000.2340
37. Stehens W.E. Coronary heart disease, hypercholesterolemia, and atherosclerosis. II. Misrepresented data. *Exp. Mol. Pathol.* 2001;70(2):120–139. doi: 10.1006/exmp.2000.2339
38. DuBroff R., de Lorgeril M. Cholesterol confusion and statin controversy. *World J. Cardiol.* 2015;7(7):404–419. doi: 10.4330/wjc.v7.i7.404
39. Sachdeva A., Cannon C.P., Deedwania P.C., Labresh K.A., Smith S.C.Jr., Dai D., Hernandez A., Fonarow G.C. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am. Heart.* 2009;157(1):111–117.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2008.08.010
40. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur. Heart J.* 1999;1(suppl. T):T19–T26.
41. Ravnskov U., de Lorgeril M., Diamond D.M., Hama R., Hamazaki T., Hammarskjöld B., Hynes N., Kendrick M., Langsjoen P.H., Mascitelli L., ... Sundberg R. LDL-C does not cause cardiovascular disease: a comprehensive review of the current literature. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 2018;11(10):959–970. doi: 10.1080/17512433.2018.1519391
42. Sijbrands E.J., Westendorp R.G., Defesche J.C., de Meier P.H., Smelt A.H., Kastelein J.J. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study. *BMJ.* 2001;322(7293):1019–1023. doi: 10.1136/bmj.322.7293.1019
43. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ.* 1991;303(6807):893–896. doi: 10.1136/bmj.303.6807.893
44. Schubert J., Lindahl B., Melhus H., Renlund H., Leosdottir M., Yari A., Ueda P., Jernberg T., Hagström E. Elevated low-density lipoprotein cholesterol: An inverse marker of morbidity and mortality in patients with myocardial infarction. *J. Intern. Med.* 2023;294(5):616–627. doi: 10.1111/joim.13656
45. Nilsson G., Leppert J., Ohrvik J. Enigma of the cholesterol paradox in acute myocardial infarction: lessons from an 8-year follow-up of all-cause mortality in an age-matched and sex-matched case-control study with controls from the patients' recruitment area. *BMJ Open.* 2022;12(7):e057562. doi: 10.1136/bmjopen-2021-057562
46. Sun Y.J., Li Y.Z., Jiang .M., Zhang B., Gao Y., Zhang Z.H., Qi G.X. Relationship between low-density lipoprotein levels on admission and 1-year outcome in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2013;29(4):206–213. doi: 10.1016/j.kjms.2012.08.036
47. Al-Mallah M.H., Hatahet H., Cavalcante J.L., Khanal S. Low admission LDL-cholesterol is associated with increased 3-year all-cause mortality in patients with non ST segment elevation myocardial infarction. *Cardiol. J.* 2009;16(3):227–233.
48. Piao Z.H., Jin L, Kim J.H., Ahn Y., Kim Y.J., Cho M.C., Kim C.J., Kim H.S., Liu B., Jeong M.H.; Other Korea Acute Myocardial Infarction Registry (KAMIR) Investigators. Benefits of statin therapy in patients with acute myocardial infarction with serum low-density lipoprotein cholesterol \leq 50 mg/dl. *Am. J. Cardiol.* 2017;120(2):174–180. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.04.003
49. Zárate A., Manuel-Apolinar L., Saucedo R., Hernández-Valencia M., Basurto J. Hypercholesterolemia as a risk factor for cardiovascular disease: current controversial therapeutic management. *Arch. Med. Res.* 2016;47(7):491–495. doi: 10.1016/j.arcmed.2016.11.009
50. Studer M., Briel M., Leimenstoll B., Glass T.R., Bucher H.C. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch. Intern. Med.* 2005;165(7):725–730. doi: 10.1001/archinte.165.7.725
51. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I., Libby P., Raichlen J.S., Ballantyne C.M., Davignon J., Erbel R., Fruchart J.C., Tardif J.C., ... ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006;295(13):1556–1565. doi: 10.1001/jama.295.13.jpc60002

52. Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D., Rifai N., Rose L.M., McCabe C.H., Pfeffer M.A., Braunwald E.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N. Engl. J. Med.* 2005;352(1):20–28. doi: 10.1056/NEJMoa042378
53. Гуревич В.С., Уразгильдеева С.А., Бутхашвили М.И., Васина Л.В. Эволюция представлений о про- и антиатерогенных свойствах липопротеинов. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2012;4(9):54–62.
- Gurevich V.S., Urazgildeeva S.A., Buthashvili M.I., Vasina L.V. Evolution of the knowledge about pro- and antiatherogenic properties of lipoproteins. *Ateroskleroz i dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2012;4(9):54–62. [In Russian].
54. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., Bhatt D.L., Bittner V.A., Diaz R., Edelberg J.M., Goodman S.G., Hanotin C., Harrington R.A., ... ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2018;379(22):2097–2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174
55. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A., Kuder J.F., Wang H., Liu T., Wasserman S.M., ... FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(18):1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
56. Шевко В.Г., Галас М.А., Галанкин Т.Л., Колбин А.С. Оценка эффективности гиполипидемических средств. *Учен. зап. Первого СПбГМУ.* 2019;26(3):78–85. doi: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-78-85
- Shevko V.G., Galas M.A., Galankin T.L., Kolbin A.S. Evaluation of the effectiveness of lipid-lowering agents. *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni akademika Ivana Petrovicha Pavlova = The Scientific Notes of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University.* 2019;26(3):78–85. [In Russian]. doi: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-78-85
57. Титов В.Н. Первичные и вторичный атеросклероз, атероматоз и атеротромбоз. М.; Тверь: Триада, 2008. 344 с.
- Titov V.N. Primary and secondary atherosclerosis, atheromatosis and atherothrombosis. Moscow; Tver: Triada, 2008. 344 p. [In Russian].
58. Сафина Д.Д., Зиганшина Л.Е. Статины и первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: есть ли смысл? *Казан. мед. ж.* 2013;94(6):924–932.
- Safina D.D., Ziganshina L.E.. Statins and primary prevention of cardiovascular diseases: is there any point? *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal.* 2013;94(6):924–932. [In Russian].
59. Rosenberg H., Mascitelli L., Pezzeita F., Goldstein M.R. Statin therapy in women: concerns and caution. *Int. J. Cardiol.* 2010;144(1):145–147. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.12.122
60. Barter P.J., Puranik R., Rye K.A. New insights into the role of HDL as an anti-inflammatory agent in the prevention of cardiovascular disease. *Curr. Cardiol. Rep.* 2007;9(6):493–498. doi: 10.1007/BF02938394
61. Chiuve S.E., Fung T.T., Rexrode K.M., Spiegelman D., Manson J.E., Stampfer M.J., Albert C.M. Adherence to a low-risk, healthy lifestyle and risk of sudden cardiac death among women. *JAMA.* 2011;306(1):62–69. doi: 10.1001/jama.2011.907
62. Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Коткина Т.И., Ариповский А.В. Этапы формирования в крови и диагностическое значение модифицированных липопротеинов низкой плотности. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2016;(2):5–17.
- Titov V.N., Amelyushkina V.A., Kotkina T.I., Aripovskiy A.V. Stages of formation in blood plasma and diagnostic value of modified low density lipoproteins. *Ateroskleroz i dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2016;(2):5–17. [In Russian].
63. Akesson A., Larsson S.C., Discacciati A., Wolk A. Low-risk diet and lifestyle habits in the primary prevention of myocardial infarction in men: a population-based prospective cohort study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64(13):1299–1306. doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1190
64. Ravnskov U. The fallacies of the lipid hypothesis. *Scand. Cardiovasc. J.* 2008;42(4):236–239. doi: 10.1080/14017430801983082
65. Sacks F.M., Moyé L.A., Davis B.R., Cole T.G., Rouleau J.L., Nash D.T., Pfeffer M.A., Braunwald E. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events trial. *Circulation.* 1998;97(15):1446–1452. doi: 10.1161/01.cir.97.15.1446
66. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. Холестериноз. М.: Медицина, 1983. 352 с.
- Lopukhin Yu.M., Archakov A.I., Vladimirov Yu.A., Kogan E.M. Cholesterinosis. Moscow: Meditsina, 1983. 352 p. [In Russian].
67. Arnao V., Tuttolomondo A., Daidone M., Pinto A. Lipoproteins in atherosclerosis process. *Curr. Med. Chem.* 2019;26(9):1525–1543. doi: 10.2174/0929867326666190516103953
68. Schnitzler J.G., Dallinga-Thie G.M., Kroon J. The role of (modified) lipoproteins in vascular function: a duet between monocytes and the endothelium. *Curr. Med. Chem.* 2019;26(9):1594–1609. doi: 10.2174/0929867325666180316121015
69. Mertens A., Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *FASEB J.* 2001;15(12):2073–2084. doi: 10.1096/fj.01-0273rev
70. Ehara S., Ueda M., Naruko T., Haze K., Itoh A., Otsuka M., Komatsu R., Matsuo T., Itabe H., Takanoto T., Tsukamoto Y., Yoshiyama M., Takeuchi K., Yo-

- shikawa J., ... Becker A.E. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;103(15):1955–1960. doi: 10.1161/01.cir.103.15.1955
71. Ehara S., Ueda M., Naruko T., Haze K., Matsuo T., Ogami M., Ikura Y., Itabe H., Komatsu R., Yoshiyama M., Takeuchi K., Yoshikawa J. Pathophysiological role of oxidized low-density lipoprotein in plaque instability in coronary artery diseases. *J. Diabetes Complications*. 2002;16(1):60–64. doi: 10.1016/s1056-8727(01)00210-0
72. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999;340(2):115–126. doi: 10.1056/NEJM199901143400207
73. Raggi P., Genest J., Giles J.T., Rayner K.J., Girish Dwivedi G., Beanlands R.S., Gupta M. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. *Atherosclerosis*. 2018;276:98–108. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.014
74. Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *J. Cardiol.* 2019;73(1):22–27. doi: 10.1016/j.jcc.2018.05.010
75. Geovanini G.R., Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Clin. Sci. (Lond)*. 2018;132(12):1243–1252. doi: 10.1042/CS20180306
76. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005;352(16):1685–1695. doi: 10.1056/NEJMoA043430
77. Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfield G.M., Eda S., Eiriksdottir G., Rumley A., Lowe G.D., Pepys M.B., Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2004;350(14):1387–1397. doi: 10.1056/NEJMoa032804
78. Emerging Risk Factors Collaboration; Kaptege S., Angelantonio E.D., Lowe G., Pepys M.B., Thompson S.G., Collins R., Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132–140. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61717-7
79. Яруллина Д.Р., Ильинская О.Н., Силкин Н.И., Салахов М.Х., Хайруллин Р.Н. Инфекционная природа атеросклероза: Факты и гипотезы. *Учен. зап. Казан. гос. ун-та. Сер. Естеств. науки*. 2010;152(1):136–154.
- Yarullina D.R., Ilinskaya O.N., Silkin N.I., Salakhov M.Kh., Khairullin R.N. Infectious nature of atherosclerosis: facts and hypotheses. *Uchenye zapiski Kazanskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya estestvennye nauki = Proceedings of Kazan State University. Natural Sciences Series*. 2010;152(1):136–154. [In Russian].
80. Beck J.D., Elter J.R., Heiss G., Couper D., Mauriello S.M., Offenbacher S. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001;21(11):1816–1822. doi: 10.1161/hq1101.097803
81. Кириченко А.А. Противовоспалительная терапия при атеросклерозе – новое перспективное направление? *Consilium Medicum*. 2018;20(5):18–22. doi: 10.26442/2075-1753_2018.5.18-22
- Kirichenko A.A. Anti-inflammatory therapy in atherosclerosis – is it a new promising trend? *Consilium Medicum*. 2018;20(5):18–22. [In Russian]. doi: 10.26442/2075-1753_2018.5.18-22
82. Sanchez-Rodríguez E., Egea-Zorrilla A., Plaza-Díaz J., Aragón-Vela J., Muñoz-Quezada S, Tercedor-Sánchez L., Abadia-Molina F. The gut microbiota and its implication in the development of atherosclerosis and related cardiovascular diseases. *Nutrients*. 2020;12(3):605. doi: 10.3390/nu12030605
83. Нестеренко З.В., Хавкин А.И., Новикова В.П., Листопадова А.П. Кишечная микробиота и болезни сердечно-сосудистой системы. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* 2022;199(3):125–133. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-125-133.
- Nesterenko Z.V., Khavkin A.I., Novikova V.P., Listopadova A.P. Intestinal microbiota and cardiovascular diseases. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;199(3):125–133. [In Russian]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-125-133
84. Carnevale R., Nocella C., Petrozza V., Cammisotto V., Pacini L., Sorrentino V., Martinelli O., Irace L., Sciarretta S., Frati G., Pastori D., Violi F. Localization of lipopolysaccharide from Escherichia Coli into human atherosclerotic plaque. *Sci. Rep.* 2018;8(1):3598. doi: 10.1038/s41598-018-22076-4
85. Афинеевская А.Ю., Мальков О.А., Говорухина А.А. Роль кишечной микробиоты в патогенезе атеросклероза и перспективные меры профилактики (обзор). *Ж. мед.-биол. исслед.* 2020;8(2):184–193. doi: 10.37482/2542-1298-Z009
- Afineevskaya A.Yu., Mal'kov O.A., Govorukhina A.A. The role of intestinal microbiota in the pathogenesis of atherosclerosis and promising preventive measures (review). *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy = Journal of Medical and Biological Research*. 2020;8(2):184–193. [In Russian]. doi: 10.37482/2542-1298-Z009
86. Григорьева И.Н. Атеросклероз и триметиламин-N-оксид – потенциал кишечной микробиоты. *Рос. кардиол. ж.* 2022;27(9):5038. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5038
- Grigorieva I.N. Atherosclerosis and trimethylamine-N-oxide – the gut microbiota potential. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5038. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5038
87. Tan Y.B., Rieske R.R., Audia J.P., Pastukh V.M., Capley G.C., Gillespie M.N., Smith A.A., Tatum D.M., Duchesne J.C., Kutcher M.E., Kerby J.D., Simmons J.D.

Plasma transfusion products and contamination with cellular and associated pro-inflammatory debris. *J. Am. Coll. Surg.* 2019;229(3):252–258. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.04.017

88. Bibbò S., Ianiro G., Giorgio V., Scalfaferrì F., Masucci L., Gasbarrini A., Cammarota G. The role of diet on gut microbiota composition. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016;20(22):4742–4749.

89. de Filippo C., Cavalieri D., di Paola M., Ramazzotti M., Poullet J.B., Massart S., Collini S., Pieraccini G., Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010;107(33):14691–14696. doi: 10.1073/pnas.1005963107

90. Merra G., Noce A., Marrone G., Cintoni M., Tarsitano M., Capacci A., de Lorenzo A. Influence of mediterranean diet on human gut microbiota. *Nutrients.* 2020;13(1):7. doi: 10.3390/nu13010007

91. Schwingshackl L., Missbach B., König J., Hoffmann G. Adherence to a mediterranean diet and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Public. Health Nutr.* 2015;18(7):1292–1299. doi: 10.1017/S1368980014001542

92. Salas-Salvadó J., Bulló M., Babio N., Martínez-González M.Á., Ibarrola-Jurado N., Basora J., Estruch R., Covas M.I., Corella D., Arós F., ... PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care.* 2011;34(1):14–19. doi: 10.2337/dc10-1288

93. de Lorgeril M., Salen P., Martin J.L., Monjaud I., Delaye J., Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999;99(6):779–785. doi: 10.1161/01.cir.99.6.779

94. Esposito K., Marfella R., Ciotola M., di Palo C., Giugliano F., Giugliano G., D'Armiento M., D'Andrea F., Giugliano D. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized

trial. *JAMA.* 2004;292(12):1440–1446. doi: 10.1001/jama.292.12.1440

95. Torres-Peña J.D., Rangel-Zuñiga O.A., Alcalá-Díaz J.F., López-Miranda J., Delgado-Lista J. Mediterranean diet and endothelial function: a review of its effects at different vascular bed levels. *Nutrients.* 2020;12(8):2212. doi: 10.3390/nu12082212

96. Després J.P. Health consequences of visceral obesity. *Ann. Med.* 2001;33(8):534–541. doi: 10.3109/07853890108995963

97. Altman R. Risk factors in coronary atherosclerosis athero-inflammation: the meeting point. *Thromb. J.* 2003;1(1):4. doi: 10.1186/1477-9560-1-4

98. Franck G., Even G., Gautier A., Salinas M., Lose A., Procopio E., Gaston A.T., Morvan M., Dupont S., Deschildre C., ... Caligiuri G. Haemodynamic stress-induced breaches of the arterial intima trigger inflammation and drive atherogenesis. *Eur. Heart. J.* 2019;40(11):928–937. doi: 10.1093/eurheartj/ehy822

99. Дюжева Е.В. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди населения разных стран. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2017;(5):101.

Dyuzheva E.V. Prevalence of cardiovascular risk factors among the population of the different countries. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2017;(5):101. [In Russian].

100. Pyörälä K., Salonen J., Valkonen T. Trends in coronary heart disease mortality and morbidity and related factors in Finland. *Cardiology.* 1985;72(1-2):35–51. doi: 10.1159/000173839

101. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C., Fonseca F., Nicolau J., Koenig W., Anker S.D., ... CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(12):1119–1131. doi: 10.1056/NEJMoA1707914

102. Chistiakov D.A., Melnichenko A.A., Grechko A.V., Myasoedova V.A., Orekhov A.N. Potential of anti-inflammatory agents for treatment of atherosclerosis. *Exp. Mol. Pathol.* 2018;104(2):114–124. doi: 10.1016/j.yexmp.2018.01.008

Сведения об авторах:

Васильев Александр Петрович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-4931-5383, e-mail: sss@infarkta.net
Стрельцова Нина Николаевна, ORCID: 0000-0001-8675-9103, e-mail: sss@infarkta.net

Information about the authors:

Alexander P. Vasiliev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4931-5383, e-mail: sss@infarkta.net
Nina N. Streltsova, ORCID: 0000-0001-8675-9103, e-mail: sss@infarkta.net

Поступила в редакцию 09.02.2024

После доработки 19.03.2024

Принята к публикации 11.06.2024

Received 09.02.2024

Revision received 19.03.2024

Accepted 11.06.2024

Девясил высокий: обзор фармакологических эффектов действующих веществ при заболеваниях бронхолегочной системы

О.Ш. Атабаева

*Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40*

Резюме

Хронические заболевания бронхолегочной системы достигли уровня эпидемии во всем мире, и положение ухудшается по мере того как увеличивается степень урбанизации. Девясил высокий называют русским женьшенем, поскольку действующие вещества его корня оказывают многоплановый эффект на организм. При заболеваниях бронхолегочной системы они способствуют отхаркиванию мокроты, стимулируют кровообращение и насыщают кровь кислородом, обладают иммуномодулирующим действием, что помогает бороться с вирусными и бактериальными инфекциями легких. Особенно актуально применение препаратов девясила для лечения туберкулеза легких, микоплазменной респираторной инфекции и вирусных инфекций, таких как COVID-19, герпес-вирусы, которые могут провоцировать серьезные изменения легких, в том числе пневмофиброз и пневмосклероз, формирующиеся в течение трех месяцев и более, а образовавшиеся очаги фиброза не подвержены инволюции. В то же время на стадии развития процесса фиброзные изменения можно минимизировать как медикаментозным, так фитотерапевтическим способом. Противовирусное действие препаратов девясила может сыграть роль в модификации или замедлении прогрессирования легочного фиброза, особенно при использовании на ранней стадии. При бронхиальной астме препараты девясила способны ослабить иммунно-воспалительную реакцию.

Ключевые слова: девясил высокий, химический состав, фармакологическая активность, иммуномодулирующая активность, заболевания бронхолегочной системы, легочный фиброз.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Атабаева О.Ш., e-mail: oatabaeva@mail.ru

Для цитирования: Атабаева О.Ш. Девясил высокий: обзор фармакологических эффектов действующих веществ при заболеваниях бронхолегочной системы. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;44(4):53–61. doi: 10.18699/SSMJ20240405

Elecampane: a review of the pharmacological effects of active substances in diseases of the bronchopulmonary system

O.Sh. Atabaeva

*Altai State Medical University of Minzdrav of Russia
656038, Barnaul, Lenina ave., 40*

Abstract

Chronic diseases of the bronchopulmonary system have reached epidemic levels worldwide, and the situation is deteriorating as the degree of urbanization increases. Elecampane is called Russian ginseng, because the active ingredients of its roots have a multifaceted effect on the body. In diseases of the bronchopulmonary system, they promote expectoration of sputum, stimulate blood circulation and saturate the blood with oxygen, have an immunomodulatory effect, which helps to fight viral and bacterial infections of the lungs. Especially relevant is the use of elecampane preparations for the treatment of pulmonary tuberculosis, mycoplasma respiratory infection and viral infections such as COVID-19, herpesviruses, which can provoke serious lung changes, including pneumatic fibrosis and pneumosclerosis, which are formed within three months or more, and the resulting fibrosis foci are not subject to involution. Meanwhile at the stage of development of the process, fibrous changes can be minimized by both drug and phytotherapy treatment. The antiviral effect of elecampane preparations may play a role in modifying or slowing the progression of pulmonary

fibrosis, especially when used at an early stage. In bronchial asthma, elecampane preparations can weaken the immune-inflammatory response.

Key words: elecampane, chemical composition, pharmacological activity, immunomodulatory activity, diseases of the bronchopulmonary system, pulmonary fibrosis.

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

Correspondence author: Atabaeva O.Sh., e-mail: oatabaeva@mail.ru

Citation: Atabaeva O.Sh. Elecampane: a review of the pharmacological effects of active substances in diseases of the bronchopulmonary system. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):53–61. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240405

Введение

Девясил высокий (*Inula helenium*) – многолетнее травянистое растение семейства Астровые (Asteraceae). Растение официальное. Согласно Государственной фармакопее XI издания, лекарственным растительным сырьем являются корневища и корни девясила, они зарегистрированы Министерством здравоохранения России и внесены в Государственный реестр лекарственных средств в качестве отхаркивающего средства растительного происхождения. На данный момент в системе обращения лекарственных средств РФ доступны измельченные корневища и корни девясила и порошок корней и корневищ в фильтр-пакетах, которые рекомендуются к применению в виде отвара в качестве отхаркивающего средства при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей. Но возможности их медицинского применения гораздо шире. Девясил высокий называют русским женьшенем, поскольку действующие вещества его корня оказывают многоплановый эффект на все системы организма: дыхательную, пищеварительную, нервную, сердечно-сосудистую, мочеполовую, эндокринную, иммунную, костно-мышечную и покровную. В данном обзоре будет рассмотрено влияние действующих веществ девясила на бронхолегочную систему.

Химический состав

Корни и корневища содержат эфирное масло, в состав которого входит до 60 компонентов, в том числе бициклические сесквитерпеновые соединения (лактоны), производные α -селинена – алантолактон, изоалантолактон, дигидроалантолактон, дигидроизоалантолактон, тетрагидроалантолактон, эпоксиалантолактон, имеющие горький вкус. Смесь этих веществ, полученная из эфирного масла в кристаллическом виде, носит название геленин. Кроме того, в корнях найдены витамин Е, тритерпеновые сапонины (фриделин, даммарадиенол, даммарадиеилацетат), кумарины (ксантотоксин, изопимпинеллин, изобергаптен, ско-

полетин, умбеллиферон), смолы, камеди, слизи, пигменты, незначительное количество алкалоидов, а также свободные сахара (фруктозиды) – инулин, псевдоинулин, инулицин; органические кислоты (бензойная, уксусная); макроэлементы (калий, кальций, магний, железо, фосфор); микроэлементы (марганец, медь, цинк, кобальт, хром и др.). Трава девясила содержит аскорбиновую кислоту и флавоноиды (кверцетин, изокверцетин, рутин), подземная часть – большее количество полисахаридов, надземная – флавоноидов [1–4].

Действующие вещества девясила высокого оказывают выраженное влияние на бронхолегочную систему, обладая отхаркивающим, иммуномодулирующим, противофиброзным и противоопухолевым действием [1]. Сочетание таких видов фармакологической активности полезно при инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, бронхиальной астме и т.д.

Отхаркивающее действие

Препараты девясила могут оказывать прямое и рефлекторное действие на бронхи, последнее определяют сапонины. Прием внутрь оказывает умеренный раздражающий эффект на рецепторы слизистой оболочки желудка, рефлекторно усиливает секрецию бронхиальных желез, сокращение мышц бронхов и способствует повышению активности мерцательного эпителия. Мокрота становится более обильной, менее вязкой, и ее отхождение при кашле облегчается. Прямое действие на бронхи связано с наличием эфирных масел, которые, выделяясь через дыхательные пути, усиливают секрецию, что способствует разжижению мокроты [5]. Водорастворимый полисахаридный комплекс, полученный из корневищ и корней девясила, повышает двигательную активность мерцательного эпителия [6].

Терапевтический эффект также обусловлен слизью. В данном случае она представлена полисахаридами, которые при взаимодействии с

водой образуют гель и облегчают отхаркивание благодаря характерным свойствам коллоидов. Облегчение отхождения мокроты очень важно при инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей, поскольку в мокроте могут накапливаются патогенные микроорганизмы. Поэтому чем быстрее очищаются органы дыхания от избытка слизистого отделяемого, тем скорее наступает выздоровление. Отхаркивающее действие девясила объясняется присутствием как водорастворимого полисахаридного комплекса, так и гидрофобных сесквитерпеновых лактонов и сапонинов, таким образом, отхаркивающим действием обладают и водные, и спиртовые извлечения девясила.

Иммуномодулирующее действие

Действующие вещества девясила высоко оказывают иммуностропное действие, которое связано с присутствием в растении полисахаридов и эфирного масла. Препараты девясила стимулируют фагоцитарную активность гранулоцитов и макрофагов, иммунный ответ и адаптивные реакции организма. Данный эффект связан с активацией миграции фагоцитов и усилением клиренса чужеродных частиц и погибших клеток из кровотока [7].

В ответ на полисахариды девясила происходит классическая активация макрофагов (M1), которые экспрессируют транскрипционные факторы, такие как регуляторный фактор интерферона 5 (IRF5), ядерный фактор каппа би (NF-κB), активирующий протеин-1 (AP-1), транскрипционный фактор преобразователей сигналов и активаторов транскрипции (STAT1). Это приводит к усилению бактерицидной способности и секреции провоспалительных цитокинов – основных регуляторов иммунитета [8, 9]. Особенность полисахаридов девясила заключается в способности увеличивать секрецию перитонеальными макрофагами IL-12 – провоспалительного цитокина, который усиливает клеточный иммунный ответ и активирует защиту от инфекционных агентов (вирусов, бактерий, грибов и простейших), токсинов и злокачественных клеток. Некоторые микроорганизмы способны ингибировать синтез IL-12, что влияет на течение и исход заболевания и даже при сохранении выработки других провоспалительных цитокинов может вызвать хроническую инфекцию [7, 9]. Клетками-мишенями IL-12 являются естественные киллеры и Т-лимфоциты.

IL-12 взаимодействует со своими специфическими рецепторами на Th0 и запускает активацию сигнального пути с участием T-bet (фактор транскрипции Tbx21 Т-хелперов 1-го типа), который

является основным внутриклеточным фактором для дифференцировки наивных Т-лимфоцитов в Т-хелперы 1-го типа. Это приводит к повышению экспрессии генов цитокинов, среди которых одним из главных регуляторов клеточного иммунитета является IFN-γ. Препараты девясила увеличивают секрецию IL-12, способствуют дифференцировке Т-лимфоцитов, повышают их цитотоксическую активность, усиливают пролиферацию NK-клеток и Т-лимфоцитов, вызывают индукцию синтеза IFN-γ. Синтезированный при этом IFN-γ дополнительно усиливает секрецию IL-12 макрофагами [9].

Полисахариды девясила активируют иммунный ответ через сигнальную молекулу фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), протеинкиназы MAPK p38 и MEK1/2 [7, 9]. MAPK отвечают за передачу сигнала у эукариот и осуществляют связь между внеклеточными сигналами и внутриклеточными путями экспрессии генов. Эти протеинкиназы регулируют и активируют друг друга с помощью системы фосфорилирования. Передача сигнала по пути MAPK зависит от активности киназ ERK1/2, которые фосфорилируют белковые мишени в цитоплазме и ядре, в свою очередь индуцируя прогрессирование клеточного цикла, пролиферацию, выживание и миграцию клеток. MAPK p38 активируются воспалительными цитокинами и экзогенными сигналами при стрессе. Киназы JNK и p38 запускают апоптоз [10].

Эфирные масла и смолы, входящие в состав растения, оказывают влияние на образование лейкоцитами активных форм кислорода (АФК). Наиболее активными компонентами масла, ответственными за антимикробный эффект, являются сесквитерпеновые лактоны: алантолактон, изоалантолактон, эпоксиалантолактон [11]. Образование АФК под действием сесквитерпеновых лактонов может быть связано с наличием в их структуре пиридиныльного или бромурацильного заместителя [12, 13]. Предполагается, что девясил стимулирует образование внутриклеточных АФК, от которых зависит гибель патогенного микроорганизма в клетке, но подавляет их образование вне клетки. Это рассматривается как положительный эффект, поскольку их гиперпродукция лежит в основе повреждающего действия активированных нейтрофилов на различные ткани и органы. Сесквитерпеновые лактоны девясила усиливают бактерицидность лейкоцитов, увеличивая продукцию внутриклеточных АФК, которые способствуют окислению белков и регуляторных тиолов, изменению редокс-баланса клетки, снижению трансмембранного потенциала, изменению неспецифической проницаемости

мембран, работы электрон-транспортной цепи, что ведет к стимуляции фагоцитов и генерации вторичных АФК, обусловленной активацией НА-DPH-оксидазы [14].

За счет перечисленных эффектов девясил проявляет противомикробную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, демонстрирует сильную антистафилококковую активность на метициллинрезистентный золотистый стафилококк (MRSA) с явным разрушающим мембрану действием, а также эффективно в борьбе с грибом *Candida spp.* Таким образом, девясил может быть полезным при клиническом лечении бактериальных и грибковых инфекций [11]. Некоторые микроорганизмы, инфицирующие легкие (*Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*), способствуют образованию гранулем как ответной реакции организма на агенты, которые он не может удалить. Микобактерии ингибируют созревание фаголизосом, что позволяет им выживать внутри макрофагов; препараты девясила, усиливая продукцию макрофагами IFN- γ , тем самым активируют макрофаги и повышают их способность уничтожать внутриклеточные микроорганизмы за счет образования фаголизосомы [15, 16].

Полисахариды девясила, усиливая выработку IL-12 и TNF- α , способствуют усилению противомикробной резистентности макроорганизма, активируя функциональную активность фагоцитирующих клеток. Чрезмерное образование провоспалительных цитокинов может быть опасным; препараты девясила усиливают образование TNF- α при его пониженном или среднем уровне и не стимулируют продукцию цитокина при его повышенном синтезе. Таким образом, компоненты девясила оказывают иммуномодулирующее и общеукрепляющее действие, особенно на фоне ослабленного иммунитета, в том числе при вирусных инфекциях.

Альтернативно активированные макрофаги (M2) ингибируют выработку веществ, провоцирующих воспалительный сигнал, и продуцируют противовоспалительные цитокины, в том числе IL-10. Функция IL-10 заключается в предотвращении чрезмерной воспалительной реакции, которая имеет уже не физиологический, а патологический эффект, так как вызывает повреждение здоровых клеток и тканей. M2-макрофаги продуцируют интерлейкины, в том числе IL-10, в ответ на липополисахариды бактерий, особенно грамотрицательных, что приводит к активации Th2-клеток и угнетению воспаления [17–19]. Препараты девясила ингибируют продукцию IL-10

моноклеарами человека [9]. При тяжелых бактериальных и вирусных инфекциях развивается системный воспалительный ответ. В крови повышается содержание как про-, так и противовоспалительных цитокинов; чем выше уровень цитокинов при «цитокиновом шторме», тем выше уровень смертности. При этом количество цитокинов в крови повышается, а их продукция изолированными лейкоцитами, в том числе IFN- γ и IL-10, снижается. По завершении «цитокинового шторма» развивается иммуносупрессия; уменьшение секреции IL-10 препятствует иммуносупрессии и способствует повышению активности моноклеаров в отношении вирусов и бактерий [9]. Таким образом, водорастворимые полисахариды девясила способны активировать реакции клеточного иммунитета, осуществляемые иммунокомпетентными Т-лимфоцитами, которые дают пролиферативный ответ на Т-митогены и продуцируют цитокины.

Клеточный иммунный ответ эффективен в борьбе с внутриклеточными патогенами (вирусами, внутриклеточными бактериями) и простейшими. Девясил также влияет на гуморальный иммунный ответ. При длительном применении водорастворимых полисахаридов растения количество антителообразующих клеток у животных не изменялось, но усиливался синтез антител, вырабатываемых В-лимфоцитами. Это способствует нейтрализации и выведению внеклеточных патогенов и антибактериальному действию [7, 15].

Тип иммунного ответа зависит от природы антигена: на полисахаридные антигены бактерий развивается гуморальный иммунный ответ, на белковые – как клеточный, так и гуморальный. Клеточный иммунный ответ развивается на внутриклеточные инфекционные агенты (вирусы, внутриклеточные бактерии) и простейшие. Микобактерии относятся к факультативным, а представители рода *Mycoplasma*, которые могут быть причиной заболеваний дыхательных путей (респираторный микоплазмоз), – к облигатным внутриклеточным бактериям. Поскольку препараты девясила стимулируют в большей степени клеточный иммунный ответ, они обладают достаточно выраженной активностью в отношении данных микроорганизмов. Прием препаратов на ранней стадии инфекции помогает нейтрализовать бактерии туберкулеза, поэтому их можно назначать профилактически пациентам, входящим в группы риска [20].

Таким образом, препараты девясила оказывают выраженное влияние на патогенные микроорганизмы, но в большей степени оно проявляется в отношении вирусов и внутриклеточных бактерий. Иммуномодулирующее действие объясня-

ется присутствием водорастворимого полисахаридного комплекса и сесквитерпеновых лактонов и проявляется у водных и галеновых извлечений девясила.

Противовоспалительная активность

Флавоноиды, входящие в состав девясила, а также токоферол и аскорбиновая кислота обладают антиоксидантными свойствами и оказывают противовоспалительное действие, в том числе благодаря их способности влиять на микроциркуляторные процессы. Рутин и кверцетин способны ингибировать гиалуронидазу. Сапонины имитируют эффекты кортикостероидов, оказывают модулирующее влияние на лейкоциты, уменьшают проницаемость капилляров и венул, вызывая их спазм, снижают образование простагландинов за счет ингибирования фосфолипазы. Также препараты девясила обладают мочегонным эффектом; полисахариды за счет диуретического действия тормозят активность калликреин-кининовой системы и интенсивность кининообразования, наблюдаемую в фазу экссудации. Компоненты девясила влияют на фазу пролиферации, замедляя развитие гранулемы [1, 21]. В целом за противовоспалительное действие девясила отвечают водорастворимый полисахаридный комплекс, а также гидрофобные флавоноиды и сапонины.

Эффективность при бронхиальной астме

Бронхиальная астма представляет собой хроническое полиэтиологическое неинфекционное воспалительное заболевание дыхательных путей. На уровне иммунокомпетентной системы при данном заболевании выявлено снижение способности Т-супрессоров вырабатывать IFN- γ . В результате начинает преобладать влияние IL-4, под действием которого происходит дифференцировка В-лимфоцитов, выработка IgE, синтезируемого плазматическими клетками. В лимфоидной ткани, через которую проникают аллергены, усиливается продукция IgE, происходит активация тучных клеток и развивается воспаление. Препараты девясила усиливают пролиферацию Th1-лимфоцитов и вызывают индукцию синтеза IFN- γ , ослабляя иммуновоспалительную реакцию [22–24]. Это действие объясняется присутствием водорастворимого полисахаридного комплекса и проявляется у водных извлечений девясила.

Антифибротическая активность

Легочный фиброз – тяжелое заболевание легких, которое может быть обусловлено генетически или воздействием факторов окружаю-

щей среды, но часто является идиопатическим. При фиброзе легких соединительная ткань замещает альвеолярную, снижается эластичность и растяжимость легочной ткани, перфузия газов через стенку альвеол, нарушается дыхательная функция. Под действием негативных факторов фиброциты и макрофаги высвобождают биологически активные соединения с профибротическими свойствами, а уровень антифибротических веществ снижается. Происходит стимуляция эндотелия, эпителия и фибробластов, которые продуцируют внеклеточный матрикс.

Вирусы герпеса и SARS-CoV-2 участвуют в иницировании, прогрессировании и обострении фиброза легких. Прямое повреждение альвеолярного эпителия, индукция профибротической цитокиновой среды, вирусно-индуцированный стресс эндоплазматического ретикулума, который активизирует передачу воспалительных сигналов через пути NF- κ B и AP-1, усиление пролиферации клеток под действием вирусной ДНК, клеточное старение являются последствиями инфекции, вызванной вирусом герпеса, что в сочетании с другими факторами окружающей среды и генетическими факторами может увеличить риск развития фиброза легких [25]. В данном случае показана терапия, направленная на торможение фиброгенеза.

Водные извлечения девясила оказывают влияние на коллаген и неколлагеновые белки (гликопротеиды). Снижение образования коллагена в очаге воспаления угнетает способность фибробластов к пролиферации. Это может быть связано с ингибированием синтеза простагландинов и опосредовано через цАМФ. Также подавляется активность ферментов, участвующих в биосинтезе протеогликанов (глюкозаминфосфатсинтазы, уридин-дифосфоглюкозо-NAD-оксиредуктазы) и глутамина. Нарушается биосинтез кислых гликозаминогликанов. Таким образом, антипролиферативное действие девясила связано с блокадой синтеза протеогликанов и гликопротеинов [1].

Препараты девясила способствуют классической активации макрофагов, усиливают фагоцитоз и секрецию провоспалительных цитокинов и в меньшей степени затрагивают альтернативно активированные макрофаги M2 (увеличивают соотношение M1/M2), которые являются первичными медиаторами фиброза тканей и системного склероза [26, 27]. IL-10 способствует активации пути STAT3 и поляризации макрофагов по альтернативному пути, чему препятствуют препараты девясила, ингибируя продукцию IL-10. Также компоненты девясила усиливают пролиферацию Т-лимфоцитов и вызывают индукцию синтеза IFN- γ , который ингибирует синтез коллагена [28, 29].

Противоопухолевое действие

Сесквитерпеновые лактоны девясила обладают противоопухолевым действием, которое реализуется главным образом за счет индукции апоптоза. Лактоны влияют на редокс-статус клетки, образование АФК и, как следствие, окислительное повреждение и запуск митохондриально-зависимого пути апоптоза. Сесквитерпеновые лактоны обладают выраженным антипролиферативным действием в отношении ряда культур опухолевых клеток. Изоалантолактон индуцирует апоптоз в различных опухолевых клеточных линиях, что обеспечивается регуляцией белков семейства Bcl, активацией ростовых факторов и каспазы-3. Все эти процессы тесно связаны с образованием АФК. Сесквитерпеновые лактоны способны индуцировать или предотвращать окислительные повреждения липидов клеточных мембран [30].

Опухолеассоциированные макрофаги (tumor-associated macrophages, TAMs) M2-типа способствуют развитию злокачественных новообразований, стимулируют подвижность раковых клеток, образование метастазов и ангиогенез. TAMs продуцируют иммуносупрессивные противовоспалительные цитокины, такие как IL-10, TGF- β и PGE2, в крайне малых количествах NO, АФК, провоспалительные цитокины (IL-12, IL-1 β , TNF- α , IL-6). У них снижена способность презентировать ассоциированные с опухолью антигены, лизировать опухолевые клетки и стимулировать противоопухолевую активность Т- и NK-клеток. Препараты девясила благодаря присутствию водорастворимого полисахаридного комплекса и сесквитерпеновых лактонов (водные и галеновые извлечения) индуцируют переключение TAMs с фенотипа M2 на фенотип M1, тем самым оказывая противоопухолевое действие [31–34]. Однако доказательных клинических исследований, подтверждающих этот эффект у людей, пока нет, поэтому в настоящее время нельзя утверждать, что девясил может остановить рост рака.

Токсичность девясила неизвестна. Тем не менее бывают случаи, когда препараты растения следует принимать с осторожностью. Так, они могут представлять опасность для пациентов с аллергией на инулин; сесквитерпеновые лактоны, содержащиеся в девясиле, могут вызвать аллергическую реакцию у людей с чувствительностью к растениям семейства сложноцветных [35].

Заключение

Препараты девясила – это эффективное средство при заболеваниях бронхолегочной системы. Иммуномодулирующий эффект действующих

веществ девясила высокого связан с присутствием в растении полисахаридов и эфирных масел. Сесквитерпеновые лактоны эфирного масла девясила усиливают бактерицидность лейкоцитов за счет кислородзависимых механизмов, водорастворимые полисахариды – благодаря повышению секреции провоспалительных цитокинов, продукции оксида азота и активации клеточного иммунитета. Препараты девясила способны оказывать выраженное влияние на патогенные микроорганизмы, в наибольшей степени – на вирусы (герпеса, SARS-CoV-2 и др.), внутриклеточные бактерии, в том числе микобактерии и микоплазмы за счет активации клеточного иммунитета. Благодаря противовирусному и иммуномодулирующему действию препараты девясила потенциально полезны при легочном фиброзе, особенно имеющем вирусную этиологию. Они способствуют снижению образования коллагена за счет блокады синтеза протеогликанов и гликопротеинов в очаге воспаления и угнетения способности фибробластов к пролиферации. Также препараты девясила, усиливая пролиферацию Th1-лимфоцитов и вызывая индукцию синтеза IFN- γ , ослабляют иммуновоспалительную реакцию, что важно при лечении бронхиальной астмы.

Список литературы

1. Зеленская К.Л., Пашинский В.Г., Поветьева Т.Н., Нестерова Ю.В. Девясил высокий – адаптоген и антигипоксикант. Томск: Изд-во ТГПУ, 2004. 204 с.
2. Rasulova M.O. Study of the chemical composition of the *Inula helenium* plant. *European Scholar Journal*. 2021;2(3):58–61.
3. Матасова С.А., Митина Н.А., Рыжова Г.Л., Жуганов Д.О., Дычко К.А. Получение сухого экстракта из корней девясила высокого и изучение его химического состава. *Химия растит. сырья*. 1999;(2):119–123.
4. Артемьева В.А., Ямашев Т.А., Панкратова Т.А., Полтанова К.С., Решетник О.А. Исследование антиоксидантных и антирадикальных свойств экстрактов корней и корневищ девясила (*Inula L.*) *Вестн. технол. ун-та*. 2017;20(20):109–111.
5. Хлебцова Е.Б., Батаев Х.М. Клиническая фармакология: учебное пособие в схемах, тестах и задачах. Грозный: Изд-во ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет», 2020. 112 с.
6. Бубенчикова В.Н., Азарова А.В. Состав и отхаркивающая активность водорастворимых полисахаридных комплексов девясила иволистного. *Науч. ведомости БелГУ. Сер. Естеств. науки*. 2011;(15-2):189–191.
7. Учасова Е.Г. Регуляция активности макрофагов полисахаридами мать-и-мачехи обыкновенной,

- aira болотного, календулы лекарственной, девясила высокого: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2009.
8. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В., Атаулаханов Р.И., Пучкова Н.Г., Иванова А.С., Пинегин Б.В., Хамидуллина К.Ф., Дамбаева С.В., Климова С.В. Полиоксидоний: механизм действия и клиническое применение. *Мед. иммунол.* 2000; 2(3):271–278.
9. Данилец М.Г. Фармакологическая регуляция функционального состояния макрофагов при иммунном ответе: автореф. дис. ... докт. биол. наук. Томск, 2011.
10. Pearson G., Robinson F., Beers Gibson T., Xu В.Е., Karandikar M., Berman K., Cobb M.H. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocr. Rev.* 2001;22(2):153–183. doi: 10.1210/edrv.22.2.0428
11. Stojanovic-Radic Z., Comic L., Radulovic N., Blagojevic P., Denic M., Miltojevic A., Rajkovic J., Mihajilov-Krstev T. Antistaphylococcal activity of *Inula helenium* L. root essential oil: eudesmane sesquiterpene lactones induce cell membrane damage. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2012;31(6):1015–1025. doi: 10.1007/s10096-011-1400-1
12. Пухов С.А., Неганова М.Е., Аникина Л.В., Шевцова Е.Ф., Афанасьева С.В., Клочков С.Г. Ингибирование роста клеток аденокарциномы молочной железы эпоксиалантолактоном и его производными. *Фундам. исслед.* 2014;9(9):1988–1992.
13. Бурова Л.Г., Широких И.В., Патрушев С.С., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э. Взаимосвязь структура – антибактериальная активность в ряду производных изоалантолактона. *Фундам. и клин. мед.* 2017;2(1):28–34.
14. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченко О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки. *Вестн. Смол. гос. мед. акад.* 2015;14(2):13–22.
15. Симбирцев А.С., Тотолян А.А. Цитокины в лабораторной диагностике. *Инфекц. болезни: новости, мнения, обучение.* 2015;(2):82–98.
16. Flannagan R.S., Kuiack R.C., McGavin M.J., Heinrichs D.E. *Staphylococcus aureus* uses the GraXRS regulatory system to sense and adapt to the acidified phagolysosome in macrophages. *mBio.* 2018;9(4):e01143–18. doi: 10.1128/mBio.01143-18
17. Mosser D.M., Edwards J.P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat. Rev. Immunol.* 2008;8(12):958–969. doi: 10.1038/nri2448
18. Kreider T., Anthony R.M., Urban J.F.Jr., Gause W.C. Alternatively activated macrophages in helminth infections. *Curr. Opin. Immunol.* 2007;19(4):448–453. doi: 10.1016/j.coi.2007.07.002
19. Liu Y.C., Zou X.B., Chai Y.F., Yao Y.M. Macrophage polarization in inflammatory diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 2014;10(5): 520–529. doi: 10.7150/ijbs.8879
20. Левинсон У. Медицинская микробиология и иммунология. М.: Лаборатория знаний, 2020. 1181 с.
21. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С., Музафаров Е.Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Пушино: Synchrobook, 2013. 310 с.
22. Лушова А.А., Жеремян Э.А., Астахова Е.А., Спиридонова А.Б., Бязрова М.Г., Филатов А.В. Субпопуляции В-лимфоцитов: функции и молекулярные маркеры. *Иммунология.* 2019;40(6):63–76. doi: 10.24411/0206-4952-2019-16009
23. Лесиовская Е.Е. Доказательная фитотерапия: руководство для врачей и провизоров. СПб.: Фитотаим, 2020. Т. 3. 397 с.
24. Лазуткина Е.Л., Лазаренко Л.Л., Ландышев Ю.С., Цырендоржиев Д.Д., Ландышев С.Ю. Эффективность применения индуктора интерферона в период обострения бронхиальной астмы на фоне острой респираторно вирусной инфекции. *Бюл. физиол. и патол. дыхания.* 2012;(43):23–27.
25. Duckworth A., Longhurst H.J., Paxton J.K., Scotton C.J. The role of herpes viruses in pulmonary fibrosis. *Front. Med. (Lausanne).* 2021;8:704222. doi: 10.3389/fmed.2021.704222
26. Funes S.C., Rios M., Escobar-Vera J., Kalerigis A.M. Implications of macrophage polarization in autoimmunity. *Immunology.* 2018;154(2):186–195. doi: 10.1111/imm.12910
27. Wermuth P.J., Jimenez S.A. The significance of macrophage polarization subtypes for animal models of tissue fibrosis and human fibrotic diseases. *Clin. Transl. Med.* 2015;4:2. doi: 10.1186/s40169-015-0047-4
28. Pechkovsky D.V., Prasse A., Kollert F., Engel K.M.Y., Dentler J., Luttmann W., Friedrich K., Müller-Quernheim J., Zissel G. Alternatively activated alveolar macrophages in pulmonary fibrosis-mediator production and intracellular signal transduction. *Clin. Immunol.* 2010;137(1):89–101. doi: 10.1016/j.clim.2010.06.017
29. Wang H., Wu J., Ma L., Bai Y., Liu J. The role of interleukin-1 family in fibrotic diseases. *Cytokine.* 2023;165:156161. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156161
30. Клочков С.Г., Пухов С.А., Неганова М.Е., Дубровская Е.С., Аникина Л.В., Афанасьева С.В., Семаков А.В. Биологическая активность алантолактонов в экспериментах на клетках. *Biomedical Chemistry: Research and Methods.* 2018;1(3):e00047. doi: 10.18097/BMCRM00047
31. Qian B.-Zh., Pollard J.W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell.* 2010;141(1):39–51. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.014
32. Mantovani A., Marchesi F., Malesci A., Laghi L., Allavena P. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2017;14(7):399–416. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.217
33. Lewis C.E., Pollard J.W. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments. *Can-*

cer Res. 2006;66(2):605–612. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4005

34. Sica A., Larghi P., Mancino A., Rubino L., Porta C., Totaro M.G., Rimoldi M., Biswas S.K., Allavena P., Mantovani A. Macrophage polarization in tumour progression. *Semin. Cancer Biol.* 2008;18(5):349–355. doi: 10.1016/j.semcancer.2008.03.004

35. Bui T.V., Ayari H., Baron S., Bertocchio J.P., Bureau C., Davis P., Blanchard A., Houillier P., Prie D., Lillo-Le Louet A., Courbebaisse M. Safety of inulin and sinistrin: combining several sources for pharmacovigilance purposes. *Front. Pharmacol.* 2021;12:725417. doi: 10.3389/fphar.2021.725417

References

1. Zelenskaya K.L., Pashinskij V.G., Povet'eva T.N., Nesterova Yu.V. Elecampane – adaptogen and antihypoxant. Tomsk: TGPU, 2004. 204 p. [In Russian].

2. Rasulova M.O. Study of the chemical composition of the *Inula helenium* plant. *European Scholar Journal.* 2021;2(3):58–61.

3. Matasova S.A., Mitina N.A., Ryzhova G.L., Zhuganov D.O., Dychko K.A. Obtaining a dry extract from the roots of high-grade elecampane and studying its chemical composition. *Khimiya rastitel'nogo syr'ia = Chemistry of Plant Raw Material.* 1999;(2):119–123. [In Russian].

4. Artem'eva V.A., Yamashev T.A., Pankratova T.A., Poltanova K.S., Reshetnik O.A. Research of antioxidant and antiradical properties of extracts of roots and rhizomes of elecampane (*Inula L.*) *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta = Bulletin of the Technological University.* 2017;20(20):109–111. [In Russian].

5. Khlebtsova E.B., Bataev H.M. Clinical pharmacology: a textbook in schemes, tests and tasks. Groznyj: Publishing House of the Chechen State University, 2020. 112 p. [In Russian].

6. Bubenchikova V.N., Azarova A.V. Composition and expectorant activity of water-soluble polysaccharide complexes of ivolistny elecampane. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Estestvennye nauki = Scientific Statements of Belgorod State University. Series: Natural Sciences.* 2011;(15-2):189–191. [In Russian].

7. Uchasova E.G. Regulation of macrophage activity by polysaccharides of common mother-and-step-mother, calamus marsh, calendula officinalis, high elecampane. Abstract of thesis ...cand. med. sci. Tomsk, 2009. [In Russian].

8. Petrov R.V., Khaitov R.M., Nekrasov A.V., Ataulkhanov R.I., Puchkova N.G., Ivanova A.S., Pignegina B.V., Khamidullina K.F., Dambaeva S.V., Klimova S.V. Polyoxonium – mechanisms of action and clinical relevance. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology.* 2000;2(3):271–278. [In Russian].

9. Danilets M.G. Pharmacological regulation of the functional state of macrophages in the immune response. Abstract of thesis ...doct. med. sci. Tomsk, 2011. [In Russian].

10. Pearson G., Robinson F., Beers Gibson T., Xu B.E., Karandikar M., Berman K., Cobb M.H. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocr. Rev.* 2001;22(2):153–183. doi: 10.1210/edrv.22.2.0428

11. Stojanovic-Radic Z., Comic L., Radulovic N., Blagojevic P., Denic M., Miltojevic A., Rajkovic J., Mihajilov-Krstev T. Antistaphylococcal activity of *Inula helenium* L. root essential oil: eudesmane sesquiterpene lactones induce cell membrane damage. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2012;31(6):1015–1025. doi: 10.1007/s10096-011-1400-1

12. Pukhov S.A., Neganova M.E., Anikina L.V., Shevtsova E.F., Afanaseva S.V., Klochkov S.G. Epoxyalantolactone and its derivatives inhibit the growth of mammary gland adenocarcinomas. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research.* 2014;9(9):1988–1992. [In Russian].

13. Burova L.G., Shirokikh I.V., Patrushev S.S., Tolstikova T.G., Shultz E.E. Structure and antibacterial activity of isoalantolactone derivatives. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina = Fundamental and Clinical Medicine.* 2017;2(1):28–34. [In Russian].

14. Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. Reactive oxygen species in cell physiology and pathology. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Vestnik of the Smolensk State Medical Academy.* 2015;14(2):13–22. [In Russian].

15. Simbirtsev A.S., Totolyan A.A. Cytokines in laboratory diagnostics. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie=Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2015;(2):82–98. [In Russian].

16. Flannagan R.S., Kuiack R.C., McGavin M.J., Heinrichs D.E. *Staphylococcus aureus* uses the GraXRS regulatory system to sense and adapt to the acidified phagolysosome in macrophages. *mBio.* 2018;9(4):e01143-18. doi: 10.1128/mBio.01143-18

17. Mosser D.M., Edwards J.P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat. Rev. Immunol.* 2008;8(12):958–969. doi: 10.1038/nri2448

18. Kreider T., Anthony R.M., Urban J.F.Jr., Gause W.C. Alternatively activated macrophages in helminth infections. *Curr. Opin. Immunol.* 2007;19(4):448–453. doi: 10.1016/j.coi.2007.07.002

19. Liu Y.C., Zou X.B., Chai Y.F., Yao Y.M. Macrophage polarization in inflammatory diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 2014;10(5): 520–529. doi: 10.7150/ijbs.8879

20. Levinson U. Medical microbiology and immunology. Moscow: Laboratory of Knowledge, 2020. 1181 p. [In Russian].

21. Tarahovskij Yu.S., Kim Yu.A., Abdrazilov B.S., Muzafarov E.N. Flavonoids: biochemistry, biophysics,

- medicine. Pushchino: Sunchrobook, 2013. 310 p. [In Russian].
22. Lushova A.A., Zheremyan E.A., Astakhova E.A., Spiridonova A.B., Byazrova M.G., Filatov A.V. B-lymphocyte subsets: functions and molecular markers *Immunologiya = Immunology*. 2019; 40(6):63–76. [In Russian]. doi: 10.24411/0206-4952-2019-16009
23. Lesiovsкая E.E. Evidence-based phytotherapy: a guide for doctors and pharmacists. Saint-Petersburg: Photo Time, 2020. Vol. 3. 397 p. [In Russian].
24. Lazutkina E.L., Lazarenko L.L., Landyshev Yu.S., Cyrendorzhiev D.D., Landyshev S.Yu. The effectiveness of the interferon inducer in the period of exacerbation of bronchial asthma against the background of acute respiratory viral infection. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*. 2012;(43):23–27. [In Russian].
25. Duckworth A., Longhurst H.J., Paxton J.K., Scotton C.J. The role of herpes viruses in pulmonary fibrosis. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021;8:704222. doi: 10.3389/fmed.2021.704222
26. Funes S.C., Rios M., Escobar-Vera J., Kaleris A.M. Implications of macrophage polarization in autoimmunity. *Immunology*. 2018;154(2):186–195. doi: 10.1111/imm.12910
27. Wermuth P.J., Jimenez S.A. The significance of macrophage polarization subtypes for animal models of tissue fibrosis and human fibrotic diseases. *Clin. Transl. Med.* 2015;4:2. doi: 10.1186/s40169-015-0047-4
28. Pechkovsky D.V., Prasse A., Kollert F., Engel K.M.Y., Dentler J., Luttmann W., Friedrich K., Müller-Quernheim J., Zissel G. Alternatively activated alveolar macrophages in pulmonary fibrosis-mediated production and intracellular signal transduction. *Clin. Immunol.* 2010;137(1):89–101. doi: 10.1016/j.clim.2010.06.017
29. Wang H., Wu J., Ma L., Bai Y., Liu J. The role of interleukin-1 family in fibrotic diseases. *Cytokine*. 2023;165:156161. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156161
30. Klochkov S.G., Pukhov S.A., Neganova M.E., Dubrovskaya E.S., Anikina L.V., Afanasyeva S.V., Semakov A.V. Biological activity of alantolactones in experiments on cells. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. 2018;1(3):e00047. [In Russian]. doi: 10.18097/BMCRM00047
31. Qian B.-Zh., Pollard J.W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell*. 2010;141(1):39–51. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.014
32. Mantovani A., Marchesi F., Malesci A., Laghi L., Allavena P. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2017;14(7):399–416. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.217
33. Lewis C.E., Pollard J.W. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments. *Cancer Res.* 2006;66(2):605–612. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4005
34. Sica A., Larghi P., Mancino A., Rubino L., Porta C., Totaro M.G., Rimoldi M., Biswas S.K., Allavena P., Mantovani A. Macrophage polarization in tumour progression. *Semin. Cancer Biol.* 2008;18(5):349–355. doi: 10.1016/j.semcancer.2008.03.004
35. Bui T.V., Ayari H., Baron S., Bertocchio J.P., Bureau C., Davis P., Blanchard A., Houillier P., Prie D., Lillo-Le Louet A., Courbebaisse M. Safety of inulin and sinistrin: combining several sources for pharmacovigilance purposes. *Front. Pharmacol.* 2021;12:725417. doi: 10.3389/fphar.2021.725417

Сведения об авторе:

Атабаева Ольга Шукуралловна, к.б.н., ORCID: 0009-0007-6591-6326, e-mail: oatabaeva@mail.ru

Information about the author:

Olga Sh. Atabaeva, candidate of biological sciences, ORCID: 0009-0007-6591-6326, e-mail: oatabaeva@mail.ru

Поступила в редакцию 19.12.2023

После доработки 11.02.2024

Принята к публикации 19.03.2023

Received 19.12.2023

Revision received 11.02.2024

Accepted 19.03.2023

COVID-19 и беременность: влияние, исходы, возможная терапия

В.И. Щербаков¹, Т.И. Рябиченко^{1,2}, О.О. Обухова¹, Т.В. Карцева², В.Е. Менщикова²,
Д.В. Елисеева², М.И. Воевода¹

¹ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

²Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Резюме

Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на течение беременности, состояние здоровья матери и ребенка во многом неясно и противоречиво. В представленном литературном обзоре проанализированы изменения в иммунной, сердечно-сосудистой, эндокринной системах у женщин при физиологической беременности. Представлены особенности течения инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, при беременности в зависимости от варианта вируса, рассмотрены пути проникновения инфекции в иммунные и неиммунные клетки, в том числе в клетки плаценты, а также вопросы трансплацентарного переноса вируса – ключевого момента инфицирования эмбриона или плода, от которого также во многом зависит исход беременности. Представлены перспективные подходы к терапии COVID-19: применение ингибиторов трансмембранной сериновой протеазы-2, фурина, ангиотензин-превращающего фермента и РНК-зависимой РНК-полимеразы, эпителиальные клетки амниона и их экзосомы. Вместе с тем рассмотрены возможности применения мезенхимальных стволовых клеток у пациентов с тяжелой пневмонией, обусловленной COVID-19. Выделены сложности и вопросы в отношении применения перечисленных терапевтических методов у беременных. Рассмотрены аспекты применения препаратов сурфактанта у новорожденных из группы риска развития новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: беременность, COVID-19, иммунные клетки, плацента, терапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Менщикова В.Е., e-mail: vaidurova_valerya@mail.ru

Для цитирования: Щербаков В.И., Рябиченко Т.И., Обухова О.О., Карцева Т.В., Менщикова В.Е., Елисеева Д.В., Воевода М.И. COVID-19 и беременность: влияние, исходы, возможная терапия. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(4):62–70. doi: 10.18699/SSMJ20240406

COVID-19 and pregnancy: impact, outcomes, and potential therapy

V.I. Shcherbakov¹, T.I. Ryabichenko^{1,2}, O.O. Obukhova¹, T.V. Kartseva², V.E. Menshchikova²,
D.V. Eliseeva², M.I. Voevoda¹

¹Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

²Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

Abstract

The impact of the new coronavirus COVID-19 infection on the course of pregnancy, maternal and child health is largely unclear and controversial. The presented literature review analyzes changes in the immune, cardiovascular, and endocrine systems in women in physiological pregnancy. The peculiarities of the course of infection caused by SARS-CoV-2 virus in pregnancy, depending on the virus variant, are presented, the issues of infection pathways into immune and non-immune cells, including placental cells, as well as the issues of transplacental transfer of the virus – the key moment of infection of the embryo or fetus, on which the outcome of pregnancy also largely depends, are considered. Promising approaches to COVID-19 therapy are presented: use of inhibitors of transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2), furin, angiotensin-converting enzyme (ACE2) and RNA-dependent RNA polymerase, amnion

epithelial cells and their exosomes. At the same time, the potential use of mesenchymal stem cells in patients with severe COVID-19 pneumonia is reviewed. Difficulties and questions regarding the use of the above therapeutic methods in pregnant women are highlighted. Aspects of the use of surfactant preparations in newborns at risk of new coronavirus infection are considered.

Key words: pregnancy, COVID-19, immune cells, placenta, therapy.

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

Correspondence author: Menshchikova V.E., e-mail: vaidurova_valerya@mail.ru

Citation: Shcherbakov V.I., Ryabichenko T.I., Obukhova O.O., Kartseva T.V., Menshchikova V.E., Eliseeva D.V., Voevoda M.I. COVID-19 and pregnancy: impact, outcomes, and potential therapy. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):62–70. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240406

Введение

11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции [1]. В марте 2021 г. она была выявлена у 119 млн человек, 94,7 млн выздоровели, летальный исход наступил у 2,6 млн. В Российской Федерации COVID-19 перенесли 4,37 млн человек, 3,97 млн выздоровели, летальный исход зарегистрирован у 15,6 тыс [2]. 5 мая 2023 г. глава ВОЗ Адхан Гебрейесус объявил об отмене статуса пандемии для новой коронавирусной инфекции, но циркуляция вируса продолжается, и на данный момент фиксируются случаи заболевания COVID-19 среди различных групп населения.

К семейству коронавирусов относят возбудителей острых респираторных инфекций, представляющих собой одноцепочечные крупные оболочечные РНК-содержащие вирусы с положительной цепью. Вирус новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) принадлежит к подсемейству бета-коронавирусов [3]. Его попадание в органы-мишени (легкие, почки, органы сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта) опосредовано экспрессией на них рецептора ангиотензин-превращающего фермента-2 (ACE2). На клеточных мембранах организма вирус SARS-CoV-2 присоединяется поверхностными шипами, образованными S-белком, с белком ACE2. Попадая в клетку, вирус реплицируется, способствуя выходу из инфицированной клетки новых вирионов, поражающих органы-мишени. Представленные изменения приводят к развитию как местного, так и системного воспалительного ответа [3].

Учитывая, что беременность – это физиологическое состояние, создающее предрасположенность к респираторным вирусным инфекциям [4], можно предположить наличие большей подверженности инфицированию и более тяжелого течения коронавирусной инфекции у беременных, а также воздействия вируса на плод.

Физиологические изменения в иммунной, дыхательной и сердечно-сосудистой системах при беременности способствуют большей восприимчивости к инфекционным патогенам и более частому развитию тяжелой инфекции, что может привести к увеличению заболеваемости и смертности матери и плода. Также при беременности увеличивается риск развития гестационного сахарного диабета и гипертензии – предикторов тяжелого респираторного синдрома, вызываемого новой коронавирусной инфекцией [2]. Среди физиологических иммунологических изменений в организме беременных выделяют повышение уровня прогестерона, имеющего выраженный иммуномодулирующий эффект и способствующего репарации легочной ткани после воздействия вирусных агентов; изменение соотношения Th1/Th2 в сторону Th2, что приводит к снижению клиренса инфицированных клеток при иммунном ответе на вирусные инфекции; уменьшение количества естественных киллерных (NK) клеток, в результате чего падает способность организма к ликвидации вирусов; снижение количества дендритных клеток в плазме крови, а следовательно, продукции интерферона I типа, направленного на борьбу с вирусными патогенами; изменения Toll-подобных рецепторов, распознающих консервативные структуры микроорганизмов и активирующих клеточный иммунный ответ [2].

Физиологические изменения сердечно-сосудистой системы, а также системы крови включают снижение сосудистого сопротивления, увеличение частоты сердечных сокращений, ударного объема, объема циркулирующей крови и, как следствие, сердечного выброса, повышение образования тромбина. Изменения дыхательной системы представлены уменьшением экскурсии грудной клетки и функциональной остаточной емкости [2].

Принимая во внимание сказанное выше, можно предположить, что беременные относятся к группе риска по отношению к новой коронави

русной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Однако на данный момент литературных данных о его влиянии на беременных и плод, а также касающихся возможной терапии, недостаточно, а материалы оригинальных исследований, литературных обзоров противоречивы.

Изменения в иммунной системе при физиологической беременности

В организме беременных происходят преобразования иммунной системы, которые можно разделить на системные и локальные. К системным изменениям можно отнести снижение активности Т-клеток CD4⁺ и CD8⁺, NK-клеток, их миграцию в децидуальную оболочку и плаценту, повышение функциональной активности нейтрофилов и макрофагов [5] с одновременным снижением их фагоцитарной функции [6]. При беременности повышается экспрессия ACE2 в различных тканях, в том числе и молочных железах [7]. Доказано, что мРНК фермента присутствует в ткани молочной железы в норме и повышается в 13 раз при лактации под влиянием провоспалительных цитокинов и пролактина, являющегося классическим регулятором развития ткани молочной железы и лактации. Помимо этого, при лактации увеличивается содержание ACE2 в легких, но для почек и кишечника такой закономерности не выявлено [7].

На уровне эндометрия на этапе имплантации развивается классическое локальное воспаление с преобладанием экспрессии провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, способствующих фиксации бластоцисты к децидуальной оболочке. В дальнейшем идет переключение на Th2-, M2-клеточный ответ с преобладанием Т-регуляторных клеток над Th17. Перед родами вновь происходит активация Th1-клеточного ответа и частичное восстановление соотношения Th1/Th2 [8].

Изменения в иммунной и эндокринной системах при инфицировании женщин SARS-CoV-2

В результате перенесенной коронавирусной инфекции повышается уровень провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , интерфероны, что способствует снижению содержания лютеинизирующего гормона и, как следствие, нарушению функции яичников и менструального цикла [8].

Выявлены особенности течения коронавирусной инфекции у беременных в зависимости от варианта вируса (альфа, дельта, омикрон); так, контактиозность альфа-вируса больше, чем вариантов

дельта и омикрон [9]. Однако наиболее значимой является мутация в гене гликопротеина S (SPIKE) (замещение аспарагиновой кислоты на глицин в позиции 614), кодируемый белок повышает скорость связывания вируса с рецептором ACE2, инфекционность и ускользание от иммунной системы [10]. Указанная мутация присутствует в альфа-, дельта-, омикрон-вариантах SARS-CoV-2, связана с высокой вирусной нагрузкой у лиц молодого возраста [11] и, вероятно, с увеличением количества неблагоприятных исходов [12].

Лабораторные данные у пациенток с коронавирусной инфекцией во время беременности схожи с изменениями у небеременных женщин: лимфопения, тромбоцитопения, увеличение уровня лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, сывороточного ферритина, С-реактивного белка, D-димеров, ИЛ-6. Клинически данные изменения обуславливают нарушение функции печени и почек. В связи с этим существует предположение, что инфекция, вызванная SARS-CoV-2, может сопровождаться такими акушерскими патологиями, как преэклампсия и HELLP-синдром [13].

Ответ иммунной системы организма жизненно важен при развитии новой коронавирусной инфекции. Т-хелперы освобождают различные цитокины и хемокины, необходимые для активации иммунной системы при инфекции. Th1-клетки продуцируют интерферон-гамма, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12. Th2-клетки высвобождают противовоспалительные цитокины, такие как ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, трансформирующий фактор роста бета (TGF- β). Важно отметить, что все упомянутые цитокины участвуют в реализации беременности, и любое нарушение соотношения Th1/Th2 может привести к разного рода изменению вектора развития беременности [14].

J. Carvajal et al. приводят следующие показатели исходов беременностей, осложненных течением COVID-19: преждевременные роды менее 37 недель беременности – 16 %, менее 27 недель – 0,5 %; материнская смертность – 0,2–0,5 %; ранняя неонатальная гибель – 0,3 %; внутриутробная гибель плода – 0,4–0,6 % [9]. Гипертензия, сахарный диабет, ожирение, индекс массы тела > 35 кг/м² являются факторами риска более тяжелого течения COVID-19 у матери, а также негативного влияния на состояние плода [9].

Известно, что инфекция, вызванная SARS-CoV-2, имеет широкий спектр клинической манифестации. По степени тяжести она может варьировать от бессимптомных до тяжелых и критических форм. Различные литературные источники приводят данные об асимптоматическом течении в 18–41 % случаев с инкубационным периодом от 5,5 до 9,5 дня [15]. В связи с этим

необходимо отметить, что при любом течении SARS-CoV-2 способен вызывать специфическую коагулопатию, возникающую в результате повышения уровня фибриногена, фактора фон Виллебранда, продуктов деградации фибрина и D-димеров. Новая коронавирусная инфекция индуцирует процесс иммунотромбоза [16], развивающегося вследствие взаимодействия моноцитов и нейтрофилов с тромбоцитами и факторами свертывания крови. При иммунотромбозе нейтрофилы и моноциты секретируют различные тканевые факторы и таким образом нарушают функцию антикоагулянтной системы организма. При формировании неуправляемого иммунотромбоза происходит диффузная внутрисосудистая коагуляция [17]. Легочные микротромбы регистрируются в 57 % случаев при новой коронавирусной инфекции [18]. Представленные данные особенно актуальны при наблюдении беременных женщин с нарушениями в коагуляционном каскаде гемостаза.

Плацента и SARS-CoV-2

Плацентарный трофобласт (синцитиотрофобласт) непосредственно взаимодействует с кровью матери и поэтому может контактировать с вирусом SARS-CoV-2. С одной стороны, он защищает плод от инфекций различной этиологии, но с другой – может быть инфицирован и в этом случае будет причиной воспаления в плаценте. В последнее время активно обсуждается вопрос трансплацентарного переноса вируса. Плацента человека экспрессирует факторы проникновения вируса COVID-19: ACE2, трансмембранную сериновую протеазу-2 (type 2 transmembrane serine protease 2, TMPRSS2), фурин [19]. При этом доказано, что ACE2 и TMPRSS2 экспрессируются чаще в трофобласте, чем в других клетках плацентарных ворсин. Более того, вирус SARS-CoV-2 способен инфицировать эмбрион человека [20], который на стадии преимплантации чувствителен к SARS-CoV-2 вследствие активной экспрессии клетками трофоэктодермы бластоцисты рецепторов ACE2 и TMPRSS2 в данный период. Представленный факт должен учитываться при проведении вспомогательных репродуктивных технологий [20].

Второй возможный путь инфицирования клеток плаценты – через внутрисосудистый вневорсинчатый трофобласт, что приводит к нарушению ремоделирования спиральных артерий и индукции преэклампсии и внутриутробной задержки развития плода [21]. Третий путь может осуществляться через зараженные моноциты матери, мигрировавшие в децидуальную оболочку, где они способны повреждать интерстициальный

трофобласт. Все вышеперечисленные формы инфицирования клеток плаценты могут вызывать различные локальные иммунные реакции и оказывать влияние на исход беременности [22]. По данным S.A. Al-Ranaf et al., при развитии коронавирусной инфекции в плаценте обнаруживаются тромбы в сосудах стволовых ворсин, отложение фибрина в сосудах плаценты, лимфоцитарная и эозинофильная инфильтрация сосудов в хорионе, что способствует формированию плацентарной недостаточности и, в свою очередь, неблагоприятному исходу беременности [22]. Аналогичные изменения в плаценте при COVID-19 продемонстрировали V. Joshi et al. В работе отмечено, что нарушенная морфология плаценты при COVID-19 связана с такими исходами беременности, как гибель плода, низкие показатели у новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте [23]. Помимо этого децидуальная ткань и децидуальные лейкоциты также вовлекаются в воспалительный процесс, повреждаясь вирусом SARS-CoV-2, но децидуальный иммунный ответ зависит от времени инфицирования [24].

Найдены различия в иммунном ответе на COVID-19 в зависимости от пола плода: титр SARS-CoV-2 у беременных мальчиком меньше, чем в случае женского пола плода. Эпидемиологические исследования показали, что лица мужского пола более подвержены новой коронавирусной инфекции и переносят ее тяжелее [25]. Y. Yang et al. доказали, что материнские IgG к SARS-CoV-2, нарабатываемые до беременности в ответ на введение вакцины, которая представляет собой инактивированный вирус, могут переноситься к плоду через плаценту и обнаруживаться у новорожденного. Вакцины вводились женщинам однократно, двукратно или трехкратно; наибольшее количество антител класса IgG обнаруживалось у новорожденных после трехкратного введения вакцины, после рождения уровень антител постепенно уменьшался [26].

Пути проникновения SARS-CoV-2 в клетки

В литературе описаны различные способы входа вируса SARS-CoV-2 в клетки плаценты. Такое проникновение может быть обусловлено взаимодействием с рецепторами (ACE2, TMPRSS2) или участием в процессе ферментов (например, фурина). Показано, что TMPRSS2 и растворимая форма ACE2 может облегчать отщепление части спайкового белка S2 коронавируса и обеспечивать инфицирование клеток. Фурин в большей степени ответственен за отщепление S1-субъединицы спайкового белка [27].

Приведенные сведения подтверждаются и другими исследователями. Так, в работе M. Takeda показано, что S-белок вирусной частицы расщепляется в положении S1/S2 под действием фурина, а затем – в позиции S2' с участием TMPRSS2 после связывания с ACE2 для облегчения слияния мембран на цитолемме. Кроме того, SARS-CoV-2 может проникать в клетку путем эндоцитоза и протеолитически активироваться катепсином L, хотя это и не является основным способом заражения вирусом [11].

Представленные пути актуальны и для плаценты, где SARS-CoV-2 положительно регулирует экспрессию TMPRSS2 в синцитиотрофобласте и цитотрофобластных клетках. S-протеин способен индуцировать продукцию провоспалительных цитокинов, апоптоз синцитиотрофобласта, повышение сосудистой проницаемости [28]. Помимо этого S-гликопротеин SARS-CoV-2 может связываться и с другими клеточными рецепторами, что еще более осложняет лечение коронавирусной инфекции [29].

Одним из наиболее важных моментов является способность вируса SARS-CoV-2 к инфицированию иммунцитов, в том числе моноцитов/макрофагов и других антигенпрезентирующих клеток. С одной стороны, они осуществляют защиту от коронавирусной инфекции, с другой – при определенных условиях способствуют распространению вируса по организму [30]. Одним из таких условий является антителозависимое усиление клеточной цитотоксичности, его суть заключается в том, что вирус связывается с низкоавидными антителами, не обладающими нейтрализующими свойствами. Это позволяет вирусу избегать иммунного надзора и распространяться по организму, что в конечном итоге сказывается на степени тяжести инфекции. S. Ajmerya et al. отмечают, что представленный механизм является альтернативным источником входа вируса в чувствительные клетки организма, при этом низкоавидные антивирусные антитела повышают способность вируса к проникновению в клетку через взаимодействие с комплементом или с Fc-рецептором, поддерживая более тяжелое течение инфекции. Авторы рекомендуют учитывать данные обстоятельства при разработке новых вакцин [31].

Субъединица S1 спайкового белка S содержит рецепторсвязывающий (RBD) и N-терминальный домен (NTD), антитела против RBD более эффективны [32]. Вместе с тем представлен новый механизм, когда антитела перекрестно связываются с двумя N-терминальными доменами S1 компонента спайкового белка, индуцируя открытие RBD и тем самым усиливая его аффинность

к ACE2. Результатом этого процесса является повышение инфекционности вируса [32].

Настоящие и перспективные подходы в терапии COVID-19

В настоящее время основой профилактики новой коронавирусной инфекции являются вакцины, которые могут применяться и при беременности. Но в этом случае наблюдается ряд патологических эффектов у матери и плода, в связи с чем вопрос вакцинации остается открытым.

Одним из вариантов решения представленной задачи является разработка ингибиторов протеаз TMPRSS2 и фурина, позволяющих снизить возможность входа вируса в клетки [33]. U. Chaube et al. полагают, что наибольшая эффективность лечения будет наблюдаться при применении ингибиторов ACE2 и РНК-зависимой РНК-полимеразы (RNA-dependent RNA polymerase, RdRp) [34]. Вместе с тем сведения о возможности использования данных препаратов у беременных противоречивы. Определенные надежды возлагают на терапию эпителиальными клетками амниона (ЭКА) и их экзосомами [35]. Исследователи отмечают, что ЭКА обладают иммуномодулирующим и антитромботическим эффектами, способны уменьшать выраженность воспалительной реакции, повышать тканевую репарацию, регулировать ангиотензин-альдостероновую систему. Описанные выше терапевтические эффекты ЭКА делают их перспективными для лечения различных заболеваний, в том числе COVID-19. Предклинические исследования показали, что ЭКА уменьшают выработку таких провоспалительных медиаторов, как TGF- β и ИЛ-8 [36], что особенно важно при поражениях легкого с последующим фиброзированием. Интраназальное введение экзосом, реализовавшихся из ЭКА, на модели блеомицин-индуцированного фиброза легких уменьшает воспаление и вероятность развития фиброза [37]. Важной характеристикой ЭКА является их способность нарабатывать и секретировать антимикробные пептиды (β -дефензины человека, лейкоцитарный ингибитор протеаз, элафин [38], белки сурфактанта SPA, SPB, SPC, SPD [35]) в околоплодные воды. Сурфактант обладает противовоспалительными и антимикробными свойствами, его введение недоношенным новорожденным способствует как лечению, так и профилактике в группах риска по COVID-19.

Терапия, основанная на применении мезенхимальных стволовых клеток (МСК)

Доклинические и первые клинические исследования показывают, что МСК могут быть

эффективны при лечении различных заболеваний, в том числе тяжелой пневмонии у больных COVID-19. Так, у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 ($n = 31$, возраст 61–71 год), которым вводились МСК пуповинной крови в дозе 10^6 клеток/кг массы тела, увеличивались количество лимфоцитов (в 1,5 раза), оксигенация крови, снижалось содержание С-реактивного белка, прокальцитонина, ИЛ-6 (до нормы), D-димеров (в 2 раза) [39].

На современном этапе клеточной терапии применяются модифицированные МСК. В работе N. Karakas et al. представлены биоинженерные методы контроля терапии модифицированными МСК, в том числе лечения COVID-19 [40]. Одним из наиболее важных этапов работы является получение из кондиционированной среды МСК экзосом, микровезикул, секретируемых растворимых факторов, оказывающих действие, схожее с эффектом МСК [41]. Анализируя литературу по данному вопросу, A. Javed et al. пришли к выводу, что экзосомы и МСК можно использовать для терапии COVID-19. МСК-терапия активирует ангиогенные процессы в легких, альвеолярную реэпителизацию, уменьшает секрецию ФНО- α , TGF- β , рост миофибробластов и легочный фиброз, повышает устойчивость эндотелия к повреждениям [42]. L. Chen et al. указывают на то, что терапия МСК более обоснована у пациентов, находящихся в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, в комплексе с другими методами лечения. Авторы приводят следующий спектр терапевтических воздействий для пациентов с тяжелой формой COVID-19: терапия плазмой выздоравливающих пациентов, противовирусная, иммуномодулирующая, глюкокортикоидная терапия, ингибирование связывания рецептора ACE2 с вирусом, ингибирование ключевых энзимов вируса, метаболическая терапия в сочетании с лечебным питанием, терапия стволовыми клетками, сочетание традиционной и нетрадиционной медицины, пробиотическая терапия [43]. Несомненно и то, что комбинация различных методов даст более выраженный терапевтический эффект.

Рассматривая вопросы терапии COVID-19, можно отметить ее эффективность в отношении других патологий, а именно рака легких. Как показали M. Sceinin et al. рекомбинантный спайковый протеин S1 может быть использован при лечении рака легкого [44].

Таким образом, анализ литературы представляет доказательства влияния вируса SARS-CoV-2 на течение и исходы беременности. Воздействие новой коронавирусной инфекции на иммунную систему беременных способствует развитию воспалительных реакций как на системном, так и на

локальном уровне. В результате непосредственного контакта синцитиотрофобласта с кровью матери возможен трансплацентарный перенос вируса плоду. Помимо этого инфицирование плаценты SARS-CoV-2 активирует различные иммунные реакции на местном уровне и вызывает изменения структуры и функции плаценты, приводя к неблагоприятному исходу беременности.

Доказано существование нескольких путей проникновения SARS-CoV-2 в клетки. Вместе с тем быстрая эволюция вируса ведет к появлению вариантов, способных избегать нейтрализующих антител, что обеспечивает более тяжелое течение инфекции, а также сложности в терапии и профилактике. Создание универсальной вакцины осложняется частыми мутациями вируса с изменением его свойств. Вследствие этого ученые всего мира склоняются к разработке таргетных вакцин, направленных на тот или иной вариант SARS-CoV-2. Перспективным подходом к терапии новой коронавирусной инфекции является синтез ингибиторов протеаз TMPRSS2 и фурина, а также ингибиторов ACE2 и RdRp. Наряду с этим в эксперименте эффективность показали ЭКА и их экзосомы, обладающие противовоспалительными, репаративными, иммуномодулирующими и антитромботическими эффектами. Для новорожденных детей с риском развития COVID-19 возможно применение сурфактанта. Активно ведутся клинические испытания препаратов, содержащих МСК.

Список литературы / References

1. Кравцова О.Н., Вишневская А.В., Чернов К.Г. Коронавирус и беременность. *Международ. науч.-исслед. ж.* 2022;(11):52–54. doi: 10.23670/IRJ.2022.125.39

Kravtsova O.N., Vishnevskaya A.V., Chernov K.G. Coronavirus and pregnancy. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal.* 2022;(11):52–54. [in Russian]. doi: 10.23670/IRJ.2022.125.39

2. Адамян Л.В., Вечорко В.И., Коньшева О.В., Харченко Э.И. Беременность и COVID-19: актуальные вопросы (обзор литературы). *Пробл. репродукции.* 2021;27(3):70–77. doi: 10.17116/gerpro20212703170

Adamyan L.V., Vechorko V.I., Konysheva O.V., Kharchenko E.I. Pregnancy and COVID-19: current issues (literature review). *Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction.* 2021;27(3):70–77. [In Russian]. doi: 10.17116/repro20212703170

3. Косолапова Ю.А., Морозов Л.А., Инвиева Е.В., Макиева М.И., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. Влияние COVID-19 на исходы беременности и состояние новорожденных (обзор литературы).

Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021;9(4):63–70. doi: 10.33029/2303-9698-2021-9-4-63-70

Kosolapova Yu.A., Morozov L.A., Inviyaeva E.V., Makieva M.I., Zubkov V.V., Degtyarev D.N. Impact of COVID-19 on pregnancy outcomes and neonatal health (literature review). *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti. Mneniya. Obucheniye = Obstetrics and Gynecology. News. Opinions. Training.* 2021;9(4):63–70. [In Russian]. doi: 10.33029/2303-9698-2021-9-4-63-70

4. Poon L.C., Yang H., Lee J.C., Copel J.A., Leung T.Y., Zhang Y., Chen D., Prefumo F. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020;5(5): 700–708. doi: 10.1002/uog.22013

5. Chen R., Zhang S., Su S., Ye H., Shu H. Interactions between specific immune status of pregnant women and SARS-CoV-2 infection. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021;11:721309. doi: 10.3389/fcimb.2021.721309

6. Lampé R., Kövér Á., Szűcs S., Pál L., Árnas E., Ádány R., Póka R. Phagocytic index of neutrophil granulocytes and monocytes in healthy and preeclamptic pregnancy. *J. Reprod. Immunol.* 2015;107:26–30. doi: 10.1016/j.jri.2014.11.001

7. Hennighausen L., Lee H.K. Activation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 through JAK/STAT-dependent enhancers during pregnancy. *Cell Rep.* 2020;32(13):108–199. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108199

8. Saadedine M., El Sabeh M., Borahay M.A., Daoud G. The influence of COVID-19 infection-associated immune response on the female reproductive system. *Biol. Reprod.* 2023;108(2):172–182. doi: 10.1093/biolre/iaoc187

9. Carvajal J., Casanello P., Toso A., Farias M., Carrasco-Negue K., Araujo K., Valero P., Fuenzalida J., Solari C., Sobrevia L. Functional consequences of SARS-Cov-2 infection in pregnant women fetoplacental unit, and neonate. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2023;1869(1):166582. doi: 10.1016/j.bbdis.2022.166582

10. Volz E., Hill V., McCrone J.T., Price A., Jorgensen D., O'Toole Á., Southgati J., Johnson R., Jackson B., Nascimento F.F., ... Connor T.R. Evaluating the effects of SARS-CoV-2 spike mutation D 614 G on transmissibility and pathogenicity. *Cell.* 2021;184(1):64–75. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.020

11. Takeda M. Proteolytic activation of SARS-CoV-2 spike protein. *Microbiol. Immunol.* 2022;66(1):15–23. doi: 10.1111/1348-0421.12945

12. Becerra-Flores M., Cardozo T. SARS-CoV-2 viral spike G614 mutation exhibits higher case fatality rate. *Int. J. Clin. Pract.* 2020;74(8):13525. doi: 10.1111/ijcp.13525

13. da Cunha Sobieray N.L.E., Zanela M., Padilha S.L., Klas C.F., de Carvalho N.S. HELLP-syndrome

and COVID-19: A minor revision of a possible new “COVID-19-linked HELLP-like syndrome”. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2023;283:90–94. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.02.005

14. Warning J.C., McCracken S.A., Morris J.M. A balancing act: mechanism by which the fetus avoids rejection by the maternal immune system. *Reproduction.* 2011;141(6):715–724. doi: 10.1530/REP-10-0360

15. Mizumoto K., Kagaya K., Zarebski A., Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020 [published correction appears in Euro Surveill. 2020 Jun;25(22):]. *Euro Surveill.* 2020;25(10):2000180. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180

16. Chen L., Qu L., Kalyani F.S., Zhand Q., Fan L., Fand Y., Li Y., Xiand C. Mesenchymal stem cell – based treatments for COVID-19: status and future perspectives for clinical applications. *Cell. Mol. Life Sci.* 2022;79(3):142. doi: 10.1007/s00018-021-04096-y

17. Piazza G., Morrow D.A. Diagnosis, management and pathophysiology of arterial and venous thrombosis in COVID-19. *IAMA.* 2020;324(24):2548–2549. doi: 10.1001/jama.2020.23422

18. Hariri L.P., North C.M., Shih A.K., Israel R.A., Maley J.H., Villalba J.A., Vinarsky V., Rubin I., Okin D.A., Schafani A., ... Mino-Kenudson M. Lung histopathology in corona virus disease 2019 as compared with severe acute respiratory syndrome and H1N1 influenza: a systematic review. *Chest.* 2021;159(1):73–84. doi: 10.1016/j.chest.2020.09.259

19. Ouyang Y., Bagalkot T., Fitzgerald W., Sadvovsky E., Chu T., Martinez-Marchal A., Briefio-Enriquez M., Su E.J., Margolis L., Sorkin A., Sadvovsky Y. Term human placental trophoblasts express SARS-CoV-2 entry factors ACE2, TMPRSS2, and Furin. *mSphere.* 2021;6(2):e00250–21. doi: 10.1128/mSphere.00250-21

20. Montano M., Victor A.R., Griffin D.K., Duong T., Bolduc N., Farmer A., Gard V., Hadjantonakis A.K., Coates A., Barnes F.I., Zouves C.G., Greene W.C., Viotti M. SARS-CoV-2 can infect human embryos. *Sci. Rep.* 2022;12(2):15451. doi: 10.1038/s41598-022-18906-1

21. Robson A., Harris L.K., Innes B.A., Lash P.N., Aljunaidy M.M., Aplin J.D., Baker P.N., Robson S.C., Bulmer J.J. Uterine natural killer cells initiate spiral artery remodeling in human pregnancy. *FASEB J.* 2012;26(12):4876–4885. doi: 10.1096/fj-12-210310

22. Al-Rawaf S.A., Mousa E.T., Kareem N.M. Correlation between pregnancy outcome and placental pathology in COVID-19 pregnant women. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2022;2022:8061112. doi: 10.1155/2022/8061112

23. Joshi B., Chandi A., Srinivasan R., Saini S.S., Prasad G.R.V., Puri G.D., Bhalla A., Suri V., Bagga R. The placental pathology in Coronavirus disease 2019 infected mothers and its impact on pregnancy out-

- come. *Placenta*. 2022;127:1–7. doi: 10.1016/j.placenta.2022.07.009
24. Juttukonda L.J., Wachma E.M., Boateng J., Jain M., Benarroch Y., Taglauer E.S. Decidual immune response following COVID-19 during pregnancy varies by timing of maternal SARS-CoV-2 infection. *J. Reprod. Immunol.* 2022;151:103501. doi: 10.1016/j.jri.2022.103501
25. Abate B.B., Kassie A.V., Kassaw M.W., Aragie T.G., Masresha S.A. Sex difference in coronavirus disease (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10(10):e040129. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040129
26. Yang Y., Xing H., Zhao Y. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 immunoglobulin G antibody to infants from maternal COVID-19 vaccine immunization before pregnancy. *J. Med. Virol.* 2023;95(1):e28296. doi: 10/1002/jmv.28296
27. Essalmani R., Jain J., Susan-Resiga D., Andreo U., Evagelidis A., Derbali R.M., Huynh D.N., Dallaire F., Laporte M., Delpal A., ... Seidah N.G. Distinctive roles of furin and TMPRSS2 in SARS-CoV-2 infectivity. *J. Med. Virol.* 2022;96(8):e00128–22. doi: 10.1128/jvi.00128-22
28. Agostinis C., Toffoli M., Spazzapan M., Balduit A., Zito G., Mangogna A., Zupin L., Salviato T., Maiocchi S., Romano F., ... Bulla R. SARS-CoV-2 modulates virus receptor expression in placenta and can induce trophoblast fusion, inflammation and endothelial permeability. *Front. Immunol.* 2022;13(13):957224. doi: 10.3389/fimmu.2022.957224
29. Trbojević-Akmačić I., Petrović T., Lauc G. SARS-CoV-2 S glycoprotein binding to multiple host receptors enables cell entry and infection. *Glycoconj J.* 2021;38(5):611–623. doi: 10.1007/s10719-021-10021-z
30. Matveeva O., Nechipurenko Y., Lagutkin D., Yegorov Y.E., Kzhyshkowska J. SARS-CoV-2 infection of phagocytic immune cells and COVID-19 pathology: Antibody-dependent as well as independent cell entry. *Front. Immunol.* 2022;13:1050478. doi: 10.3389/fimmu.2022.1050478
31. Ajmeriya S., Kumar A., Karmakar S., Rana S., Singh H. Neutralizing antibodies and antibody-dependent enhancement in COVID-19: perspective. *J. Indian Inst. Sci.* 2022;102(2):671–687. doi: 10.1007/s41745-021-00268-8
32. Liu Y., Arase H. Neutralizing and enhancing antibodies against SARS-CoV-2. *Inflamm Regen.* 2022;5:42(1):58. doi: 10.1186/s41232-022-00233-7
33. Hoffmann M., Kleinc-Weber H., Schroeder S., Kruger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
34. Chaube U., Patel B.D., Bhatt H.G. A hypothesis on designing strategy of effective RdRp inhibitors for the treatment of SARS-CoV-2. *3 Biotech.* 2023;13(1):12. doi: 10.1007/s13205-022-03430-w
35. Babajani A., Moeinabadi-Bidgoli K., Niknejad F., Rismanchi H., Shafiee S., Shariatzadeh S., Jamshidi E., Farjoo M.H., Niknejad H. Human placenta-derived amniotic epithelial cells as a new therapeutic hope for COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS) and systemic inflammation. *Stem. Cell. Res. Ther.* 2022;13(1):126. doi: 10.1186/s13287-022-02794-3
36. Hodges R.J., Jenkin G., Hooper S.B., Allison B., Lim R., Dickinson H., Miller S.L., Vosdoganes P., Wallace E.M. Human amnion epithelial cells reduce ventilation-induced preterm lung injury in fetal sheep. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012;206(5):448. doi: 10.1016/j.ajog.2012.02.038
37. Tan J.L., Lau S.N., Leaw B., Nguyen H.P.T., Salamonsen L.A., Saad M.I., Chan S.T., Zhu D., Krause M., Kim C., Sievert W., Wallace E.M., Lim R. Amnion epithelial cell-derived exosomes restrict lung injury and enhance endogenous lung repair. *Stem. Cells Transl. Med.* 2018;7(2):180–196. doi: 10.1002/sctm.17-0185
38. Stock S.J., Kelly R.W., Riley S.C., Calder A.A. Natural antimicrobial production by the amnion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007;196(3):255. doi: 10.1016/j.ajog.2006.10.908
39. Guo Z., Chen Y., Luo X., He X., Zhang Y., Wang J. Administration of umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with severe COVID-19 pneumonia. *Crit Care.* 2020;24(1):420. doi: 10.1186/s13054-020-03142-8
40. Karakaş N., Üçüncüoğlu S., Uludağ D., Karaoğlu B.S., Shah K., Öztürk G. Mesenchymal stem cell-based COVID-19 therapy: bioengineering perspectives. *Cells.* 2022;11(3):465. doi: 10.3390/cells11030465
41. Sengupta V., Sengupta S., Lazo A., Woods P., Nolan A., Bremer N. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells as treatment for severe COVID-19. *Stem. Cells Dev.* 2020;29(12):747–754. doi: 10.1089/scd.2020.0080
42. Javed A., Karki S., Somi Z., Khan Z., Shree A., Sah B.K., Ghosh S., Saxena S. Association between mesenchymal stem cells and COVID 19 therapy: systematic review and current trends. *Biomed. Res. Int.* 2022;2022:9346939. doi: 10.1155/2022/9346939
43. Chen L., Qu I., Kalyani F.S., Zhand Q., Fan L., Fand Y., Li Y., Xiand C. Mesenchymal stem cell – based treatments for COVID-19: status and future perspectives for clinical applications. *Cell. Mol. Life Sci.* 2022;79(3):142. doi: 10.1007/s00018-021-04096-y
44. Sheinin M., Jeong B., Puidi R.K., Pahan K. Regression of lung cancer in mice by intranasal administration of SARS-CoV-2 spike S1. *Cancers (Basel)*. 2022;14(22):5648. doi: 10.3390/cancers14225648

Сведения об авторах:

Щербаков Владимир Иванович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0261-970x, e-mail: Scherbakov_VI@mail.ru

Рябиченко Татьяна Ивановна, д.м.н., ORCID: 0000-002-0990-0078, e-mail: 2925871@mail.ru

Обухова Ольга Олеговна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9834-1799, e-mail: trio188@yandex.ru

Карцева Татьяна Валерьевна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-7007-1996, e-mail: kartseva-t@mail.ru

Менщикова Валерия Евгеньевна, ORCID: 0009-0007-1119-7258, e-mail: vaidurova_valerya@mail.ru

Елисева Дарья Владиславовна, ORCID: 0009-0006-9822-9349, e-mail: Dancingviolin@mail.ru

Воевода Михаил Иванович, д.м.н., проф., академик РАН, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail: mvoevoda@ya.ru

Information about authors

Vladimir I. Shcherbakov, doctor of medical science, ORCID: 0000-0002-0261-970 x, e-mail: Scherbakov_VI@mail.ru

Tatyana I. Ryabichenko, doctor of medical science, ORCID: 0000-0002-0990-0078, e-mail: 2925871@mail.ru

Olga O. Obukhova, doctor of medical science, ORCID: 0000-0002-9834-1799, e-mail: trio188@yandex.ru

Tatyana V. Kartseva, doctor of medical science, ORCID: 0000-0001-7007-1996, e-mail: kartseva-t@mail.ru

Valeria E. Menshchikova, ORCID: 0009-0007-1119-7258, e-mail: vaidurova_valerya@mail.ru

Daria V. Eliseeva, ORCID: 0009-0006-9822-9349, e-mail: Dancingviolin@mail.ru

Mikhail I. Voevoda, doctor of medical science, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0001-9425-413X,
e-mail: mvoevoda@ya.ru

Поступила в редакцию 14.02.2024

После доработки 24.06.2024

Принята к публикации 25.06.2024

Received 14.02.2024

Revision received 24.06.2024

Accepted 25.06.2024

Математическая модель сочетания бокового наклона и ротации позвонка

А.Ф. Гусев¹, В.В. Комиссаров², А.В. Гладков²

¹ Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии имени Я.Л. Цивьяна Минздрава России
630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17

² Новосибирский государственный технический университет
630073, г. Новосибирск, пр. Карла Маркса, 20

Резюме

Важным разделом биомеханики позвоночника является анализ различных видов движений в сегментах позвоночника. Они плохо поддаются наблюдению, а постановка экспериментов довольно сложна. Статей, посвященных данной теме, немного, а изложенные в них методические подходы настолько неоднородны, что не позволяют проводить их сравнительный анализ. В этой ситуации абстрактный язык математики позволяет объективно ответить на возникающие вопросы. Целью исследования является разработка математической модели сегмента позвоночника для расчета сочетания углов ротации и бокового наклона позвонка, а также выявления влияющих на них факторов. **Материал и методы.** В качестве основного инструмента для исследования была использована разработанная математическая модель двигательного сегмента позвоночника. Ее исходными данными являлись координаты реперных точек позвонков, что позволяет определить целый ряд параметров, описывающих их сложное строение. С помощью данной модели рассчитаны параметры сочетания перемещения позвонка во фронтальной и горизонтальной плоскостях. **Результаты и их обсуждение.** Разработанная модель сочетания движений в сегменте позвоночника адекватна представлениям о характере движений в сегментах позвоночника. Коэффициент сочетания бокового наклона и поворота позвонка для шейных позвонков составляет от 0,5 до 0,7, для грудных – от 0,3 до 0,5, для поясничных – от 0,0 до 0,1. Колебания его значения зависят от величины угла наклона верхних суставных поверхностей нижележащего позвонка. Уменьшение размеров суставных поверхностей приводит к уменьшению величины угловых перемещений позвонка, а их сближение – к увеличению подвижности в сегментах позвоночника. Отрицательный угол наклона суставных поверхностей вызывает противоположную ротацию позвонка.

Ключевые слова: математическая модель, позвоночник, ротация, угловые параметры, моделирование движения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Гусев А.Ф., e-mail: agusev@niito.ru

Для цитирования: Гусев А.Ф., Комиссаров В.В., Гладков А.В. Математическая модель сочетания бокового наклона и ротации позвонка. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(4):71–77. doi: 10.18699/SSMJ20240407

A mathematical model of the combination of lateral tilt and rotation of the vertebra

A.F. Gusev¹, V.V. Komissarov², A.V. Gladkov²

¹ Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Frunze st., 17

² Novosibirsk State Technical University
630073, Novosibirsk, Karla Marksa ave., 20

Abstract

An important section of spinal biomechanics is the analysis of various types of movements in spinal segments, which are difficult to observe, and setting up experiments is quite complex. There are few articles devoted to this topic, and the methodological approaches outlined in these studies are so heterogeneous that they do not allow for a comparative

analysis. In this situation, the abstract language of mathematics allows us to objectively answer the questions that arise. Aim of the study was to develop a mathematical model of a spinal segment to calculate the combination of rotation angles and lateral inclination of the vertebra, as well as to identify factors influencing these parameters. **Material and methods.** The developed mathematical model of the motion segment of the spine was used as the main tool for the study. The initial data for this model were the coordinates of the reference points of the vertebrae, which makes it possible to determine a number of parameters describing their complex structure. Using this model, the parameters of the combination of vertebral movement in the frontal and horizontal planes were calculated. **Results and discussion.** The developed model of the combination of movements in the spinal segment is adequate to the ideas about the nature of movements in the spinal segments. The coefficient of combination of lateral tilt and rotation of the vertebra for the cervical vertebrae is from 0.5 to 0.7, for the thoracic vertebrae from 0.3 to 0.5, and for the lumbar vertebrae from 0.0 to 0.1. Fluctuations in the value of this coefficient depend on the angle of inclination of the upper articular surfaces of the underlying vertebra. Reducing the size of the articular surfaces leads to a decrease in the magnitude of the angular movements of the vertebra, and their convergence leads to an increase in mobility in the spinal segments. A negative angle of inclination of the articular surfaces causes opposite rotation of the vertebra.

Key words: mathematical model, spine, rotation, angular parameters, motion modeling.

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

Correspondence author: Gusev A.F., e-mail: agusev@niito.ru

Citation: Gusev A.F., Komissarov V.V., Gladkov A.V. A mathematical model of the combination of lateral tilt and rotation of the vertebra. *Sibirskiy nauchnyj medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):71–77. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240407

Введение

Одним из разделов биомеханики позвоночника является анализ различных видов движений в сегментах позвоночника. Особенности анатомического строения суставных отростков С3–С7 позвонков позволяют утверждать, что ротационные движения в изолированном виде в этих сегментах невозможны [1]. О ротационной подвижности сегментов позвоночника и ее сочетания с другими видами движений в литературе имеется мало сообщений. Причина этого, по нашему мнению, кроется в том, что этот вид движений плохо поддается наблюдению, а постановка экспериментов довольно сложна. Тем не менее такие попытки предпринимались рядом ученых с использованием различных методик.

А.А. White et al., проведя изучение подвижности позвоночника в трех плоскостях на трупном материале, описали перемещение позвонка по типу спиральной оси движения [2, 3]. Напротив, А.В. Schultz et al. с помощью математической модели, определяя подвижность сегментов поясничного отдела позвоночника и их сочетание, пришли к заключению, что боковой наклон в поясничном отделе позвоночника не сопровождается ротацией в горизонтальной плоскости [4]. Ряд исследователей указывают на парадоксальное увеличение осевого вращения и бокового наклона поясничного отдела позвоночника в случаях, когда движение совершается в положении сгибания [5–7]. В других работах не выявлено увеличения диапазона комбинированных движений в этой ситуации [8–10]. Наконец, некоторые авторы предполагают, что движение в одном грудном

сегменте позвоночника может влиять на подвижность в поясничном сегменте [11, 12].

Несмотря на клинические исследования и эксперименты на препаратах позвоночника, приводимые данные весьма разноречивы. Помимо этого такой подход к изучению движений в позвоночнике не позволяет проанализировать все варианты движений в каждом двигательном сегменте как нормального, так и патологически измененного позвоночника. Количественная оценка того, как один вид движения влияет на другие движения, сложна, и статей, посвященных этой теме, немного, а изложенные в них методические подходы настолько неоднородны, что не позволяют проводить их сравнительный анализ [13]. Мы предприняли собственное исследование с целью разработки математической модели сегмента позвоночника для расчета сочетания углов ротации бокового наклона позвонка, а также выявления влияющих на них факторов.

Материал и методы

Для разработки модели нами использованы ранее полученные координаты реперных точек всех позвонков в трех проекциях и рассчитан ряд параметров, характеризующих особенности их анатомического строения, включая угол наклона суставных поверхностей к заднему контуру тела позвонка [1, 14]. Мы исходим из того, что плоскость ориентации верхних суставных поверхностей нижележащего позвонка регламентирует перемещение вышележащего позвонка в каждом двигательном сегменте позвоночника. Это перемещение осуществляется одновременно в каждой

суставной паре и имеет обратное направление. Ось, вокруг которой совершается движение, находится на середине отрезка, соединяющего центры суставных поверхностей, и перпендикулярна к этой плоскости. Плоскость суставных поверхностей, в которой совершается их перемещение, располагается под углом к заднему контуру тела позвонка [1, 14]. Амплитуда ротации вышележащего позвонка оценивается по проекции этого угла на горизонтальную плоскость, а амплитуда бокового наклона позвонка оценивается в проекции на фронтальную плоскость.

Исходными данными для моделирования являются (рис. 1) :

L – длина левой верхней суставной поверхности позвонка;

A – точка контакта левой пары сочленяющихся суставных поверхностей позвонка – середина левой верхней суставной поверхности;

B – точка контакта правой пары сочленяющихся суставных поверхностей позвонка – середина правой верхней суставной поверхности;

D – точка, лежащая на середине отрезка AB ;

α – угол наклона верхних суставных поверхностей к заднему контуру тела позвонка.

Начало координат лежит в точке D , а ось OY проходит через точки A и B .

Исходя из данной схемы, можно записать координаты точек A и B как в исходном положе-

нии, так и после их перемещения по суставной поверхности на угол $\Delta\varphi$ в положение A_1B_1 . Граничным условием совершаемого перемещения сочленяющихся суставных поверхностей является перемещение точки A на половину длины суставной поверхности верхнего суставного отростка нижележащего позвонка. В плоскости, проходящей через начало координат и образующей угол α с осью OZ , вращается радиус-вектор R (рис. 2). Задаваемой переменной является угол $\Delta\varphi$ – центральный угол поворота радиус-вектора в плоскости суставных поверхностей при перемещении точки A в плоскости суставных поверхностей в положение A_1 при данном угле α . Нормаль к плоскости перпендикулярна оси OY . В плоскости перемещения суставных поверхностей угол радиуса-вектора с осью OY меняется от 0 до угла $\Delta\varphi$. Требуется определить угол между проекциями этого радиуса-вектора на плоскость XOY ($z = 0$) ($\Delta\psi$ – угол вращения позвонка) и на плоскость ZOY ($\Delta\omega$ – угол бокового наклона позвонка), а также соотношение величины этих углов.

Исходя из этих условий, можно определить угол между проекциями вектора в плоскости XOY (угол $A'D'A_1'$) (угол в горизонтальной плоскости):

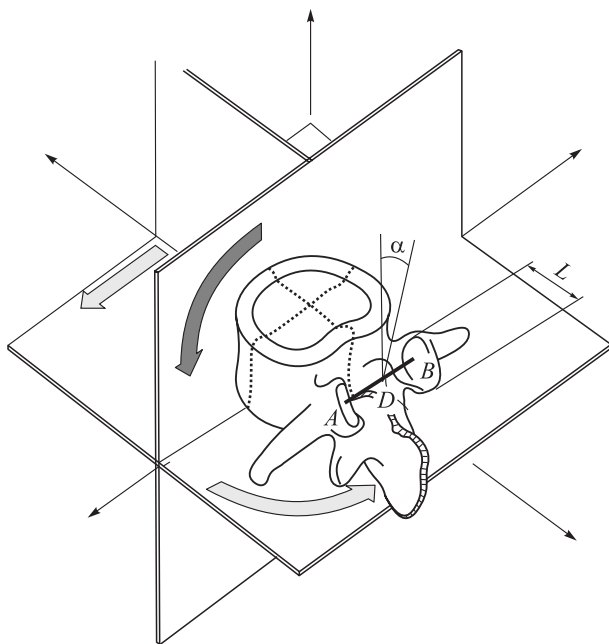


Рис. 1. Общая схема модели сочетания видов движений в двигательном сегменте позвоночника

Fig. 1. General diagram of the model for combining types of movements in the motor segment of the spine

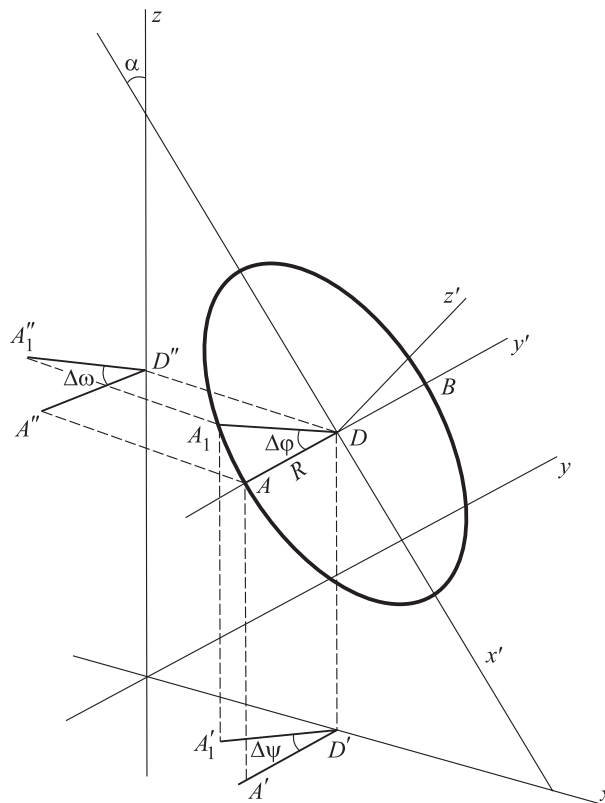


Рис. 2. Расчетная схема сочетания угла поворота и наклона в позвоночном двигательном сегменте

Fig. 2. Calculation scheme for combining the angle of rotation and tilt in the spinal motion segment

$$\Delta\psi = \arccos\left(\frac{\cos\Delta\varphi}{\sqrt{\cos^2\Delta\varphi + \sin^2\alpha \cdot \sin^2\Delta\varphi}}\right).$$

Аналогичным образом определяется угол между проекциями вектора в плоскости ZOY (угол A"D"A₁"') (угол во фронтальной плоскости):

$$\Delta\omega = \arccos\left(\frac{\cos\Delta\varphi}{\sqrt{\cos^2\Delta\varphi + \cos^2\alpha \cdot \sin^2\Delta\varphi}}\right).$$

Коэффициент сочетания ротации и бокового наклона:

$$k = \frac{|\Delta\psi|}{|\Delta\omega|}.$$

Таблица 1. Сочетание угла бокового наклона и угла поворота позвонков при $\Delta\varphi = 5^\circ$

Table 1. Combination of lateral tilt angle and vertebral rotation angle at $\Delta\varphi = 5^\circ$

Позвонок	$\Delta\psi$, град	$\Delta\omega$, град	$k = \Delta\psi/\Delta\omega $	α , град
C2	2,8	4,2	0,67	–
C3	2,2	4,5	0,50	33,7
C4	2,9	4,1	0,72	26,6
C5	2,8	4,1	0,69	35,8
C6	2,3	4,4	0,53	34,5
C7	1,9	4,6	0,42	27,8
Th1	2,4	4,4	0,54	22,8
Th2	1,9	4,6	0,42	28,5
Th3	1,6	4,7	0,33	22,8
Th4	2,1	4,5	0,47	18,4
Th5	2,1	4,6	0,45	25,2
Th6	1,7	4,7	0,37	24,2
Th7	1,8	4,7	0,39	20,2
Th8	1,9	4,6	0,40	21,3
Th9	1,8	4,7	0,39	21,8
Th10	1,7	4,7	0,36	21,4
Th11	1,8	4,7	0,39	20,0
Th12	0,4	5,0	0,08	21,4
L1	0,3	5,0	0,07	4,4
L2	0,3	5,0	0,07	3,8
L3	0,0	5,0	0,00	3,8
L4	-0,3°	5,0	0,05	0,0
L5	0,6	5,0	0,12	-3,1
S1	–	–	–	7,1

Примечание. $\Delta\psi$ – угол поворота в горизонтальной плоскости; $\Delta\omega$ – угол наклона во фронтальной плоскости; k – коэффициент сочетания ротации и бокового наклона; α – угол наклона верхней суставной поверхности.

Анализ этих выражений позволяет заключить, что видимый угол бокового наклона и поворота позвонка, а также их сочетание зависят от угла α . Зная величину угла α и задавая значения $\Delta\psi$, можно определить $\Delta\omega$ и наоборот.

Результаты и их обсуждение

Проведенные расчеты вариантов наклона суставных поверхностей каждого позвонка позволили определить коэффициенты сочетания бокового наклона и осевой ротации для каждого сегмента позвоночника (табл. 1). Анализ этих па-

Таблица 2. Сочетание амплитуды бокового наклона и ротации позвонка при моделировании угла наклона верхних суставных поверхностей нижележащего позвонка к заднему контуру его тела при $\Delta\varphi = 5^\circ$

Table 2. Combination of the amplitude of lateral inclination and vertebral rotation when modeling the angle of inclination of the upper articular surfaces of the underlying vertebra to the posterior contour of its body at $\Delta\varphi = 5^\circ$

α	$\Delta\psi$, град	$\Delta\omega$, град	$k = \Delta\psi/\Delta\omega $
0	0,0	5,0	0,00
5	0,4	5,0	0,09
10	0,9	4,9	0,18
15	1,3	4,8	0,27
20	1,7	4,7	0,36
25	2,1	4,5	0,47
30	2,5	4,3	0,58
35	2,9	4,1	0,70
40	3,2	3,8	0,84
45	3,5	3,5	1,00
50	3,8	3,2	1,19
55	4,1	2,9	1,43
60	4,3	2,5	1,73
65	4,5	2,1	2,14
70	4,7	1,7	2,74
75	4,8	1,3	3,72
80	4,9	0,9	5,66
85	5,0	0,4	11,40
90	5,0	0,0	–

Примечание. α – угол наклона верхних суставных поверхностей позвонка C5; $\Delta\omega$ – угол поворота позвонка C4 во фронтальной плоскости; $\Delta\psi$ – угол поворота позвонка C4 в горизонтальной плоскости; $\Delta\psi/\Delta\omega$ – коэффициент сочетания угла поворота и угла наклона.

раметров показал, что коэффициент соотношения амплитуды бокового наклона и ротации позвонка для двигательных сегментов шейного отдела варьирует в пределах от 0,5 до 0,7, для сегментов грудного отдела – от 0,3 до 0,5, а для поясничных сегментов – от 0,0 до 0,1, т. е. величина угла ротации всегда превосходит величину угла бокового наклона. Колебания значения этого коэффициента для каждого двигательного сегмента на протяжении отдела позвоночника зависит от величины угла наклона верхних суставных поверхностей нижележащего позвонка к заднему контуру тела этого позвонка. В качестве доказательства этого положения проведен эксперимент на примере сегмента С4–С5 (табл. 2).

Анализ полученных данных наглядно демонстрирует зависимость коэффициента сочетания движений от изменения угла наклона суставных поверхностей. Как показали эксперименты, по мере совершения движения (увеличение угла $\Delta\varphi$) в данном диапазоне прирост величины угла бокового наклона и ротации носит линейный характер, а коэффициент сочетания этих видов движения в данном сегменте позвоночника сохраняет свое значение (рис. 3). При наклоне суставных поверхностей к телу позвонка под углом 45° графики совпадают, и коэффициент их сочетания равен 1,0. Дальнейшее увеличение угла наклона суставных поверхностей приводит к преобладанию угла бокового наклона над величиной угла ротации позвонка.

Были проведены эксперименты по моделированию различных патологических состояний

верхних суставных отростков позвонка за счет поочередного изменения значения исходных величин. Тем самым мы попытались выявить изолированное влияние того или иного параметра на величину и характер перемещения тела позвонка, а также определить соотношение простых видов движений между собой в этих условиях. Уменьшение размеров суставных поверхностей приводит к снижению величины угловых перемещений позвонков, и за счет этого уменьшается значение коэффициента сочетания движений. Сближение суставных поверхностей, характерное для костного стеноза позвоночного канала, сопровождается увеличением подвижности в сегментах позвоночника.

С целью проверки адекватности модели нами разработан прибор для измерения каждого из простых видов движения в шейном отделе позвоночника при различных произвольных движениях головы (рис. 4) [15]. Прибор, смонтированный на шлеме, состоит из компаса на карданной подвеске, что позволяет измерять угол вращения в горизонтальной плоскости независимо от положения головы и транспортира с отвесом, благодаря чему можно измерять величину наклона головы во фронтальной плоскости. Методика исследования предусматривает жесткую фиксацию надплечий исследуемого в положении сидя. Плоскость лица располагается во фронтальной плоскости. После установки нулевых точек отсчета на компасе и транспортире пациенту предлагается совершить произвольный максимальный поворот головы в одну из сторон, после чего снимаются показания

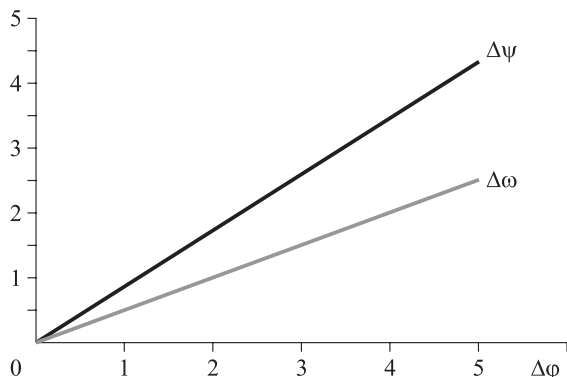


Рис. 3. График ротации и бокового наклона позвонка при ориентации суставных поверхностей под углом $\alpha = 30^\circ$

Fig. 3. Graph of rotation and lateral inclination of a vertebra when the articular surfaces are oriented at an angle $\alpha = 30^\circ$

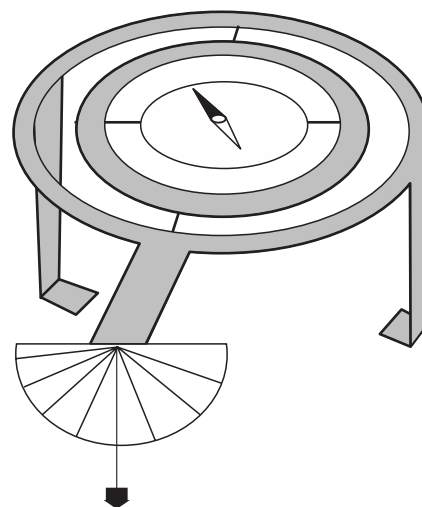


Рис. 4. Схема прибора для определения сочетания бокового наклона и ротации

Fig. 4. Diagram of the device for determining the combination of lateral tilt and rotation

на транспорте и компасе. Затем из исходного положения пациент совершает поворот головы в каждую из сторон с сохранением вертикального положения головы, что контролируется показаниями транспортира. В этом положении снимаются показания на компасе.

Мы исходили из того, что поворот головы в ее строго вертикальном положении исчерпывает ротационную подвижность в атланта-аксиальном сочленении. В этих условиях дальнейший прирост как ротации, так и бокового наклона будет осуществляться за счет нижележащих двигательных сегментов. Нами проведено обследование 150 человек в возрасте 20–22 лет, не имеющих жалоб со стороны шейного отдела позвоночника; из них мужчин 70, женщин 80. Анализ полученных данных показал, что амплитуда движений в шейном отделе позвоночника и их сочетание существенной разницы в половых группах не имеют. Поворот головы вокруг вертикальной оси составил $78,7^\circ \pm 0,3^\circ$ (среднее арифметическое \pm ошибка среднего), а при дополнительном боковом наклоне в одну сторону (в среднем на $6,8^\circ$) ротация головы увеличилась на $12,9^\circ \pm 1,0^\circ$, т. е. до $91,6^\circ \pm 0,4^\circ$, коэффициент сочетания видов движения составил 0,5, что соответствует расчетным данным (см. табл. 1). Боковой наклон головы равнялся $49,9^\circ \pm 0,3^\circ$, а при ее повороте увеличивался на $26,7^\circ \pm 0,2^\circ$, что составило $78,7^\circ \pm 0,3^\circ$. Коэффициент корреляции Пирсона между боковым наклоном головы и ее поворотом составил 0,576 ($p < 0,01$).

Выводы

1. Разработанная модель сочетания движений в сегменте позвоночника адекватна нашим представлениям о характере движений в сегментах позвоночника.

2. Коэффициент сочетания бокового наклона и поворота позвонка для двигательных сегментов шейного отдела варьировал в пределах от 0,5 до 0,7, для сегментов грудного отдела – от 0,3 до 0,5, для поясничных сегментов – от 0,0 до 0,1, т. е. величина угла ротации всегда превосходит величину угла бокового наклона.

3. Колебания значения коэффициента сочетания бокового наклона и поворота позвонка в пределах каждого отдела позвоночника зависят от значения угла наклона верхних суставных поверхностей нижележащего позвонка к заднему контуру его тела.

4. Уменьшение размеров суставных поверхностей приводит к снижению величины угловых перемещений позвонков и за счет этого уменьшается коэффициент сочетания движений. Сближе-

ние суставных поверхностей приводит к увеличению подвижности в сегментах позвоночника.

5. Отрицательный угол наклона суставных поверхностей вызывает противоположную ротацию позвонка в горизонтальной плоскости.

Список литературы / References

1. Гладков А.В., Гусев А.Ф. Морфометрия позвоночника. В кн. *Повреждения и заболевания позвоночника: сб. науч. тр. ЛНИИТО*. Л., 1986. С. 84–92.

Gladkov A.V., Gusev A.F. Morphometry of the spine. In: *Injuries and diseases of the spine*. Leningrad, 1986. P. 84–92. [In Russian].

2. White A.A., Panjabi M.M. *Clinical biomechanics of the spine*. Lippincott, 1990. 722 p.

3. White A.A., Panjabi M.M. The basic kinematics of the human spine. A review of past and current knowledge. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1978;3(1):12–20. doi: 10.1097/00007632-197803000-00003

4. Schultz A.B., Warwick P.N., Berkson M.N., Nachemson F.L. Mechanical properties human lumbar spine motion segments. Part I. Responses in flexion, extension, lateral bending and torsion. *J. Biomech. Eng.* 1979;101:46–52.

5. Drake J.D., Callaghan J.P. Do flexion/extension postures affect the in vivo passive lumbar spine response to applied axial twist moments? *Clin. Biomech. (Bristol, Avon)*. 2008;23(5):510–519. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2007.12.005

6. Panjabi M., Yamamoto I., Oxland T., Crisco J. How does posture affect coupling in the lumbar spine? *Spine (Phila Pa 1976)*. 1989;14(9):1002–1011. doi: 10.1097/00007632-198909000-00015

7. Pearcy M., Hindle R. Axial rotation of lumbar intervertebral joints in forward flexion. *Proc. Inst. Mech. Eng. H*. 1991;205(4):205–209. doi: 10.1243/PIME_PROC_1991_205_295_02

8. Burnett A., O'Sullivan P., Ankarberg L., Gooding M., Nelis R., Offermann F., Persson J. Lower lumbar spine axial rotation is reduced in end-range sagittal postures when compared to a neutral spine posture. *Man. Ther.* 2008;13(4):300–306. doi: 10.1016/j.math.2007.01.016

9. Gunzburg R., Hutton W., Fraser R. Axial rotation of the lumbar spine and the effect of flexion. An in vitro and in vivo biomechanical study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1991;16(1):22–28. doi: 10.1097/00007632-199101000-00004

10. Haj A., Weisman A., Masharawi Y. Lumbar axial rotation kinematics in men with non-specific chronic low back pain. *Clin. Biomech. (Bristol, Avon)*. 2019;61:192–198. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2018.12.022

11. Montgomery T., Boocock M., Hing W. The effects of spinal posture and pelvic fixation on trunk rotation range of motion. *Clin. Biomech. (Bristol,*

Avon). 2011;26(7):707–712. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2011.02.010

12. Nairn B., Drake J. Impact of lumbar spine posture on thoracic spine motion and muscle activation patterns. *Hum. Mov. Sci.* 2014;37:1–11. doi: 10.1016/j.humov.2014.06.003

13. Anatomy Standard. Combination of Motions in Multiple Anatomical Planes. Available at: <https://anatomystandard.com/biomechanics/spine/combinations-of-motions.html>.

14. Гладков А.В., Комиссаров В.В. Морфометрия как первый шаг по пути моделирования двигательного сегмента позвоночника. *Вестн. Сиб. ун-та потреб. кооперации*. 2015;(2):93–102.

Gladkov A.V., Komissarov V.V. Morphometry as a starting point in modeling spinal motion segment. *Vestnik Sibirskogo universiteta potrebitel'skoy kooperatsii = Bulletin of the Siberian University of Consumer Cooperation*. 2015;(2):93–102. [In Russian].

15. Гладков А.В., Таматаев Р.В. Прибор для измерения сочетанных движений в шейном отделе позвоночника. *Проблемы хирургии позвоночника и спинного мозга: сб. тр. конф., Новосибирск, 25–26 апреля 1996 г.* Новосибирск, 1996. С. 147.

Gladkov A.V., Tamataev R.V. Device for measuring combined movements in the cervical spine. *Problems of spine and spinal cord surgery: proc. conf., Novosibirsk, April 25–26, 1996.* Novosibirsk, 1996. P. 147. [In Russian].

Сведения об авторах:

Гусев Аркадий Федорович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1572-0089, e-mail: AGusev@niito.ru

Комиссаров Валентин Владиславович, к.ф.-м. н., ORCID: 0000-0001-5372-1061, e-mail: vkmsrv@yandex.ru

Гладков Александр Вячеславович, д.м.н., ORCID: 0000-0003-1316-8614, e-mail: avg48@mail.ru

Information about the author:

Arkady F. Gusev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1572-0089, e-mail: AGusev@niito.ru

Valentin V. Komissarov, candidate of physical and mathematical sciences, ORCID: 0000-0001-5372-1061, e-mail: vkmsrv@yandex.ru

Aleksandr V. Gladkov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1316-8614, e-mail: avg48@mail.ru

Поступила в редакцию 18.01.2024

После доработки 17.04.2024

Принята к публикации 07.05.2024

Received 18.01.2024

Revision received 17.04.2024

Accepted 07.05.2024

Сезонная динамика 25-гидроксивитамина D и биогенных аминов в крови у практически здоровых женщин, проживающих в г. Архангельске

В.А. Аликина, Е.В. Типисова, А.Э. Елфимова, И.Н. Молодовская, В.Н. Зябишева

ФИЦ комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова УрО РАН
163020, г. Архангельск, Никольский пр., 20

Резюме

Цель работы – оценить сезонную обеспеченность витамином D и биогенными аминами практически здоровых женщин трудоспособного возраста, проживающих в г. Архангельске. **Материал и методы.** Выборка включала в себя 20 практически здоровых женщин в возрасте 22–44 лет, постоянно проживающих в г. Архангельске. Исследование проводилось в течение четырех сезонов: в период увеличения продолжительности светового дня (март), максимальной продолжительности (июнь), снижения продолжительности (сентябрь) и минимальной продолжительности (декабрь). В крови определяли концентрацию 25-гидроксивитамина D, серотонина, дофамина, норадреналина и адреналина. **Результаты.** Установлена годовая динамика уровня 25-гидроксивитамина D с минимальным содержанием в зимний период (декабрь) с последующим повышением концентрации витамина весной, наибольшим уровнем в период максимальной продолжительности светового дня (июнь) и дальнейшим снижением осенью (сентябрь). В период минимальной длины дня наблюдается наименьшая доля лиц (15 %) с оптимальной концентрацией 25-гидроксивитамина D, при этом более половины женщин имеют недостаточный его уровень, а четверть – дефицит. Содержание серотонина снижалось от весеннего периода к зимнему. Пик концентрации дофамина зарегистрирован летом, минимум – в осенний период. Наименьший уровень адреналина и норадреналина отмечены весной, максимальный – зимой. **Заключение.** Наиболее критическим сезоном по содержанию 25-гидроксивитамина D в крови у женщин является период минимальной продолжительности светового дня (декабрь), при этом к более благоприятному можно отнести период максимальной продолжительности (июнь) и снижения продолжительности светового дня (сентябрь). Годовая динамика уровня 25-гидроксивитамина D и серотонина схожа, а сезонные изменения концентрации адреналина и норадреналина имеют обратную направленность.

Ключевые слова: 25-гидроксивитамин D, дофамин, серотонин, адреналин, норадреналин, фотопериодизм, сезонная динамика, арктическая зона Российской Федерации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-10027 (номер гос. регистрации 123051500115-6).

Автор для переписки: Аликина В.А., e-mail: victoria-popcova@yandex.ru

Для цитирования: Аликина В.А., Типисова Е.В., Елфимова А.Э., Молодовская И.Н., Зябишева В.Н. Сезонная динамика 25-гидроксивитамина D и биогенных аминов в крови у практически здоровых женщин, проживающих в г. Архангельске. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(4):78–84. doi: 10.18699/SSMJ20240408

Seasonal dynamics of 25-hydroxyvitamin D and biogenic amines in the blood of apparently healthy women living in the city of Arkhangelsk

V.A. Alikina, E.V. Tipisova, A.E. Elfimova, I.N. Molodovskaya, V.N. Zyabisheva

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of UrB RAS
163020, Arkhangelsk, Nikolskiy ave., 20

Abstract

The aim of the study is to assess the seasonal supply of vitamin D and biogenic amines to practically healthy women of working age living in Arkhangelsk. **Material and methods.** The study sample included 20 practically healthy women aged 22–44 years, permanently residing in Arkhangelsk. The study was conducted over 4 seasons: during the period of increasing (March), maximum (June), decreasing (September) and minimum daylight hours (December). The concentration of 25-hydroxyvitamin D, serotonin, dopamine, adrenaline and noradrenaline in the blood were determined. **Results.** The annual dynamics of 25-hydroxyvitamin D level in the blood was established with its minimum content in the winter (December), followed by an increase in the vitamin concentration in the spring, the highest level during the period of maximum daylight hours (June) and a further decrease in the fall (September). During the period of minimum day length, the smallest proportion of people (15 %) with optimal 25-hydroxyvitamin D concentration is observed, while more than half of women have insufficient level, and a quarter have vitamin D deficiency. Serotonin level decreased from spring to winter. The peak of dopamine concentration was recorded in the summer; the minimum content was recorded in the autumn. The minimum concentration of adrenaline and noradrenaline is noted in the spring; the maximum levels are in the winter. **Conclusions.** The most critical season for 25-hydroxyvitamin D content in women blood is the minimum duration of daylight hours' period (December), while the more favorable season can be attributed to the maximum duration period (June) and a decrease in the duration of daylight hours (September). The annual 25-hydroxyvitamin D dynamics and serotonin levels have similar features, and seasonal changes in the adrenaline and noradrenaline concentration are in the opposite direction.

Key words: 25-hydroxyvitamin D, dopamine, serotonin, epinephrine, norepinephrine, photoperiodism, seasonal dynamics, Arctic zone of the Russian Federation.

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

Financing. The study was carried out at the expense of a grant from the Russian Science Foundation № 23-25-10027 (State registration No 123051500115-6).

Correspondence author: Alikina V.A., e-mail: victoria-popcova@yandex.ru

Citation: Alikina V.A., Tipisova E.V., Elfimova A.E., Molodovskaya I.N., Zyabisheva V.N. Seasonal dynamics of 25-hydroxyvitamin D and biogenic amines in the blood of apparently healthy women living in the city of Arkhangelsk. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):78–84. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240408

Введение

Исследования последних лет доказали, что витамин D обладает не только минерально-костными эффектами, установлено его воздействие на когнитивную, эмоциональную и поведенческую деятельность, иммунную систему, функционирование щитовидной железы, восстановление миелиновых оболочек нейронов, на процесс элиминации опухолевых клеток, инсулинорезистентность, а также выявлено участие витамина D в регуляции артериального давления, сердечного ритма и нормальной свертываемости крови и многих других процессах [1–3]. В литературе имеется ряд публикаций, описывающих взаимосвязи недостаточного уровня витамина D и аффективных расстройств, в том числе сезонных, связанных с функциональным дефицитом серотонинергической системы, сложной дисрегуляцией норадренергической системы и взаимодействием с дофаминергической системой [4]. Результаты многочисленных эпидемиологических исследований, в которых проводились измерения уровня 25-гидроксивитамина D в крови как наиболее информативного показателя обеспеченности орга-

низма витамином D, позволяют утверждать, что в настоящее время не менее 30–50 % населения в различных странах и регионах мира характеризуются низкой обеспеченностью витамином D [1], и Архангельская область в этом списке не исключение [5, 6]. Однако чаще всего в исследованиях акцент сделан на какой-то одной выборке людей (на детях, беременных женщинах, больных), либо в выборку включают людей обоего пола без гендерной дифференциации и однократно, без изучения динамики в течение года. Выполнены работы по изучению связи между содержанием витамина D и наличием сезонных расстройств, при этом концентрация биогенных аминов не определялась и выводы строились только на основе различных тестов [7–9]. В связи с этим исследование, посвященное определению уровня 25-гидроксивитамина D и биогенных аминов в динамике контрастных фотопериодов года у практически здорового трудоспособного женского населения г. Архангельска, является актуальным и может быть в дальнейшем использовано для формирования региональных целевых программ.

Материал и методы

Выполнено аналитическое проспективное неконтролируемое исследование при участии 20 практически здоровых женщин трудоспособного возраста, проживающих в г. Архангельске (64°32'24,4"с.ш.), в различные фотопериоды года (2022 г.). Обследования проводились с добровольного согласия волонтеров, в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., ред. 2013 г.) и одобрены Комитетом по биомедицинской этике ФГБУН ФИЦ комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаврова УрО РАН (выписки из протоколов № 3 от 09.02.2022, № 1 от 10.04.2023).

Каждый волонтер проходил обследование 4 раза за год: в период увеличения продолжительности светового дня (середина марта), в период максимальной продолжительности светового дня (середина июня), в период снижения продолжительности светового дня (середина сентября), в период минимальной продолжительности светового дня (середина декабря). Критериями включения являлись возраст от 22 до 44 лет, индекс массы тела от 18,5 до 25 кг/м², отсутствие эндокринной патологии, проживание на севере европейской территории России на протяжении двух и более поколений. В ходе осмотра и беседы с испытуемыми проводились анкетирование, измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, антропометрических показателей, таких как рост, масса тела. Забор крови осуществлялся натошак из локтевой вены в пробирки типа «IMPROVACUTER» с ЭДТА в утренние часы (с 8:00 до 10:00 утра) квалифицированным медицинским персоналом Центра профессиональной диагностики «Биолам», лаборатории «Гемотест». Кровь центрифугировали в течение 15–20 мин при 1500 об/мин. Собранную плазму расфасовывали в микропробирки и хранили в замороженном состоянии до момента проведения анализа.

Содержание гормонов определяли методом ИФА на иммунологическом анализаторе Multiskan FC (Life Technologies Holdings Pte. Ltd., Сингапур): серотонина – в сыворотке крови с помощью наборов реагентов DRG Instruments GmbH (Германия), дофамина – в плазме крови наборами фирмы Labor Diagnostika Nord (Германия), 25-гидроксивитамина D, адреналина и норадреналина – в плазме крови с использованием тест-систем DRG Instruments GmbH (Германия). Для данного исследования в соответствии с критериями Клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов (2016) оптимальной

считали концентрацию 25-гидроксивитамина D более 30 нг/мл, недостаточной – от 20 до 30 нг/мл, дефицит – при содержании 25-гидроксивитамина D менее 20 нг/мл [10].

Для проверки нормальности данных использовали тест Шапиро – Уилка, по результатам которого применялись непараметрические методы анализа. Непрерывные переменные представлены в виде медианы, 10-й и 90-й перцентили (Me [P10; P90]), номинальные данные – в виде абсолютных величин и относительных частот объектов исследования (*n*, %). Связь между различными признаками в исследуемой выборке определяли с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Спирмена (*r*). Для оценки достоверности различий между несколькими связанными выборками применяли непараметрический дисперсионный анализ повторных измерений Фридмана с последующим попарным сравнением с помощью критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони, критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (*p*) принимали равным 0,008 (0,05/6) [11].

Результаты

Отмечена годовая динамика уровня 25-гидроксивитамина D в крови женщин с минимальным содержанием в зимний период (в период минимальной продолжительности светового дня), последующим повышением весной, наибольшей концентрацией летом (период максимальной продолжительности светового дня) и дальнейшим снижением осенью (таблица). Отмечается, что во все сезоны, кроме зимнего, содержание 25-гидроксивитамина D было выше нижней границы общепринятой нормы в 30 нг/мл, в то время как зимой становилось недостаточным. При этом у четверти женщин весной и летом концентрация витамина была менее 30 нг/мл, у 5 % (1 человек) из них наблюдался дефицит (менее 20 нг/мл), а у 20 % (4 человека) – недостаточный его уровень (от 20 до 30 нг/мл). Осенью доля лиц с недостаточным содержанием 25-гидроксивитамина D в крови увеличилась до 35 % (7 человек) и зимой достигла максимальных значений: в дефиците по обеспеченности 25-гидроксивитамин D находилось 25 % (5 человек) женщин и у 60 % (12 человек) отмечался недостаточный его уровень. Расчет относительного изменения концентрации 25-гидроксивитамина D показал, что от весны к лету она выросла на 4 %, к осени уменьшилась на 7,3 %, к зиме – еще на 30 %. Общее снижение концентрации 25-гидроксивитамина D от максимального значения летом к минимальному содержанию зимой составило 53,2 %.

Содержание 25-гидроксивитамина D, дофамина, серотонина, адреналина, норадреналина в крови у женского населения г. Архангельска в различные сезоны года

25-OH vitamin D, dopamine, serotonin, adrenaline and noradrenaline blood level in female population of Arkhangelsk in different seasons of the year

Показатель (содержание)	Март (1)	Июнь (2)	Сентябрь (3)	Декабрь (4)	<i>p</i>
25-гидроксивитамин D, нг/мл	37,68 [22,90; 64,79]	39,39 [23,49; 68,01]	36,50 [25,56; 54,32]	25,71 [13,59; 43,61]	$p_{1-4} = 0,0004$ $p_{2-4} = 0,0004$ $p_{3-4} = 0,0004$
Серотонин, нг/мл (референсные значения 8–2170 нг/мл)	225,87 [109,08; 395,46]	159,67 [116,09; 348,23]	153,94 [63,58; 254,14]	132,61 [76,47; 269,63]	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{1-4} = 0,002$ $p_{2-4} = 0,006$ $p_{1-2} = 0,02$
Дофамин, моль/л (референсные значения < 0,653 моль/л)	0,424 [0,118; 0,708]	0,578 [0,311; 0,923]	0,298 [0,085; 0,619]	0,325 [0,089; 0,810]	$p_{2-3} = 0,008$ $p_{1-2} = 0,04$ $p_{2-4} = 0,02$
Адреналин, нмоль/л (референсные значения < 0,546 нмоль/л)	0,071 [0,031; 0,127]	0,120 [0,081; 0,189]	0,073 [0,04; 0,115]	0,148 [0,110; 0,281]	$p_{1-2} = 0,005$ $p_{1-4} = 0,00008$ $p_{2-3} = 0,0003$ $p_{3-4} = 0,00008$ $p_{2-4} = 0,02$
Норадреналин, нмоль/л (референсные значения < 3,546 нмоль/л)	0,128 [0,0; 0,699]	0,433 [0,097; 0,687]	0,617 [0,332; 1,075]	1,96 [0,838; 4,105]	$p_{1-3} = 0,0001$ $p_{1-4} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,005$ $p_{2-4} = 0,0001$ $p_{3-4} = 0,00008$ $p_{1-2} = 0,03$

Годовая динамика концентрации серотонина в крови описывается кривой с наибольшими значениями в период увеличения светового дня (март), снижением к летне-осеннему периоду и минимальными показателями в период минимальной продолжительности светового дня (декабрь); она схожа с годовой динамикой уровня 25-гидроксивитамина D, хотя пик содержания серотонина приходился на период увеличения светового дня. Значений, выходящих за референсный интервал, не зарегистрировано, при этом показатели были ближе к нижней границе нормы. Динамика концентрации дофамина в эти сезоны была иная: весной и зимой она была средней, при этом у 20 % женщин весной и у 15 % зимой отмечались превышающие норму значения, максимальное содержание дофамина регистрировалось летом (в период увеличения светового дня), и у 35 % женщин оно превышало референсные значения, осенью уровень дофамина был минимальным, но при этом у 15 % лиц оказывался повышенным.

Сезонная динамика содержания адреналина в крови у женщин показывает наибольший его уровень в период минимальной продолжительности светового дня (декабрь) с относительным пиком активности еще в период максимальной продол-

жительности светового дня (июнь). Наименьшая концентрация адреналина регистрировалась в переходные периоды – увеличения (март) и снижения продолжительности светового дня (сентябрь). При рассмотрении динамики содержания норадреналина показано постепенное увеличение его уровня в течение года: от минимальных значений весной до максимальных зимой. При этом в период минимальной продолжительности светового дня (декабрь) отмечено 15 % лиц с превышающими референсные значениями.

При проведении корреляционного анализа по сезонам выявлены взаимосвязи между содержанием 25-гидроксивитамина D и индексом массы тела весной ($r = -0,5$; $p = 0,03$), наличием депрессивных состояний летом ($r = -0,7$; $p < 0,001$), концентрацией серотонина осенью ($r = -0,5$; $p = 0,04$), уровнем дофамина зимой ($r = -0,5$; $p = 0,02$).

Обсуждение

Смена сезонов года в Архангельской области характеризуется, среди прочего, не только колебаниями температуры окружающей среды, но и резким изменением продолжительности светового дня от максимальной в июне (21 час 31 минута) до минимальной в декабре (3 часа 52 минуты).

Этот сложный комплекс погодно-климатических условий накладывает «физиологический» отпечаток в работе организма человека. Изучение годовой динамики показателей может иметь как фундаментальный, так и прикладной характер. В работе показано, что для женской выборки критическим по содержанию в крови 25-гидроксивитамина D является период наименьшей продолжительности светового дня, в связи с чем можно рекомендовать проводить его лабораторный мониторинг именно в это время, однако необходимо помнить про возможные индивидуальные реакции. Согласно исследованию пациентов г. Архангельска научно-производственной компанией «ХЕЛИКС» наиболее высокий уровень 25-гидроксивитамина D отмечался в осенние месяцы, а самый низкий – весной [6]. Поскольку пациенты были обследованы однократно, реальную динамику в таком случае проследить невозможно, также не учитывался уровень здоровья, возраст и пол пациентов. Частота выявления дефицита и недостаточности концентрации 25-гидроксивитамина D у жителей г. Архангельска по данным «ХЕЛИКС» составляет 33,2 и 29,4 % соответственно, однако не указан сезон, в котором получены данные, и пол пациентов. В нашей работе в весенний и летний периоды лиц с дефицитом 25-гидроксивитамина D не более 5 %, а осенью – ни одного. Зимой, наоборот, женщин, имеющих дефицитное по 25-гидроксивитамину D состояние, более четверти и 60 % имеют недостаточный уровень витамина.

Существует ряд работ, в которых описаны механизмы эпигенетического влияния витамина D на серотонин посредством изменения активности генов, регулирующих выработку триптофангидроксилазы, либо воздействием на обратный захват серотонина и его метаболическое выведение. Кроме того, витамин D регулирует выработку биогенных аминов, взаимодействуя с рецепторами в надпочечниках и путем модуляции выработки тирозингидроксилазы, а также их деградацию [1]. В работе отмечена схожая годовая динамика изменения содержания 25-гидроксивитамина D и серотонина: постепенное снижение от весенне-летнего периода к зиме, в то время как сезонный график содержания адреналина и норадреналина был противоположным, оно увеличивалось от весны к зиме. Уменьшение уровня 25-гидроксивитамина D, серотонина и дофамина после окончания периода максимальной продолжительности светового дня свидетельствует о «чувствительности» процессов с их участием к возникновению недостатка солнечного света и смене сезона года. При проведении эксперимента на крысах короткий световой день (минимальная продолжитель-

ность светового дня) повышал чувствительность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [12], а в метаанализе, посвященном изучению влияния круглогодичных колебаний температуры воздуха, выявлено увеличение содержания циркулирующего норадреналина зимой относительно лета [13]. В нашей работе подтвердилось значительное повышение концентрации адреналина и норадреналина в декабре, когда наблюдаются наиболее короткий световой день и низкие температуры воздуха, при этом уровень норадреналина зимой превышал референсные значения в 15 % случаев. В весенний период отмечали минимальное содержание этих биогенных аминов.

Одновременное снижение уровня 25-гидроксивитамина D, серотонина и повышение содержания адреналина и норадреналина, вероятно, может приводить к формированию сезонного аффективного расстройства и стресса, возникающего в результате недостатка солнечного света в осенне-зимний период и влияния низких температур [14]. Изучение динамики показателей может пополнить фундаментальные знания о физиологии человека, проживающего в арктической зоне Российской Федерации, позволит выявить индивидуально-типологические реакции и установить лабораторные сезонные диапазоны концентрации витамина D, дофамина, серотонина, норадреналина и адреналина у практически здорового мужского и женского населения, что позволит определить региональные нормы этих веществ, которые могут быть переданы в лечебно-профилактические учреждения Архангельской области.

Заключение

Выявлен критический период года (декабрь) по содержанию 25-гидроксивитамина D у выборки женщин, проживающих в г. Архангельске, во время которого медиана показателя составляет 25,71 нг/мл, а частота встречаемости недостаточных и дефицитных состояний – 85 %. Максимальный уровень серотонина отмечается в период увеличения светового дня (март), а период минимального светового дня (декабрь) характеризуется наиболее низким содержанием серотонина, при этом изменения концентрации адреналина и норадреналина имеют противоположную направленность. Годовая динамика уровня 25-гидроксивитамина D схожа с изменением концентрации серотонина и обратна по направленности динамике содержания адреналина и норадреналина.

Список литературы

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамина D – смена парадигмы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 736 с.
2. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Плейотропные эффекты витамина D. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(2):227–233. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-227-233
3. Костюченко Л. А., Харитоновна Н.С., Вдовин В.М. Эффективность использования сочетанного витаминного комплекса: витамин D и витамин K (обзор литературы). *Бюл. мед. науки*. 2018;(3):33–40. doi: 10.31684/2541-8475.2018.3(11).33-40
4. Беляева Е.Н., Новикова Т.В., Заозерская И.Е., Вассерман Л.И. Роль недостаточности витамина D в развитии аффективных расстройств. *Бюл. ФЦСКЭ*. 2013;(5):31–36.
5. Малявская С.И., Кострова Г.Н., Лебедев А.В., Голышева Е.В., Карамян В.Г. Уровни витамина D у представителей различных групп населения города Архангельска. *Экол. человека*. 2018;(1):60–64. doi: 10.33396/1728-0869-2018-1-60-64
6. Мокроносова М.А., Денисов Д.Г., Желтикова Т.М. Климатогеографические и сезонные особенности статуса витамина D (25(OH)D) у пациентов в России. *Мед. сов.* 2019;(12):171–176. doi: 10.21518/2079-701X-2019-12-171-176
7. Ganji V., Milone C., Cody M.M., McCarty F., Wang Y.T. Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int. Arch. Med.* 2010;3:29. doi: 10.1186/1755-7682-3-29
8. Nanri A., Mizoue T., Matsushita Y., Poudel-Tandukar K., Sato M., Ohta M., Mishima N. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in Japanese: analysis by survey season. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2009;63(12):1444–1447. doi: 10.1038/ejcn.2009.96
9. Pan A., Lu L., Franco O.H., Yu Zh., Li H., Lin X. Association between depressive symptoms and 25-hydroxyvitamin D in middle-aged and elderly Chinese. *J. Affect Disord.* 2009;118(1-3):240–243. doi: 10.1016/j.jad.2009.02.002
10. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Пробл. эндокринологии*. 2016;(4):60–61. doi: 10.14341/probl201662460-84
11. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 384 с.
12. Pyter L.M., Adelson J.D., Nelson R.J. Short days increase hypothalamic-pituitary-adrenal axis re-

sponsiveness. *Endocrinology*. 2007;148(7):3402–3409. doi: 10.1210/en.2006-1432

13. Кузьменко Н.В., Цырлин В.А., Плисс М.Г. Сезонная динамика мелатонина, пролактина, половых гормонов и гормонов надпочечников у здоровых людей: метаанализ. *Ж. эволюц. биохимии и физиол.* 2021;57(3):202–223. doi: 10.31857/S0044452921030062

14. Громова О.А., Пронин А.В., Торшин И.Ю., Калинин Д.П., Гришина Т.Р., Громов А.Н. Развитие мозга и когнитивный потенциал витамина D. *Фарматека*. 2016;(1):27–36.

References

1. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D – paradigm shift. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 736 p. [In Russian].
2. Drapkina O.M., Shepel' R.N. Pleiotropic effects of vitamin D. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(2):227–233. [In Russian]. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-227-233
3. Kostyuchenko L.A., Kharitonova N.S., Vdovin V.M. Efficiency of use of combined vitamin complex: vitamin D and vitamin K (literature review). *Byulleten' meditsinskoy nauki = Bulletin of Medical Science*. 2018;(3):30–36. [In Russian]. doi: 10.31684/2541-8475.2018.3(11).33-40
4. Belyaeva E.N., Novikova T.V., Zazerskaya I.E., Wasserman L.I. The role of vitamin D deficiency in development affective disorders. *Byulleten' Federal'nogo Tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii imeni Vladimira Andreyevicha Almazova = Bulletin of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Center*. 2013;(5):31–36. [In Russian].
5. Malyavskaya S.I., Kostrova G.N., Lebedev A.V., Golysheva E.V., Karamyan V.G. 25(OH)D levels in the population of Arkhangelsk city in different age groups. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2018;(1):60–64. [In Russian].doi: 10.33396/1728-0869-2018-1-60-64
6. Mokronosova M.A., Denisov D.G., Zheltikova T.M. Climategeographic and seasonal specific features of vitamin D (25(OH)D) status in patients in Russia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(12):171–176. [In Russian].doi: 10.21518/2079-701X-2019-12-171-176
7. Ganji V., Milone C., Cody M.M., McCarty F., Wang Y.T. Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int. Arch. Med.* 2010;3:29. doi: 10.1186/1755-7682-3-29
8. Nanri A., Mizoue T., Matsushita Y., Poudel-Tandukar K., Sato M., Ohta M., Mishima N. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in Japanese: analysis by survey season. *Eur.*

J. Clin. Nutr. 2009;63(12):1444–1447. doi: 10.1038/ejcn.2009.96

9. Pan A., Lu L., Franco O.H., Yu Zh., Li H., Lin X. Association between depressive symptoms and 25-hydroxyvitamin D in middle-aged and elderly Chinese. *J. Affect Disord.* 2009; 118(1–3):240–243. doi: 10.1016/j.jad.2009.02.002

10. Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Ilyin A.V., Melnichenko G.A., Dedov I.I. Russian association of endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy endocrinologii = Problems of Endocrinology.* 2016;62(4):60–84. [In Russian]. doi: 10.14341/probl201662460-84

11. Trukhacheva N.V. Mathematical statistics in biomedical research using the Statistica package. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 384 p. [In Russian].

12. Pyter L.M., Adelson J.D., Nelson R.J. Short days increase hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsiveness. *Endocrinology.* 2007;148(7):3402–3409. doi: 10.1210/en.2006-1432

13. Kuzmenko N.V., Tsyrlin V.A., Pliss M.G. Seasonal dynamics of melatonin, prolactin, sex hormones and adrenal hormones in healthy people: a meta-analysis. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii = Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology.* 2021;57(3):202–223. [In Russian]. doi: 10.31857/S0044452921030062

14. Gromova O.A., Pronin A.V., Torshin I.Yu., Kalinsky D.P., Grishina T.R., Gromov A.N. Development of brain and cognitive potential of vitamin D. *Farmateka = Pharmateca.* 2016; (1):27–36. [In Russian].

Сведения об авторах:

Аликina Виктория Анатольевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-3097-9427, e-mail: victoria-popcova@yandex.ru

Типисова Елена Васильевна, д.б.н., ORCID: 0000-0003-2097-3806, e-mail: tipisova@rambler.ru

Елфимова Александра Эдуардовна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-2519-1600, e-mail: a.elfimova86@mail.ru

Молодовская Ирина Николаевна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-6133-8249, e-mail: pushistiy-86@mail.ru

Зябишева Валентина Николаевна, ORCID: 0000-0001-6133-8249, e-mail: razvalush@yandex.ru

Information about the authors:

Victoria A. Alikina, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-3097-9427, e-mail: victoria-popcova@yandex.ru

Elena V. Tipisova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2097-3806, e-mail: tipisova@rambler.ru

Aleksandra E. Elfimova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2519-1600, e-mail: a.elfimova86@mail.ru

Irina N. Molodovskaya, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-6133-8249, e-mail: pushistiy-86@mail.ru

Valentina N. Zyabisheva, ORCID: 0000-0001-6133-8249, e-mail: razvalush@yandex.ru

Поступила в редакцию 06.02.2024

Принята к публикации 13.05.2024

Received 06.02.2024

Accepted 13.05.2024

Модифицированный мелатонином и литием сорбент: исследование влияния на гемостатические реакции *in vitro*

А.П. Момот¹, Л.Н. Рачковская², В.В. Нимаев², Э.Э. Рачковский², А.Н. Мамаев¹,
С.В. Мичурина², М.А. Королев², Д.В. Федоров³, А.Ю. Летягин², А.А. Смагин²

¹ Алтайский филиал Национального медицинского исследовательского центра гематологии
Минздрава России

656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1/2

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

³ Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

Резюме

Цель работы – оценить влияние литий-, мелатонинсодержащего сорбента на основе оксида алюминия и полидиметилсилоксана на изменение количества тромбоцитов в ходе моделирования гемосорбции и на особенности гемостатического ответа при дозированном контакте сорбента с кровью *in vitro*. **Материал и методы.** Проведен анализ влияния модифицированного мелатонином (МТ, 0,15 %) и литием (0,5 %) пористого сорбента на основе оксида алюминия и полидиметилсилоксана ($Al_2O_3@ПДМС/MT-Li$) в сравнении с сорбентом без модификаторов ($Al_2O_3@ПДМС$) и с сорбентом, модифицированным МТ ($Al_2O_3@ПДМС/MT$), на ряд показателей свертываемости донорской крови в условиях гемосорбции *in vitro*. Исследования системы гемостаза включали определение количества тромбоцитов, хронометрических показателей, концентрации фибриногена, активности анти-тромбина и содержания пламиногена. Для интегральной оценки применяли калиброванную тромбографию и компьютерную тромбоэластометрию. **Результаты и их обсуждение.** Контакт всех исследованных сорбентов с кровью вызывает умеренное снижение количества тромбоцитов (на 5,3–10,1 % от исходного). Сорбенты сравнения уменьшают концентрацию фибриногена на 7,1–7,7 %, $Al_2O_3@ПДМС/MT-Li$ – в 2,6 раза, что, вероятно, связано с методологией определения этого белка на фоне индивидуальной антикоагулянтной активности ионов лития. $Al_2O_3@ПДМС$ и $Al_2O_3@ПДМС/MT$ способствуют развитию гиперкоагуляционного сдвига, о чем свидетельствует укорочение каолинового времени (на 27,5 и 22,1 % соответственно) и активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) на 7,1 % для обоих сорбентов. В то же время при включении лития в состав сорбента не только не происходило гиперкоагуляционного сдвига, но и угнеталось свертывание крови, о чем свидетельствовало увеличение каолинового времени и АПТВ в 1,2 и 1,6 раза соответственно, а также силиконового времени. **Заключение.** Модифицирование сорбентов биологически активными веществами, литием и МТ, позволяет получить оригинальный гемосорбент с новыми свойствами. Представленные результаты продемонстрировали отсутствие гиперкоагуляционного сдвига донорской крови после контакта с литий-, МТ-содержащим сорбентом *in vitro* и свидетельствуют о потенциальной возможности его использования в качестве основы для разработки безопасных лекарственных средств.

Ключевые слова: мелатонин, литий, оксид алюминия, полидиметилсилоксан, сорбент, тромбоциты, гемокоагуляция, безопасность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Рачковский Э.Э., e-mail: reed@academ.org

Для цитирования: Момот А.П., Рачковская Л.Н., Нимаев В.В., Рачковский Э.Э., Мамаев А.Н., Мичурина С.В., Королев М.А., Федоров Д.В., Летягин А.Ю., Смагин А.А. Модифицированный мелатонином и литием сорбент: исследование влияния на гемостатические реакции *in vitro*. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(4):85–95. doi: 10.18699/SSMJ20240409

A sorbent modified with melatonin and lithium: *in vitro* investigation of the effect on hemostatic reactions

A.P. Momot¹, L.N. Rachkovskaya², V.V. Nimaev², E.E. Rachkovsky², A.N. Mamaev¹, S.V. Michurina², M.A. Korolev², D.V. Fedorov³, A.Yu. Letyagin², A.A. Smagin²

¹ Altai Branch of the National Medical Research Center of Hematology of Minzdrav of Russia
656045, Barnaul, Lyapidevskogo st., 1/2

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 Altai State Medical University of Minzdrav of Russia
656038, Barnaul, Lenina ave., 40

Resume

Aim of the study was to evaluate the effect of lithium- and melatonin-containing sorbent based on aluminum oxide and polydimethylsiloxane on changes in the number of platelets during hemosorption modeling and on the features of the hemostatic response during dosed contact of the sorbent with blood in an *in vitro* experiment. **Material and methods.** An analysis of the effect of the porous sorbent modified with melatonin (MT, 0.15 %) and lithium (0.5 %) based on aluminum oxide and polydimethylsiloxane ($Al_2O_3@PDMS/MT-Li$) was carried out in comparison with sorbent without modifiers ($Al_2O_3@PDMS$) and modified with MT ($Al_2O_3@PDMS/MT$) on a number of donor blood clotting parameters under *in vitro* hemosorption conditions. Studies of the hemostatic system included assessment of platelet count, chronometric parameters, fibrinogen concentration, antithrombin activity and plasminogen content. For integral assessment, calibrated thrombography and computer thromboelastometry were used. **Results and discussion.** Contact of all studied sorbents with blood causes a moderate decrease in the number of platelets (by 5.3–10.1 % from initial). Comparison sorbents reduce fibrinogen concentration by 7.1–7.7 %, $Al_2O_3@PDMS/MT-Li$ – by 2.6 times, which is likely due to the methodology for determining this protein against the background of the independent anticoagulant activity of lithium ions. $Al_2O_3@PDMS$ and $Al_2O_3@PDMS/MT$ cause the development of a hypercoagulable shift, as evidenced by a shortening of kaolin time (by 27.5 and 22.1 %, respectively) and of activated partial thromboplastin time (APTT) by 7.1 % for both sorbents. At the same time, when lithium was included in the sorbent, not only did the hypercoagulation shift not occur, but blood clotting was also inhibited, as evidenced by an increase in kaolin time and APTT by 1.2 and 1.6 times, respectively, as well as in silicone time. **Conclusions.** Modifying sorbents with biologically active substances, lithium and MT, makes it possible to obtain an original hemosorbent with new properties. The presented results demonstrated the absence of a hypercoagulable shift in donor blood after contact with a lithium-, MT-containing sorbent *in vitro* and indicate the potential for its using as a basis for the development of safe drugs.

Key words: melatonin, lithium, aluminum oxide, polydimethylsiloxane, sorbent, platelets, hemocoagulation, safety.

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

Correspondence author: Rachkovsky E.E., e-mail: reed@academ.org

Citation: Momot A.P., Rachkovskaya L.N., Nimaev V.V., Rachkovsky E.E., Mamaev A.N., Michurina S.V., Korolev M.A., Fedorov D.V., Letyagin A.Yu., Smagin A.A. A sorbent modified with melatonin and lithium: *in vitro* investigation of the effect on hemostatic reactions. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):85–95. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240409

Введение

Известно, что гемосорбция находит применение в комплексе мероприятий интенсивной терапии больных с синдромом эндо- и экзогенной интоксикации различного генеза [1, 2], которая приводит к нарушению гомеостаза. По данным морфофункциональных исследований, в таких ситуациях изменяются структурно-функциональные взаимоотношения органов эндокринной

системы (гипофиз, надпочечники), гипоталамуса и органов обезвреживания – печени, почек, легких, желудочно-кишечного тракта [3]. Развивающиеся при этом дизадаптация и усугубление патологического состояния сопровождаются зачастую депрессиями, токсическим психозом, аналогичными наблюдающимся при психических расстройствах [4]. По данным исследований в области психофармакологии, 19–34 % больных

с депрессивной патологией остаются резистентными к лечению антидепрессантами. Согласно определению ВОЗ, депрессия считается резистентной, если в течение двух последовательных курсов (по 3–4 недели) монотерапии антидепрессантами из различных фармакологических групп в адекватных дозах отмечаются отсутствие или недостаточность клинического эффекта, выражающиеся в редукции симптоматики менее чем на 50 %. Исследования показали важную роль экстракорпоральной гемокоррекции, в том числе гемосорбции, плазмасорбции, используемых при терапевтически резистентных депрессиях и способствующих освобождению организма от эндотоксинов и преодолению фармакорезистентности [5–7].

Выделение критических состояний, возникающих при психических расстройствах, в отдельную группу обусловлено тем, что при них помимо тяжелой психической патологии имеют место выраженные соматические нарушения, приводящие к изменению гомеостаза и развитию эндотоксикоза. Основными показаниями для применения методов эфферентной терапии (гемосорбции) являются фебрильные приступы шизофрении, острые алкогольные психозы (алкогольный делирий, острая алкогольная энцефалопатия), отравления психотропными средствами, тяжелые осложнения психофармакотерапии (злокачественный нейролептический синдром, психофармакологический делирий и др.) [8]. Известно, что препараты лития, применяемые для лечения биполярного расстройства, считаются «золотым стандартом» [9]. Отмечается, что литий усиливает действие антидепрессантов при лечении рефрактерной униполярной депрессии, шизофрении, а также различных расстройств, характеризующихся импульсивностью и агрессией. Литий проявляет устойчивую эффективность на всех этапах лечения биполярного расстройства, способствует предотвращению суицидального поведения, в том числе при большом депрессивном расстройстве. Однако поскольку терапевтический коридор лития узок, он может проявлять токсичность и давать осложнения при передозировке [10]. Механизм токсичности лития остается малоизученным. Основным местом его терапевтического и токсического действия является ЦНС, отчасти – желудочно-кишечный тракт и сердце [11, 12]. Атаксия, миоклонус и тремор наиболее часто наблюдаются при литиевой токсичности; тяжелые симптомы включают судороги, делирий и кому, а летальные исходы обусловлены тяжелой нейротоксичностью. Как следует из вышесказанного, требуются новые подходы в решении возникающих задач по безопасному лечению

пациентов (с биполярными расстройствами, с нарушениями психоэмоционального состояния, с фармакорезистентностью), которых официально насчитывается в РФ свыше 4 млн [13, 14].

В связи с этим перспективны разработки новых безопасных сорбентов, модифицированных литием и мелатонином (МТ), и на их основе – гемосорбентов, позволяющих расширить диапазон их полезного действия, включая доставку активных молекул в жидкую среду при контакте с сорбентом [15, 16]. Следует отметить, что МТ и литий являются синергистами. Так, добавление к антидепрессантам хронобиологических препаратов, таких как МТ, может повысить эффективность терапии депрессивных состояний. На настоящий момент у МТ открыто много точек полезного приложения помимо регуляции биологических ритмов. К наиболее признанным можно отнести антиоксидантную, нейропротекторную, цитопротективную, лимфотропную активность и влияние на обмен серотонина и дофамина в ЦНС [17]. Показано, что синергический эффект цитрата лития в композиции с МТ способствует эффективной гибели клеток глиобластомы на 65–80 % при сохранении жизнеспособности фибробластов (60–100 %) [18]. МТ участвует и в регуляции тромбоцитарного гомеостаза, в частности, он выступает в роли естественного ингибитора функции тромбоцитов и ограничивает их функционирование в ночные часы [19]. Таким образом, представляется важным исследование биологических свойств полученного нами гемосорбента, модифицированного литием и МТ, в отношении клеток крови, в особенности легко уязвимых тромбоцитов. Цель данной работы – оценить влияние литий-, МТ-содержащего гемосорбента на основе оксида алюминия и полидиметилсилоксана ($Al_2O_3@ПДМС/МТ-Li$) на изменение количества тромбоцитов в ходе моделирования гемосорбции и на особенности гемостатического ответа при дозированном контакте сорбента с кровью *in vitro*.

Материал и методы

Исследовали сорбент $Al_2O_3@ПДМС/МТ-Li$ (0,15 % МТ, 0,5 % Li), для сравнения использовали сорбенты $Al_2O_3@ПДМС$ и $Al_2O_3@ПДМС/МТ$. Соединения получали на основе пористого оксида алюминия ($\gamma-Al_2O_3$) с размерами частиц 0,2–0,8 мкм, с объемом пор 0,32–0,33 см³/г (АО «Катализатор», г. Новосибирск) и кремнийсодержащего полимера ПДМС с молекулярной массой 18000–19000 в виде водной эмульсии (ООО «Пента», г. Новосибирск). В качестве активных компонентов, модифицирующих поверхность сорбента, использовали лития цитрат (ООО АлтайФарм), Но-

сибирская обл.) и МТ (Ningxia Taiyicin Biotech Co., Китай).

Сорбенты получали при температуре 150 °С в атмосфере воздуха. По изотермам сорбции азота определяли их пористую структуру (величину удельной поверхности (S), объем и размер пор) [20], адсорбционную активность оценивали по отношению к красителю метиленовому голубому ($\lambda = 664$ нм), используя спектрофотометр PD-303UV (ApeI, Япония). Содержание МТ измеряли спектрофотометрически при длине волны 223 нм, содержание лития – методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой по общепринятой методике [21].

Определение высвобождающихся с поверхности сорбентов лития и МТ проводили в модельных условиях. К навескам сорбентов добавляли дистиллированную воду в соотношении 1:50, после периодического перемешивания в течение 30 мин при одинаковых условиях в растворе определяли содержание лития и МТ, как описано выше. Пролонгированное высвобождение МТ подтверждено также хроматографическим методом обращенно-фазового варианта ВЭЖХ с УФ-детектированием [22].

В работе оценивали влияние сорбентов на содержание тромбоцитов и гемостатические реакции до и после контакта сорбентов с кровью. Исследование выполнено при одобрении локального этического комитета ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол № 9 от 30.09.2022) в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами надлежащей клинической практики», утвержденными Приказом МЗ РФ № 200н от 01.04.2016.

Взятие венозной крови в объеме 90 мл (после подписания информированного согласия) осуществляли из локтевой вены здорового донора в пробирки VACUETTE, рассчитанные на 9 мл крови (9NC Coagulation sodium citrate 3,2 %).

В сухую пластиковую пробирку помещали 0,8 г одного из исследуемых сорбентов, для заполнения пор сорбента вносили 0,8 мл 0,9%-го раствора хлорида натрия, через 5 мин – 8,0 мл стабилизированной цитратом натрия крови и перемешивали содержимое с помощью шейкера Intelli-Mixer RM-1L (ELMI, Латвия) в режиме F1 и 99 об/мин в течение 2 мин. Кровь после окончания взаимодействия с сорбентом отделяли самопроизвольным отстаиванием (седиментацией) в течение 1 мин, после чего ее использовали для

анализа гемостатических параметров и реакций. Все манипуляции осуществляли при комнатной температуре (18–25 °С). Этот метод контакта с кровью был выбран после предварительно проведенных исследований, показавших, что данный вариант менее травматичен для клеток крови и более соответствует физиологическим условиям по сравнению с описанным нами ранее, с использованием стеклянной колонки, в случае исследования сорбента с литием $Al_2O_3@ПДМС-Li$ [23]. Скорость перемешивания выбрана условно, учитывая технические возможности примененного оборудования. Воздействию сорбентов подвергалась непосредственно кровь, стабилизированная цитратом натрия в вакутейнере, где концентрация стабилизатора рассчитана и фиксирована производителем. После этого цельную кровь использовали для подсчета содержащихся в ней клеток. Все остальные исследования проводили с плазмой, полученной из этой крови путем центрифугирования/седиментации (бедной тромбоцитами плазмой (БТП)). Режим центрифугирования – 1200 г в течение 15 мин. С целью последующей оценки генерации тромбина аликваты БТП замораживали в охладителе MDF-192 Ultra low temperature freezer (Sanyo, Япония) при –50 °С на срок до 5 суток. Все процедуры выполняли в соответствии с имеющимися рекомендациями [24, 25].

Методы исследования системы гемостаза в крови и полученной из нее БТП включали в себя подсчет количества тромбоцитов в крови, осуществляемый с помощью гематологического анализатора МЕК-7222 J/K (Nihon Kohden, Япония); хронометрические методы анализа (определение силиконового (СВ), каолинового (КВ), активированного парциального тромбопластинового (АПТВ), протромбинового (ПВ) и тромбинового времени (ТВ), использовали тест-системы «АПТВ-тест», кат. № 152, «Техпластин-тест», кат. № 608, «Тромбо-тест», кат. № 742); определение концентрации фибриногена, использовали тест-систему «Тех-Фибриноген-Тест», кат. № 324; амидолитические методы анализа (определение активности антитромбина и уровня плазминогена, использовали тест-системы «Тех-Антитромбин-Тест», кат. № 668 и «ХромоТех-Плазминоген-Тест», кат. № 093) (в перечисленных выше методах исследований применяли реагенты фирмы «Технология-Стандарт» (г. Барнаул) и автоматический коагулометр Sysmex CA-1500 (Sysmex Corporation, Япония); интегральные методы (калиброванная тромбография, или тест генерации тромбина [25]), коагуляцию плазмы крови осуществляли в присутствии 5 пмоль тканевого фактора, 4 мкмоль фосфолипидов и со-

путствующих реагентов фирмы Stago (Франция), кат. № 86192, 86193 и 86197, использовали планшетный флуориметр Fluoroskan Ascent (Thermo Fisher Scientific, США).

Выполняли тромбоэластометрию с применением компьютерного тромбоэластометра Rotem Gamma (Tem Innovations GmbH, ФРГ) и реагента star-TEM (Pentapharm GmbH, ФРГ), использованного в режиме Natem, кат. № 503-01. Стабилизированную цитратом натрия кровь и реагент star-TEM смешивали в пропорции, рекомендуемой разработчиком как данной технологии (производителем), так и данного оборудования. То же касается температуры реакции. Время регистрации результата (записи тромбоэластограммы) в каждом случае составляло около 40 мин.

Проводили три независимых эксперимента, каждый с пятикратным повторением, результаты учитывались как отдельные измерения ($n = 15$). Статистическую обработку данных проводили с использованием методов описательной статистики, сравнительного анализа, при помощи непараметрического Н-критерия Крускала – Уоллиса, с использованием пакета статистического программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51). Результаты представляли в виде медианы, 1 и 3 квартилей (Ме [Q1; Q3]). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 приведены параметры, характеризующие текстурные и адсорбционные свойства исследованных сорбентов $Al_2O_3@ПДМС/MT-Li$, $Al_2O_3@ПДМС/MT$ и $Al_2O_3@ПДМС$. Полученные близкие значения величины удельной поверхности и объема пор для сорбентов с модификаторами и без них свидетельствуют о равномерном распределении MT и лития в пористом пространстве оксида алюминия. В таблице приведены данные по высвобождению модификаторов (лития и MT) с поверхности сорбентов при их контакте с водой

в модельном эксперименте, соединения сохраняют при этом сорбционную активность, о чем свидетельствует поглощение маркера токсинов – красителя метиленового голубого (максимальное для $Al_2O_3@ПДМС/MT-Li$). Ранее показано, что сорбент, модифицированный лития цитратом, относится к классу безопасных соединений [26]. Можно полагать, что соли лития с органическими анионами оказывают положительное воздействие на устойчивость мембран клеток, в том числе тромбоцитов.

В табл. 2 представлены результаты исследования влияния сорбентов на систему гемокоагуляции в сравнении с данными интактной крови, которая перемешивалась, но не контактировала с сорбентами. Анализ данных, полученных с помощью хронометрических и амидолитических методов исследования, показал, что все исследованные сорбенты мало влияли на число тромбоцитов в крови после проведенной процедуры. Умеренное его снижение составило лишь 5,3–10,1 % от исходного, хотя и было статистически значимо. Можно отметить, что выбранный способ двухминутного контакта сорбентов с кровью при перемешивании с помощью смесителя в настоящей работе показал большую сохранность тромбоцитов по сравнению с перфузией крови через стеклянные колонки с сорбентами, когда наблюдалось 9-кратное уменьшение числа данных форменных элементов при перфузии крови через колонку с $Al_2O_3@ПДМС$ [23]. Концентрация фибриногена практически не менялась в БТП после взаимодействия крови с $Al_2O_3@ПДМС$ и $Al_2O_3@ПДМС/MT$, в то время как после смешивания крови с сорбентом $Al_2O_3@ПДМС/MT-Li$ она уменьшалась в 2,6 раза (см. табл. 2).

Хронометрические исследования показали, что и $Al_2O_3@ПДМС$, и $Al_2O_3@ПДМС/MT$ активировали свертывание крови, что подтверждалось укорочением времени свертывания (по КВ на 27,5 и 22,1 %, по АПТВ на 7,1 и 7,1 % соответственно) (см. табл. 2). Известно, что КВ свертывания отра-

Таблица 1. Физико-химические свойства сорбентов с размером округлых частиц 0,2–0,8 мкм

Table 1. Physico-chemical properties of sorbents with a rounded particle size of 0.2–0.8 μm

Параметр	$Al_2O_3@ПДМС/MT-Li$	$Al_2O_3@ПДМС/MT$	$Al_2O_3@ПДМС$
Содержание Li, %	0,5	0	0
Содержание MT, %	0,15	0,15	0
Величина удельной поверхности, м ² /г	169,8	170	170,7
Общий объем пор, см ³ /г	0,32	0,32	0,33
Сорбция метиленового голубого, мг/г	24	12	8
Выход Li за 30 мин, %	54	0	0
Выход MT за 30 мин, %	52	53,5	0

Таблица 2. Изменение показателей параметров крови до и после контакта с сорбентами
Table 2. Changes in blood parameters before and after contact with sorbents

Показатель	Контроль (исходная кровь / БТП)	Кровь / БТП после контакта с сорбентами			P
		Al ₂ O ₃ @ПДМС	Al ₂ O ₃ @ПДМС/МТ	Al ₂ O ₃ @ПДМС/МТ-Li	
Количество тромбоцитов, × 10 ⁹ /л	233,0 [229,0; 235,0]	214,3 [213,0; 216,3]	220,3 [213,8; 231,0]	209,0 [204,3; 213,5]	< 0,00001
СВ, с	216,3 [196,0; 227,0]	198,8 [192,4; 212,0]	219,0 [216,2; 230,0]	Нет свертывания	< 0,00001
КВ, с	94,5 [94,0; 95,4]	68,5 [67,7; 69,8]	73,6 [72,8; 74,3]	114,1 [109,8; 116,6]	< 0,00001
АПТВ, с	32,6 [32,4; 33,0]	30,3 [30,2; 30,3]	30,3 [30,2; 30,3]	54,9 [54,8; 55,5]	< 0,00001
ПВ, с	12,6 [12,6; 12,7]	12,8 [12,7-12,9]	12,9 [12,9; 12,9]	59,8 [59,4; 62,4]	< 0,00001
ТВ, с	21,6 [21,6; 22,0]	20,9 [20,8; 20,9]	21,1 [21,0; 21,3]	33,2 [32,89; 33,4]	< 0,00001
Концентрация фибриногена, г/л	3,00 [2,80; 3,00]	2,79 [2,75; 2,87]	2,77 [2,70; 2,82]	1,14 [1,13; 1,18]	< 0,00001
Активность антитромбина, %	95,2 [94,4; 95,6]	100 [99,3; 100,8]	107,0 [106,5; 108,8]	92,9 [92,8; 94,2]	< 0,00001
Содержание плазминогена, %	106,4 [105,6; 107,9]	112,6 [111,3; 114,1]	114,5 [112,3; 116,5]	125,1 [124,2; 126,2]	< 0,00001
Время свертывания, с	686,0 [678,3; 704,3]	475,0 [469,0; 483,5]	438,0 [435,8; 443,8]	709,0 [707,5; 717,8]	< 0,00001
Максимальная плотность сгустка фибрина, мм	55,0 [53,5; 56,3]	61,0 [59,8; 62,3]	62,0 [60,8; 64,3]	57,0 [56,8; 58,0]	0,00017
Время образования сгустка фибрина, с	189,0 [183,3; 195,3]	151,0 [146,8; 158,0]	126,0 [111,8; 139,3]	143,0 [137,5; 145,8]	< 0,00001
Угол α, град	55,0 [53,8; 56,3]	62,0 [60,8; 62,3]	66,0 [63,8; 67,8]	62,0 [61,5; 63,3]	< 0,00001
Плотность сгустка через 10 мин, мм	43,0 [41,8; 44,0]	50,0 [48,8; 51,3]	53,0 [51,0; 54,3]	49,0 [48,8; 49,3]	< 0,00001
Время запаздывания, мин	2,90 [2,69; 3,08]	2,90 [2,77; 3,08]	3,00 [2,98; 3,23]	3,25 [2,91; 3,42]	0,00142
Площадь под кривой генерации тромбина, нмоль/мин	1110,7 [1064,5; 1308,4]	935,5 [920,4; 948,5]	1001,9 [978,6; 1010,9]	1365,2 [1301,6; 1431,5]	< 0,00001
Максимальная концентрация тромбина, нмоль/л	200,1 [198,0; 239,2]	203,9 [199,4; 206,9]	200,4 [193,9; 200,8]	342,6 [317,9; 367,5]	< 0,00001
Время до достижения пика тромбина, мин	5,50 [4,91; 5,75]	5,00 [4,63; 5,27]	5,20 [4,98; 5,33]	5,10 [4,91; 5,50]	0,01594

жает максимальную активацию данного, одного из ключевых, фактора свертывания. Это важный показатель для оценки вероятности контактной активации свертывания крови под влиянием испытуемых сорбентов. Напротив, включение лития в состав сорбента сопровождалось не активацией, а подавлением свертывания крови, о чем свидетельствовало увеличение КВ и АПТВ в 1,2 и 1,6 раза соответственно, а также выраженная гипокоагуляция согласно показателю СВ, которое осуществляется в условиях минимальной контактной активации свертывания фактором XII и может рассматриваться в качестве одной из важных положительных характеристик сорбента, направленного на взаимодействие с кровью.

Наблюдаемые события свидетельствуют, по всей видимости, о наличии антикоагулянтного действия у самого лития. Снижение концентрации фибриногена в плазме крови может быть артефактом, поскольку в основе определения этого белка по методу Clauss, использованному в настоящей работе, лежит измерение тромбин-зависимого времени свертывания БТП. Между тем после взаимодействия крови с литийсодержащим сорбентом ТВ свертывания было значительно удлинено. Активность антитромбина и содержание плазминогена не проявили себя как маркеры различий данных в предпринимаемых экспериментах.

Интегральное исследование крови методом тромбозластометрии (см. табл. 2) показало, что при выбранном способе взаимодействия сорбента с кровью добавление лития в сорбент не оказывает видимого эффекта на время свертывания, в то же время $Al_2O_3@ПДМС$ и $Al_2O_3@ПДМС/MT$ приводили к активации свертывания крови, укорачивая его на 30,7 и 36,3 % соответственно. Литийсодержащий сорбент проявил в большей мере свои инертные свойства по отношению к крови и по другим показателям тромбозластометрии, в то же время показав свою способность усиливать генерации тромбина, что проявилось увеличением площади под кривой его генерации и максимальной концентрации в тесте калиброванной тромбографии.

Таким образом, воздействие на систему гемостаза, которая имеет сложную организацию, зависит от состава используемых сорбентов. Такое воздействие, как показано в настоящей работе, направлено как на тромбоциты, так и на коагуляционный каскад. Сильная сторона представленного исследования заключается в том, что оно имеет сравнительный характер и привлекло большой спектр традиционных и интегральных современных методов исследования свертывания крови. Ограничения же связаны с тем, что зако-

номерности, полученные *in vitro*, могут в той или иной степени отличаться от особенностей проявления действия на кровь модифицированного МТ и литием сорбента *in vivo*.

Необходимо отметить, что микроэлементы, к которым относится литий, играют важную роль в улучшении трофики тканей, состояния регенераторного потенциала, микроциркуляции, оказывают существенное влияние на эффективность иммунного ответа организма при различных видах патологии. При этом литий обладает антикоагулянтным, антиагрегантным и тромболитическим действием, минимизирует дегрануляцию тучных клеток в условиях воспаления, что приводит к снижению уровня гистамина и серотонина и, как следствие, к улучшению микроциркуляции и сосудистой проницаемости [10, 27, 28]. Но молекулярные механизмы, лежащие в основе реакции на литий, все еще далеки от полного понимания. Установлено, что он усиливает передачу сигналов серотонина, регулирует внутриклеточный уровень кальция, а также вмешивается в работу нескольких систем вторичных мессенджеров, что в конечном итоге приводит к регуляции транскрипции различных нижестоящих мишеней, например генов, участвующих в нейропротекции, синаптической пластичности или регуляции циркадных ритмов [29], которые, в свою очередь, влияют на системы, на которые воздействует литий [30]. Препараты лития влияют и на эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов, опосредующие взаимодействие между генами восприимчивости и факторами окружающей среды [31].

Накапливающиеся научные данные по использованию как лития, так и МТ могут позволить пролить дополнительный свет на генетические и эпигенетические детерминанты реакции на длительное лечение с их применением, приближающее к пациент-ориентированной терапии аффективных расстройств. В то же время нефротоксичность препаратов лития, гемодинамические нарушения у пациентов с аффективными расстройствами свидетельствуют об очевидной актуальности разработки новых методов терапии этими препаратами, в частности, с использованием сорбентов и экстракорпоральной терапии. Снижение эффективных концентраций действующих веществ напрямую сопряжено со снижением токсичности препарата. Представленные в данной работе результаты продемонстрировали отсутствие гиперкоагуляционного сдвига донорской крови после контакта с литий-, МТ-содержащим сорбентом *in vitro*. Эти данные свидетельствуют о возможности его использования в качестве основы для разработки низкотоксичного лекарственного препарата для лечения аффектив-

ных расстройств с полиэтиологическим механизмом действия.

Заключение

Данное исследование показало, что модифицирование сорбентов биологически активными веществами, литием и МТ, позволяет получить оригинальный гемосорбент с новыми свойствами. Наряду с пролонгированным высвобождением с поверхности сорбента модификаторов при контакте с жидкой средой состав сохраняет свойства детоксиканта, способного фиксировать на своей поверхности токсические агенты. Выбранные условия контакта крови с сорбентами (перемешивание в объеме) показали безопасность всех исследованных сорбентов – уменьшение количества тромбоцитов составило лишь 5–10 % от их исходного количества в крови. $Al_2O_3@ПДМС$ и $Al_2O_3@ПДМС/МТ$ снижали содержание фибриногена на 7,1–7,6 %, в то время как $Al_2O_3@ПДМС/МТ-Li$ – в 2,6 раза, что, вероятно, связано с методологией определения этого белка на фоне самостоятельной антикоагулянтной активности ионов лития. Сорбенты сравнения вызывали укорочение хронометрических показателей, что свидетельствует о гиперкоагуляционном сдвиге, что не было характерно для $Al_2O_3@ПДМС/МТ-Li$.

Список литературы

1. Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н. Гемосорбция. М.: Медицина, 1978. 302 с.
2. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Детоксикация при критических состояниях: понимание научной проблемы в XXI веке (обзор). *Общ. реаниматол.* 2017;13(5):85–108. doi: 10.15360/1813-9779-2017-5-85-108
3. Коненков В.И., Бородин Ю.И., Любарский М.С. Лимфология. Новосибирск: Манускрипт, 2012. 1104 с.
4. Николаев В.Г. Активированные угли в лечении психоневрологических заболеваний. *В кн.: Метод гемокорбоперфузии в эксперименте и клинике.* Киев: Наук. думка, 1984. С. 282–295.
5. Козырев В.В., Наумцев С.А., Малин Д.И. Клинико-патогенетические зависимости при экстракорпоральной гемосорбции у больных параноидной шизофренией с резистентностью к психофармакотерапии. *Соц. и клин. психиатрия.* 2002;12(1):58–62.
6. Давыдов В.Г., Агишев В.Г. Стратегия и тактика выбора методов лечения в психиатрической практике (роль и место психофармакотерапии). *Обз. по клин. фармакол. и лекарств. терапии.* 2004;3(4):42–54.
7. Абриталин Е.Ю., Шамрей В.К., Бельских А.Н. Применение эфферентной терапии при фармакорезистентных депрессивных расстройствах. *Кубан. науч. мед. вестн.* 2009;(7):7–11.
8. Российское общество психиатров. Терапия критических состояний в психиатрии. Клинические рекомендации (проект). М., 2015. 31 с.
9. Fountoulakis K.N., Tohen M., Zarate C.A. Jr. Lithium treatment of Bipolar disorder in adults: A systematic review of randomized trials and meta-analyses. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2022;54:100–115. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.10.003
10. Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Янкаускас С.С., Зоров С.Д., Бабенко В.А., Скулачев М.В. Соли лития – простые, но магические (обзор). *Биохимия.* 2014;79(8):932–943.
11. Decker B.S., Goldfarb D.S., Dargan P.I., Friesen M., Gosselin S., Hoffman R.S., Lavergne V., Nolin T.D., Ghannoum M.; EXTRIP Workgroup. Extracorporeal treatment for lithium poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015;10(5):875–887. doi: 10.2215/CJN.10021014
12. Adityanjee A., Munshi K.R., Thampy A. The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity. *Clin. Neuropharmacol.* 2005;28(1):38–49. doi: 10.1097/01.wnf.0000150871.52253.b7
13. Бородин Ю.И., Рачковская Л.Н., Дарнева И.С., Новоселова Т.И. Энтеросорбент Ноолит. Для физической и психологической реабилитации организма. Новосибирск: Сова, 2006. 228 с.
14. Королев М.А. Фармакологические свойства лекарственного средства на основе лития цитрата, иммобилизованного на матрице-носителе из оксида алюминия и кремнийорганического полимера (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... докт. мед. наук. Томск, 2021.
15. Рачковская Л.Н., Момот А.П., Рачковский Э.Э., Смагин А.А., Нимаев В.В., Терехов С.С., Федорова Н.Н., Мамаев А.Н., Королев М.А., Летагин А.Ю. Способ получения гемосорбента с нормотимическими свойствами на основе пористого оксида алюминия. Пат. 2797212 РФ; опубл. 31.05.2023.
16. Мичурина С.В., Рачковская Л.Н., Ищенко И.Ю., Рачковский Э.Э., Климонтов В.В., Коненков В.И. Пористый сорбент с хронотропными свойствами на основе оксида алюминия. Пат. 2577580 РФ; опубл. 20.03.2016.
17. Ханнанова А.Н., Быков Ю.В., Беккер Р.А. Перспективы применения мелатонина в терапии различных психических расстройств (обзор литературы). *В мире науч. открытий.* 2017;9(1):131–149. doi: 10.12731/wsd-2017-1-131-149
18. Завьялов Е.Л., Мичурина С.В., Рачковская Л.Н., Позмогова Т.Н., Летагин А.Ю. Композиция на основе лития цитрата и мелатонина с антиглиобластомным действием. Пат. 2787883 РФ; опубл. 13.01.2023.

19. Арушанян Э.Б. Влияние мелатонина на тромбоцитарный гемостаз и его циркадную организацию (обзор). *Эксперим. и клин. фармакол.* 2013;76(5):32–36.

20. Грег С. Адсорбция, удельная поверхность, пористость. М.: Мир, 1984. 310 с.

21. Томпсон М. Руководство по спектральному анализу с индуктивно-связанной плазмой. М.: Недра, 1988. 288 с.

22. Shvetsova A., Rachkovskaya L., Rachkovsky E., Madonov P., Miroshnikov P., Yaroslavtsev D. Studies of melatonin releasing into solution from the surface of porous carrier based on aluminum oxide and polydimethylsiloxane. *2023 IEEE Ural-Siberian conference on computational technologies in cognitive science, genomics and biomedicine (CSGB): coll. thes. conf.*, Novosibirsk; Yekaterinburg, September 28–30, 2023. 037–040. doi: 10.1109/CSGB60362.2023.10329852

23. Рачковская Л.Н., Момот А.П., Смагин А.А., Нимаев В.В., Рачковский Э.Э., Федорова Н.Н., Мамаев А.Н., Королев М.А., Летягин А.Ю. Модифицированный литием сорбент: оценка влияния на гемостатические реакции *in vitro*. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2023;175(5):634–639. doi: 10.47056/0365-9615-2023-175-5-634-639

24. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2008. 292 с.

25. Hemker H., Giesen P., Aldieri R., Regnault V., de Smedt E., Wagenvoort R., Lecompte T., Béguin S. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2003;33(1):4–15. doi: 10.1159/000071636

26. Королев М.А., Рачковская Л.Н., Мадонов П.Г., Шурлыгина А.В., Рачковский Э.Э., Летягин А.Ю., Коненков В.И., Чуринов А.А., Дубская Т.Ю., Ветошкина Т.В., Сандрикина Л.А., Фомина Т.И., Федорова Е.П. Оценка острой токсичности лекарственного средства на основе комплекса лития цитрата, полиметилсилоксана, оксида алюминия. *Сиб. науч. мед. журн.* 2020;40(5):46–52. doi: 10.15372/SSMJ20200505

27. Ширинкин С.В. Микроэлементы и их роль в патогенезе пневмонии. *Пульмонология.* 2003;(4):104–108.

28. Робинсон М.В., Котлярова А.А., Шурлыгина А.В., Рачковская Л.Н., Летягин А.Ю. Механизмы действия соединений лития. *Сиб. науч. мед. журн.* 2019;39(5):19–28. doi: 10.15372/SSMJ20190503

29. Alda M. Lithium in the treatment of bipolar disorder: pharmacology and pharmacogenetics. *Mol. Psychiatry.* 2015;20(6):661–670. doi: 10.1038/mp.2015.4

30. McCarthy M.J., Nievergelt C.M., Shekhtman T., Kripke D.F., Welsh D.K., Kelsoe J.R. Functional genetic variation in the Rev-Erba pathway and lithium response in the treatment of bipolar disorder. *Genes*

Brain Behav. 2011;10(8):852–861. doi: 10.1111/j.1601-183X.2011.00725.x

31. Ludwig B., Dwivedi Y. Dissecting bipolar disorder complexity through epigenomic approach. *Mol. Psychiatry.* 2016;21(11):1490–1498. doi: 10.1038/mp.2016.123

References

1. Lopukhin Yu.M., Molodenkov M.N. Hemosorption. М.: Meditsina, 1978. 302 p. [In Russian].

2. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V. Detoxification in critical conditions: an insight into the scientific problem in the XXI century (review). *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology.* 2017;13(5):85–108. [In Russian]. doi: 10.15360/1813-9779-2017-5-85-108

3. Konenkov V.I., Borodin Yu.I., Lyubarsky M.S. Lymphology. Novosibirsk: Manuscript, 2012. 1104 p. [In Russian].

4. Nikolaev V.G. Activated carbons in the treatment of psychoneurological diseases. In: *Method of hemocarbo-perfusion in experiment and clinic.* Kiev: Naukova Dumka, 1984. P. 282–295. [In Russian].

5. Kozыrev V.V., Naumtsev S.A., Malin D.I. Clinical and pathogenetic dependencies in extracorporeal hemosorption in patients with paranoid schizophrenia with resistance to psychopharmacotherapy. *Sotsial'naya i klinicheskaya psixhiatriya = Social and Clinical Psychiatry.* 2002;12(1):58–62. [In Russian].

6. Davydov V.G., Agishev V.G. Strategy and tactics of choosing treatment methods in psychiatric practice (the role and place of psychopharmacotherapy). *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2004;3(4):42–54. [In Russian].

7. Abritalin E.Yu., Shamrey V.K., Belskikh A.N. The application of methods of extracorporeal blood purification in therapy of treatment-resistant depression. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2009;(7):7–11. [In Russian].

8. Russian Society of Psychiatrists. Therapy of critical conditions in psychiatry. Clinical recommendations (project). Moscow, 2015. 31 p. [In Russian].

9. Fountoulakis K.N., Tohen M., Zarate C.A. Jr. Lithium treatment of Bipolar disorder in adults: A systematic review of randomized trials and meta-analyses. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2022;54:100–115. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.10.003

10. Plotnikov E.Yu., Silachev D.N., Zorova L.D., Pevsner I.B., Yankauskas S.S., Zorov S.D., Babenko V.A., Skulachev M.V. Lithium salts are simple but magical (review). *Biokhimiya = Biochemistry.* 2014;79(8):932–943. [In Russian].

11. Decker B.S., Goldfarb D.S., Dargan P.I., Friesen M., Gosselin S., Hoffman R.S., Lavergne V., Nolin T.D., Ghannoum M.; EXTRIP Workgroup. Extracorporeal treatment for lithium poisoning: systematic

review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015;10(5):875–887. doi: 10.2215/CJN.10021014

12. Adityanjee A., Munshi K.R., Thampy A. The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity. *Clin. Neuropharmacol.* 2005;28(1):38–49. doi: 10.1097/01.wnf.0000150871.52253.b7

13. Borodin Yu.I., Rachkovskaya L.N., Darneva I.S., Novoselova T.I. Enterosorbent Noolite. For physical and psychological rehabilitation of the body. Novosibirsk: Sova, 2006. 228 p. [In Russian].

14. Korolev M.A. Pharmacoholic properties of a drug based on lithium citrate immobilized on a matrix-nosite made of aluminum oxide and an organosilicon polymer (experimental study: abstract of thesis ... doct. med. sci. Tomsk, 2021. [In Russian].

15. Rachkovskaya L.N., Momot A.P., Rachkovsky E.E., Smagin A.A., Nimaev V.V., Terekhov S.S., Fedorova N.N., Mamaev A.N., Korolev M.A., Letyagin A.Yu. A method for obtaining a hemosorbent with normotimic properties based on porous aluminum oxide. Patent 2797212 RF; published 05.31.2023. [In Russian].

16. Michurina S.V., Rachkovskaya L.N., Ishchenko I.Yu., Rachkovsky E.E., Klimontov V.V., Kononov V.I. Porous sorbent with chronotropic properties based on aluminum oxide. Patent 2577580 RF; published 20.03.2016. [In Russian].

17. Hannanova A.N., Bykov Yu.V., Bekker R.A. Melatonin: perspectives in therapy of different psychiatric disorders (a literature review). *V mire nauchnykh otkrytiy = In the World of Scientific Discovery.* 2017;9(1):131–149. doi: 10.12731/wsd-2017-1-131-149

18. Zavyalov E.L., Michurina S.V., Rachkovskaya L.N., Pozmogova T.N., Letyagin A.Yu. Composition based on lithium citrate and melatonin with antiglioblastoma action. Patent 2787883 RF; published 01.13.2023. [In Russian].

19. Arushanyan E.B. Effect of melatonin on the thrombocyte hemostasis and its circadian organization. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology.* 2013;76(5):32–36. [In Russian].

20. Greg S. Adsorption, specific surface area, porosity. Moscow: Mir, 1984. 310 p. [In Russian].

21. Thompson M. Guide to spectrometric analysis with inductively coupled plasma. Moscow: Nedra, 1988. 288 p. [In Russian].

22. Shvetsova A., Rachkovskaya L., Rachkovsky E., Madonov P., Mirosnikov P., Yaroslavtsev D. Studies of melatonin releasing into solution from the surface of porous carrier based on aluminum oxide and polydi-

methylsiloxane. 2023 IEEE Ural-Siberian conference on computational technologies in cognitive science, genomics and biomedicine (CSGB): coll. thes. conf., Novosibirsk–Yekaterinburg, September 28–30, 2023. P. 037–040. doi: 10.1109/CSGB60362.2023.10329852

23. Rachkovskaya L.N., Momot A.P., Smagin A.A., Nimaev V.V., Rachkovsky E.E., Fedorova N.N., Mamaev A.N., Korolev M.A., Letyagin A.Yu. Lithium-modified sorbent: Effects on hemostatic responses *in vitro*. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2023;175(5):690–694. doi: 0.1007/s10517-023-05927-7

24. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders. Moscow: Newdiamed, 2008. 292 p. [In Russian].

25. Hemker H., Giesen P., AlDieri R., Regnault V., de Smedt E., Wagenvoort R., Lecompte T., Béguin S. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2003;33(1):4–15. doi: 10.1159/000071636

26. Korolev M.A., Rachkovskaya L.N., Madonov P.G., Shurlygina A.V., Rachkovsky E.E., Letyagin A.Yu., Kononov V.I., Churin A.A., Dubskaya T.Yu., Vetoshkina T.V., Sandrikina L.A., Fomina T.I., Fedorova E.P. Assessment of acute toxicity of a drug based on a complex lithium citrate, polymethylsiloxane, aluminum oxide. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2020;40(5):46–52. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200505

27. Shirinkin S.V. Microelements and their role in the pathogenesis of pneumonia. *Pul'monologiya = Pulmonology.* 2003;(4):104–108. [In Russian].

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

29. Alda M. Lithium in the treatment of bipolar disorder: pharmacology and pharmacogenetics. *Mol. Psychiatry.* 2015;20(6):661–670. doi: 10.1038/mp.2015.4

30. McCarthy M.J., Nievergelt C.M., Shekhtman T., Kripke D.F., Welsh D.K., Kelsoe J.R. Functional genetic variation in the Rev-Erba pathway and lithium response in the treatment of bipolar disorder. *Genes Brain Behav.* 2011;10(8):852–861. doi: 10.1111/j.1601-183X.2011.00725.x

31. Ludwig B., Dwivedi Y. Dissecting bipolar disorder complexity through epigenomic approach. *Mol. Psychiatry.* 2016;21(11):1490–1498. doi: 10.1038/mp.2016.123

Сведения об авторах:

Момот Андрей Павлович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-8413-5484, e-mail: xyzan@yandex.ru
Рачковская Любовь Никифоровна, к.х.н., ORCID: 0000-0001-9622-5391, e-mail: noolit@niikel.ru
Нимаев Вадим Валерьевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9889-3729, e-mail: nimaevvv@yandex.ru
Рачковский Эдмунд Эдмундович, к.х.н., ORCID: 0000-0003-3756-4873, e-mail: reed@academ.org
Мамаев Андрей Николаевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-3313-7295, e-mail: amamaev@yandex.ru
Мичурина Светлана Викторовна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-3630-4669, e-mail: michurinasv3000@gmail.com
Королев Максим Александрович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0471-652X, e-mail: kormax@bk.ru
Федоров Дмитрий Владимирович, д.м.н., проф., ORCID: 0009-0002-2251-3264, e-mail: dima.fedorovdv@yandex.ru
Летягин Андрей Юрьевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-9293-4083, e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru
Смагин Александр Анатольевич, д.м.н., ORCID: 0000-0001-8319-0038, e-mail: asa913987@yandex.ru

Information about the authors:

Andrey P. Momot, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-8413-5484, e-mail: xyzan@yandex.ru
Lubov N. Rachkovskaya, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0001-9622-5391, e-mail: noolit@niikel.ru
Vadim V. Nimaev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9889-3729, e-mail: nimaevvv@yandex.ru
Edmund E. Rachkovsky, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0003-3756-4873, e-mail: reed@academ.org
Andrey N. Mamaev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3313-7295, e-mail: amamaev@yandex.ru
Svetlana V. Michurina, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3630-4669, e-mail: michurinasv3000@gmail.com
Maksim A. Korolev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0471-652X, e-mail: kormax@bk.ru
Dmitry V. Fedorov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0009-0002-2251-3264,
e-mail: dima.fedorovdv@yandex.ru
Andrey Yu. Letyagin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-9293-4083, e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru
Alexander A. Smagin, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8319-0038, e-mail: asa913987@yandex.ru

Поступила в редакцию 30.08.2023

После доработки 05.04.2024

Принята к публикации 22.04.2024

Received 30.08.2023

Revision received 05.04.2024

Accepted 22.04.2024

Связь полиморфизма генов метаболизма витамина D с тяжестью поражения коронарного русла, оцененного по шкале SYNTAX

А.В. Понасенко, А.В. Сеницкая, М.Ю. Сеницкий, М.В. Хуторная, М.К. Дуванов, О.Л. Барбараш

НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, б-р им. Академика Л.С. Барбараша, 6

Резюме

Целью данной работы стало определение связи между концентрациями сывороточных биомаркеров, полиморфизмом генов метаболизма витамина D и тяжестью поражения коронарного русла у пациентов со стабильной ИБС. **Материал и методы.** Обследовано 260 пациентов со стабильной ИБС, средний возраст которых составил 58 лет. Все участники исследования разделены на две группы по шкале SYNTAX: пациенты низкого риска с SYNTAX Score ≤ 31 ($n = 224$) и пациенты высокого риска с SYNTAX Score > 31 ($n = 36$). Для проведения иммуноферментного и генетического анализа кровь собирали из локтевой вены в вакуумные пробирки, содержащие активатор свертывания и КЗ-ЭДТА соответственно. Сывороточную концентрацию 25-гидроксивитамина D (DiaSource Diagnostics, Бельгия) и 1,25-дигидроксивитамина D (Immunodiagnostic Systems, Великобритания) определяли методом твердофазного ИФА в соответствии с протоколами производителей. Геномную ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции из цельной крови. Качество и количество выделенной ДНК оценивали на спектрофотометре NanoDrop (Thermo Fisher Scientific, США). Для анализа отобрано пять полиморфных вариантов двух генов: *VDR* (rs2228570 и rs73123) и *GC* (rs7041, rs1155563 и rs2298849). Генотипирование проводили методом ПЦР в режиме реального времени в 96-луночном планшете с флуоресцентно-мечеными зондами TaqMan. Качество ПЦР контролировали повторным генотипированием 10 % образцов. **Результаты.** При анализе сывороточной концентрации исследуемых маркеров не показано статистически значимых различий у пациентов с разной выраженностью поражения коронарного русла. Выявлен один полиморфный вариант, ассоциированный с множественным поражением коронарного русла (rs2298849 *GC*) (отношение шансов 2,26, 95%-й доверительный интервал 1,28–3,99, $p = 0,006$) по аддитивной модели наследования. Кроме того, определено уменьшение концентрации 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке крови больных ИБС с множественным поражением коронарного сосудистого бассейна с генотипами A/A – A/G полиморфизма rs2228570 гена *VDR* и генотипами A/A rs7041 и A/A rs2298849 гена *GC*. **Заключение.** Аллельные варианты генов метаболизма витамина D ассоциированы со степенью поражения коронарных артерий, оцененной по шкале SYNTAX Score, у пациентов со стабильной ИБС. Сывороточная концентрация активной формы витамина D (1,25-дигидроксивитамина D) меньше у носителей гомозиготных генотипов по мажорным аллелям генов *VDR* и *GC*.

Ключевые слова: стабильная ИБС, полиморфный вариант, витамин D, *VDR*, *GC*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний № 0419-2022-0002.

Автор для переписки: Сеницкая А.В., e-mail: seroav1991@gmail.com

Для цитирования: Понасенко А.В., Сеницкая А.В., Сеницкий М.Ю., Хуторная М.В., Дуванов М.К., Барбараш О.Л. Связь полиморфизма генов метаболизма витамина D с тяжестью поражения коронарного русла, оцененного по шкале SYNTAX. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(4):96–104. doi: 10.18699/SSMJ20240410

Association of the vitamin D metabolism gene polymorphism with the severity of coronary lesions assessed by SYNTAX score

A.V. Ponasenko, A.V. Sinitskaya, M.Yu. Sinitsky, M.V. Khutornaya, M.K. Duvanov, O.L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
650002, Kemerovo, Academician L.S. Barbarasha blvd., 6

Abstract

This study aimed to determine the association of vitamin D serum blood levels and vitamin D gene polymorphism with the severity of coronary lesions in patients with stable coronary artery disease (CAD). **Material and methods.** 260 patients with stable CAD (average age was 58 years) were examined in the presented research. All patients were divided into two groups according to the SYNTAX score: low-risk patients with SYNTAX score ≤ 31 ($n = 224$) and high-risk patients with SYNTAX score > 31 ($n = 36$). For *enzyme-linked immunosorbent assay* and genetic analysis, peripheral blood was collected from the cubital vein into vacuum tubes containing coagulation activator and K3-EDTA, respectively. Serum blood level of 25-hydroxyvitamin D (DiaSource Diagnostics, Belgium) and 1,25-dihydroxyvitamin D (Immunodiagnostic Systems, Great Britain) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay according to the manufacturers' protocols. Genomic DNA was isolated by phenol-chloroform extraction method from whole blood. The quality and quantity of isolated DNA were assessed using NanoDrop spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific, USA). Five polymorphic variants in the *VDR* (rs2228570 and rs73123) and *GC* (rs7041, rs1155563 and rs2298849) genes were selected for analysis. Genotyping was performed by real-time PCR in a 96-well plate with fluorescently labeled TaqMan probes. The quality of PCR was controlled by repeated genotyping of 10 % of the analyzed samples. **Results.** We found no statistically significant differences in serum blood level of the studied markers in patients from low-risk and high-risk groups. One polymorphic variant in the *GC* gene associated with the multiple coronary lesions (rs2298849) (odds ratio 2.26, 95 % confidence interval 1.28–3.99, $p = 0.006$) according to an additive inheritance model was identified. In addition, we determined the association between low serum blood level of 1,25-dihydroxyvitamin D in patients with CAD with multiple lesions of the coronary vascular system with A/A – A/G genotypes of the rs2228570 polymorphism in the *VDR* gene, A/A genotype of the rs7041 polymorphism and A/A genotype of the rs2298849 polymorphism in the *GC* gene. **Conclusions.** Allelic variants in the vitamin D metabolism genes are associated with the degree of coronary artery lesions assessed by the SYNTAX score in patients with stable CAD. Also, serum blood level of the active form of vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D) is less in carriers of homozygous genotypes for the major alleles of the *VDR* and *GC* genes.

Key words: stable CAD, polymorphic variant, vitamin D, *VDR*, *GC*.

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

Financing. This research was supported by the Complex Program of Fundamental Research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the framework of the fundamental research project of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0419-2022-0002.

Correspondence author: Sinitskaya A.V., e-mail: cepoav1991@gmail.com

Citation: Ponasenko A.V., Sinitskaya A.V., Sinitsky M.Yu., Khutornaya M.V., Duvanov M.K., Barbarash O.L. Association of the vitamin D metabolism gene polymorphism with the severity of coronary lesions assessed by SYNTAX score. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):96–104. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240410

Введение

ИБС характеризуется хронической гипоксией и недостаточным обеспечением сердца питательными веществами, что приводит к накоплению липидов и иммунных клеток в субэндотелиальном пространстве коронарных артерий, атеросклерозу и образованию атеросклеротических бляшек [1]. ИБС остается одной из ведущих причин сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности во всем мире, и хотя смертность от ИБС снизилась за последние десятилетия, она по-прежнему представляет собой значительное экономическое бремя [2–4]. Известно, что патогенез ИБС генетически детерминирован. Согласно анализу полногеномных ассоциативных исследований (GWAS), с этим заболеванием связаны 396 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) [5]. В целом гены, связанные с ИБС, можно разделить на три группы: вызывающие заболевания (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *CYP7A1*, *ARH* и *ABCA1*), гены вос-

приимчивости (*USF1* и *LTA*) и связанные с заболеваниями (*ICAM2*, *PIM2*, *ECGF1*, *CXCR4*, *BL34*, *GOS8*, *ARHGAP4*, *RARA*, *RARB* и *ARRB2*) [1]. В 2011 г. исследования GWAS и консорциумов, проводимые в Великобритании, США и Европе, описали 45 генов, участвующих в патогенезе ИБС, включая *SORT1*, *MIA3*, *WDR12*, *PCSK9*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *MRAS*, *ANRIL*, *PHACTR11*, *PTPN11*, *ATXN2*, *CXCL12*, *SL5A3*, *SH2BS*, *LDLR*, *KCNE2* и *MRPS6* [6]. Кроме того, у жителей Южной Азии идентифицировано несколько новых генов ИБС (*LIPA*, *PDGFB*, *ADAMTS7-MORF4L* и *KIAA1462*) [7]. Эндотелиальная дисфункция, обусловленная нарушением эндотелиального гомеостаза, является одним из важнейших звеньев патогенеза ИБС. Воспалительная активация эндотелиальных клеток приводит к сверхэкспрессии молекул клеточной адгезии с последующей адгезией мононуклеаров из крови к эндотелию, что, в свою очередь, является триггером атеросклероза [8, 9].

В последнее десятилетие уровень витамина D изучается как новый фактор риска развития ряда сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС [10–13]. Биологическая роль 25-гидроксивитамина D связана с уменьшением активности как острого, так и хронического воспаления путем стимуляции высвобождения противовоспалительных цитокинов. В почках, макрофагах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках он метаболизируется в 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол), который способен подавлять экспрессию ренина и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что снижает риск сердечно-сосудистых катастроф [14].

Несмотря на полученные ранее результаты, некоторые вопросы, связанные с генетикой ИБС, особенно с генетической детерминацией ее тяжести, до сих пор остаются малоизученными. Таким образом, цель данного исследования – определить связь между полиморфизмом генов метаболизма витамина D и тяжестью поражения коронарного русла, оцененного по шкале SYNTAX.

Материал и методы

Группа обследованных

В исследование включены 260 пациентов европеоидной расы, длительно (не менее двух поколений) проживающих на территории крупного промышленного региона Сибирского феде-

рального округа (Кемеровская область, Российская Федерация) и госпитализированных в НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Российская Федерация). Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (протокол № 13 от 05.08.2016).

Стабильную ИБС подтверждали коронарографией согласно рекомендациям Российского общества кардиологов по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Тяжесть поражения коронарного русла определяли по шкале SYNTAX. К группе низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (SYNTAX ≤ 31) отнесли 224 пациента, а к группе высокого риска (оценка SYNTAX > 31) – 36 человек. Из исследования исключены лица с онкологическими, аутоиммунными, психическими и воспалительными заболеваниями. Полная клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. В результате опроса установлено, что ни один из пациентов не проводил профилактических мероприятий по устранению возможного дефицита витамина D (не потреблял ни биологических добавок, ни про-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, n (%)

Table 1. Clinical characteristic of patients, n (%)

Показатель	Все (n = 260)	Группа низкого риска (n = 224)	Группа высокого риска (n = 36)
Мужчины	209 (80,38)	183 (81,69)	26 (72,22)
Женщины	51 (19,62)	41 (18,31)	10 (27,78)
Возраст ≤ 60 лет	140 (53,85)	119 (46,88)	21 (58,33)
Возраст старше 60 лет	120 (46,15)	105 (53,23)	15 (41,67)
Функциональный класс стенокардии III–IV	131 (50,38)	107 (47,77)	24 (66,67)
Класс хронической сердечной недостаточности II–III	254 (97,69)	218 (97,32)	36 (100,00)
Инфаркт миокарда	183 (70,38)	152 (67,86)	31 (86,11)
Фибрилляция предсердий	26 (10,00)	21 (9,38)	5 (13,89)
Артериальная гипертензия	248 (95,38)	213 (81,92)	35 (97,22)
Мультифокальный атеросклероз	180 (69,24)	156 (69,64)	24 (66,67)
Стеноз брахицефальных артерий более 50 %	141 (54,23)	121 (54,02)	20 (55,56)
Стеноз артерий нижних конечностей	103 (39,62)	88 (39,29)	15 (41,67)
Острое нарушение мозгового кровообращения	18 (6,92)	15 (6,69)	3 (8,33)
Масса тела ≤ 30	105 (40,38)	90 (40,18)	15 (41,67)
Диабет 2 типа	39 (15,00)	32 (14,29)	7 (19,44)
Нарушение толерантности к углеводам	37 (14,23)	31 (13,83)	6 (16,67)
Хроническая обструктивная болезнь легких	5 (1,92)	4 (1,54)	1 (2,78)
Хроническая почечная недостаточность	88 (33,84)	77 (39,29)	11 (30,56)
Хронический пиелонефрит	83 (31,92)	72 (32,14)	11 (30,56)

дуктов, содержащих высокую концентрацию витамина D).

Иммуноферментный анализ

Цельную кровь из локтевой вены собирали в вакуумные пробирки, содержащие активатор свертывания крови, центрифугировали в течение 10 мин при 2500 об/мин, аликвотировали в пробирки Эппендорфа объемом 1,5 мл и хранили при -80°C . Уровень 25-гидроксивитамина D и 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке крови измеряли методом ИФА с использованием наборов 25OH Vitamin D Total, ELISA (DiaSource Diagnostics, Бельгия), 1,25-Dihydroxy Vitamin D EIA kit (Immunodiagnostic Systems, Великобритания) в соответствии с протоколами производителей. Оптическую плотность образцов измеряли с помощью спектрофотометра Multiskan Sky Microplate (Thermo Fisher Scientific, США).

Молекулярно-генетическое тестирование

Цельную кровь из локтевой вены собирали в вакуумные пробирки, содержащие K3-ЭДТА, и хранили при -80°C . Геномную ДНК экстрагировали методом фенол-хлороформной экстракции по стандартному протоколу. Однонуклеотидные переменные сайты (SNV) отбирались по следующим критериям: расположение внутри генов, участвующих в поддержании метаболизма витамина D, частота минорных аллелей более 5 % в популяциях европеоидной расы, функциональные последствия и связанные с ними исследования их роли в патогенезе ИБС. На основании этих критериев выбраны пять SNV в двух генах: *VDR* (rs2228570 и rs731236) и *GC* (rs7041, rs1155563 и rs2298849) (табл. 2).

Генотипирование выполняли с помощью аллель-специфической ПЦР в реальном времени с флуоресцентно-мечеными праймерами TaqMan (Applied Biosystems, США). На каждый анализируемый образец приходилось 10 мкл реакционной смеси, содержащей 1,25 мкл праймеров

TaqMan (Applied Biosystems), 1 mM dNTP (Life Technologies, США), 1 ЕД ДНК-полимеразы Taq (Life Technologies) и 100 нг матрицы геномной ДНК. Амплификацию проводили с использованием системы ПЦР в реальном времени ViiA 7 (Applied Biosystems) по следующей схеме: 10 мин при 95°C , 15 с при 95°C и 60 с при 60°C (40 циклов). Качество ПЦР контролировали повторным генотипированием 10 % образцов.

Статистический анализ

Для проверки соответствия полученных данных нормальному распределению использовали критерий нормальности д'Агостино – Пирсона. Для количественных данных рассчитывали медиану, нижний и верхний квартили (Me [Q1; Q3]). Различия между группами определяли с помощью U-критерия Манна – Уитни и H-критерия Крускала – Уоллиса. Результаты генотипирования анализировали с использованием веб-инструмента SNPstats и представляли в виде отношения шансов (OR) и 95%-го доверительного интервала (95 % CI), рассчитанного для доминантных, рецессивных и лог-аддитивных моделей наследования. Полное описание моделей наследования представлено в учебнике SNPstats (<https://www.snpstats.net/tutorial.htm>). Наиболее вероятная модель наследования для каждого SNP определялась с использованием информационного критерия Акаике (AIC). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Обнаружен один рискованный SNV, ассоциированный с тяжестью ИБС в лог-аддитивной модели наследования, а именно rs2298849 *GC* (табл. 3). Модели доминантного и рецессивного наследования характеризовались отсутствием значительного риска/защитного воздействия на тяжесть ИБС. Существенных различий содержания 25-гидроксивитамина D и 1,25-дигидроксивитамина D

Таблица 2. Характеристика исследуемых полиморфных вариантов

Table 2. Characteristics of the selected polymorphic variants

Ген	Референсное обозначение полиморфного сайта	Хромосомная позиция	Нуклеотидная замена	Тип варианта
<i>VDR</i>	rs2228570	chr12:47879112	A > C, G, T	Missense Variant Met1 Arg/Thr/Lys
	rs731236	chr12:47844974	A > G	Synonymous Variant Ile352Ile
<i>GC</i>	rs7041	chr4:71752617	A > C, T	Missense Variant Asp432Glu
	rs1155563	chr4:71777771	T > A, C	Intron Variant
	rs2298849	chr4:71783134	A > G	Intron Variant

Таблица 3. Ассоциации полиморфных вариантов генов с тяжестью ИБС
Table 3. Association of genetic polymorphism with CAD severity

Ген (референсное обозначение полиморфного сайта)	Доминантная модель			Рецессивная модель			Лог-аддитивная модель		
	OR (95 % CI)	AIC	p	OR (95 % CI)	AIC	p	OR (95 % CI)	AIC	p
VDR (rs2228570)	1,03 [0,48; 2,22]	211,5	0,13	0,34 [0,10; 1,19]	211,4	0,15	0,78 [0,46; 1,31]	212,6	0,35
VDR (rs731236)	1,39 [0,65; 2,98]	212,7	0,39	0,93 [0,36; 2,40]	213,5	0,87	1,13 [0,69; 1,86]	213,2	0,62
GC (rs7041)	0,68 [0,33; 1,42]	211,7	0,31	1,01 [0,43; 2,37]	212,8	0,32	0,85 [0,52; 1,39]	212,4	0,52
GC (rs1155563)	0,76 [0,37; 1,55]	212,2	0,45	1,02 [0,28; 3,72]	212,8	0,97	0,85 [0,48; 1,50]	212,4	0,56
GC (rs2298849)	2,11 [1,03; 4,35]	208,7	0,04	7,13 [1,93; 26,30]	205,9	0,005	2,26 [1,28; 3,99]	205,2	0,006

в сыворотке крови, полученной от лиц с низким риском или высоким риском, не выявлено (табл. 4). После стратификации пациентов по несущему генотипу установлено достоверное снижение уровня 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке крови у больных ИБС высокого риска по сравнению с пациентами низкого риска: у носителей генотипов A/A – A/G rs2228570 VDR, генотипа A/A полиморфизма rs7041 и A/A полиморфизма rs2298849 гена GC (табл. 5).

Обсуждение

25-гидроксивитамин D в основном синтезируется эндогенно из 7-дегидрохолестерина под воздействием ультрафиолетового излучения и метаболизируется в почках до активной формы 1,25-дигидроксивитамина D [13, 15]. Кальцитриолу свойственен ряд системных эффектов, включая противовоспалительный, антитромботический и антиатеросклеротический [16]. Показано, что дефицит витамина D связан с рядом негативных сердечно-сосудистых событий, включая гипертонию [17], повреждение миокарда [18] и прогрессирование ИБС [19]. На молекулярном уровне он может подавлять путь NF-κB в эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) и тем самым замедлять прогрессирование ИБС [19]. Адипоциты ЭЖТ глубоко вовлечены в патогенез ИБС посредством высвобождения провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и TNF-α [20–22]. Мембранный транспортер KPNA4, экспрессируемый адипоцитами ЭЖТ, стимулирует перенос NF-κB в ядро, где данный фактор транскрипции повышает экспрессию провоспалительных цитокинов [23, 24]. Лигандированный рецептор 1,25-дигидроксивитамина D (VDR) может снижать воспалительную реакцию, связанную с атерогенезом, путем подавления транскрипции и трансляции KPNA4 в клетках ЭЖТ с последующим нарушением переноса NF-κB в ядро [20]. Более того, витамин D и VDR могут регулировать синтез NO посредством регуляции биоактивности эндотелиальной NO-синтазы PI3K/Akt-зависимым образом и предотвращать эндотелиальную дисфункцию, вызванную окислительным стрессом [25].

В настоящее время обнаружено более 470 SNP в гене VDR, установлена роль четырех SNP (FokI (rs2225870), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232) и TaqI (rs731236)) в патогенезе различных заболеваний (рак, диабет, болезнь Паркинсона, инфаркт миокарда, ИБС) [26–29]. Генетический полиморфизм гена VDR связан с риском ИБС в различных популяциях, полиморфизм TaqI – у пакистанского и хорватского населения [30, 31]. В то же время исследователи из Испании и Южного Ирана

Таблица 4. Содержание метаболитов витамина D в сыворотке крови больных ИБС

Table 4. Serum blood level of vitamin D metabolites in the CAD patients

Маркер	Группа низкого риска	Группа высокого риска	p
25-Гидроксивитамин D, нмоль/мл	16,22 [12,83; 21,64]	14,28 [12,56; 21,98]	0,5317
1,25-Дигидроксивитамин D, пг/мл	66,59 [32,47; 102,1]	40,36 [20,01; 78,96]	0,0918

Таблица 5. Содержание метаболитов витамина D в сыворотке крови носителей различных полиморфных вариантов изучаемых генов

Table 5. Serum blood level of vitamin D metabolites in the carriers of different polymorphic variants in the studied genes

Ген	Полиморфизм	Генотип	Группа низкого риска	Группа высокого риска	p
Содержание 25-гидроксивитамина D, нмоль/мл					
VDR	rs2228570	A/A – A/G	16,51 [13,13; 22,41]	14,25 [12,09; 21,67]	0,29
		G/G	15,86 [11,94; 21,58]	23,55 [23,55]	0,64
	rs731236	A/A	17 [13,14; 23,07]	13,99 [12,56; 23,55]	0,65
		A/G – G/G	16,49 [12,45; 22,95]	18,44 [11,57; 21,88]	0,71
GC	rs7041	A/A – A/C	15,97 [11,91; 20,35]	15,47 [10,34; 22,77]	0,94
		C/C	19,39 [15,08; 26,58]	14,25 [13,1721,86]	0,09
	rs1155563	C/C – C/T	16,1 [12,31; 19,31]	14,02 [9,23; 21,53]	0,47
		T/T	17,79 [13,09; 24,68]	14,28 [13,99; 21,98]	0,50
	rs2298849	A/A	16,51 [13,16; 21,31]	18,52 [13,29; 23,05]	0,76
		G/G	47,43 [9,28; 85,58]	10,69 [8,12; 21,98]	0,80
Содержание 1,25-дигидроксивитамина D, пг/мл					
VDR	rs2228570	A/A – A/G	67,41 [35,36; 86,39]	33,17 [12,98; 68,62]	0,012
		G/G	57,08 [26,98; 120,1]	54,11 [40,66; 78,62]	0,41
	rs731236	A/A	60 [32,47; 117,2]	47,73 [25,69; 78,5]	0,97
		A/G	72,38 [38,43; 107,3]	49,21 [18,93; 84,13]	0,14
GC	rs7041	G/G	61,39 [28,17; 91,05]	36,48 [12,39; 38,65]	0,15
		A/A	72,39 [43; 119,5]	12,36 [9,54; 36,43]	0,008
		A/C	65,89 [31,1; 93,81]	51,3 [36,45; 155,2]	0,69
	rs1155563	C/C	55,89 [32,03; 110,1]	36,48 [18,93; 86,34]	0,43
		C/C	79,77 [55,83; 171,5]	44,91 [36,43; 53,39]	0,17
		C/T	61,55 [32,16; 85,62]	42,07 [12,78; 141]	0,38
	rs2298849	T/T	64,77 [30,31; 134,2]	38,65 [21,08; 85,24]	0,29
		A/A	73,24 [37,76; 113]	36,43 [12,36; 59]	0,010
		A/G	57,68 [27,82; 87,47]	83,14 [36,48; 141]	0,35
G/G	50,9 [28,14; 302,1]	28,79 [18,93; 38,65]	0,53		

сообщили об отсутствии корреляции между этим полиморфным вариантом и предрасположенностью к развитию ИБС [32, 33]. По полиморфизму BsmI получены противоречивые данные – аллель может иметь как рискованный [34], так и защитный эффект [33] или влиять на риск ИБС [32]. Что касается полиморфизма FokI, генотип TT и гаплотип САС связаны с повышенным риском

ИБС у пациентов из Испании [32], но не из Хорватии [31]. Более того, полиморфизм FokI может предрасполагать к развитию преждевременной ИБС у здоровых людей с семейным анамнезом этого заболевания в ближайшие годы [35]. Согласно последнему метаанализу, полиморфные варианты FokI, BsmI и TaqI характеризуются риском развития ИБС, однако роль полиморфизма

ApaI неоднозначна [36, 37]. Участие генетического полиморфизма гена *VDR* в тяжести ИБС изучено лишь в одной работе – авторы сообщили об отсутствии связи полиморфизма BsmI и TaqI с тяжестью заболевания [33]. Мы не обнаружили зависимости между полиморфизмом FokI и TaqI и тяжестью ИБС, но зарегистрировали достоверное снижение уровня 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке крови у больных ИБС высокого риска с генотипами A/A – A/G полиморфизма FokI. Известно, что этот полиморфный вариант может участвовать в модуляции ответа на добавление витамина D посредством регуляции передачи сигналов кальцитриола [38].

Основным транспортным белком витамина D в плазме является витамин D-связывающий белок (VDBP), кодируемый геном *GC*. Содержание витамина D в сыворотке крови тесно коррелирует с его концентрацией [39]. Образование комплекса VDBP/25-гидроксивитамин D, его фильтрация и реабсорбция через *VDR* являются важными факторами поддержания оптимального уровня витамина D в сыворотке крови [40]. Сообщалось, что полиморфизм rs7041 в гене *GC* может быть фактором риска развития ИБС и сосудистой кальцификации [34, 41–43]. В настоящем исследовании мы установили, что полиморфизм гена *GC* связан с тяжестью ИБС и снижением уровня кальцитриола в сыворотке крови, что свидетельствует о нарушении метаболизма витамина D у носителей аллелей риска этого гена.

Ограничение исследования

Следует учитывать, что в исследование не включена популяционная выборка, и мы не можем оценить степень влияния носительства отдельных вариантных аллелей на формирование заболевания, а также общий популяционный уровень витамина D, характерный для жителей Кемеровской области.

Заключение

Генетический полиморфизм в генах метаболизма витамина D связан с тяжестью ИБС у пациентов европеоидной расы. Полученные результаты могут быть использованы для оценки персонализированного риска развития осложнений у больных ИБС и разработки соответствующих стратегий ранней профилактики в группах пациентов высокого риска.

Список литературы / References

1. Malakar A.K., Choudhury D., Halder B., Paul P., Uddin A., Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J. Cell.*

Physiol. 2019;234(10):16812–16823. doi: 10.1002/jcp.28350

2. Михалина Е.В., Мулерова Т.А., Поликутина О.М., Огарков М.Ю. Особенности распространенности ишемической болезни сердца в коренной малочисленной популяции Горной Шории (результаты эпидемиологических исследований в 1998–2001 и 2013–2017 годы). *Комплекс. пробл. серд.-сосуд. забол.* 2019;8(4S):15–21. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-4S-15-21

Mikhailina E.V., Mulerova T.A., Polikutina O.M., Ogarkov M.Yu. Prevalence of coronary artery disease in the indigenous population of Gornaya Shoria (the results of epidemiological studies in 1998-2001 and 2013-2017). *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019;8(4S):15–21. [In Russian]. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-4S-15-21

3. Ralapanawa U., Sivakanesan R. Epidemiology and the magnitude of coronary artery disease and acute coronary syndrome: a narrative review. *J. Epidemiol. Glob. Health.* 2021;11(2):169–177. doi: 10.2991/ijegh.k.201217.001

4. Duggan J.P., Peters A.S., Trachiotis G.D., Antevil J.L. Epidemiology of coronary artery disease. *Surg. Clin. North Am.* 2022;102(3):499–516. doi: 10.1016/j.suc.2022.01.007

5. Samani N.J., Erdmann J., Hall A.S., Hengstenberg C., Mangino M., Mayer B., Dixon R.J., Meitinger T., Braund P., Wichmann H.E., ... WTCCC and the Cardiogenics Consortium. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2007;357(5):443–453. doi: 10.1056/NEJMoa072366

6. Reilly M.P., Li M., He J., Ferguson J.F., Stylianou I.M., Mehta N.N., Burnett M.S., Devaney J.M., Knouff C.W., Thompson J.R., ... Rader D.J. Identification of ADAMTS7 as a novel locus for coronary atherosclerosis and association of ABO with myocardial infarction in the presence of coronary atherosclerosis: Two genome-wide association studies. *Lancet.* 2011;377(9763):383–392. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61996-4

7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of coronary heart disease – United States, 2006–2010. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2011;60(40):1377–1381.

8. Nafisa A., Gray S.G., Cao Y., Wang T., Xu S., Wattoo F.H., Barras M., Cohen N., Kamato D., Little P.J. Endothelial function and dysfunction: Impact of metformin. *Pharmacol. Ther.* 2018;192:150–162. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.07.007

9. Silva I.V.G., de Figueiredo R.C., Rios D.R.A. Effect of different classes of antihypertensive drugs on endothelial function and inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(4):3458. doi: 10.3390/ijms20143458

10. Manousaki D., Mokry L.E., Ross S., Goltzman D., Richard J.B. Mendelian randomization studies do not support a role for vitamin D in coronary artery

- disease. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2016;9(4):349–356. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001396
11. Jorge A.J.L., Cordeiro J.R., Rosa M.L.G., Bianchi D.B.C. Vitamin D deficiency and cardiovascular diseases. *Int. J. Cardiovasc. Sci.* 2018;31(4):422–424. doi: 10.5935/2359-4802.20180025
12. Kheiri B., Abdalla A., Osman M., Ahmed S., Hassan M., Bachuwa G. Correction to: vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clin. Hypertens.* 2018;24(24):19. doi: 10.1186/s40885-018-0105-5
13. Legarth C., Grimm D., Kruger M., Infanger M., Wehland M. Potential beneficial effects of vitamin D in coronary artery disease. *Nutrients.* 2019;12(1):99. doi: 10.3390/nu12010099
14. Renke G., Starling-Soares B., Baesso T., Petronio R., Aguiar D., Paes R. Effects of vitamin D on cardiovascular risk and oxidative stress. *Nutrients.* 2023;15(3):769. doi: 10.3390/nu15030769
15. Al Mheid I., Patel R.S., Tangpricha V., Quyyumi A.A. Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid? *Eur. Heart J.* 2013;34(48):3691–3698. doi: 10.1093/eurheartj/ehf166
16. Saghir Afifeh A.M., Verdoia M., Nardin M., Negro F., Vigiione F., Rolla R., de Luca G.; Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Determinants of vitamin D activation in patients with acute coronary syndromes and its correlation with inflammatory markers. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2021;31(1):36–43. doi: 10.1016/j.numecd.2020.09.021
17. Norman P.E., Powell J.T. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2014;114(2):379–393. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301241
18. Ahmad M.I., Chevli P.A., Li Y., Soliman E.Z. Vitamin D deficiency and electrocardiographic subclinical myocardial injury: Results from National Health and Nutrition Examination Survey-III. *Clin. Cardiol.* 2018;41(11):1468–1473. doi: 10.1002/clc.23078
19. Chen S., Swier V.J., Boosani C.S., Radwan M.M., Agrawal D.K. Vitamin D deficiency accelerates coronary artery disease progression in swine. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016;36(8):1651–1659. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307586
20. Boisvert W.A., Curtiss L.K., Terkeltaub R.A. Interleukin-8 and its receptor CXCR2 in atherosclerosis. *Immunol. Res.* 2000;21(2-3):129–137. doi: 10.1385/ir:21:2-3:129
21. Owen M.K., Noblet J.N., Sassoone D.J., Conteh A.M., Goodwill A.G., Tune J.D. Perivascular adipose tissue and coronary vascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014;34(8):1643–1649. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303033
22. Fatkhullina A.R., Peshkova I.O., Koltsova E.K. The role of cytokines in the development of atherosclerosis. *Biochemistry (Mosc).* 2016;81(11):1358–1370. doi: 10.1134/S0006297916110134
23. Sun X., Icli B., Wara A.K., Belkin N., He S., Kobzik L., Hunnigake G.M., Vera M.P., Blackwell T.S., Baron R.M., Feinberg M.W. MicroRNA-181b regulates NF-kappaB-mediated vascular inflammation. *J. Clin. Investig.* 2012;122(6):1973–1990. doi: 10.1172/JCI61495
24. Leonard A., Rahman A., Fazal F. Importins alpha and beta signaling mediates endothelial cell inflammation and barrier disruption. *Cell. Signal.* 2018;44:103–117. doi: 10.1016/j.cellsig.2018.01.011
25. Kim D.H., Meza C.A., Clarke H., Kim J.S., Hickner R.C. Vitamin D and endothelial function. *Nutrients.* 2020;12(2):575. doi: 10.3390/nu12020575
26. Dorsch M.P., Nemerovski C.W., Ellingrod V.L., Cowger J.A., Dyke D.B., Koelling T.M., Wu A.H., Aaronson K.D., Simpson R.U., Bleske B.E. Vitamin D receptor genetics on extracellular matrix biomarkers and hemodynamics in systolic heart failure. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2014;19(5):439–445. doi: 10.1177/1074248413517747
27. Lin C.H., Chen K.H., Chen M.L., Lin H.I., Wu R.M. Vitamin D receptor genetic variants and Parkinsons disease in a Taiwanese population. *Neurobiol. Aging.* 2014;35(5):1212.e11–3. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.10.094
28. Rivera-Leon E.A., Palmeros-Sanchez B., Llamas-Covarrubias I.M., Fernandez S., Armendariz-Borunda J., Gonzalez-Hita M., Bastidas-Ramirez B.E., Zepeda-Moreno A., Sanchez-Enriquez S. Vitamin-D receptor gene polymorphisms (TaqI and ApaI) and circulating osteocalcin in type 2 diabetic patients and healthy subjects. *Endokrynol. Pol.* 2015;66(4):329–333. doi: 10.5603/EP.2015.0042
29. Ионова Ж.И., Сергеева Е.Г., Беркович О.А. Генетические и эпигенетические факторы, регулирующие экспрессию и функцию рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца. *Рос. кардиол. ж.* 2021;26(1S):4251. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4251
- Ionova Zh.I., Sergeeva E.G., Berkovich O.A. Genetic and epigenetic factors regulating the expression and function of the vitamin D receptor in patients with coronary artery disease. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(S1):4251. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4251
30. Kulsoom U., Khan A., Saghir T., Nawab S.N., Tabassum A., Fatima S., Saleem S., Zehra S. Vitamin D receptor gene polymorphism TaqI (rs731236) and its association with the susceptibility to coronary artery disease among Pakistani population. *J. Gene Med.* 2021;23(12):e3386. doi: 10.1002/jgm.3386
31. Rajević D., Peršić V., Markova-Car E., Cindrić L., Miškulin R., Žuvić M., Kraljević Pavelić S. Study of vitamin D receptor gene polymorphisms in a cohort of myocardial infarction patients with coronary artery disease. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2021;21(1):188. doi: 10.1186/s12872-021-01959-x
32. González Rojo P., Pérez Ramírez C., Gálvez Navas J.M., Pineda Lancheros L.E., Rojo Tolosa S.,

Ramírez Tortosa M.D.C., Jiménez Morales A. Vitamin D-related single nucleotide polymorphisms as risk biomarker of cardiovascular disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(15):8686. doi: 10.3390/ijms23158686

33. Akhlaghi B., Firouzabadi N., Foroughinia F., Nikparvar M., Dehghani P. Impact of vitamin D receptor gene polymorphisms (TaqI and BsmI) on the incidence and severity of coronary artery disease: a report from southern Iran. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2023;23(1):113. doi: 10.1186/s12872-023-03155-5

34. Kiani A., Mohamadi-Nori E., Vaisi-Raygani A., Tanhapour M., Elahi-Rad S., Bahrehmand F., Rahimi Z., Pourmotabbed T. Vitamin D-binding protein and vitamin D receptor genotypes and 25-hydroxyvitamin D levels are associated with development of aortic and mitral valve calcification and coronary artery diseases. *Mol. Biol. Rep.* 2019;46(5):5225–5236. doi: 10.1007/s11033-019-04979-1

35. Fronczek M., Strzelczyk J.K., Osadnik T., Biernacki K., Ostrowska Z. VDR gene polymorphisms in healthy individuals with family history of premature coronary artery disease. *Dis. Markers.* 2021;2021:8832478. doi: 10.1155/2021/8832478

36. Tabaei S., Motallebnezhad M., Tabaei S.S. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and risk of coronary artery disease (CAD): systematic review and meta-analysis. *Biochem. Genet.* 2021;59(4):813–836. doi: 10.1007/s10528-021-10038-x

37. Yan X., Wei Y., Wang D., Zhao J., Zhu K., Liu Y., Tao H. Four common vitamin D receptor polymorphisms and coronary artery disease susceptibility: A trial sequential analysis. *PLoS One.* 2022;17(10):e0275368. doi: 10.1371/journal.pone.0275368

38. Usategui-Martín R., de Luis-Román D.A., Fernández-Gómez J.M., Ruiz-Mambrilla M., Pérez-

Castrillón J.L. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms modify the response to vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2022;14(2):360. doi: 10.3390/nu14020360

39. Abdella N.A., Mojiminiyi O.A. Vitamin D-binding protein clearance ratio is significantly associated with glycemic status and diabetes complications in a predominantly vitamin D-deficient population. *J. Diabetes Res.* 2018;2018:6239158. doi: 10.1155/2018/6239158

40. Thrailkill K.M., Jo C.H., Cockrell G.E., Moreau C.S., Fowlkes J.L. Enhanced excretion of vitamin D binding protein in type 1 diabetes: a role in vitamin D deficiency? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(1):142–149. doi: 10.1210/jc.2010-0980

41. Norman P.E., Powell J.T. Vitamin D, shedding light on the development of disease in peripheral arteries. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005;25(1):39–46. doi: 10.1161/01.ATV.0000148450.56697.4a

42. Lu S., Guo S., Hu F., Guo Y., Yan L., Ma W., Wang Y., Wei Y., Zhang Z., Wang Z. The associations between the polymorphisms of vitamin D receptor and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(21):e3467. doi: 10.1097/MD.0000000000003467

43. Amadori D., Serra P., Masalu N., Pangan A., Scarpi E., Bugingo A.M., Katabalo D., Ibrahim T., Bongiovanni A., Misericocchi G., ... Mercatali L. Vitamin D receptor polymorphisms or serum levels as key drivers of breast cancer development? The question of the vitamin D pathway. *Oncotarget.* 2017;8(8):13142–13156. doi: 10.18632/oncotarget.14482

Сведения об авторах:

Понасенко Анастасия Валериевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3002-2863, e-mail: ponaav@kemcardio.ru

Синицкая Анна Викторовна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-4467-8732, e-mail: ceпоav1991@gmail.com

Синицкий Максим Юрьевич, к.б.н., ORCID: 0000-0002-4824-2418, e-mail: max-sinitsky@rambler.ru

Хуторная Мария Владимировна, ORCID: 0000-0002-9714-4080, e-mail: masha_hut@mail.ru

Дуванов Максим Константинович, ORCID: 0000-0003-4386-9489, e-mail: duvamk@kemcardio.ru

Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., акад. РАН, ORCID: 0000-0002-4642-3610, e-mail: barbol@kemcardio.ru

Information about the authors:

Anastasia V. Ponassenko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3002-2863, e-mail: ponaav@kemcardio.ru

Anna V. Sinitskaya, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-4467-8732, e-mail: ceпоav1991@gmail.com

Maxim Yu. Sinitsky, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-4824-2418, e-mail: max-sinitsky@rambler.ru

Mariya V. Khutornaya, ORCID: 0000-0002-9714-4080, e-mail: masha_hut@mail.ru

Maxim K. Duvanov, ORCID: 0000-0003-4386-9489, e-mail: duvamk@kemcardio.ru

Olga L. Barbarash, doctor of medical sciences, academician of the RAS, ORCID: 0000-0002-4642-3610, e-mail: barbol@kemcardio.ru

Поступила в редакцию 15.01.2024

После доработки 28.03.2024

Принята к публикации 28.04.2024

Received 15.01.2024

Revision received 28.03.2024

Accepted 28.04.2024

Возрастные особенности содержания и активности некоторых компонентов фибринолитической системы крови при раке тела матки

И.В. Каплиева, В.Р. Захарченко, Е.М. Франциянц, Н.К. Гуськова, Е.В. Вереникина, Н.А. Максимова, С.Н. Димитриади, М.М. Сергеева, М.Г. Ильченко, Ю.А. Погорелова, Л.К. Трепитаки

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Минздрава России
344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Резюме

Рак тела матки (РТМ) – третий в России по распространенности у женщин. Знание возрастных особенностей фибринолитической системы у больных РТМ может быть полезно в плане совершенствования его патогенетической терапии. Цель исследования – изучить особенности содержания и активности некоторых компонентов фибринолитической системы в крови у больных РТМ разного возраста. **Материал и методы.** 30 здоровых женщин (доноров) и 56 больных РТМ T1a–2N0M0, аденокарцинома G1–G3, разделены на подгруппы: репродуктивные, перименопауза и климакс. ИФА содержания урокиназы (u-PA), ее рецептора (u-PAR) и ингибитора (PAI-1), активатора плазминогена тканевого типа (t-PA), проводили в крови, собранной до лечения. **Результаты.** У репродуктивных больных РТМ увеличивались активность (в 14,0 раза, здесь и далее различие статистически значимо, $p < 0,05$) и содержание (в 2,9 раза) PAI-1, в 1,7 раза снижался уровень u-PAR по сравнению с репродуктивными донорами. У пациентов с РТМ в перименопаузе содержание и активность PAI-1 повышались соответственно в 3,3 и 6,1 раза по сравнению с перименопаузальными донорами, концентрация t-PA уменьшалась в 1,3 раза относительно доноров и становилась в 1,9 раза меньше, чем у репродуктивных больных РТМ. У пациентов с РТМ в климактерическом периоде активность и содержание PAI-1 возрастали по сравнению с донорами соответственно в 5,5 и 4,5 раза и становились меньше, чем у репродуктивных больных РТМ, соответственно в 2,1 и 1,2 раза. Активность u-PA увеличивалась в 2,6 раза, достигая значений репродуктивных больных РТМ. Активность t-PA была в 1,3 раза больше, чем у доноров, но не отличалась от активности у других больных РТМ. Уровень t-PA занимал промежуточное положение между соответствующими показателями у репродуктивных больных РТМ (был в 1,4 раза меньше) и больных РТМ перименопаузального возраста (был в 1,4 раза больше). **Заключение.** Развитие РТМ сопровождается дисбалансом компонентов фибринолитической системы в крови, зависящим от возраста женщин, с минимальным спектром изменений показателей у репродуктивных пациентов и максимальным – у больных в климаксе, что свидетельствует о патогномичности этих факторов при РТМ и требует индивидуального подхода к ведению таких пациенток.

Ключевые слова: рак тела матки, возраст, кровь, фибринолитическая система, u-PA, t-PA, PAI-1, u-PAR.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Каплиева И.В., e-mail: kaplirina@yandex.ru

Для цитирования: Каплиева И.В., Захарченко В.Р., Франциянц Е.М., Гуськова Н.К., Вереникина Е.В., Максимова Н.А., Димитриади С.Н., Сергеева М.М., Ильченко М.Г., Погорелова Ю.А., Трепитаки Л.К. Возрастные особенности содержания и активности некоторых компонентов фибринолитической системы крови при раке тела матки. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2024;44(4):105–112. doi: 10.18699/SSMJ20240411

Age-related characteristics of the content and activity of certain components of the blood fibrinolytic system in cases of uterine cancer

I.V. Kaplieva, V.R. Zakharchenko, E.M. Frantsiants, N.K. Guskova, E.V. Verenikina, N.A. Maksimova, S.N. Dimitriadi, M.M. Sergeeva, M.G. Ilchenko, Yu.A. Pogorelova, L.K. Trepitaki

National Medical Research Center of Oncology of Minzdrav of Russia
344037, Rostov-on-Don, 14th Line st., 63

Abstract

Uterine cancer (UC) is the third most common cancer in women in Russia. Knowledge of age-specific features of the fibrinolytic system in patients with UC can be useful in terms of improving its pathogenetic therapy. Aim of the study was to investigate the peculiarities of the content and activity of some components of the fibrinolytic system in the blood of UC patients of different age groups. **Material and methods.** 30 healthy women (donors) and 56 patients with uterine cancer T1a-2N0M0, adenocarcinoma G1–G3 were divided into subgroups according to age: reproductive, perimenopause and menopause. ELISA of urokinase (u-PA), its receptor (u-PAR) and its inhibitor (PAI-1), tissue-type plasminogen activator (t-PA) content were performed in blood collected before treatment. **Results.** In reproductive UC patients, inhibitor u-PA (PAI-1) activity increased 14-fold (hereinafter the difference is statistically significant, $p < 0.05$) and content increased 2.9-fold, while receptor u-PA (u-PAR) level decreased 1.7-fold compared to reproductive donors. Perimenopausal UC patients showed a 3.3-fold increase in PAI-1 content and a 6.3-fold increase in PAI-1 activity compared to perimenopausal donors, t-PA concentration decreased 1.3-fold relative to donors and was 1.9-fold lower than in reproductive UC patients. In menopausal patients with UC, the activity and content of PAI-1 enhanced 5.5-fold and 4.5-fold, respectively, compared to donors. Additionally, they were 2.1-fold and 1.2-fold lower than in reproductive UC patients. The activity of u-PA increased 2.6-fold, reaching the values of reproductive UC patients. The activity of t-PA was 1.3-fold higher than in donors, but did not differ from the activity in other RTM patients, while the level of t-PA occupied an intermediate position between the corresponding indices in young UC patients (it was 1.4-fold lower) and perimenopausal UC patients (it was 1.4-fold higher). **Conclusions.** The development of UC is accompanied by an imbalance of components of the fibrinolytic system in the blood, depending on the age of women, with a minimum spectrum of changes in the indicators in reproductive patients and maximum - in menopause patients, which indicates the pathognomonity of these factors in PTM and requires an individual approach to the management of such patients.

Key words: uterine cancer, age, blood, fibrinolytic system, uPA, t-PA, PAI-1, u-PAR

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

Correspondence author: Kaplieva I.V., e-mail: kaplirina@yandex.ru

Citation: Kaplieva I.V., Zakharchenko V.R., Frantsiants E.M., Guskova N.K., Verenikina E.V., Maksimova N.A., Dimitriadi S.N., Sergeeva M.M., Ilchenko M.G., Pogorelova Yu.A., Trepitaki L.K. Age-related characteristics of the content and activity of certain components of the blood fibrinolytic system in cases of uterine cancer. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):105–112. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240411

Введение

Рак тела матки (РТМ) – злокачественное новообразование женской репродуктивной системы, которое занимает пятнадцатое место в структуре онкологической патологии в целом и является шестым по частоте встречаемости раком у женщин в мире [1]. Согласно данным американских онкологов, РТМ в США располагается на втором месте среди всех злокачественных новообразований у женщин, пропустив вперед только рак молочной железы [2]. В России РТМ у женщин удерживает третье место после рака молочной железы и злокачественных новообразований кожи [3].

РТМ развивается преимущественно у женщин старшей возрастной группы. Так, в России в 2021 г. РТМ чаще диагностировался у женщин в возрасте 60–69 лет – 34,7 % случаев, за ними шли женщины в возрасте 50–59 лет – 25,5 % случаев, и замыкали тройку лидеров женщины с возрастным диапазоном 70–79 лет – 21,1 % случаев заболевания [4]. В США две трети (67 %) женщин с впервые установленным диагнозом РТМ в 2021 г. находились в возрасте 65 лет и старше [5]. O. Yucel Celik et al. отмечали, что РТМ чаще наблюдается у

женщин старшего возраста и у женщин в постменопаузе [2]. Протекает РТМ у женщин пожилого и старческого возраста более тяжело и быстрее заканчивается летальным исходом. В 2018 г. смертность от РТМ у пациенток 60–69 лет и старше 70 лет была соответственно в 3 раза и в 6 раз выше, чем у более молодых больных (50–59 лет) (54,87, 27,80 и 8,70 на 100 000 соответственно) [6]. Худший прогноз РТМ у пациенток старшего возраста может быть обусловлен наличием более агрессивных опухолей на момент постановки диагноза [7]. Исследование, посвященное изучению морфологических особенностей РТМ у больных разных возрастных групп, показало, что частота выявления агрессивных гистологических форм РТМ сопряжена с увеличением возраста [8].

Общемировая тенденция старения населения приводит к росту числа онкологических заболеваний в старшей возрастной группе. В России, как и во многих развитых странах, более 20 % населения к 2030 г. достигнут возраста 65 лет и более, а с учетом современной продолжительности жизни и старения населения 75-летняя женщина имеет 25 шансов из 100 дожить до 90 лет и более [9].

Известно, что фибринолитическая система участвует в прогрессировании гинекологического рака [10, 11]. Активатор плазминогена урокиназного типа (u-PA), его рецептор (u-PAR) и ингибитор (PAI-1) при раке модулируют основные процессы развития, роста, инвазии и метастазирования опухоли, а также ангиогенез и фиброз. Количественное определение u-PA, u-PAR и PAI-1 в опухолях и в некоторых случаях в циркулирующей крови стало потенциально полезным для прогнозирования многих типов рака [12] – молочной железы, желудка, толстой и прямой кишки, пищевода, поджелудочной железы, легких, почек, простаты, яичников, печени и костей, а также тела матки. Сверхэкспрессия u-PA в опухолевой ткани или повышение уровня u-PA в сыворотке имеют сильное независимое прогностическое значение с точки зрения безрецидивной и/или общей выживаемости у пациентов с раком молочной железы, колоректальным раком, раком пищевода, желудка, гепатоцеллюлярным раком, раком предстательной железы, саркомой, плоскоклеточным раком головы и шеи [13, 14]. В отличие от u-PA, для которого характерна высокая экспрессия при злокачественных опухолях разных локализаций, содержание активатора плазминогена тканевого типа (t-PA) при онкологической патологии изменяется по-разному: уменьшается при немелкоклеточном раке легких, раке желудка и толстой кишки и возрастает при раке молочной железы [14].

В то же время на сегодняшний день отсутствуют данные об особенностях фибринолитической системы крови у женщин разного возраста с диагнозом РТМ. Знание возрастной специфики этой системы может быть полезно для разработки патогенетической терапии РТМ и предупреждения его прогрессирования. Цель исследования – изучить особенности содержания и активности некоторых компонентов фибринолитической системы в крови у больных раком тела матки разного возраста.

Материал и методы

В исследование вошло 56 женщин с диагнозом РТМ (T1a-2N0M0), поступивших на лечение в онкогинекологическое отделение ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России с января по август 2023 г., а также 30 здоровых женщин (доноры). После морфологической верификации установлено, что РТМ представлен аденокарциномами разной степени дифференцировки (G1–G3). Большая часть опухолей у женщин с диагнозом РТМ относилась к T1aN0M0 (67,7 %), на

втором месте по встречаемости располагались опухоли T1bN0M0 (17,7 %), на третьем – T2N0M0 (14,6 %). Все женщины (больные РТМ и здоровые доноры) были разделены на три подгруппы в зависимости от возможности репродукции: молодых женщин с сохраненной репродуктивной функцией, женщин, находящихся в перименопаузе, с угасанием репродуктивной функции, и женщин, находящихся в климактерическом периоде, с отсутствием репродуктивной функции. Каждый из периодов (репродуктивный, перименопаузы и климакса) подтвержден соответствующим уровнем половых гормонов (эстрадиола, тестостерона, прогестерона, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона), определенных в сыворотке крови методом радиоиммунного анализа. Исследования выполнены с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации». Получено разрешение локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России на использование крови пациенток для научных целей (протокол № 18 от 03.11.2021), а также согласие женщин на проведение исследования.

В плазме крови, собранной из периферической вены до лечения, с помощью ИФА на иммуноферментном микропланшетном автоматическом анализаторе Infinite F50 (Tecan Austria GmbH, Австрия) определяли содержание и активность u-PA, t-PA и PAI-1 (Technoclone, Австрия), а также содержание растворимого u-PAR (R&D systems, США). Для лучшего понимания выявленных изменений были введены расчетные коэффициенты (активность/содержание), характеризующие активность 1 нг того или иного компонента фибринолитической системы, которые рассчитывались как отношение активности компонента (u-PA, t-PA или PAI-1) к его содержанию (u-PA, t-PA или PAI-1 соответственно).

Предварительно ряды были проверены на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка (для малых выборок). Результаты представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего ($M \pm m$). Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Особенности фибринолитической системы у здоровых доноров заключались в 2,4 раза меньшей активности u-PA при климаксе по сравнению с репродуктивным и перименопаузальными периодами (таблица). При сравнении данных здоровых доноров и больных РТМ репродуктивного возраста получены следующие результаты. У больных РТМ увеличивались содержание и активность PAI-1 соответственно в 2,9 и 14,0 раза относительно здоровых доноров (см. таблицу), при этом в 3,0 раза возрастало значение отношения активность/содержание PAI-1 (соответственно $0,46 \pm 0,06$ и $0,15 \pm 0,03$, $p < 0,05$). Содержание u-PAR в крови у больных РТМ было в 1,7 раза меньше, чем у здоровых доноров (см. таблицу). Таким образом, у репродуктивных больных РТМ в крови накапливался высокоактивный PAI-1 на фоне низкого уровня растворимого u-PAR.

В перименопаузальном периоде у больных РТМ по сравнению со здоровыми донорами отмечалось увеличение уровня и активности PAI-1 (в 3,3 и 6,1 раза соответственно), а также уменьшение содержания t-PA (в 1,3 раза, см. таблицу), как результат – возрастало значение отношения активность/содержание t-PA (в 1,8 раза, соответственно $0,057 \pm 0,009$ и $0,031 \pm 0,003$ Ед, $p < 0,05$). Больные РТМ перименопаузального возраста

отличались от больных РТМ репродуктивного возраста меньшим уровнем t-PA (в 1,9 раза, см. таблицу) и, как следствие, в 2,3 раза бóльшим значением отношения активность/содержание (соответственно $0,057 \pm 0,009$ и $0,025 \pm 0,007$, $p < 0,05$). Таким образом, больные РТМ перименопаузального возраста характеризовались наличием высокого уровня PAI-1, активность 1 нг которого уменьшалась по сравнению с репродуктивными больными РТМ, и снижением содержания t-PA, 1 нг которого обладал большей активностью, чем у репродуктивных больных РТМ. Концентрация растворимого u-PAR не изменялась.

При сравнении больных РТМ климактерического периода со здоровыми донорами этого же возраста определялось увеличение уровня и активности PAI-1 соответственно в 4,5 и 5,5 раза, активности u-PA и t-PA – соответственно в 2,6 и 1,3 раза, тогда как содержание обоих активаторов плазминогена в крови не изменялось (см. таблицу). Только у больных РТМ климактерического возраста значение отношения активность/содержание u-PA было в 2,5 раза больше, чем у здоровых доноров этого же возраста (соответственно $0,047 \pm 0,002$ и $0,019 \pm 0,003$, $p < 0,05$). У больных РТМ, находящихся в климактерическом периоде, по сравнению с репродуктивными пациентками уменьшались уровень t-PA (в 1,4 раза), концентрация и активность PAI-1 (соответственно в 1,2 и 2,1

Содержание и активность компонентов фибринолитической системы у здоровых доноров и больных РТМ разного возраста

Content and activity of fibrinolytic system components in healthy donors and UC patients

Показатель	Доноры			РТМ		
	Репродуктивный период, n = 10	Перименопауза, n = 10	Климакс, n = 10	Репродуктивный период, n = 10	Перименопауза, n = 11	Климакс, n = 39
Активность PAI-1, Ед/мл	$3,95 \pm 1,21$	$6,75 \pm 1,46$	$4,79 \pm 1,03$	$55,46 \pm 8,90^*$	$41,42 \pm 5,93^*$	$26,55 \pm 2,90^{*,\#}$
Содержание PAI-1, нг/мл	$41,50 \pm 4,25$	$32,65 \pm 5,69$	$22,36 \pm 5,64$	$119,46 \pm 4,18^*$	$107,22^1 \pm 8,46$	$100,70 \pm 4,82^{*,\#}$
Активность u-PA, Ед/мл	$0,068 \pm 0,011$	$0,066 \pm 0,010$	$0,0283 \pm 0,004^{\#,\wedge}$	$0,073 \pm 0,013$	$0,066 \pm 0,006$	$0,074 \pm 0,004^*$
Содержание u-PA, нг/мл	$1,22 \pm 0,07$	$1,34 \pm 0,12$	$1,46 \pm 0,05$	$1,56 \pm 0,05$	$1,60 \pm 0,54$	$1,60 \pm 0,04$
Активность t-PA, Ед/мл	$0,40 \pm 0,07$	$0,30 \pm 0,05$	$0,27 \pm 0,03$	$0,35 \pm 0,04$	$0,37 \pm 0,03$	$0,36 \pm 0,01^*$
Содержание t-PA, нг/мл	$12,00 \pm 0,68$	$9,43 \pm 0,82$	$10,06 \pm 0,51$	$13,73 \pm 1,95$	$7,22 \pm 0,60^{*,\#}$	$10,07 \pm 0,50^{\#,\wedge}$
Содержание u-PAR, нг/мл	$2,318 \pm 0,320$	$2,154 \pm 0,340$	$1,978 \pm 0,276$	$1,355 \pm 0,240^*$	$1,613 \pm 0,217$	$1,731 \pm 0,087$

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – здоровых доноров соответствующего возраста, # – репродуктивных женщин в пределах одной группы (здоровые или больные), ^ – женщин перименопаузального возраста в пределах одной группы (здоровые или больные).

раза, см. таблицу), а также величина отношения активность/содержание PAI-1 (в 1,9 раза, соответственно $0,24 \pm 0,02$ и $0,46 \pm 0,05$, $p < 0,05$). Значение отношения активность/содержание t-PA, напротив, увеличивалось в 1,5 раза ($0,038 \pm 0,003$ у больных РТМ в климаксе и $0,025 \pm 0,007$ у репродуктивных пациенток, $p < 0,05$). В отличие от больных РТМ перименопаузального возраста, у пациенток климактерического возраста уровень t-PA был в 1,4 раза больше (см. таблицу), а величина отношения активность/содержание t-PA – в 1,5 раза меньше ($0,0380 \pm 0,003$ и $0,057 \pm 0,009$ Ед соответственно, $p < 0,05$). Таким образом, у больных РТМ климактерического возраста содержание и активность PAI-1 были несколько больше, чем у здоровых доноров этого же возраста, но меньше, чем у репродуктивных пациенток, – высокая активность PAI-1 обеспечивалась только за счет роста его уровня; увеличивалась активность u-PA и t-PA (u-PA – без изменения концентрации, t-PA – за счет увеличения содержания). Уровень растворимого u-PAR не изменялся.

Обсуждение

У всех больных РТМ отмечалось увеличение активности и содержания PAI-1, причем тем более выражено, чем моложе были женщины. Только у пациенток репродуктивного возраста зарегистрировано абсолютное увеличение активности 1 нг PAI-1. Большее содержание PAI-1 в крови у репродуктивных больных могло быть обусловлено большим содержанием в их организме эстрадиола и прогестерона. Так, эстрадиол и прогестерон способны индуцировать экспрессию PAI-1 и его мРНК клетками карциномы эндометрия линии Ishikawa [15], PAI-1 индуцирует васкуляризацию опухоли [16]. Одним из механизмов канцерогенной активности PAI-1 является его способность привлекать моноциты/макрофаги и поляризовать их в состояние M2 через различные структурные домены. LRP1-взаимодействующий домен PAI-1 регулирует миграцию макрофагов, в то время как C-концевой uPA-взаимодействующий домен способствует M2-поляризации макрофагов посредством активации p38MAPK и NF-κB, а также индукции пути активации аутокринного ИЛ-6/STAT3. В экспериментах на мышах показано, что экспрессия PAI-1 связана с повышенной онкогенностью, увеличением присутствия M2-макрофагов, содержания ИЛ-6 и фосфорилирования STAT3 в макрофагах. С помощью метаанализа данных транскриптома при многих злокачественных заболеваниях человека обнаружена тесная положительная корреляция между

уровнем PAI-1, ИЛ-6 и экспрессией CD163 (маркер M2-макрофагов). В целом эти данные свидетельствуют о механизме, объясняющем парадоксальную канцерогенную функцию PAI-1 при раке [17]. Также предполагают, что PAI-1 может выступать в роли корегулятора транскрипции: снижение его уровня в клеточных линиях рака мочевого пузыря вызывало активацию 57 генов. В совокупности данные показывают, что ядерный PAI-1 может влиять на программы экспрессии генов и поддерживать злокачественные новообразования [18].

Однако, скорее всего, канцерогенное действие PAI-1 мог проявлять в большей степени и с большей долей вероятности у больных старших возрастных групп с угасающей или угасшей репродуктивной функцией, у которых отмечалась активация и других компонентов фибринолитической системы, тогда как у репродуктивных больных PAI-1 мог выполнять свою непосредственную роль ингибитора u-PA. Разные эффекты PAI-1 могли быть связаны с наличием у пациенток, находящихся в климактерическом периоде, и отсутствием у репродуктивных больных полиморфизмов PAI-1, которые обуславливают его канцерогенное действие. Установлена статистически значимая связь между полиморфизмом rs1799889 4G>5G и риском развития рака женской репродуктивной системы (яичников, молочной железы, эндометрия, шейки матки) [19].

Нами установлено, что только у репродуктивных больных РТМ отсутствовали изменения содержания и активности других компонентов фибринолитической системы, что сочеталось со снижением уровня растворимого u-PAR в крови только в этой группе. Низкий сывороточный уровень u-PAR мог свидетельствовать о низкой агрессивности опухоли матки. Уменьшение содержания u-PAR в крови обнаружено нами в параллельно проводимых исследованиях у больных разного возраста с доброкачественной опухолью тела матки – лейомиомой [20].

Нормальное содержание и активность t-PA в крови у больных РТМ, находящихся в репродуктивном периоде, в перименопаузальном периоде модифицировались в минимальный уровень и максимальную активность 1 нг t-PA среди всех изучаемых периодов, а затем в климактерическом периоде концентрация t-PA увеличивалась, а его активность снижалась, в итоге занимая промежуточное положение между показателями репродуктивных и перименопаузальных больных РТМ. Некоторое нарастание уровня t-PA у пациенток климактерического возраста могло быть обуслов-

лено влиянием эстрадиола, часто применяемого женщинами в качестве заместительной гормональной терапии. Установлено, что прием эстрадиола здоровыми женщинами в постменопаузе увеличивает синтез t-РА эндотелиоцитами и его концентрацию в крови, а прогестерон, наоборот, подавляет его продукцию [15].

Только у больных РТМ, находящихся в климактерическом периоде, некоторое снижение содержания и активности РА1-1 и t-РА по сравнению с репродуктивными больными сочеталось с увеличением абсолютной активности u-РА. Ряд клинических исследований свидетельствуют о том, что возрастание уровня u-РА и его рецептора в опухолевой ткани связано с плохим прогнозом и высокой частотой рецидивов у всех женщин с диагнозом РТМ, особенно у тех, кто находится в периоде постменопаузы. Известно, что u-РА обладает митогенной активностью [15]. Рост активности u-РА указывает на большую вероятность активации плазминогена и запуск каскада фибринолиза. Связь увеличения содержания и активности t-РА и u-РА в гомогенатах, крови и моче с активацией фибринолиза обнаружена L. Fang et al. при раке поджелудочной железы [14]. Активация u-РА и РА1-1 представляет собой эффективный биомаркер агрессивности опухоли и плохого прогноза. Блокирование компонентов системы урокиназы в эксперименте показало перспективность этой стратегии для подавления роста опухолей у пациентов [21].

Заключение

Развитие РТМ сопровождается дисбалансом компонентов фибринолитической системы в крови с минимальным спектром изменений показателей у репродуктивных больных и максимальным – у больных климактерического возраста, что свидетельствует о патогномичности этих факторов при РТМ и требует разработки вариантов индивидуального подхода к ведению таких пациенток.

Список литературы / References

1. Мимун Н., Аззуз М.Я., Бенаджель У., Келеф Д., Каиди Р. Рак эндометрия (краткий обзор). *J. Sib. Med. Sci.* 2021;3:116–136. doi: 10.31549/2542-1174-2021-3-116-136
Mimoune N., Azzouz M.Ya., Benadjel U., Khelef D., Kaidi R. Uterine cancer at a glance. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2021;(3):116–136. [In Russian]. doi: 10.31549/2542-1174-2021-3-116-136
2. Yucel Celik O., Unsal M., Kilic F., Unsal P., Aytakin O., Cakir C., Kimyon Comert G., Turk-

men O., Turan T. Defining prognostic factors in older patients with endometrial cancer. *Ir. J. Med. Sci.* 2022;191(3):1123–1131. doi: 10.1007/s11845-021-02663-7

3. Морхов К.Ю., Крейнина Ю.М., Покатаев И.А., Нечушкина В.М. Междисциплинарный подход к ведению пациенток при прогрессировании рака тела матки. *Опухоли жен. репродуктивной сист.* 2022;18(1):87–96. doi: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-87-96

Morkhov K.Yu., Kreinina Yu.M., Pokataev I.A., Nechushkina V.M. Interdisciplinary approach to the management of patients with uterine cancer progression. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Women Reproductive System Tumors.* 2022;18(1):87–96. [In Russian]. doi: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-87-96

4. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2022. 252 с.

Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. A.B. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI, 2022. 252 p [In Russian].

5. Miller K.D., Nogueira L., Devasia T., Mariotto A.B., Yabroff K.R., Jemal A., Kramer J., Siegel R.L. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA Cancer J. Clin.* 2022;72(5):409–436. doi: 10.3322/caac.21731

6. Somasegar S., Bashi A., Lang S.M., Liao C.I., Johnson C., Darcy K.M., Tian C., Kapp D.S., Chan J.K. Trends in uterine cancer mortality in the United States: a 50-year population-based analysis. *Obstet. Gynecol.* 2023;142(4):978–986. doi: 10.1097/AOG.0000000000005321

7. Luzarraga-Aznar A., Teixeira N., Luna-Guibourg R., Español P., Soler-Moreno C., Rovira R. Surgical treatment in older patients with endometrial cancer: A retrospective study. *Surg. Oncol.* 2022;44:101852. doi: 10.1016/j.suronc.2022.101852

8. Моисеенко Т.И., Непомнящая Е.М., Шишкина О.Г., Вовкочина М.А. Морфологические особенности рака эндометрия у больных разного возраста. *Науч. ведомости БелГУ. Сер. Мед. Фармация.* 2012;(10):36–39.

Moiseenko T.I., Nepomnyashchaya E.M., Shishkina O.G., Vovkochina M.A. Morphological features of endometrial cancer in patients of different ages. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya = Scientific Statements of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy.* 2012;(10):36–39. [In Russian].

9. Гавриш Ю.Е., Берлев И.В., Артёмьева А.С. Рак тела матки у женщин старшего возраста: в чем особенность? *Опухоли жен. репродуктивной сист.*

2017;13(2):56–60 doi: 10.17650/1994-4098-2017-13-2-56-60

Gavriush Yu.E., Berlev I.V., Artemieva A.S. Uterine cancer in older women: what are its distinguishing characteristics? *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Women Reproductive System Tumors*. 2017;13(2): 56–60. [In Russian]. doi: 10.17650/1994-4098-2017-13-2-56-60

10. Koensgen D., Stope M.B., Tuerbachova I., Bruennert D., Kohlmann T., Braicu I., Schouli J., Denkert C., Darb-Esfahani S., Stickeler E., Sofroni D., Dahl E., Mustea A. Expression, intracellular localization, and prognostic value of plasminogen activator inhibitor 1 and PAI-1 RNA-binding protein 1 in primary and recurrent ovarian cancer: A study of the Tumor Bank Ovarian Cancer Network. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2018;83(5):508–514. doi: 10.1159/000479027

11. Nantajit D., Chailapakul P., Bawornpatarakorn S., Chamchod S., Laebua K. Prognostic significance of uPA and uPAR expression in patients with cervical cancer undergoing radiotherapy. *Oncol. Lett.* 2021;21(5):423. doi: 10.3892/ol.2021.12684

12. Madunić J. The urokinase plasminogen activator system in human cancers: An overview of its prognostic and predictive role. *Thromb Haemost.* 2018;118(12):2020–2036. doi: 10.1055/s-0038-1675399

13. Liu Q., Li W., Yang S., Liu Z. High expression of uPA related to p38MAPK in esophageal cancer indicates poor prognosis. *Onco Targets Ther.* 2018;11:8427–8434. doi: 10.2147/OTT.S181701

14. Fang L., Xu Q., Qian J., Zhou J.Y. Aberrant factors of fibrinolysis and coagulation in pancreatic cancer. *Onco Targets Ther.* 2021;14:53–65. doi: 10.2147/OTT.S281251

15. Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Верескунова М.И., Черярина Н.Д. Состояние тканевой фибринолитической системы при опухолях женской репродуктивной системы. *Успехи соврем. естествозн.* 2014;(4):46–48.

Frantsiyants E.M., Komarova E.F., Vereskunova M.I., Cheryarina N.D. Condition of tissue fibrino-

lytic system in case of tumors of women's reproductive system. *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya = Advances in Current Natural Sciences*. 2014;4:46–48. [In Russian].

16. Li S., Wei X., He J., Tian X., Yuan S., Sun L. Plasminogen activator inhibitor-1 in cancer research. *Biomed. Pharmacother.* 2018;105:83–94. doi: 10.1016/j.biopha.2018.05.119

17. Kubala M.H., Punj V., Placencio-Hickok V.R., Fang H., Fernandez G.E., Sposto R., deClerck Y.A. Plasminogen activator inhibitor-1 promotes the recruitment and polarization of macrophages in cancer. *Cell Rep.* 2018;25(8):2177–2191.e7. doi: 10.1016/j.celrep.2018.10.082

18. Furuya H., Sasaki Y., Chen R., Peres R., Hokutan K., Murakami K., Kim N., Chan O.T.M., Pagano I., Dyrskjøt L., ... Rosser C.J. PAI-1 is a potential transcriptional silencer that supports bladder cancer cell activity. *Sci. Rep.* 2022;12(1):12186. doi: 10.1038/s41598-022-16518-3

19. Wang J., Peng Y., Guo H., Li C. PAI-1 polymorphisms have significant associations with cancer risk, especially feminine cancer. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2021;20:15330338211037813. doi: 10.1177/15330338211037813

20. Каплиева И.В., Захарченко В.Р., Франциянц Е.М., Вереникина Е.В., Гуськова Н.К., Погорелова Ю.А., Трепитаки Л.К., Розенко Л.Я. Возрастные особенности фибринолитической системы крови у женщин с лейомиомами матки. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2024;(3):1. doi: 10.17513/spno.33364

Kaplieva I.V., Zakharchenko V.R., Frantsiyants E.M., Verenikina E.V., Guskova N.K., Pogorelova Y.A., Trepitaki L.K., Myagkova T.Y., Rozenko L.Y. Age-related characteristics of the blood fibrinolytic system in women with uterine fibroid. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2024;(3):1. [In Russian]. doi: 10.17513/spno.33364

21. Kwaan H.C., Lindholm P.F. Fibrin and fibrinolysis in cancer. *Semin. Thromb. Hemost.* 2019;45(4):413–422. doi: 10.1055/s-0039-1688495

Сведения об авторах:

Каплиева Ирина Викторовна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-3972-2452, e-mail: kaplirina@yandex.ru

Захарченко Виктория Рубеновна, ORCID: 0000-0003-0245-6258, e-mail: kecha76@mail.ru

Франциянц Елена Михайловна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0003-3618-6890, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Гуськова Наиля Катифовна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-4222-1579, e-mail: guskova.nailya@mail.ru

Вереникина Екатерина Владимировна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1084-5176, e-mail: ekat.veren@yandex.ru

Максимова Наталья Александровна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-0400-0302,

e-mail: maximovanatalya@mail.ru

Димитриади Сергей Николаевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-2565-1518, e-mail: dimitriadi@yandex.ru

Сергеева Марина Михайловна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5097-5151, e-mail: meri1770004@gmail.com

Ильченко Мария Геннадьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9126-0646, e-mail: maria_ilchenko80@mail.ru

Погорелова Юлия Александровна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-2674-9832, e-mail: flora-73@yandex.ru

Трепитаки Лидия Константиновна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-9749-2747, e-mail: legolab69@yandex.ru

Information about the authors:

Irina V. Kaplieva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3972-2452, e-mail: kaplirina@yandex.ru

Victoriya R. Zakharchenko, ORCID: 0000-0003-0245-6258, e-mail: kecha76@mail.ru

Elena M. Frantsiyants, doctor of biology sciences, professor, ORCID: 0000-0003-3618-6890, e-mail: super.gor-mon@ya.ru

Nailya K. Guskova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-4222-1579, e-mail: guskova.nailya@mail.ru

Ekaterina V. Verenikina, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1084-5176, e-mail: ekat.veren@yandex.ru

Natalia A. Maksimova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-0400-0302,
e-mail: maximovanataly@mail.ru

Sergey N. Dimitriadi, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2565-1518), e-mail: dimitriadi@yandex.ru

Marina M. Sergeeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5097-5151, e-mail: meri1770004@gmail.com

Maria G. Ilchenko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9126-0646, e-mail: maria_ilchenko80@mail.ru

Julia A. Pogorelova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-2674-9832, e-mail: flora-73@yandex.ru

Lidia K. Trepitaki, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-9749-2747, e-mail: legolab69@yandex.ru

Поступила в редакцию 09.02.2024

После доработки 21.03.2024

Принята к публикации 11.06.2024

Received 09.02.2024

Revision received 21.03.2024

Accepted 11.06.2024

Влияние производственных факторов на относительную длину теломер мышей ICR

О.А. Савченко, П.Е. Свечкар, И.И. Новикова

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

Резюме

В настоящее время актуальными являются вопросы изучения количественной оценки изолированного воздействия физических и химических производственных факторов малой интенсивности, тяжести и напряженности трудового процесса на относительную длину теломер (ОДТ) для установления механизмов развития преждевременного старения. Цель исследования – оценка влияния изолированного воздействия физических и химических производственных факторов малой интенсивности на ОДТ в эксперименте на животных. **Материал и методы.** Мыши ICR ($n = 65$) распределены на четыре группы: три опытные (воздействие вибрации, шума, химическое воздействие) и контрольную (содержащуюся в комфортных условиях, без воздействия данных факторов). Продолжительность эксперимента составила 90 дней, образцы для выделения ДНК из поперечнополосатой мышечной ткани бедра мышей ICR забирали на 0-е, 30-е, 60-е и 90-е сутки. ОДТ определяли с помощью ПЦР в режиме реального времени. **Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования свидетельствуют о достоверном укорочении ОДТ на 90-е сутки в контрольной группе по сравнению с исходными показателями, что может свидетельствовать об общих процессах старения животных. Длительное (90-дневное) пребывание мышей ICR в условиях, имитирующих изолированное влияние различных факторов производственной вредности (вибрация, шум, химические вещества), действующих на уровне 1,5 ПДК, ПДУ, сопровождалось однонаправленной динамикой ОДТ. Наибольшее воздействие на ОДТ оказывает химический фактор (уменьшение ОДТ относительно значения группы контроля отмечается на 30-е, 60-е и 90-е сутки эксперимента), физический фактор вызывает укорочение ОДТ по истечении 60 и 90 сут. **Заключение.** Дальнейшее изучение изолированного влияния производственных факторов на изменение ОДТ у модельных организмов будет способствовать установлению механизмов, предупреждающих развитие патологических процессов у работающих в условиях факторов производственной вредности.

Ключевые слова: производственные факторы, эксперимент, мыши, относительная длина теломер.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Савченко О.А., e-mail: Savchenkooa1969@mail.ru

Для цитирования: Савченко О.А., Свечкар П.Е., Новикова И.И. Влияние производственных факторов на относительную длину теломер мышей ICR. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(4):113–118. doi: 10.18699/SSMJ20240412

Effect of production factors on the relative telomere length of ICR mice

O.A. Savchenko, P.E. Svechkar, I.I. Novikova

Novosibirsk Scientific Research Institute of Hygiene of Rosпотребнадзор
630108, Novosibirsk, Parkhomenko st., 7

Abstract

Currently, the issues of studying the quantitative assessment of the isolated effects of physical and chemical occupational factors of low intensity, severity and intensity of the labor process on the telomere relative length (TRL) are relevant in order to establish the mechanisms of development of premature aging. The aim is to evaluate the effect of isolated exposure to low-intensity physical and chemical occupational factors on the relative length of telomeres in an animal experiment. **Material and methods.** ICR mice ($n = 65$) are distributed in equal numbers into 3 test groups (exposure to

vibration, noise, chemical exposure) and 1 control group (contained in comfortable conditions and not exposed to these factors). The duration of the experiment was 90 days, samples for DNA isolation from the striated muscle tissue of ICR mice thigh were taken on days 0, 30, 60 and 90. TRL was measured using real time PCR. **Results and discussion.** The results of the study indicate a significant shortening of TRL on the 90th day in the control group compared to the initial indicators, which may indicate the general processes of aging of animals. A long (90-day) stay of ICR mice in conditions simulating the isolated influence of various occupational hazard factors (vibration, noise, chemicals) operating at a level of 1.5 MAC, MPL, was accompanied by unidirectional dynamics of TRL. The chemical factor has the greatest impact on TDC (a decrease in TDT relative to the value of the control group is noted on the 30th, 60th and 90th days of the experiment), the physical factor causes a shortening of TDT after 60 and 90 days. **Conclusions.** Further study of the isolated influence of occupational factors on the TRL change in model organisms will contribute to the establishment of mechanisms that prevent the development of pathological processes in workers under conditions of production hazards.

Key words: production factors, experiment, mice, relative length of telomeres.

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

Correspondence author: Savchenko O.A., e-mail: Savchenkooa1969@mail.ru

Citation: Savchenko O.A., Svechkar P.E., Novikova I.I. Effect of production factors on the relative telomere length of ICR mice. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):113–118. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240412

Введение

В настоящее время становятся актуальными вопросы исследования влияния производственных факторов на организм человека. Это обусловлено тем, что профессиональная деятельность занимает значительную часть жизни человека, следовательно, рабочая среда должна способствовать сохранению его здоровья [1]. По данным Международной организации труда, ежегодно умирает около одного миллиона человек в результате несчастных случаев на производстве или от профессиональных заболеваний [2]. Возникает потребность в разработке эффективных гигиенических мероприятий, позволяющих обеспечить безопасность труда.

В мировом медицинском и профессиональном сообществе активно дискутируются вопросы разработки инструментария создания безопасных условий труда и сохранения здоровья сотрудников предприятий [3–5], при этом исследования в данной области не системны и зачастую не соответствуют современным запросам [6]. Текущие работы в области профпатологии связаны только с отдельными аспектами анализа профессиональной деятельности медицинского персонала, профилактикой гипертонии, разработкой средств индивидуальной защиты. В то же время наиболее перспективными для решения указанных проблем являются новые направления исследований, которые подходят к решению вопросов более фундаментально, с выявлением скрытых закономерностей, разработкой новых методов профилактики, диагностики, лечения, а также новых медицинских препаратов с использованием технологий Индустрии 4.0 [6].

Наиболее распространенной причиной возникновения профессиональных заболеваний являются физические (вибрация и шум) [7, 8] и химические (бензол, хром и т.д.) факторы [9, 10]. В структуре профессиональных заболеваний в Российской Федерации на первом месте находятся заболевания от воздействия физических факторов (47,11 % от всех впервые выявленных в 2022 г.), на втором – связанные с физическими перегрузками (20,7%), на третьем – вызванные химическими факторами (17,76 %), на четвертом – связанные с воздействием производственных биологических факторов (14,44 %) [11]. У работающих с опасными и вредными факторами трудовой деятельности может наблюдаться преждевременное (ускоренное) старение по сравнению с их сверстниками, имеющими идентичную специальность (направление подготовки), трудовая деятельность которых проходит в обычных условиях [12].

Одним из перспективных направлений исследования влияния производственных факторов на организм человека является анализ изменения длины теломер, которая, помимо этого, является индикатором старения организма [13]. Прогрессирование заболевания связано с уменьшением длины теломер, что способствует сокращению количества стволовых клеток в организме [14]. Кроме того, установлена роль теломер в возрастных заболеваниях почек [15], в повышении рисков развития заболеваний, связанных со сниженной клеточной пролиферацией и дегенерацией тканей, включая ускоренное старение, или со старением (врожденный дискератоз, сердечно-сосудистые заболевания, фиброз легких, апластическая анемия) [16].

Актуальность проведения экспериментов на животных, посвященных изучению длины теломер, не подвергается сомнению, так как применение молекулярно-генетических методов на человеке на данном этапе развития науки недопустимо [17]. Это определило цель и методологию исследования – исходя из структуры профессиональных заболеваний и особенностей ускоренного старения оценить влияние изолированного воздействия физических и химических производственных факторов малой интенсивности на относительную длину теломер (ОДТ) в эксперименте на животных.

Материал и методы

Исследование проводилось на 60 мышах ICR в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986 г.) [18], Руководством по уходу за лабораторными животными и их использованию (Вашингтон, 2011 г.) [19], после одобрения этической комиссией ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора».

Животные были разделены на четыре группы: группа 1 (контрольная) – мыши, которые находились в комфортных условиях при температуре 22–24 °С, влажности 45 %; группа 2 – мыши, на которых воздействовали вибрацией 40–200 Гц в вибрационной камере по 30 мин, с 9:30 до 10:00, 5 дней в неделю; группа 3 – мыши, на которых воздействовали шумом свыше 75–90 дБА в шумовой камере по 30 мин, с 9:30 до 10:00, 5 дней в неделю; группа 4 – мыши, на которых воздействовали в 200-литровой затравочной камере смесью четырех ароматических углеводородов в концентрации 1,5 ПДК, ПДУ (ксилол – 225 мг/м³, бензин – 225 мг/м³, толуол – 450 мг/м³, ацетон – 1200 мг/м³) по 30 мин, с 9:30 до 10:00, 5 дней в неделю. На 0-день и после 30-, 60-, 90-дневного воздействия факторов производственной среды животных подвергали эвтаназии с помощью хлороформа (шприцем вводили в эксикатор 3 мл хлороформа и отмечали время до момента наступления наркотического сна, процедуру повторяли с 5 и 10 мл хлороформа), после чего выполняли некропсию с извлечением поперечнополосатой мышечной ткани бедра для определения ОДТ.

ОДТ определяли на 0-е, 30-е, 60-е и 90-е сутки. ДНК выделяли методом фенолхлороформной экстракции [20] с помощью количественной ПЦР в реальном времени на основе методики R.S. Lee et al. [21] с модификациями [22]. Концентрацию ДНК измеряли на спектрофотометре Epoch для микропланшетов (BioTek Instruments, США). В

качестве однокопийного референсного гена взяли ген альбумина. Отдельные количественные реакции для теломер и гена альбумина ставили в парных 96-луночных планшетах в идентичных позициях. Реакционная смесь для анализа теломер содержала следующие реагенты: 270 нМ прямого праймера теломеры (5'-ACACTAAGGT-TTGGGTTTGG-GTTTGGGTTT-GGGTTAGTGT-3'), 900 нМ обратного праймера теломеры (5' TGTTAGGTAT-CCSTATCCCT-ATCCSTATCC-STATCCСТААСА-3'), 0,2 × SYBR Green I, 5 мМ дитиотреитола, 1 % диметилсульфоксида, 0,2 мМ каждого dNTP, 1,5 мМ MgCl₂, 1,25 ед. ДНК-полимеразы в конечном объеме 15 мкл буфера для ПЦР. Циклы ПЦР: 10 мин на 95 °С, затем 25 циклов 95 °С – 15 с, 54 °С – 30 с, 72 °С – 90 с. Реакционная смесь для анализа гена альбумина содержала следующие реагенты: по 300 нМ прямого (5' GCTGACTGCT-GTACAAAACA-AGAG-3') и обратного (5'-TGACTATCAG-CATAAGTGTT-ACTA-3') праймера альбумина, 0,2 × SYBR Green I, 5 мМ дитиотреитола, 1 % диметилсульфоксида, 0,2 мМ каждого dNTP, 1,5 мМ MgCl₂, 1,25 ед. ДНК-полимеразы в конечном объеме 15 мкл буфера для ПЦР. Циклы ПЦР: 95 °С – 3 мин, затем 35 циклов 95 °С – 15 с, 58 °С – 20 с, 72 °С – 20 с. Обе реакции ставили на амплификаторе QuantStudio 5 (Thermo Fisher Scientific, США). Для расчетов использовали штатное программное обеспечение амплификатора. Выполняли контроль качества и расчет отношения T/S (теломеры к однокопийному гену), чтобы получить относительную длину теломер. Если кривые амплификации образца в трех репликах имели стандартное отклонение > 0,5, то такой образец исключали из дальнейшего анализа. Каждый планшет включал три контрольных образца с нормальной, средней и короткой длиной теломер. Были проверены относительные интенсивности сигнала из контрольных образцов, чтобы гарантировать сопоставимость между плашками.

Поскольку применение критерия Колмогорова – Смирнова показало, что распределение данных отличалось от нормального, они представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Me [Q1; Q3]), для оценки различий ОДТ между группами использовали U-критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (*p*) принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

При анализе ОДТ в изученных образцах мышечной ткани мышей в экспериментальных группах получены значимые ассоциации ОДТ с

ОДТ мышей ICR в 90-дневном эксперименте изучения влияния производственных факторов
TLR of ICR mice in a 90-day experiment studying the influence of production factors

Показатель	n	30-е сутки	n	60-е сутки	n	90-е сутки
Группа 1 (контрольная)	5	0,79 [0,73; 0,81]	5	0,62 [0,55; 0,76]	5	0,33 [0,32; 0,35] *
Группа 2 (воздействие вибрации)	5	0,61 [0,61; 0,66]	5	0,47 [0,38; 0,55] *.#	5	0,29 [0,28; 0,32] *.#
Группа 3 (воздействие шума)	5	0,61 [0,61; 0,66]	5	0,47 [0,38; 0,55] *.#	5	0,29 [0,28; 0,32] *.#
Группа 4 (химическое воздействие)	5	0,56 [0,56; 0,69] *	5	0,37 [0,28; 0,41] *	5	0,25 [0,25; 0,35] *

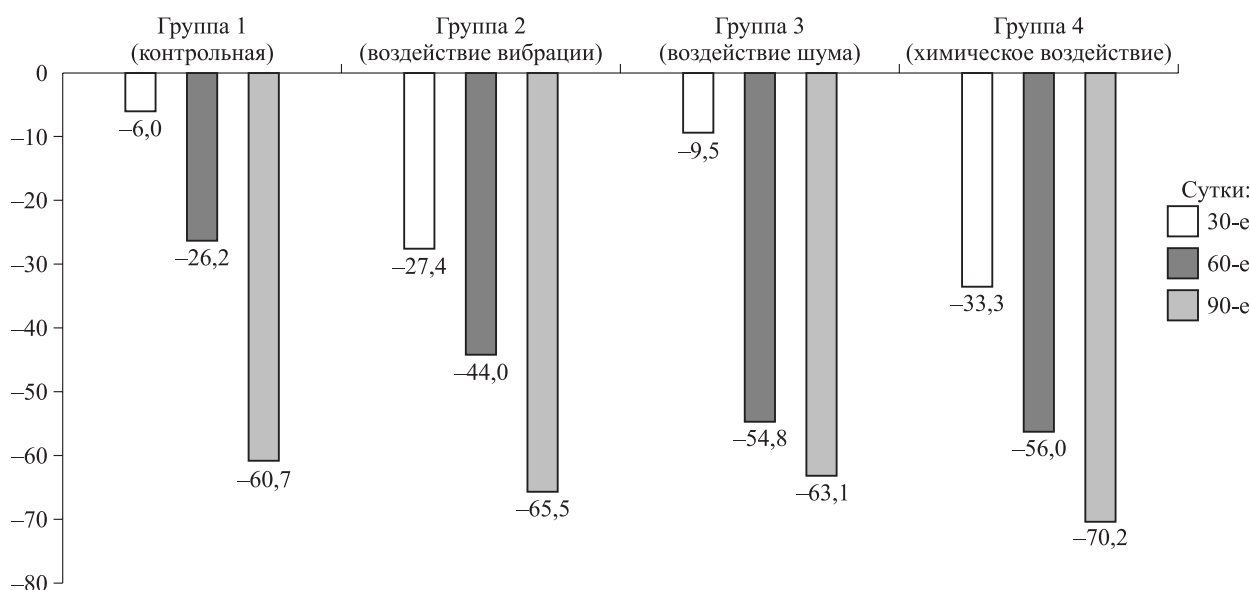
Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей:
* – на 0-е сутки, # – группы контроля.

возрастом в 90-дневной динамике жизнедеятельности и при сравнении ОДТ экспериментальных групп относительно группы контроля. Так, ОДТ контрольных животных на 90-е сутки (таблица) была статистически значимо меньше, чем на 0-е сутки (0,84 [0,81; 0,93] отн. ед.).

ОДТ мышей группы 2 (воздействие вибрации) и группы 3 (воздействие шума) на 60-е и 90-е сутки была достоверно меньше, чем ОДТ животных контрольной группы в аналогичные сроки наблюдения, что, возможно, связано с негативным влиянием общей вибрации и шума на ЦНС и мозжечок, вызывающим постепенное укорочение теломер, потерю защитной функции и провоцирующим ускоренное старение у животных по сравнению с контрольной группой. Химическое воздействие оказывало более выраженный эффект, у животных группы 4 укорочение теломер наблюдалось уже

на 30-е сутки и в последующем усугублялось (см. таблицу); очевидно, это связано с негативным влиянием углеводов на ЦНС через обонятельную луковицу переднего мозга, а также альвеолокапиллярную мембрану легких.

Динамика изменения ОДТ наглядно представлена на графике в виде доли от значения на 0-е сутки (рисунок), из которого видно, что при воздействии вибрации и химического фактора наибольшие темпы снижения длины теломер отмечаются по истечении 30-х суток эксперимента, что в пересчете на человека соответствует 3,5 года воздействия производственного фактора; по шуму максимальный прирост отмечается на 60-е сутки эксперимента (7 лет воздействия производственного фактора). На 90-е сутки (10,5 года) различия в показателях по вибрации и шуму в сравнении с исходным значением утрачиваются.



Динамика уменьшения ОДТ мышей ICR под воздействием изучаемых факторов на 30-е, 60-е и 90-е сутки эксперимента (% от значения на 0-е сутки)

Dynamics of changes in telomere length in laboratory animals under the influence of the studied factors on the 30th, 60th and 90th days of the experiment in % of the background

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о достоверном укорочении ОДТ на 90-е сутки в контрольной группе по сравнению с исходными показателями, что может свидетельствовать об общих процессах старения животных. Длительное (90-дневное) пребывание мышей ICR в условиях, имитирующих изолированное влияние различных факторов производственной вредности (вибрация, шум, химические вещества), действующих на уровне 1,5 ПДК, ПДУ, сопровождалось однонаправленной динамикой ОДТ. Наибольшее воздействие на ОДТ оказывает химический фактор (уменьшение ОДТ относительно значения группы контроля отмечается уже на 30-е сутки эксперимента), физический фактор вызывает укорочение ОДТ по истечении 60 суток.

Список литературы / References

1. Maita-Tovalino F., Pacheco-Mendoza J., Alvites-Temoche D., Alvites J., Barja-Ore J., Munive-Degregori A., Guerrero M.E. Scientometric evaluation of trends and global characteristics of published research on occupational public health. *Heliyon*. 2022;8(12):e12165. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e12165
2. Wang Y., Chen H., Liu B., Yang M., Long Q. A systematic review on the research progress and evolving trends of occupational health and safety management: A bibliometric analysis of mapping knowledge domains. *Front. Public Health*. 2020;8:81. doi: 10.3389/fpubh.2020.00081
3. Bautista-Bernal I., Quintana-García C., Marchante-Lara M. Research trends in occupational health and social responsibility: A bibliometric analysis. *Safety Sci*. 2021;137:105167. doi: 10.1016/j.ssci.2021.105167
4. Sharma R., Mishra D.K. An analysis of thematic structure of research trends in occupational health and safety concerning safety culture and environmental management. *J. Cleaner Product*. 2021;281(1):125346. doi: 10.1016/j.jclepro.2020.125346
5. Schulte P.A., Delclos G.L., Felknor S.A., Streit J.M., McDaniel M., Choswood L.S., Newman L.S., Bhojani F.A., Pana-Cryan R., Swanson N.G. Expanding the focus of occupational safety and health: lessons from a series of linked scientific meetings. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022;19(22):15381. doi: 10.3390/ijerph192215381
6. Масюк Н.Н., Куликова О.М., Савченко О.А., Усачева Е.В., Авадени Ю.И. Методический подход к управлению знаниями и инновациями в сфере здравоохранения: тренды и тенденции развития новых медицинских технологий в области снижения последствий влияния производственных факторов на организм человека. *Вестн. Евразийской науки*. 2023;15(6):17. Режим доступа: <https://esj.today/PDF/01ECVN623.pdf>
7. Masyuk N.N., Kulikova O.M., Savchenko O.A., Usacheva E.V., Avadeni Yu.I. A methodological approach to knowledge management and innovation in the field of healthcare: trends and tendencies in the development of new medical technologies in the field of reducing the consequences of the influence of production factors on the human body. *Vestnik Evraziyskoy nauki = Bulletin of Eurasian Science*. 2023;15(6):17. Available at: <https://esj.today/PDF/01ECVN623.pdf> [In Russian].
8. Janssen I., Clarke A.E., Carson V., Chaput J.P., Giangregorio L.M., Kho M.E., Poitras V.J., Ross R., Saunders T.J., Ross-White A., Chastin S.F.M. A systematic review of compositional data analysis studies examining associations between sleep, sedentary behaviour, and physical activity with health outcomes in adults. *Appl. Physiol. Nutr. Metab*. 2020;45(10, Suppl. 2):S248–S257. doi: 10.1139/apnm-2020-0160
9. Baudin C., Lefèvre M., Champelovier P., Lambert J., Laumon B., Evrard A.S. Self-rated health status in relation to aircraft noise exposure, noise annoyance or noise sensitivity: the results of a cross-sectional study in France. *BMC Public Health*. 2021;21(1):116. doi: 10.1186/s12889-020-10138-0
10. Wang B., Han L., Wang K., Zhou Y., Pu Y., Zhang J., Zhu B. Gender differences in hematotoxicity of benzene-exposed workers, three cross-sectional studies on 218,061 subjects. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int*. 2021;28:57297–57307. doi: 10.1007/s11356-021-14657-0
11. Zhang H., Li H., Peng Z., Cao J., Bao J., Li L., Wang X., Ji Y., Chen Z. Meta-analysis of the effect of low-level occupational benzene exposure on human peripheral blood leukocyte counts in China. *J. Environ. Sci. (China)*. 2022;114:204–210. doi: 10.1016/j.jes.2021.08.035
12. Информация об условиях труда и профессиональной заболеваемости по материалам Роспотребнадзора о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году. Режим доступа: <https://fnpr.ru/events/novosti-fnpr/spravka-ob-usloviyakh-truda-i-professionalnoy-zabolevaemosti-po-materialam-rospotrebnadzora-o-sostoya.html?ysclid=lpavyjbo26327467057>
13. Information on working conditions and occupational morbidity based on materials from Rospotrebnadzor on the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2022. Available at: <https://fnpr.ru/events/novosti-fnpr/spravka-ob-usloviyakh-truda-i-professionalnoy-zabolevaemosti-po-materialam-rospotrebnadzora-o-sostoya.html?ysclid=lpavyjbo26327467057> [In Russian].
14. Descatha A. Working longer goes with working in better conditions. *Lancet Reg. Health Eur*. 2023;28:100634. doi: 10.1016/j.lanep.2023.100634
15. Shoeb M., Meier H.C.S., Antonini J.M. Telomeres in toxicology: Occupational health. *Phar-*

macol. Ther. 2021;220:107742. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107742

14. Hao L.Y., Armanios M., Strong M.A., Karim B., Feldser D.M., Huso D., Greider C.W. Short telomeres, even in the presence of telomerase, limit tissue renewal capacity. *Cell.* 2005;123(6):1121–1131. doi: 10.1016/j.cell.2005.11.020

15. Li H., Wang B., Li D., Li J., Luo Y., Dan J. Roles of telomeres and telomerase in age-related renal diseases (Review). *Mol. Med. Rep.* 2021;23(2):96. doi: 10.3892/mmr.2020.11735

16. Celtikci B., Erkmek G.K., Dikmen Z.G. Regulation and effect of telomerase and telomeric length in stem cells. *Curr. Stem. Cell Res. Ther.* 2021;16(7):809–823. doi: 10.2174/1574888x15666200422104423

17. Немирович-Данченко Н.М., Ходанович М.Ю. Перспективы борьбы со старением мозга: редактирование гена теломеразы в нервных стволовых клетках *in vivo*. *Генетика.* 2020;56(4):375–391. doi: 10.31857/S001667582004009

Nemirovich-Danchenko N.M., Khodanovich M.Yu. Telomerase gene editing in the neural stem cells *in vivo* as a possible new approach against brain aging. *Genetika = Russian Journal of Genetics.* 2020;56(4):387–401. [In Russian] doi: 10.31857/S001667582004009

18. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях ETS N 123 (Страсбург, 18 марта 1986 г.). Режим доступа: <https://base.garant.ru/4090914/?ysclid=lx32x1xmrq588324754>

European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or Other Scientific Purposes ETS No. 123 (Strasbourg, March 18, 1986).

Available at: <https://base.garant.ru/4090914/?ysclid=lx32x1xmrq588324754> [In Russian].

19. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Guide for the care and use of laboratory animals. 8th ed. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. doi: 10.17226/12910

20. Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК. В кн.: *Анализ генома.* М.: Мир, 1990. С. 58–94.

Smith K., Kalko S., Kantor Ch. Pulse electrophoresis and methods for working with large DNA molecules. In: *Genome analysis.* Moscow: Mir, 1990. P. 58–94. [In Russian].

21. Lee R.S., Zandi P.P., Santos A., Aulinas A., Carey J.L., Webb S.M., McCaul M.E., Resmini E., Wand G.S. Cross-species association between telomere length and glucocorticoid exposure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021;106(12):e5124–e5135. doi: 10.1210/clinem/dgab519

22. Максимов В.Н., Малютин С.К., Орлов П.С., Иванюк Д.Е., Воропаева Е.Н., Бобак М., Воевода М.И. Длина теломерных лейкоцитов как маркеры старения и факторы риска возрастных заболеваний у человека. *Успехи геронтологии.* 2016;29(5):702–708.

Maximov V.N., Malyutina S.K., Orlov P.S., Ivanoschuk D.E., Voropaeva E.N., Bobak M., Voevoda M.I. Length telomere leukocytes as ageing markers and risk factors for age-related diseases in humans. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology.* 2016;29(5):702–708. [In Russian].

Сведения об авторах:

Савченко Олег Андреевич, к.б.н., ORCID: 0000-0002-7110-7871, e-mail: Savchenkooa1969@mail.ru

Свечкарь Полина Евгеньевна, ORCID: 0000-0001-7419-2752, e-mail: svechkar_pe@niig.su

Новикова Ирина Игоревна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-1105-471X, e-mail: novikova_ii@niig.su

Information about the authors:

Oleg A. Savchenko, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-7110-7871, e-mail: Savchenkooa1969@mail.ru

Polina E. Svechkar, ORCID: 0000-0001-7419-2752, e-mail: svechkar_pe@niig.su

Irina I. Novikova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-1105-471X, e-mail: novikova_ii@niig.su

Поступила в редакцию 20.02.2024

После доработки 28.03.2024

После повторной доработки 13.06.2024

Принята к публикации 13.06.2024

Received 20.02.2024

Revision received 28.03.2024

Second revision received 13.06.2024

Accepted 13.06.2024

Анализ изменения кишечной микробиоты у самок крыс Wistar на этапе индукции рака молочной железы N-метил-N-нитрозомочевиной

В.Н. Черкас¹, А.В. Кабаков¹, А.Ф. Повещенко¹, О.В. Казаков¹, А.А. Леляк², О.С. Козлова³

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

² ООО НПФ «Исследовательский центр»

630559, Новосибирская область, р.п. Кольцово, научно-производственная зона, корп. 200

³ Ветеринарная клиника «НоваВет»

117534, г. Москва, ул. Кировоградская, 44б, стр. 2

Резюме

Кишечная микробиота, обладая огромным метаболическим потенциалом, вносит существенный вклад в физиологические и патологические процессы человека и животных и в настоящее время рассматривается как важный фактор патогенеза онкологических заболеваний. Целью данного исследования является определение изменений количественного и качественного состава кишечной микробиоты у крыс Wistar при химической индукции рака молочной железы (РМЖ). **Материал и методы.** Работа выполнена на самках крыс Wistar ($n = 40$) в возрасте 3 мес., массой 200–210 г, с использованием культурального метода исследований фекальной микробиоты у интактных животных (группа 1) на 1-й, 14-й, 35-й день и у крыс с индукцией РМЖ (группа 2) на 1-й (до инъекции N-метил-N-нитрозомочевины), 14-й, 35-й день после введения N-метил-N-нитрозомочевины. **Результаты и их обсуждение.** У всех животных преобладали представители, характерные для нормобиоты кишечника теплокровных, а именно: *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Escherichia coli* с выраженными ферментативными свойствами, *Enterococcus* spp., *Clostridium* spp. Помимо этого выявлены *Staphylococcus* spp., дрожжеподобные грибы рода *Candida* и плесени. Также обнаружена *E. coli* со сниженной ферментативной активностью. Установлено, что выделенные бактерии принадлежали к трем типам, четырем классам, пяти порядкам, шести семействам, шести родам домена бактерий. Также выделено два рода грибов, относящихся к порядку Saccharomycetales. Наиболее значимые и достоверные изменения в составе кишечной микробиоты отмечены у крыс с химически индуцированным РМЖ на 35-й день индукции опухоли: выявлено появление патогенной микрофлоры в кишечнике.

Ключевые слова: самки крыс Wistar, кишечная микробиота, индукция, N-метил-N-нитрозомочевина, дисбиоз, рак молочной железы, канцерогенез.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Черкас В.Н., e-mail: valeriya_korol@mail.ru

Для цитирования: Черкас В.Н., Кабаков А.В., Повещенко А.Ф., Казаков О.В., Леляк А.А., Козлова О.С. Анализ изменения кишечной микробиоты у самок крыс Wistar на этапе индукции рака молочной железы N-метил-N-нитрозомочевиной. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(4):119–125. doi: 10.18699/SSMJ20240413

Analysis of changes in intestinal microbiota in female Wistar rats at the stage of breast cancer induction by N-methyl-N-nitrosourea

V.N. Cherkas¹, A.V. Kabakov¹, A.F. Poveshchenko¹, O.V. Kazakov¹, A.A. Lelyak², O.S. Kozlova³

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS

630060, Novosibirsk, Timakova st., 2

² NPF “Research Center”

630559, Novosibirsk region, Koltsovo, research and production zone, building 200

³ Veterinary Clinic “NovaVet”

117534, Moscow, Kirovogradskaya st., 44b, building 2

Abstract

The intestinal microbiota, having enormous metabolic potential, makes a significant contribution to the physiological and pathological processes of humans and animals and is currently considered as an important factor in the pathogenesis of cancer. The aim of this study is to determine changes in the quantitative and qualitative composition of the intestinal microbiota in Wistar rats during chemical induction of breast cancer (BC). **Material and methods.** The work was performed on female Wistar rats ($n = 40$) aged 3 months, weighing 200–210 g, using cultural methods for studying fecal microbiota in intact rats (1 group) on the 1st, 14th, 35th days and in rats with induction of breast cancer and in rats, whereby N-methyl-N-nitrosourea was administered to induce breast cancer (2 group) on the 1st (before injection of N-methyl-N-nitrosourea), 14th, 35th days after injection of N-methyl-N-nitrosourea. **Results and discussion.** In all experimental animals, representatives characteristic of the intestinal normobiota of warm-blooded animals predominated, namely: *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Escherichia coli* with pronounced enzymatic properties, *Enterococcus* spp., *Clostridium* spp. In addition, *Staphylococcus* spp., yeast-like fungi of the genus *Candida* and mold. *Escherichia coli* with reduced enzymatic activity was also detected. It was established that the isolated bacteria belonged to 3 types, 4 classes, 5 orders, 6 families, 6 genera of the bacterial domain. Also, 2 genera of fungi belonging to the order Saccharomycetales were isolated. The most significant changes in the composition of the intestinal microbiota were noted in rats with chemically induced breast cancer on the 35th day tumor induction: the appearance of pathogenic microflora in the intestine was revealed.

Key words: female Wistar rats, intestinal microbiota, induction, N-methyl-N-nitrosourea, dysbiosis, breast cancer, carcinogenesis.

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

Correspondence author: Cherkas V.N., e-mail: valeriya_korol@mail.ru

Citation: Cherkas V.N., Kabakov A.V., Poveshchenko A.F., Kazakov O.V., Lelyak A.A., Kozlova O.S. Analysis of changes in intestinal microbiota in female Wistar rats at the stage of breast cancer induction by N-methyl-N-nitrosourea. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):119–125. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240413

Введение

С современных позиций микробиоту желудочно-кишечного тракта рассматривают как самостоятельный «орган», который регулирует множество метаболических процессов в организме хозяина и по своей значимости не уступает любому другому жизненно важному органу [1]. За последние несколько десятилетий исследования микрофлоры приобрели особую актуальность, пристальное внимание сегодня уделяется связи между микробиотой и целым рядом патологий человека, включая злокачественные новообразования, в том числе рак молочной железы (РМЖ) [2]. Учитывая современные знания о роли микробного ландшафта в развитии канцерогенеза, актуальным является исследование микробиоты при РМЖ – одного из самых распространенных видов злокачественных новообразований в мире [3]. РМЖ представляет собой многофакторное заболевание с разнообразными генетическими и эпигенетическими детерминантами, являющимися этиологическими факторами и факторами патогенеза [4, 5]. В настоящее время микробиоту организма-хозяина стали рассматривать в качестве фактора, способного запускать механизмы канцерогенеза [6, 7].

Однако до конца не ясно, является ли микробиота хозяина основной причиной РМЖ или спо-

собствует его развитию. В своем исследовании мы используем модель химически индуцированного РМЖ на самках крыс Wistar для изучения возможного влияния состояния кишечной микробиоты на развитие РМЖ. Ее можно рассматривать как потенциальный диагностический онкобиомаркер, с одной стороны, и патогенетический фактор, на который будет направлена терапия и профилактика РМЖ, с другой стороны.

Целью данного исследования является определение изменений количественного и качественного состава кишечной микробиоты у крыс Wistar при химической индукции рака молочной железы.

Материал и методы

Все экспериментальные исследования проводились в соответствии с принципами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях, директивами Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей, Хельсинкской декларацией, «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», а также с разрешения локального этического комитета НИИ клинической и экспериментальной

лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (протокол заседания № 180 от 28.04.2023).

Изучение параметров микробной колонизации толстой кишки проводили у самок крыс Wistar ($n = 40$) в возрасте 3 мес., массой 200–210 г, содержащихся в виварии Института цитологии и генетики СО РАН. Содержание животных осуществлялось в стандартных условиях вивария, с неограниченным доступом к пище и воде, при регулируемой температуре воздуха в помещении, с искусственной сменой освещенности: 12 ч – свет, 12 ч – темнота. РМЖ индуцировали N-метил-N-нитрозомочевинной (МНМ) (Sigma-Aldrich, США) по методике А.Р. Чочиева и соавт. [8]. Вещество вводили пятикратно с интервалом 7 дней подкожно в область одной и той же молочной железы с правой стороны (2-я молочная железа) у основания правой лапы в дозе 2,5 мг на крысу в объеме 0,2 мл (общая доза – 12,5 мг).

Для исследования были сформированы следующие группы: 1-я – интактные животные ($n = 20$); 2-я – группа крыс, которым вводили МНМ для индукции РМЖ ($n = 20$). У интактных крыс забор кала для исследования микрофлоры толстого кишечника выполняли в 1-й, 14-й и 35-й день параллельно с группой индукции РМЖ, у животных которой забор фекалий проводили в 1-й день (до инъекции МНМ), на 14-й и 35-й день после введения МНМ. Пробу для исследования брали из последней порции фекалий. Взятый кал помещали в стерильный транспортный контейнер и в течение двух часов доставляли в специализированную микробиологическую лабораторию «Научно-производственный центр» (р.п. Кольцово, Новосибирская область), где готовили навески массой 100 мг, которые помещали в стерильный 0,9%-й раствор хлорида натрия в соотношении 1:10. Из этой суспензии готовили последовательные 10-кратные разведения до концентрации 10^{-8} . Из полученных разведений материал высевали на питательные среды.

Показатели для оценки особенностей микробиоты кишечника для испытаний были выбраны согласно рекомендациям Отраслевого стандарта 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» [9]. Для культивирования лактобактерий (*Lactobacillus* spp.) использовали плотную среду МРС («Биокомпас-С», РФ), бифидобактерий – Бифидум-среду (Оболенск, РФ), энтеробактерий – агар Эндо (Himedia, Индия) и тест-подложки Rida®Count Coliformi (R-Riopharm, Германия). Культивирование стафилококков (*Staphylococcus* spp., *St. aureus*) осуществляли на желточно-солевом агаре и тест-подложках Rida®Count (R-Riopharm),

дрожжеподобных грибов и плесени – на тест-подложках Rida®Count Yeast&Mold и среде Сабу-ро (R-Riopharm) в соответствии с инструкциями производителя. Результаты принимались в расчет по числу выросших колоний с определением культуральных, морфологических (микроскопия) и тинкториальных свойств (окраска по Граму) после истечения сроков инкубации.

Количество выделенных микроорганизмов рассчитывали по формуле:

$$\text{КОЕ/г} = K \times 10 \times n,$$

где K – количество выросших колоний; n – разведение суспензии; 10 – коэффициент пересчета на 1 см³ суспензии при посеве 0,1 см³. Полученный результат переводили в десятичный логарифм числа колониеобразующих единиц в 1 г исследуемого материала (\log_{10} КОЕ/г).

Данные представлены в виде средней арифметической величины и стандартной ошибки средней ($M \pm m$), а также медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [Q1; Q3]). Для межгруппового сравнения использовали U-критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в данном исследовании считали $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Во время наблюдения за внешним видом, активностью, аппетитом и характером фекалий экспериментальных животных характерных признаков расстройства пищеварительного тракта в виде беспокойства, апатии, снижения аппетита, метеоризма, изменения цвета, запаха, консистенции фекалий, наличия примеси в них слизи/крови нами не отмечено. Родовая принадлежность, частота встречаемости и количественный уровень микроорганизмов, выделенных из образцов фекалий крыс, представлены в таблице. У всех животных преобладали представители, характерные для нормобиоты кишечника теплокровных, а именно: *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Escherichia coli* с выраженными ферментативными свойствами, *Enterococcus* spp., *Clostridium* spp. Помимо этого выявлены *Staphylococcus* spp., дрожжеподобные грибы рода *Candida* и плесени. Также обнаружена *E. coli* со сниженной ферментативной активностью. Таким образом, установлено, что у всех крыс доминирующие по количеству и частоте встречаемости бактерии принадлежали к типам Actinobacteria (род *Bifidoibacterium*), Firmicutes (род *Enterococcus*) и Proteobacteria (род *Escherichia*), типичным представителям микробиоты желудочно-кишечного тракта крыс [10].

В фекалиях, полученных от интактных крыс, не наблюдали изменений содержания типичных

Видовая принадлежность культивируемых бактерий кишечной микрофлоры, выделенных от крыс-самок Wistar в интактной группе и при химически индуцированном РМЖ, \log_{10} КОЕ/г

Species of cultivated bacteria of intestinal microflora isolated from female Wistar rats in the intact group and in chemically induced breast cancer, \log_{10} CFU/g

Выделяемый таксон	Интактные крысы	Число обнаруженных, n (%)	14-й день индукции РМЖ	Число обнаруженных, n (%)	35-й день индукции РМЖ	Число обнаруженных, n (%)
1	2	3	4	5	6	7
Тип Actinobacteria						
Класс Actinobacteria						
Порядок Bifidobacteriales, семейство Bifidobacteriaceae, род <i>Bifidoibacterium</i>	8,9 ± 0,2 9,0 [8,0; 9,0]	20 (100)	9,0 ± 0,0 9,0 [9,0; 9,0]	20 (100)	8,9 ± 0,2 9,0 [8,0; 9,0]	20 (100)
Тип Firmicutes						
Класс Bacilli						
Порядок Lactobacillales, семейство Lactobacillaceae, род <i>Lactobacillus</i>	5,0 ± 0,0 5,0 [5,0; 5,0]	20 (100)	5,0 ± 0,0 5,0 [5,0; 5,0]	20 (100)	5,0 ± 0,0 5,0 [5,0; 5,0]	20 (100)
Класс Bacilli						
Порядок Lactobacillales, семейство Enterococcaceae, род <i>Enterococcus</i>	7,8 ± 0,2 8,0 [7,0; 8,0]	20 (100)	8,0 ± 0,0 8,0 [8,0; 8,0]	20 (100)	8,0 ± 0,0 8,0 [8,0; 8,0]	20 (100)
Порядок Bacillales, семейство Staphylococcaceae, род <i>Staphylococcus</i>						
Вид <i>S. aureus</i>	0	–	0	–	6,0 ± 0,2* [#] 6,1 [5,7; 6,4]	12 (60)
Вид <i>S. saprophyticus</i>	0	–	0	–	6,5 ± 0,2* [#] 6,3 [5,7; 6,9]	20 (100)
Класс Clostridia						
Порядок Clostridiales, семейство Clostridiaceae, род <i>Clostridium</i>	5,0 ± 0,0 5,0 [5,0; 5,0]	20 (100)	4,9 ± 0,4 5,0 [3,0; 5,0]	20 (100)	5,0 ± 0,0 5,0 [5,0; 5,0]	20 (100)
Тип Proteobacteria						
Класс Gammaproteobacteria						
Порядок Enterobacteriales, семейство Enterobacteriaceae, род <i>Escherichia</i>						
Вид <i>E. coli</i> , типичная	6,4 ± 0,2 6,2 [5,6; 6,8]	20 (100)	7,6 ± 0,8 5,5 [4,0; 8,2]	20 (100)	7,1 ± 0,3 6,8 [5,8; 7,5]	20 (100)
Вид <i>E. coli</i> , гемолитическая	0	–	0	–	0	–
Вид <i>E. coli</i> , лактозонегативная	4,0 ± 0,0 4,0 [4,0; 4,0]	20 (100)	4,0 ± 0,0 4,0 [4,0; 4,0]	20 (100)	6,3 ± 0,6 4,0 [4,0; 7,0]	20 (100)
Другие условно-патогенные энтеробактерии	3,0 ± 0,0 3,0 [3,0; 3,0]	20 (100)	3,0 ± 0,0 3,0 [3,0; 3,0]	20 (100)	5,3 ± 0,6 3,0 [3,0; 6,0]	20 (100), в т.ч. пробы; <i>Proteus vulgaris</i> 10 ⁶ КОЕ/г
Неферментирующие бактерии	3,0 ± 0,0 3,0 [3,0; 3,0]	20 (100)	3,0 ± 0,0 3,0 [3,0; 3,0]	20 (100)	3,0 ± 0,0 3,0 [3,0; 3,0]	20 (100)

1	2	3	4	5	6	7
Тип Ascomycota						
Класс Saccharomycetes						
Порядок Saccharomycetales, семейство Debaryomycetaceae, род <i>Candida</i>	3,0 ± 0,0 3,0 [3,0; 3,0]	20 (100)	3,0 ± 0,0 3,0 [3,0; 3,0]	20 (100)	3,8 ± 0,2 4,0 [3,0; 4,0]	20 (100)
Плесневые грибы	3,9 ± 0,4 4,0 [2,0; 4,0]	20 (100)	4,0 ± 0,0 4,0 [4,0; 4,0]	20 (100)	3,7 ± 0,2 3,0 [3,0; 4,0]	20 (100)

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – интактных крыс, # – индуцированных крыс на 14-й день после введения МНМ.

представителей микробиоты желудочно-кишечного тракта на 1-й, 14-й и 35-й день исследования (см. таблицу). Средняя концентрация *E. coli* типичных составила $25,8 \times 10^5$ КОЕ/г, *E. coli* лактозонегативных – менее 10^5 КОЕ/г. Уровень лактобифидобактерий, кластридий и дрожжеподобных грибов рода *Candida* находился в допустимых пределах: от $< 10^4$ КОЕ/г для грибов рода *Candida* до 10^9 КОЕ/г для бифидобактерий. Стоит отметить, что *S. aureus* и *S. saprophyticus* не высеивались.

Микрофлора толстого отдела кишечника во 2-й группе крыс в 1-й день (до инъекции МНМ) была такой же, как у интактных животных. К 14-му дню индукции РМЖ в полученных образцах кала отмечено увеличение концентрации типичных *E. coli* (в 16,5 раза больше у интактных крыс). Несмотря на то что *E. coli* является типичным представителем микрофлоры кишечника крыс, наблюдаемое увеличение, предположительно, свидетельствует о начальном этапе развития дисбиоза, который в последующем может привести к хроническому воспалительному ответу – одному из механизмов канцерогенеза. Наиболее значимые изменения в составе кишечной микробиоты отмечены у животных на 35-й день индукции опухоли. Выявлено появление патогенной микрофлоры ($p < 0,05$), в частности, в 60 % случаев – *S. aureus* ($9,4 \times 10^5$ КОЕ/г), в 100 % – *S. saprophyticus* (29×10^5 КОЕ/г) (см. таблицу). Отмечено сохранение типичной *E. coli* на высоком уровне ($125,6 \times 10^5$ КОЕ/г) и возрастание содержания лактозонегативной *E. coli* (до $19,3 \times 10^5$ КОЕ/г; в 1,5 раза больше, чем в группе интактных крыс и у животных на 14-й день индукции РМЖ). У нескольких крыс на 35-й день индукции РМЖ обнаружено наличие в фекалиях условно-патогенной энтеробактерии *Proteus vulgaris* в значимой концентрации.

Показано, что контаминирование слизистой оболочки кишечника энтеробактериями, среди

которых преобладают протей и лактозонегативные эшерихии, приводит к ухудшению ее состояния, а именно к нарушению слизистого слоя, воспалению и дистрофии [11]. Появление к 35-му дню индукции РМЖ фекальной микробиоты, ранее не выделяемой у крыс интактной группы и у опытных животных, на 14-й день после индукции РМЖ может свидетельствовать о потенциальной роли вышеперечисленных бактерий в качестве кишечных патогенов, обуславливающих развитие дисбиоза.

Заключение

Установлено, что выделенные бактерии принадлежали к трем типам, четырем классам, пяти порядкам, шести семействам, шести родам домена бактерий. Также выделено два рода грибов, относящихся к порядку Saccharomycetales. Тот факт, что выделенные у крыс первой и второй групп бактерии в большинстве своем принадлежали к типам Actinobacteria, Firmicutes и Proteobacteria, согласуется с литературными данными, в которых указанные бактерии являются типичными представителями микробиоты желудочно-кишечного тракта крыс, близкой по своему составу к микробиоте кишечника человека [10].

Количественный и качественный состав кишечной микробиоты у крыс при индуцировании РМЖ химическим канцерогеном (МНМ) изменялся достоверно с возрастанием концентрации патогенных микроорганизмов к 35-му дню индукции РМЖ, что свидетельствует о формирующемся дисбиозе кишечника, что является предрасполагающим фактором возникновения хронического воспаления – основополагающего звена, способствующего развитию опухолей в различных органах, включая молочную железу [12–14]. Химическая индукция РМЖ запускает механизмы изменения кишечной микробиоты, которые дополнительно могут способствовать дальнейшему развитию рака за счет возникшего

дисбиоза и последующего воспаления. Таким образом, формируется порочный круг «рак – дисбиоз» вследствие нарушения эндэкологии кишечника, которое может сыграть роль пускового фактора в развитии и прогрессировании канцерогенеза, вызывая хроническое воспаление, усугубляющее, в свою очередь, дисбиоз кишечника, и тем самым замыкая порочный круг. Так, исследование А.М. McKee et al. показывает, что изменение микробиоты кишечника с возникновением дисбактериоза потенцирует рост опухоли молочной железы [15]. В других исследованиях показано, что дисбиоз, вызванный введением антибиотиков, может приводить к метастатическому распространению РМЖ [12, 16, 17].

Таким образом, микробиота кишечника в настоящее время рассматривается как важный фактор патогенеза онкологических заболеваний. Данную информацию подтверждают ранее проведенные исследования, в которых авторы демонстрируют, что нарушение комменсального гомеостаза приводит к циркуляции опухолевых клеток и последующему распространению в лимфатические узлы, дренирующие опухоль [12]. Учитывая современные знания о роли микробиоты в развитии канцерогенеза, дальнейшие исследования по возможному участию микробиоты кишечника в развитии РМЖ являются актуальными.

Список литературы / References

1. Ивашкин В.Т., Медведев О.С., Полуэктова Е.А., Кудряцева А.В., Бахтогаримов И.Р., Карчевская А.Е. Прямые и косвенные методы изучения микробиоты человека. *Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2022;32(2):19–34. doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-19-34
1. Ivashkin V.T., Medvedev O.S., Polujektova E.A., Kudrjatseva A.V., Bakhtogarmov I.R., Karchevskaja A.E. Direct and indirect methods for studying human microbiota. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(2):19–34. [In Russian]. doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-19-34
2. Nandi D., Parida S., Sharma D. The gut microbiota in breast cancer development and treatment: The good, the bad, and the useful! *Gut Microbes.* 2023;15(1):2221452. doi: 10.1080/19490976.2023.2221452
3. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660
4. Papakonstantinou A., Nuciforo P., Borrell M., Zamora E., Pimentel I., Saura C., Oliveira M. The co-
5. nundrum of breast cancer and microbiome – A comprehensive review of the current evidence. *Cancer Treat. Rev.* 2022;111:102470. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102470
5. Zhang J., Xia Y., Sun J. Breast and gut microbiome in health and cancer. *Genes Dis.* 2020;8(5):581–589. doi: 10.1016/j.gendis.2020.08.002
6. Álvarez-Mercado A.I., del Valle Cano A., Fernández M.F., Fontana L. Gut microbiota and breast cancer: the dual role of microbes. *Cancers (Basel).* 2023;15(2):443. doi: 10.3390/cancers15020443
7. Zhao K., Hu Y. Microbiome harbored within tumors: a new chance to revisit our understanding of cancer pathogenesis and treatment. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020;5(1):136. doi: 10.1038/s41392-020-00244-1
8. Чочиева А.Р., Болиева Л.З. Изучение химио-профилактической активности порошка брокколи на возникновение опухолей молочной железы, индуцированных у крыс МНМ. *Вестн. нов. мед. технол.* 2010;17(3):172–173.
8. Chochieva A.R., Bolieva L.Z. Studying chemical and prophylactic activity of broccoli powder on occurrence of tumours of mammary gland induced at rats. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies.* 2010;17(3):172–173. [In Russian].
9. ОСТ 91500.11.0004-2003. Отраслевой стандарт. «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200119089>
9. OST 91500.11.0004-2003. Industry standard. «Patient management protocol. Intestinal dysbiosis». Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200119089> [In Russian].
10. Flemer B., Gaci N., Borrel G., Sanderson I.R., Chaudhary P.P., Tottey W., O'Toole P.W., Brugère J.F. Fecal microbiota variation across the lifespan of the healthy laboratory rat. *Gut Microbes.* 2017;8(5):428–439. doi: 10.1080/19490976.2017.1334033
11. Кучумова С.Ю., Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Физиологическое значение кишечной микрофлоры. *Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2011;21(5):17–27.
11. Kuchumova S.Ju., Polujektova E.A., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Physiological significance of intestinal microflora. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2011;21(5):17–27. [In Russian].
12. Buchta Rosean C., Bostic R.R., Ferey J.C.M., Feng T.Y., Azar F.N., Tung K.S., Dozmorov M.G., Smirnova E., Bos P.D., Rutkowski M.R. Preexisting commensal dysbiosis is a host-intrinsic regulator of tissue inflammation and tumor cell dissemination in hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer Res.* 2019;79(14):3662–3675. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3464

13. Bahirae A., Ebrahimi R., Halabian R., Aghabozorgi A.S., Amani J. The role of inflammation and its related microRNAs in breast cancer: A narrative review. *J. Cell. Physiol.* 2019;234(11):19480–19493. doi: 10.1002/jcp.28742
14. Csendes D., Gutlapalli S.D., Prakash K., Swarnakari K.M., Bai M., Manoharan M.P., Raja R., Jamil A., Desai A., Desai D.M., Khan S. Gastrointestinal microbiota and breast cancer chemotherapy interactions: a systematic review. *Cureus.* 2022;14(11):e31648. doi: 10.7759/cureus.31648
15. McKee A.M., Kirkup B.M., Madgwick M., Fowler W.J., Price C.A., Dreger S.A., Ansoorge R., Makin K.A., Caim S., Le Gall G., ... Robinson S.D. Antibiotic-induced disturbances of the gut microbiota result in accelerated breast tumor growth. *iScience.* 2021;24(9):103012. doi: 10.1016/j.isci.2021.103012
16. Ransohoff J.D., Ritter V., Purington N., Andrade K., Han S., Liu M., Liang S.Y., John E.M., Gomez S.L., Telli M.L., ... Kurian A.W. Antimicrobial exposure is associated with decreased survival in triple-negative breast cancer. *Nat. Commun.* 2023;14(1):2053. doi: 10.1038/s41467-023-37636-0
17. Dutta R.K., Abu Y.F., Tao J., Chupikova I., Oleas J., Singh P.K., Vitari N.A., Qureshi R., Ramakrishnan S., Roy S. Altered gut microbiome drives heightened pain sensitivity in a murine model of metastatic triple-negative breast cancer. *Am. J. Cancer Res.* 2024;14(1):274–299.

Сведения об авторах:

Черкас Валерия Николаевна, к.в.н., ORCID: 0000-0002-0380-9273, e-mail: valeriya_korol@mail.ru
Кабаков Алексей Васильевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-4741-6674, e-mail: Doctor03-85@ngs.ru
Повешенко Александр Федорович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-4433-7110, e-mail: poveshchenkoa200@mail.ru
Казакوف Олег Васильевич, к.б.н., ORCID: 0000-0003-3947-4038, e-mail: kazakoff_oleg@mail.ru
Лемяк Анастасия Александровна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-6822-8015, e-mail: leliak2@yandex.ru
Козлова Ольга Сергеевна, ORCID: 0000-0002-3191-7597, e-mail: loi-2005@yandex.ru

Information about authors:

Valeria N. Cherkas, candidate of veterinary sciences, ORCID: 0000-0002-0380-9273, e-mail: valeriya_korol@mail.ru
Aleksey V. Kabakov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4741-6674, e-mail: Doctor03-85@ngs.ru
Aleksandr F. Poveshchenko, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4433-7110, e-mail: poveshchenkoa200@mail.ru
Oleg V. Kazakov, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-3947-4038, e-mail: kazakoff_oleg@mail.ru
Anastasia A. Lelyak, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-6822-8015, e-mail: leliak2@yandex.ru
Olga S. Kozlova, ORCID: 0000-0002-3191-7597, e-mail: loi-2005@yandex.ru

Поступила в редакцию 31.01.2024
После доработки 06.03.2024
Принята к публикации 07.06.2024

Received 31.01.2024
Revision received 06.03.2024
Accepted 07.06.2024

Артериальная ригидность и генетический полиморфизм некоторых цитокинов у нормотензивных больных анкилозирующим спондилитом

Т.А. Аксенова, Н.Ф. Иващенко, Ю.В. Скобова, В.А. Щербак, С.Ю. Царенок, В.В. Горбунов

Читинская государственная медицинская академия Минздрава России
672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Резюме

Цель исследования – выявить частоту встречаемости артериальной ригидности (АР) у нормотензивных больных анкилозирующим спондилитом (АС) в Забайкальском крае, изучить полиморфизм генов некоторых цитокинов и прогностические факторы повышения АР при данном заболевании. **Материал и методы.** Обследовано 100 пациентов с АС, HLA-B27-позитивных, уроженцев Забайкальского края, и 100 здоровых лиц контрольной группы (КГ), HLA-B27-негативных; все включенные в исследование были европеоидной расы. Артериальные гипертензии являлись критерием исключения. Определение однонуклеотидных полиморфизмов генов *IL1B* (–31T/C, rs1143627), *IL10* (–592C/A, rs1800872), *IL10* (–819C/T, rs1800871), *TNF* (–308G/A, rs1800629) проведено всем пациентам с АС и лицам КГ. 74 больным АС и 40 лицам КГ выполнена аппланационная тонометрия с помощью прибора SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия). **Результаты.** Скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте у больных АС составила 6,5 [4,1; 11,7] м/с, у лиц КГ – 5,2 [3,9; 7,0] м/с ($p = 0, 0001$). У 18 пациентов с АС (24,32 %) она была больше возрастной нормы, эти пациенты составили группу с повышенной АР. У больных АС носительство гомозиготного генотипа AA гена *IL10* (полиморфизм rs1800872, позиция –592C/A) встречалось в 2,18 раза чаще, гомозиготного генотипа GG гена *TNF* – в 1,23 раза чаще, гетерозиготного генотипа СТ гена *IL10* (полиморфизм rs1800871, позиция –819C/T) – в 1,5 раза чаще, чем в КГ. Прогностическими факторами повышения АР у больных АС явились носительство полиморфизма rs1143627 гена, кодирующего ИЛ-1 β , возраст и рентгенологическая стадия изменений в крестцово-подвздошных суставах. **Заключение.** Повышенная АР выявлена у 24,3 % нормотензивных больных АС. Генотип СТ гена *IL10* (полиморфизм rs1800871, позиция –819C/T), AA гена *IL10* (полиморфизм rs1800872, позиция –592C/A), аллель G и генотип GG гена *TNF* (полиморфизм rs1800629, позиция –308G/A) ассоциированы с развитием АС у лиц европеоидной расы. Многофакторным регрессионным анализом выявлены клинико-генетические факторы, прогнозирующие повышение АР у больных АС, уроженцев Забайкальского края.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, артериальная ригидность, скорость распространения пульсовой волны, однонуклеотидный полиморфизм генов цитокинов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Аксенова Т.А., e-mail: tatianaks@mail.ru

Для цитирования: Аксенова Т.А., Иващенко Н.Ф., Скобова Ю.В., Щербак В.А., Царенок С.Ю., Горбунов В.В. Артериальная ригидность и генетический полиморфизм некоторых цитокинов у нормотензивных больных анкилозирующим спондилитом. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(4):126–133. doi: 10.18699/SSMJ20240414

Arterial stiffness and genetic polymorphism of some cytokines in normotensive patients with ankylosing spondylitis

T.A. Aksenova, N.F. Ivashchenko, Yu.V. Skobova, V.A. Shcherbak, S.Yu. Tsarenok, V.V. Gorbunov

Chita State Medical Academy of Minzdrav of Russia
672000, Chita, Gorkogo st., 39a

Abstract

Aim of the study was to identify the incidence of arterial stiffness in normotensive patients with ankylosing spondylitis (AS) in the Trans-Baikal region, to study polymorphism of genes for some cytokines and prognostic factors for increased arterial stiffness in this disease. **Material and methods.** We examined 100 patients with AS, natives of the Transbaikal region, HLA-B27 positive and 100 healthy controls, HLA-B27 negative; all included in the study were Caucasian. Arterial hypertension was an exclusion criterion. Determination of single nucleotide polymorphisms of the genes *IL1B* (–31T/C, rs1143627), *IL10* (–592C/A, rs1800872), *IL10* (–819C/T, rs1800871), *TNF* (–308G/A, rs1800629) was carried out in all patients with AS and healthy individuals. 74 patients with AS and 40 patients in the control group underwent applanation tonometry using SphygmoCor (AtCor Medical, Australia). **Results.** Pulse wave velocity on the carotid-femoral segment in patients with AS was 6.5 [4.1; 11.7] m/s, in the control group – 5.2 [3.9; 7.0] m/s ($p = 0.0001$). In 18 patients with AS (24.32 %) it was more than the age norm, these patients made up the group with elevated arterial stiffness. In patients with AS, carriage of the homozygous AA genotype of the *IL10* gene (rs1800872, –592C/A) was 2.18 times more common, the homozygous GG genotype of the *TNF* gene (rs1800629, –308G/A) was 1.23 times more common, and the heterozygous ST genotype of the *IL10* gene (rs1800871, –819C/T) was 1.5 times more common than in the control group. Prognostic factors for increased arterial stiffness in patients with AS were carriage of the *IL10* rs1800871 polymorphism, age, and the radiological stage of changes in the sacroiliac joints. **Conclusions.** Increased arterial stiffness was detected in 24.3 % of normotensive patients with AS. The CT genotype of the *IL10* gene (rs1800871, –819C/T), AA genotype of the of the *IL10* gene (rs1800872, –592C/A), the G allele and the GG genotype of the *TNF* gene (rs1800629, позиция –308G/A) are associated with the development of AS in Caucasians. Multivariate regression analysis identified clinical and genetic factors that predict an increase in arterial stiffness in patients with AS, natives of the Trans-Baikal Territory.

Key words: ankylosing spondylitis, arterial stiffness, pulse wave velocity, single nucleotide polymorphisms of cytokine's genes.

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

Correspondence author: Aksenova T.A., e-mail: tatianaks@mail.ru

Citation: Aksenova T.A., Ivashchenko N.F., Skobova Yu.V., Shcherbak V.A., Tsarenok S.Yu., Gorbunov V.V. Arterial stiffness and genetic polymorphism of some cytokines in normotensive patients with ankylosing spondylitis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):126–133. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240414

Введение

Ассоциация развития анкилозирующего спондилита (АС) с носительством лейкоцитарного антигена HLA-B27 является общепризнанной [1]. Исследованы генетические полиморфизмы ряда цитокинов у лиц азиатской популяции [2, 3]. У больных АС европейской расы в определенной мере исследована распространенность однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) ФНО- α [4], тогда как работы о полиморфных генотипах ИЛ-1 β и ИЛ-10 у этой когорты больных практически отсутствуют. Вместе с тем данные провоспалительные цитокины играют большую роль в развитии воспалительного ответа. Имеются литературные данные об ассоциации носительства ОНП ИЛ-10, –1082G/A, с ранними и/или тяжелыми проявлениями ИБС [5], участия ИЛ-1 β [6] и ФНО- α в процессах образования атеросклеротических бляшек [7].

Таким образом, не только системное воспаление, присущее АС, но и ускоренный атерогенез влияет на жесткость сосудистой стенки, приводя к ее повышению. Консенсус экспертов в 2006 г. признал аппланационную тонометрию с контурным анализом пульсовой волны эталонным мето-

дом изучения артериальной ригидности (АР) [8]. Параметры жесткости сосудов у пациентов с АС в исследованиях порой демонстрируют разнонаправленные результаты, однако большинство авторов придерживаются взаимосвязи повышения АР с активностью системного воспаления, характерного для данного заболевания [9, 10]. Следует отметить, что повышение артериального давления способствует развитию АР, вместе с тем в проведенных ранее исследованиях артериальная гипертензия (АГ) не являлась критерием исключения. Вышеизложенное делает актуальным исследование параметров сосудистой жесткости у пациентов с АС, а также поиск генетических предикторов повышения АР у данной когорты больных.

Цель исследования – выявить частоту встречаемости АР у нормотензивных больных АС в Забайкальском крае, изучить полиморфизм генов некоторых цитокинов и прогностические факторы повышения АР при данном заболевании.

Материал и методы

Исследовано 100 пациентов в возрасте $37,5 \pm 9,9$ года, 88 % мужчин, уроженцев Забай-

кальского края, европеоидной расы, с диагнозом АС, выставленным в соответствии с Российской версией модифицированных Нью-Йоркских критериев 1984, HLA-B27-позитивных. Все больные соответствовали данным критериям, пациенты с нерентгенологическим АС не включались в исследование. Среди обследованных пациентов с АС 21 человек – настоящие или бывшие курильщики, индекс курения, рассчитанный по формуле стаж курения (годы) × количество сигарет, выкуриваемых в сутки / 20, составил $22,05 \pm 8,57$ пачки-лет. В контрольную группу вошли 100 здоровых лиц уроженцев Забайкальского края, европеоидной расы, HLA-B27 негативных, 77 % мужчин, средний возраст составил $31,5 \pm 2,9$ года. Среди группы контроля – 10 настоящих или бывших курильщиков, индекс курения $18,05 \pm 5,52$ пачки-лет.

Внеаксиальные проявления АС (атриты и энтезиты в настоящее время и в анамнезе) имели 63 % пациентов, внескелетные поражения – 15 % пациентов, во всех случаях увеит в анамнезе, воспалительные заболевания кишечника не регистрировались. У обследуемых пациентов индекс ASDAS-CPB составил 3,16 (от 1,4 до 6,4), индекс BASDAI – $6,03 \pm 1,69$ (от 1,0 до 9,0), что соответствовало высокой активности заболевания. На момент обследования индекс MASES равнялся $1,88 \pm 1,53$, в подавляющем большинстве случаев энтезиальное поражение было представлено ахиллитами. Содержание С-реактивного белка составляло $18,3 \pm 16,6$ мг/мл, общего холестерина – $4,74 \pm 1,20$ ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности – $2,2 \pm 1,14$ ммоль/л, СОЭ – $21,8 \pm 14,5$ мм/ч.

Все пациенты получали базисную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (нимесулид, ацеклофенак, эторкоксиб, целекоксиб) в средних суточных дозах. 15 человек, имеющих периферический артрит, принимали сульфасалазин в средней дозе 2 грамма в сутки. Семеро больных ранее (более шести месяцев до

включения в исследование) получали генно-инженерную биологическую терапию инфликсимабом, на момент исследования данное лечение не проводилось.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России (протокол № 74 от 06.11.2015). Все включенные в исследование до его начала подписали информированное согласие.

Критериями исключения служили возраст старше 60 лет и младше 18 лет, гипертоническая болезнь и симптоматические АГ, ИБС, ожирение, соматические заболевания с нарушением функции органов. Для исключения АГ исследовано не только офисное артериальное давление (АД), но и основные показатели суточного мониторирования АД, не показавшие различий в основной и контрольной группах, данные приведены в табл. 1.

Определение ОНП *IL1B* (–31T/C, rs1143627), *IL10* (–592C/A, rs1800872), *IL10* (–819C/T, rs1800871), *TNF* (–308G/A, rs1800629), аллеля HLA-B27 осуществлялось методом ПЦР с использованием наборов ООО «Тест-ген» (Россия). Выбор данных цитокинов обусловлен их малой изученностью при АС и возможной ассоциацией с атерогенезом.

У 74 пациентов с АС и 40 лиц контрольной группы исследованы центральное аортальное давление и скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) на каротидно-фemorальном сегменте при помощи прибора SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия). Поскольку 26 больных АС имели ограничения подвижности в шейном и грудном отделах позвоночника, им аппланационная тонометрия не проводилась ввиду возможности искажения ее результатов вследствие позвоночных деформаций, так как расстояние между бедренной и каротидной артериями у данных лиц было укорочено. Кроме того, эти пациенты не могли принять строго горизонтальное

Таблица 1. АД и ЧСС обследованных ($M \pm \sigma$)

Table 1. Blood pressure and heart rate parameters in groups ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа АС (n = 74)	Группа контроля (n = 40)	p
Систолическое АД, мм рт. ст.	$120,7 \pm 10,1$	$119,3 \pm 7,1$	0,64
Диастолическое АД, мм рт. ст.	$69,2 \pm 9,9$	$65,0 \pm 5,3$	0,72
ЧСС, уд. в мин	$74,7 \pm 5,2$	$71,6 \pm 7,1$	0,51
Систолическое АД за сутки, мм рт. ст.	$119,1 \pm 12,6$	$120,7 \pm 16,2$	0,68
Диастолическое АД за сутки, мм рт. ст.	$75,1 \pm 11,2$	$74,9 \pm 9,5$	0,73
Среднее АД за сутки, мм рт. ст.	$90,6 \pm 8,9$	$88,61 \pm 7,56$	0,38
Пульсовое АД за сутки, мм рт. ст.	$44,5 \pm 4,5$	$43,6 \pm 2,5$	0,67

Примечание. ЧСС – число сердечных сокращений, $M \pm \sigma$ – среднеквадратическое отклонение.

положение, необходимое для аппланационной тонометрии. Из 100 человек контрольной группы аппланационная тонометрия проведена 40 лицам, сравнимым по полу и возрасту с пациентами с АС, поскольку данное количество обследованных обеспечивало достаточную мощность статистических исследований. При проведении аппланационной тонометрии мы придерживались возрастных норм СРПВ, рассчитываемой программным обеспечением SphygmoCor индивидуально для каждого обследуемого.

Рентгеновая стадия изменений в крестцово-подвздошных суставах по Kellgren соответствовала II стадии с обеих сторон у 60 % пациентов, III стадии – у 21 % пациентов, IV стадия определялась в 19 % случаев. Рентгенологическое исследование было проведено на момент включения в исследование либо не позднее чем за 3 месяца до исследования ОНП и проведения аппланационной тонометрии.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием непараметрических критериев, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Сравнение частот аллелей и генотипов выполнено по качественному бинарному признаку с применением χ^2 . Также оценивали

величину отношения шансов (ОШ) с расчетом 95%-го доверительного интервала (95 % ДИ).

Результаты

СРПВ, измеренная методом аппланационной тонометрии, у нормотензивных больных АС и в контрольной группе составила 6,5 [4,1; 11,7] и 5,2 [3,9; 7,0] м/с соответственно (медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль]) ($p = 0,0001$), таким образом, у больных АС она была больше на 24,5 %. При проведении исследования прибором SphygmoCor автоматически рассчитываются индивидуальные нормы СРПВ в зависимости от возраста. У 18 больных АС (24,32 %), не имеющих АГ, СРПВ была выше возрастной нормы, из этих пациентов сформирована группа с повышенной АР. Следует отметить, что другие ключевые параметры ригидности сосудов, такие как центральное систолическое, диастолическое и пульсовое АД, у больных АС были на 14,5, 8,4 и 32,5 % больше, чем у лиц контрольной группы ($p = 0,001$ во всех случаях).

Распределение частот аллелей и генотипов всех исследуемых ОНП соответствовало закону Харди – Вайнберга ($p > 0,05$) (табл. 2). Различий распределения генотипов гена *IL1B* (-31T/C,

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма генов *IL1B* (-31T/C, rs1143627), *IL10* (-819C/T, rs1800871), *IL10* (-592C/A, rs1800872), *TNF* (-308G/A, rs1800629)

Table 2. Frequency distributions of genotypes and alleles of polymorphism of the genes *IL1B* (-31T/C, rs1143627), *IL10* (-819C/T, rs1800871), *IL10* (-592C/A, rs1800872), *TNF* (-308G/A, rs1800629)

Полиморфизм	Аллель (P) Генотип (%)	Больные АС (n = 100)	Контрольная группа (n = 100)	ОШ (95 % ДИ)	χ^2 (p)
<i>IL1B</i> (-31T/C, rs1143627)	Аллель С	0,370	0,370	1,00 (0,67–1,50)	0,0001 (1)
	Аллель Т	0,630	0,630	1,00 (0,67–1,50)	
	Генотип С/С	13	14	0,92 (0,41–2,07)	0,09 (0,95)
	Генотип С/Т	48	46	1,08 (0,62–1,89)	
	Генотип Т/Т	39	40	0,96 (0,54–1,69)	
<i>IL10</i> (-819C/T, rs1800871)	Аллель С	0,620	0,720	0,63 (0,42–0,97)	4,52 (0,03)
	Аллель Т	0,380	0,280	1,58 (1,04–2,40)	
	Генотип С/С	38	56	0,48 (0,27–0,85)	6,8 (0,03)
	Генотип С/Т	48	32	1,96 (1,10–3,49)	
	Генотип Т/Т	14	12	1,19 (0,52–2,73)	
<i>IL10</i> (-592C/A, rs1800872)	Аллель С	0,620	0,700	0,70 (0,46–1,06)	2,85 (0,09)
	Аллель А	0,380	0,300	1,43 (0,94–2,17)	
	Генотип С/С	48	51	0,89 (0,51–1,54)	6,43 (0,04)
	Генотип С/А	28	38	0,63 (1,35–1,15)	
	Генотип А/А	24	11	2,56 (1,18–5,55)	
<i>TNF</i> (-308G/A, rs1800629)	Аллель G	0,915	0,820	2,36 (1,28–4,37)	7,85 (0,005)
	Аллель А	0,085	0,180	0,42 (0,23–0,78)	
	Генотип G/G	85	69	2,55 (1,27–5,09)	7,28 (0,03)
	Генотип G/A	13	26	0,43 (0,20–0,89)	
	Генотип A/A	2	5	0,39 (0,07–2,05)	

Таблица 3. Значимость показателей прогностической модели

Table 3. Significance of indicators of the prognostic model

Модель	B	Средне-квадратичная ошибка	Вальд	Степень свободы	Значимость	Exp (B)
Возраст, лет	0,142	0,044	10,184	1	0,001	1,152
Рентгенологическая стадия изменений крестцово-подвздошных суставов	0,485	0,271	3,196	1	0,074	1,625
ОНП ИЛ1β -31TC rs1143627	-0,456	0,361	1,600	1	0,206	1,578
Константа	-9,078	2,248	16,300	1	0,000	0,000

rs1143627) у пациентов и здоровых лиц не выявлено. Среди больных АС в полтора раза чаще выявлялся гетерозиготный генотип СТ гена *IL10* (-819C/T, rs1800871), в 2,18 раза – гомозиготный генотип АА гена *IL10* (-592C/A, rs1800872), т. е. их носительство соответственно в 1,96 и 2,18 раза повышает риск развития АС. Установлено, что у больных АС статистически значимо чаще выявлялись аллель G гена *TNF* и гомозиготный генотип GG (-308G/A, rs1800629) по сравнению с группой контроля (см. табл. 2).

Для разработки модели вероятности развития АР у больных АС был применен метод бинарной логистической регрессии (табл. 3). В прогностическую модель вошли носительство ОНП гена *IL1B* (-31T/C, rs1143627), возраст, рентгенологическая стадия изменений крестцово-подвздошных сочленений.

Расчитана формула условного коэффициента, определяющего артериальную ригидность:

$$AP = \frac{1}{1 + e^{9,078 - 0,142 \times \text{возраст} - 0,485 \times \text{рент. стадия} - 0,456 \times IL1B(-31T/C, rs1143627)}}$$

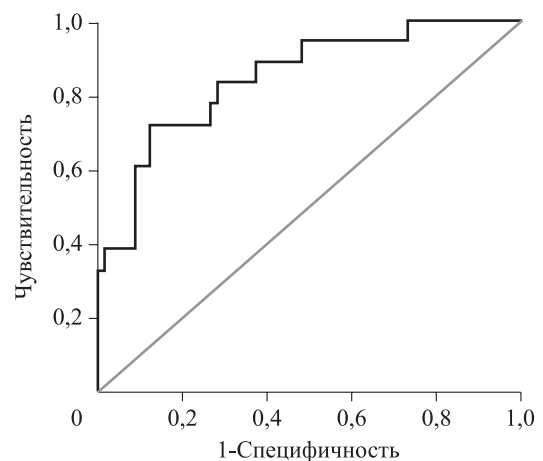
где 1 – константа (регрессионный коэффициент b_0), возраст, лет; рентгенологическая стадия изменения в крестцово-подвздошных суставах, от 1 до 4 стадии; *IL1B* (-31T/C, rs1143627) – полиморфизм -31T/C, rs1143627 гена *IL1B*, при носительстве генотипа C/T определяемый как «1», генотипа C/C – «2», генотипа T/T – «3»; e – основание натурального логарифма. Чувствительность данной модели составила 0,72, специфичность – 0,71, площадь под ROC-кривой – 0,85 (95 % ДИ 0,74–0,95), $p = 0,01$, стандартная ошибка – 0,053 (рисунок). Значение коэффициента 0,18 и выше сопряжено с риском повышения ригидности сосудов у больных АС.

Обсуждение

Литературные данные последних лет не всегда выявляли повышенную АР у больных АС. Возможно, это связано с особенностями выборки,

без исключения АГ в исследуемой и контрольной группах [10]. В других работах, напротив, отмечалось повышение сосудистой жесткости и ее снижение при проведении генно-инженерной биологической терапии [9, 11, 12]. Несомненным является факт повышения риска развития атеросклероза коронарных и мозговых артерий у данной категории пациентов [13], в том числе как результата развития системного воспаления, обусловленного гиперпродукцией цитокинов, что ведет не только к общим проявлениям заболевания, но и ускоряет атерогенез и, следовательно, повышает АР [14].

В метаанализе 24 исследований с совокупной выборкой 19135 случаев установлена ассоциация носительства ОНП -1082G/A гена *IL10* и ранней или тяжелой ИБС посредством сравнения доминантных, рецессивных и аллельных генетических моделей [5]. В развитие атеросклероза вовлечены несколько сигнальных путей, связанных с воспалительной реакцией, таких как инфламмосомы, toll-подобные рецепторы, протеинконвертазы [15]. Инфламмосома способствует созреванию и секреции провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-1β, который имеет важное значение



Графическое изображение площади под ROC-кривой
Display of the area under the ROC curve

для формирования атеросклеротической бляшки, отложения липидов в стенку артерии, что способствует увеличению жесткости сосуда [6]. Повышенный уровень TNF- α в сыворотке крови и определенные полиморфизмы его промотора связаны с возрастанием риска развития инфаркта миокарда [7]. Эти данные обусловили выбор включенных в наше исследование провоспалительных цитокинов.

С другой стороны, при АС имеются общепопуляционные факторы сердечно-сосудистого риска, также отрицательно сказывающиеся на жесткости сосудистой стенки. Возникающий порочный круг приводит к увеличению АР даже без развития АГ, что и было установлено в нашем исследовании. Из когорты нормотензивных больных АС выделена группа пациентов, имеющая повышенную в сравнении с возрастной нормой АР, эти лица составили 24,3 %.

Выраженность гиперпродукции цитокинов может быть обусловлена генетическими факторами, вместе с тем исследования о носительстве ОНП различных цитокинов у больных АС весьма немногочисленны. Китайские ученые сравнили генотипы более чем 250 пациентов с АС и людей без него и показали, что ОНП rs3783550 и rs3783546 ассоциированы с развитием АС в китайской популяции Хань [2]. Имеются данные, что полиморфизм гена, кодирующего ИЛ-10 (A1082G), связан с генетической предрасположенностью к воспалительным заболеваниям кишечника [16] и сердечно-сосудистым заболеваниям [17], относительно АС таких сведений нет. Однако следует помнить, что сакроилеит является внекишечным проявлением язвенного колита и болезни Крона, с АС эти заболевания объединяет носительство HLA-B27.

Данные исследований о ФНО- α как генетическом маркере АС также немногочисленны и несколько разнонаправленны. Среди ОНП данного гена наиболее изучен -308G/A (rs1800629). В 2022 г. в нашей стране в исследовании 122 больных АС и 142 здоровых лиц установлено, что присутствие не менее одного аллеля А в генотипе пациента снижало риск развития АС в 4,4 раза по сравнению с генотипом GG ($p = 0,01$). У носителей генотипа GA предрасположенность к поражению энтезисов была в 2,2 раза меньше, чем у носителей генотипа GG ($p = 0,01$) [4], что в целом согласуется с нашими результатами [18]. В иранской популяции, напротив, показана взаимосвязь носительства ОНП гена *TNF* в положении -238 с развитием АС, но для положения -308 данного гена различий между больными АС и здоровыми лицами не найдено [19].

В нашем исследовании показано, что больные АС европеоидной расы, уроженцы Забайкальского края, чаще являются носителями гомозиготного генотипа AA гена *IL10* (-592C/A, rs1800872), гомозиготного генотипа GG гена *TNF- α* (rs1800629), гетерозиготного генотипа СТ полиморфизма 819СТ ИЛ-10 (rs1800871), чем здоровые люди. Наличие генотипа СС гена *IL10* (-592C/A, rs1800872), аллели А и генотипа GA гена *IL10* (-592C/A, rs1800872), напротив, снижают вероятность развития АС.

Ускоренный атерогенез и системное воспаление, присущее АС, влияют на жесткость сосудистой стенки, приводя к ее повышению. Кроме этого воспалительный ответ приводит к прогрессированию остеогенеза у больных АС, что способствует активации процессов оссификации и образованию синдесмофитов. В литературе имеются данные о том, что ИЛ-1 β способствует прогрессированию аутоиммунного артрита, индуцируя остеокластогенную способность [20]. В тканях пародонта ИЛ-1 β также воздействует на остеокластогенез [21]. Эти данные сопоставимы с результатами разработанной нами прогностической модели, включающей рентгенологическую стадию изменений крестцово-подвздошных суставов, вместе с тем требуются дальнейшие исследования в данной области.

Выводы

1. Повышенная АР выявлена у 24,3 % нормотензивных больных АС.
2. Генотип СТ гена *IL10* (-819C/T, rs1800871), AA гена *IL10* (-592C/A, rs1800872), аллель G и генотип GG гена *TNF* (-308G/A, rs1800629) ассоциированы с развитием АС у лиц европеоидной расы.
3. Прогностическими факторами повышения АР у больных АС европеоидной расы, уроженцев Забайкальского края, являются носительство полиморфизма *IL1B* (-31T/C, rs1143627), возраст и стадия рентгенологических изменений в крестцово-подвздошных суставах.

Список литературы / References

1. Dashti N., Mahmoudi M., Aslani S., Jamshidi A. HLA-B27 subtypes and their implications in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Gene*. 2018;670:15–21. doi: 10.1016/j.gene.2018.05.092
2. Lei L., Baolan S., Wenkai Z., Wenhua X., Yan Z., Feng L., Daqi X., Tianbo J., Yong Z., Xuejun Y. Association of IL-1A and IL-1B polymorphisms with ankylosing spondylitis among the Chinese Han population: a case-control study. *Oncotarget*. 2017;8(17):28278–28284. doi: 10.18632/oncotarget.16004

3. Yi X., Yan L., Shi G., Jie-Gen Y., Meng-Sha T., Peng-Hui X., Fen-Dui Q., Guo-Pin W. Association between cytokine gene polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad. Med. J.* 2018;94(1115):508–516. doi: 10.1136/postgradmedj-2018-135665

4. Крылов М.Ю., Гусева И.А., Сахарова К.В., Самаркина Е.Ю., Эрдес Ш.Ф., Коновалова Н.В., Варламов Д.А. Участие полиморфизмов генов *TNF*, *CRP* и *SAA1* в формировании предрасположенности к развитию анкилозирующего спондилита и его клинических проявлений. *Научно-практ. ревматол.* 2022;60(1):64–71. doi: 10.47360/1995-4484-2022-64-71

Krylov M.Yu., Guseva I.A., Sakharova K.V., Samarkina E.Yu., Erdes Sh.F., Konovalova N.V., Varlamov D.A. Involvement of polymorphisms of *TNF*, *CRP* and *SAA1* genes in the predisposition to the development of ankylosing spondylitis and its clinical manifestations. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(1):64–71 [In Russian]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-64-71

5. Himanshu R., Joner M., Wilson H., McGovern L., Richards G., Colleran R., Byrne R. Interleukin-10 -1082 G/A polymorphism and its association with early or severe presentation of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine.* 2023;162:156103. doi: 10.1016/j.cyto.2022.156103

6. Hettwer J., Hinterdobler J., Miritsch B., Deutsch M.A., Li X., Mauersberger C., Moggio A., Braster Q., Gram H., Robertson A.A., ... Sager H.B. Interleukin-1 β suppression dampens inflammatory leucocyte production and uptake in atherosclerosis. *Cardiovasc. Res.* 2022;118(13):2778–2791. doi: 10.1093/cvr/cvab337

7. Bennet A.M., van Maarle M.C., Hallqvist J., Morgenstern R., Frostegård J., Wiman B., Prince J.A., de Faire U. Association of *TNF*-alpha serum levels and *TNFA* promoter polymorphisms with risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2006;187(2):408–414. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.09.022

8. van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P., Chowienczyk P., Cruickshank J.K., Backer T.D., Filipovsky J., Huybrechts S., Mattace-Raso F.U.S., Protogerou A.D., ... European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J. Hypertens.* 2012;30(3):445–453. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0

9. Гуреева Н.А., Горяйнов И.И., Степченко М.А. Изменения параметров жесткости артериального русла у больных болезнью Бехтерева на фоне лечения инфликсимабом. *Вестн. нов. мед. технол.* 2012;19(4):94–96.

Gureeva N.A., Goryanov I.I., Stepchenko M.A. The changes of vessel wall rigidity in patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Vestnik novykh*

meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies. 2012;19(4):94–96. [In Russian].

10. Гайдукова И.З., Маслянский А.Л., Полянская О.Л., Колесова Е.П., Ребров А.П., Конради А.О. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с анкилозирующим спондилитом (результаты многоцентрового исследования). *Клиницист.* 2015;9(3):28–33. doi: 10.17650/1818-8338-2015-9-3-28-33

Gaydukova I.Z., Maslyansky A.L., Polyanskaya O.L., Kolesova E.P., Rebrov A.P., Konradi A.O. Vascular wall stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter study. *Klinitsist = The Clinician* 2015;9(3):28–33. [In Russian]. doi: 10.17650/1818-8338-2015-9-3-28-33

11. Karkucak M., Çapkin E., A Kiriş., Şahin M., Küçükali Türkyilmaz A., Karaca A., Gökmen F., Ayar A. Arterial stiffness and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in ankylosing spondylitis: results with long-term two year-follow-up. *Arch. Rheumatol.* 2014;29(4):250–256. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2014.4261

12. Tam L.S., Shang Q., Kun E.W., Lee K.L., Yip M.L., Li M., Li T.K., Zhu T.Y., Pui M.O., Li E.K., Yu C.M. The effects of golimumab on subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in ankylosing spondylitis – a randomized, placebo-controlled pilot trial. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(6):1065–1074. doi: 10.1093/rheumatology/ket469

13. Szabo S.M., Levy A.R., Rao S.R., Kirbach S.E., Lacaille D., Cifaldi M., Maksymowych W.P. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3294–3304. doi: 10.1002/art.30581

14. Berg I.J., Heijde D., Dagfinrud H., Seljeflot I., Olsen I.C., Kvien T.K., Semb A.G., Provan S.A. Disease activity in ankylosing spondylitis and associations to markers of vascular pathology and traditional cardiovascular disease risk factors: a cross-sectional study. *J. Rheumatol.* 2015;42(4):645–653. doi: 10.3899/jrheum.141018

15. Kong P., Cui Z.Y., Huang X.F., Zhang D.D., Guo R.J., Han M. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal. Transduct Target. Ther.* 2022;7(1):131. doi: 10.1038/s41392-022-00955-7

16. Zhu H., Lei X., Liu Q., Wang Y. Interleukin-10-1082A/G polymorphism and inflammatory bowel disease susceptibility: a meta-analysis based on 17,585 subjects. *Cytokine.* 2013;61(1):146–153. doi: 10.1016/j.cyto.2012.09.009

17. Lu S., Zhong J., Huang K., Zhou H. Association of *IL*-10-1082A/G polymorphism with cardiovascular disease risk: Evidence from a case-control study to an updated meta-analysis. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2019;7(11):e888. doi: 10.1002/mgg3.888

18. Иващенко Н.Ф., Аксенова Т.А., Горбунов В.В., Скобова Ю.В., Царенок С.Ю. Генетические полиморфизмы интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли-альфа у больных анкилозирующим спондилитом. *Забайк. мед. вестн.* 2021;(4):69–76. doi 10.52485/19986173_2021_4_69

Ivashchenko N.F., Aksenova T.A., Gorbunov V.V., Skobova Yu.V., Tsarenok S.Yu. The influence of genetic polymorphism of interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha on the development of ankylosing spondylitis. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik = The Transbaikalian Medical Bulletin.* 2021;4:69–76. [In Russian], doi 10.52485/19986173_2021_4_69

19. Nicknam M.H., Mahmoudi M., Amirzargar A.A., Jamshidi A.R., Rezaei N., Nikbin B. HLA-B27 subtypes

and tumor necrosis factor α promoter region polymorphism in Iranian patients with ankylosing spondylitis. *Eur. Cytokine Netw.* 2009;20(1):17–20. doi: 10.1684/ecn.2009.0143

20. Levescot J.A., Chang M.H., Schnell J., Nelson-Maney N., Yan J., Martínez-Bonet M., Grieshaber-Bouyer R., Lee P.Y., Wei K., Blaustein R.B., ... Nigrovic P.A. IL-1 β -driven osteoclastogenic Tregs accelerate bone erosion in arthritis. *Clin. Invest.* 2021;131(18):e141008. doi: 10.1172/JCI141008

21. Huynh N.C., Everts V., Pavasant P., Ampornamveth R.S. Interleukin-1 β induces human cementoblasts to support osteoclastogenesis. *J. Oral. Sci.* 2017;9(12):e5. doi: 10.1038/ijos.2017.45

Сведения об авторах:

Аксенова Татьяна Александровна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-4957-5908, e-mail: tatianaks@mail.ru

Иващенко Наталия Федоровна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1818-5325, e-mail: betsij@mail.ru

Скобова Юлия Владимировна, ORCID: 0000-0003-4340-4315, e-mail: yskobova@inbox.ru

Щербак Владимир Александрович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-2032-7612, e-mail: shcherbak2001@mail.ru

Царенок Светлана Юрьевна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-7065-5737, e-mail: sveta-tsarenok@yandex.ru

Горбунов Владимир Владимирович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-3811-2943, e-mail: gorbunovv2008@mail.ru

Information about the authors:

Tatiana A. Aksenova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4957-5908, e-mail: tatianaks@mail.ru

Nataliya F. Ivashchenko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1818-5325, e-mail: betsij@mail.ru

Julia V. Skobova, ORCID: 0000-0003-4340-4315, e-mail: yskobova@inbox.ru

Vladimir A. Shcherbak, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-2032-7612, e-mail: shcherbak2001@mail.ru

Svetlana Yu. Tsarenok, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7065-5737, e-mail: sveta-tsarenok@yandex.ru

Vladimir V. Gorbunov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-3811-2943, e-mail: gorbunovv2008@mail.ru

Поступила в редакцию 29.12.2023

После доработки 22.05.2024

Принята к публикации 27.05.2024

Received 29.12.2023

Revision received 22.05.2024

Accepted 27.05.2024

Прямые и опосредованные связи андрогенного статуса с параметрами эякулята у мужчин из бесплодных пар

Е.А. Епанчинцева^{1,2,3}, В.Г. Селятицкая¹

¹ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины

630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины» ГК «Мать и дитя»

630037, Новосибирск, ул. Кирова, 29

³ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России

630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Резюме

Показано, что у мужчин из бесплодных пар сывороточный уровень общего тестостерона варьирует в широких пределах. Можно ли ожидать, что имеется ассоциация содержания общего тестостерона ($T_{\text{общ}}$) сыворотки крови с нарушениями спермограммы у мужчин из бесплодных пар? Цель исследования – изучить закономерности изменения спермиологического статуса мужчин из бесплодных пар в зависимости от уровня $T_{\text{общ}}$ в крови. **Материал и методы.** Дизайн – обсервационное ретроспективное одномоментное исследование. Проведен анализ историй болезни 358 мужчин с бесплодием в браке. Выборка разделена на группы сравнения по уровню $T_{\text{общ}}$: группа 1 – менее 12,1, группа 2 – от 12,1 до 20,9, группа 3 – 21,0 нмоль/л и более. **Результаты.** От группы 1 к группе 3 более чем в 2 раза нарастает содержание $T_{\text{общ}}$, так же как и концентрация связанных с ним показателей – глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и свободного тестостерона ($T_{\text{св}}$). По уровню лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормона достоверных различий нет, хотя прослеживается тенденция к его повышению от 1-й к 3-й группе. От группы 1 мужчин с андрогенным дефицитом к группе 3 снижаются не только масса тела и индекс массы тела (ИМТ), но и окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), а также величина индекса ОТ/ОБ, характеризующего степень абдоминального ожирения. Группы обследованных по величине всех изученных показателей эякулята не различаются. В группе 1 обнаружили выраженную корреляционную связь между содержанием $T_{\text{общ}}$ и $T_{\text{св}}$, в группе 2 и 3 – статистически значимые обратные зависимости уровня $T_{\text{общ}}$ с величинами антропометрических показателей (массой тела, ИМТ, ОТ и ОБ), а также прямые – с концентрацией ГСПГ, $T_{\text{св}}$, ЛГ и эстрадиола, в группе 3 – с уровнем ФСГ. Ни в одной группе обследованных мужчин не выявлено корреляционных связей содержания $T_{\text{общ}}$ с показателями спермограммы. **Заключение.** Полученные результаты позволяют говорить о том, что только при высоконормальном уровне тестостерона в крови он может оказывать стимулирующее воздействие на сперматогенез. В результате накопления в популяции случаев андрогенного дефицита прямое позитивное влияние сывороточного тестостерона на сперматогенез становится недостаточным для нормальной регуляции, и на первый план выходит негативное действие дефицита тестостерона на сперматогенез, опосредованное через накопление избыточной массы тела и ожирения.

Ключевые слова: мужское бесплодие, общий тестостерон, свободный тестостерон, гормоны, спермограмма, морфология сперматозоидов, MAR-тест, HBA-тест, фрагментация ДНК сперматозоидов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено в рамках государственного задания ФИЦ ФТМ.

Автор для переписки: Епанчинцева Е.А., e-mail: EpanE@yandex.ru

Для цитирования: Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г. Прямые и опосредованные связи андрогенного статуса с параметрами эякулята у мужчин из бесплодных пар. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(4):134–144. doi: 10.18699/SSMJ20240415

Direct and indirect connections of androgen status with ejaculate parameters in men from infertile couples

Е.А. Epanchintseva^{1,2,3}, V.G. Selyatitskaya¹

¹ Federal Research Center of Fundamental And Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

² LLC “Novosibirsk center of reproductive medicine” of State Company “Mother and child”
630037, Novosibirsk, Kirova st., 29

³ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

Abstract

In men from infertile couples the serum level of total testosterone (tT) has been shown to vary widely. Is it possible to expect that there is an association of tT content with spermogram disorders in men from infertile couples? Aim of the study was to investigate the patterns of changes in the spermiological status of men from infertile couples depending on tT level in blood serum. **Material and methods.** Design – observational, retrospective, one-stage study. The analysis of medical histories of 358 men with infertility in marriage was carried out. The sample was divided into comparison groups according to tT level: group 1 – less than 12.1, group 2 – from 12.1 to 20.9, group 3 – 21.0 nmol/l or more. **Results.** From group 1 to group 3, tT content increases more than twice, as well as concentration of indicators related to the level of T – sex hormone binding globulin (SHBG) and free testosterone (fT). There are no significant differences in luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) level, although there is a tendency to its increase from group 1 to group 3. From group 1 of men with androgen deficiency to group 3, not only body weight and body mass index (BMI), but also waist circumference (WC) and hip circumference (HC), as well as the WC/HC index, characterizing the degree of abdominal obesity, decrease. The groups examined did not differ in the values of all studied ejaculate parameters. In group 1, a pronounced correlation between the content of tT and fT was found, in groups 2 and 3 – statistically significant inverse relationships between the level of Tob and the values of anthropometric indicators (body weight, BMI, WC and HC), as well as direct ones - with the concentration of SHBG, tT, LH and estradiol, in group 3 – with FSH levels. There were no correlations between tT content and spermogram indicators in any group of examined men. **Conclusions.** The results obtained suggest that only at high-normal level of testosterone in the blood it can have a stimulating effect on spermatogenesis. As a result of the accumulation of cases of androgenic deficiency in the population, the direct positive effect of serum testosterone on spermatogenesis is becomes insufficient for normal regulation, and the negative effect of testosterone deficiency on spermatogenesis, mediated through the accumulation of overweight and obesity comes to the fore.

Key words: male infertility, total testosterone, free testosterone, hormones, spermogram, sperm morphology, MAR test, HBA test, sperm DNA fragmentation.

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

Financing. The study was carried out within the framework of the state assignment of the Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine for Medical and Technical Medicine.

Correspondence author: Epanchintseva E.A., e-mail: EpanE@yandex.ru

Citation: Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G. Direct and indirect connections of androgen status with ejaculate parameters in men from infertile couples. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):134–144. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240415

Введение

В XXI в. среди проблем в области репродуктивного здоровья для многих стран мира на первый план вышло мужское бесплодие. Так, по современным оценкам мужской фактор является причиной 30–50 % случаев бесплодия в репродуктивных парах [1]. Его этиология многофакторна, снижение фертильности может быть результатом агрессивного влияния внешней среды, факторов образа жизни (таких как курение, избыточное питание, психоэмоциональные стрессы и др.), эндокринопатий, дисфункции яичек, врожденных анатомических факторов, гонадотоксического воздействия, ускоренного старения [1, 2]. Мужское бесплодие проявляется в первую очередь изменением параметров эякулята, при этом

первостепенное значение в определении качества спермы и функций сперматозоидов имеет эндокринная регуляция функций яичек [2, 3].

Гипоталамус посредством пульсирующей секреции гонадотропин-рилизинг-гормона стимулирует синтез и секрецию гипофизарных гонадотропинов – лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, которые регулируют стероидогенез (синтез тестостерона и других андрогенов) и сперматогенез в яичках [2]. Известно, что помимо ЛГ, ФСГ и тестостерона на функциональную активность яичек и непосредственно на работу клеток Сертоли могут влиять и другие гормоны – эстрогены, пролактин, тиреоидные гормоны, прогестерон, ингибин и инсулин [4].

Тестостерон является ключевым звеном в реализации мужских репродуктивных функций, в том числе в интротестикулярной регуляции стероидогенеза, в сексуальных (либидо) и анаболических (мышцы, костная ткань) процессах. Интротестикулярная концентрация тестостерона в 50–100 раз больше, чем в периферическом кровотоке [5, 6], и поддержание этого высокого уровня считается важным фактором для осуществления эффективного сперматогенеза. Осуществление сексуальной и анаболической функций гормона зависит от его содержания в крови [7, 8].

Нормальным считается уровень общего тестостерона ($T_{\text{общ}}$) в крови 12,1 нмоль/л и выше, меньшую концентрацию расценивают как лабораторный признак андрогенного дефицита, а содержание менее 8,0 нмоль/л считают признаком гипогонадизма. Синдром гипогонадизма у мужчин связан с низким уровнем тестостерона, а также нечувствительностью рецепторного аппарата к андрогенам, может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз [7, 8]. Частота андрогенного дефицита нарастает с возрастом, что дало основания для идентификации так называемого возрастного андрогенного дефицита [9, 10], ассоциированного не только с нарушениями половой функции, но и со многими заболеваниями, такими как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и другие, при этом дефицит тестостерона ухудшает их течение и прогноз [11, 12]. Андрогенный дефицит у мужчин разных возрастных групп, включая молодой возраст, ассоциирован с избыточной массой тела и ожирением [13]. На основе тесных взаимосвязей дефицита тестостерона с нарушениями липидного и углеводного обменов предложено использовать андрогенный дефицит в качестве дополнительного критерия метаболического синдрома [14, 15].

Одним из клинических симптомов, выявляемых у мужчин с андрогенным дефицитом и гипогонадизмом, является мужское бесплодие [7, 8]. Для решения проблем бесплодия в браке все большее количество пар используют вспомогательные репродуктивные технологии, несмотря на то что общий показатель успеха составляет около 20–30 % [16]. Учитывая экономические и психосоциальные издержки, связанные с данными технологиями, улучшение их показателей является чрезвычайно актуальной задачей [16]. Поскольку частота оплодотворения значительно ниже при аномальных параметрах спермы, чем при нормозооспермии (показано при observational исследовании, включившем 22013 циклов вспомогательных репродуктивных технологий

[16]), для улучшения показателей эякулята используют стимулирующую гормональную терапию антиэстрогенами и/или гонадотропинами и/или хорионическим гонадотропином. Показано, что у пациентов с необструктивной азооспермией (НОА) стимулирующая гормональная терапия приводит к повышению содержания ФСГ и $T_{\text{общ}}$, увеличению количества сперматозоидов в эякуляте и росту вероятности успешного проведения процедуры микрохирургической тестикулярной экстракции сперматозоидов, при этом целевой уровень сыровоточного тестостерона лежит в пределах 600–800 нг/дл (20,8–27,8 нмоль/л) [17]. По данным последних метаанализов, концентрация $T_{\text{общ}}$ не является достоверным предиктором получения сперматозоидов при проведении биопсии у мужчин с необструктивной азооспермией [18], однако у пациентов с необструктивной азооспермией и хромосомными аномалиями более высокий уровень тестостерона был благоприятным предиктором извлечения сперматозоидов [19].

Ранее нами показано, что у мужчин из бесплодных пар содержание $T_{\text{общ}}$ в сыворотке крови варьирует в широких пределах [20]. Можно ли в таком случае ожидать, что при уровне сыровоточного тестостерона более 21 нмоль/л будет выше качество спермы по показателям спермограммы, а при андрогенном дефиците они будут хуже, т.е. имеется ли ассоциация концентрации $T_{\text{общ}}$ сыворотки крови с нарушениями спермограммы у мужчин из бесплодных пар.

Цель исследования – изучить закономерности изменения спермиологического статуса мужчин из бесплодных пар в зависимости от уровня $T_{\text{общ}}$ в крови.

Материал и методы

Дизайн – observational ретроспективное одномоментное исследование. Проведен анализ историй болезни 358 мужчин – амбулаторных пациентов, обратившихся в ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины» ГК «Мать и дитя» с проблемой отсутствия наступления беременности в браке более 12 мес. за период с 2014 по 2022 г. Все обследованные дали информированное согласие на обработку персональных данных при условии обязательной анонимности, в том числе в статистических и научных целях (протокол заседания Комитета по биомедицинской этике № 1 от 10.01.2024). Практически все мужчины (354 из 358, 99 %) проживали в г. Новосибирске Сибирского федерального округа. Критериями исключения были криптозооспермия, азооспермия, нарушения кариотипа, делеции ло-

куса AZE, мутации в гене *CFTR*, онкологические заболевания мочеполовой и эндокринной систем, прием препаратов, влияющих на уровень половых стероидов.

Все мужчины прошли антропометрическое обследование с измерением роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), были рассчитаны величины индекса массы тела (ИМТ, масса тела / рост, $\text{кг}/\text{м}^2$) и отношения ОТ/ОБ. Выполнен анализ жалоб, анамнеза жизни, анамнеза заболевания, осмотр пациентов. Забор крови проводили из локтевой вены утром натощак на фоне свободного питьевого режима. Гормональное исследование крови проводили методом хемилюминесцентного иммуноанализа. В сыворотке крови определяли содержание фолликулостимулирующего (ФСГ, референс 1,0–12,0 МЕд/л), лютеинизирующего (ЛГ, референс 1,0–9,0 МЕд/л), тиреотропного (ТТГ, референс 0,4–4,0 МЕд/л) гормонов, пролактина (референс 70–410 МЕд/л), $T_{\text{общ}}$ (референс 12,1–35,0 нмоль/л), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ, референс 13,0–71,0 нмоль/л), эстрадиола (референс 11–44 пг/мл). Концентрацию свободного тестостерона ($T_{\text{св}}$) определяли расчетным методом с использованием калькулятора на веб-сайте Международного общества по изучению проблем пожилых мужчин ISSAM (www.issam.ch) (референс – более 0,250 нмоль/л).

Все мужчины были разделены на группы в зависимости от уровня $T_{\text{общ}}$ в сыворотке крови: <12,1 (группа 1), от 12,1 до 21,0 (группа 2) и $\geq 21,0$ (группа 3). Сбор и анализ эякулята проводили в соответствии с критериями ВОЗ 2010 г. [21], оценивали спермограмму, морфологию сперматозоидов по строгим критериям Крюгера, результаты MAR-теста (отношение нормальных активно-подвижных сперматозоидов, покрытых антиспермальными антителами, к общему количеству нормальных активно-подвижных сперматозоидов) и НВА-теста (индекс зрелости сперматозоидов), фрагментацию ДНК сперматозоидов. Использовали флуоресцентный микроскоп Eclipse 80i (Nikon, Япония), мазки окрашивали с использованием набора DiffScreen (FertiProN.V, Бельгия). Для проведения MAR- и НВА-теста использовали соответственно набор для определения антиспермальных антител класса IgG SpermMar Test IgG (FertiProN.V, Бельгия) и степени связывания сперматозоидов с гиалуроновой кислотой (Origio, Великобритания). Фрагментацию ДНК сперматозоидов определяли с помощью метода SCD (sperm chromatin dispersion), используя наборы HaloSperm (Halotech, Испания) и GoldCyto (GoldcytoBiotechcorp, Китай).

Оценку нормальности распределения проводили по критерию Шапиро – Уилкса. Поскольку оно отличалось от нормального, абсолютные значения показателей представлены в виде медианы, нижней и верхней квартилей (Me [Q1; Q3]). Для оценки статистической значимости различий между группами использовали критерии Краскела – Уоллиса для множественного и Манна – Уитни с поправкой Бонферрони для парного сравнения; минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при $p < 0,05$ для критерия Краскела – Уоллиса и $p < 0,017$ – для критерия Манна – Уитни. Корреляционный анализ проводили методом ранговых корреляций Спирмена, минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 представлены данные комплексного анализа эякулята, гормонального статуса и антропометрической характеристики в общей выборке мужчин из бесплодных пар ($n = 358$). Обращает на себя внимание возрастание ИМТ, ОТ, снижение доли морфологически нормальных форм сперматозоидов и увеличение фрагментации ДНК сперматозоидов относительно референсного диапазона. По остальным представленным показателям отклонений от референсных значений не выявлено (см. табл. 1).

В табл. 2 представлены результаты сравнительного анализа величин изучаемых показателей при уровне $T_{\text{общ}}$ менее 12,1 (группа 1), от 12,1 до 21 (группа 2), 21,0 нмоль/л и более (группа 3). От группы 1 к группе 3 закономерно более чем в 2 раза нарастает уровень $T_{\text{общ}}$, так же как и концентрация связанных с ним показателей ГСПГ и $T_{\text{св}}$. В итоге выделенные группы мужчин существенно и статистически значимо различаются по содержанию $T_{\text{общ}}$ и $T_{\text{св}}$ в крови. При этом по уровню ФСГ и ЛГ достоверных различий нет, хотя прослеживается тенденция к его повышению от 1-й к 3-й группе, аналогичная тенденция прослеживается для пролактина. Содержание таких гормонов, как ТТГ и эстрадиол, в выделенных группах не различается. По всем исследованным антропометрическим показателям, характеризующим степень накопления избыточной массы тела, группы статистически значимо и с высоким уровнем достоверности различаются: от группы 1 (мужчины с андрогенным дефицитом) к группе 3 снижаются не только масса тела и ИМТ, но и ОТ, ОБ, а также величина индекса ОТ/ОБ, характеризующего степень абдоминального ожирения. Из результатов, приведенных в табл. 2, следует,

Таблица 1. Данные антропометрии, гормонального статуса, комплексного анализа эякулята в общей выборке пациентов**Table 1.** The data of anthropometry, hormonal status, complex analysis of the ejaculate of the general sample of patients

Показатель	Значение / референсное значение
Стаж бесплодия, лет	4,0 [2,0; 7,0]
Возраст, лет (мужчины)	34,0 [30,0; 38,0]
Возраст, лет (женщины)	32,0 [29,0; 35,0]
Рост, см	177,5 [174,0; 181,5]
Масса тела, кг	85,0 [74,0; 95,5]
ИМТ, кг/м ²	26,8 [24,0; 30,0]
ОТ, см	97,0 [88,0; 104,0]
ОБ, см	103,0 [99,0; 110,0]
ОТ/ОБ	0,94 [0,90; 1,01]
Содержание Т _{общ} , нмоль/л	16,2 [12,3; 19,8]
Содержание ГСПГ, нмоль/л	29,0 [21,2; 39,8]
Содержание Т _{св} , нмоль/л	0,354 [0,284; 0,448]
Содержание ФСГ, мМЕд/мл	4,1 [3,0; 5,5]
Содержание ЛГ, мМЕд/мл	3,3 [2,4; 4,7]
Содержание эстрадиола, пг/мл	22,6 [20,0; 31,3]
Содержание пролактина, мЕд/л	205,5 [147,0; 282,0]
Содержание ТТГ, мЕд/л	1,5 [1,0; 2,2]
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	35,0 [16,0-58,0] / более 15
Общее количество сперматозоидов, млн	110,6 [48,0; 195,8] / более 39
Доля прогрессивно подвижных сперматозоидов, %	35,0 [20,0; 49,0] / более 32
Доля морфологически нормальных сперматозоидов, %	3,0 [1,5; 5,0] / 4 и более
MAR-тест, %	1,0 [0,0; 6,0] / менее 50
HVA-тест, %	83,0 [72,0; 89,0] / более 65
Фрагментация ДНК сперматозоидов, %	16,4 [11,0; 22,4] / менее 15

что величины всех изученных показателей эякулята у мужчин выделенных групп одинаковы.

В табл. 3 приведены результаты корреляционного анализа величин изученных показателей с уровнем Т_{общ}. По группе 1 (мужчины с андрогенным дефицитом) обнаружили только одну выраженную корреляционную зависимость – между содержанием Т_{общ} и Т_{св}, что закономерно, так как это связанные величины, и концентрацию Т_{св} рассчитывали исходя из уровня Т_{общ}. По группе 2 (мужчины с содержанием Т_{общ} от 12,1 до 20,9 нмоль/л) выявлены статистически значимые обратные корреляционные связи содержания Т_{общ} с величинами антропометрических показателей, характеризующих накопление избыточной массы тела и формирование абдоминального ожирения – массой тела, ИМТ, ОТ и ОБ. Также обнаружены прямые корреляционные связи с уровнем ГСПГ, Т_{св}, ЛГ и эстрадиола. По группе 3 (мужчины с уровнем Т_{общ} 21,0 нмоль/л и выше) установлены аналогичные прямые и обратные корреляционные зависимости, но к их числу добавилась прямая связь с концентрацией ФСГ. Последнее

согласуется с результатами работы [17], в которой показано, что у пациентов с необструктивной азооспермией гормональная терапия антиэстрогенами и/или гонадотропинами, и/или хорионическим гонадотропином приводит к повышению вероятности появления сперматозоидов в эякуляте и/или в биоптате яичек только при достижении целевого уровня Т_{общ} более 20,8 нмоль/л. Корреляционных связей уровня Т_{общ} с показателями спермограммы не выявлено.

Обсуждение

Полученные в работе результаты определили достаточно высокую частоту андрогенного дефицита у мужчин из бесплодных пар – 23,2 %, несмотря на молодой возраст обследованных мужчин (34,0 [30,0; 38,0] года). Ранее нами показано, что частота андрогенного дефицита, определенная при профилактическом осмотре работающих на промышленном предприятии мужчин, также проживающих в Новосибирске, со средним по группе возрастом 40,2 года, составила в общей выборке 32,2 %. При этом в младшей возрастной

Таблица 2. Сравнительный анализ данных антропометрии, гормонального статуса, параметров эякулята пациентов

Table 2. Comparative analysis of anthropometry, hormonal status, ejaculate parameters in patients

Показатель	Группа 1 (n = 83)	Группа 2 (n = 202)	Группа 3, (n = 73)	Тест Краскела– Уоллиса, p	Тест Манна– Уитни, p
1	2	3	4	5	6
Стаж бесплодия, лет	4,0 [2,0; 7,0]	3,3 [2,0; 7,0]	3,0 [2,0; 6,0]	0,7080	$p_{1-2} = 0,4462$ $p_{1-3} = 0,4808$ $p_{2-3} = 0,9767$
Возраст, лет (мужчины)	35,0 [31,0; 39,0]	34,0 [30,0; 38,0]	33,0 [30,0; 36,0]	0,1262	$p_{1-2} = 0,7547$ $p_{1-3} = 0,0755$ $p_{2-3} = 0,0628$
Возраст, лет (женщины)	33,0 [31,0; 36,5]	32,0 [29,0; 36,0]	31,0 [28,0; 33,0]	0,0329	$p_{1-2} = 0,4002$ $p_{1-3} = \mathbf{0,0142}$ $p_{2-3} = 0,0409$
Рост, см	177,5 [174,0; 182,0]	177,0 [173,5; 181,0]	177,5 [174,0; 181,0]	0,5953	$p_{1-2} = 0,3470$ $p_{1-3} = 0,8718$ $p_{2-3} = 0,5185$
Масса тела, кг	94,0 [83,0; 107,0]	84,6 [74,8; 95,0]	76,0 [69,0; 89,0]	0,0000	$p_{1-2} = \mathbf{0,0000}$ $p_{1-3} = \mathbf{0,0000}$ $p_{2-3} = \mathbf{0,0005}$
ИМТ, кг/м ²	28,6 [26,0; 34,0]	27,0 [24,0; 30,0]	24,0 [22,5; 26,6]	0,0000	$p_{1-2} = \mathbf{0,0001}$ $p_{1-3} = \mathbf{0,0000}$ $p_{2-3} = \mathbf{0,0000}$
ОТ, см	102,5 [95,0; 113,0]	97,0 [88,0; 103,0]	89,0 [83,0; 98,0]	0,0000	$p_{1-2} = \mathbf{0,0001}$ $p_{1-3} = \mathbf{0,0000}$ $p_{2-3} = \mathbf{0,0004}$
ОБ, см	106,0 [102,0; 113,0]	104,0 [99,0; 109,0]	100,0 [96,0; 103,0]	0,0000	$p_{1-2} = \mathbf{0,0025}$ $p_{1-3} = \mathbf{0,0000}$ $p_{2-3} = \mathbf{0,0027}$
ОТ/ОБ	0,98 [0,93; 1,01]	0,94 [0,90; 0,99]	0,92 [0,87; 1,01]	0,0001	$p_{1-2} = \mathbf{0,0000}$ $p_{1-3} = \mathbf{0,0004}$ $p_{2-3} = 0,4777$
Содержание Т _{общ} , нмоль/л	10,0 [8,3; 11,0]	16,4 [14,3; 18,3]	25,1 [22,2; 29,6]	0,0000	$p_{1-2} = \mathbf{0,0000}$ $p_{1-3} = \mathbf{0,0000}$ $p_{2-3} = \mathbf{0,0000}$
Содержание ГСПГ, нмоль/л	19,8 [14,8; 24,0]	30,3 [23,2; 39,0]	39,8 [30, ; 51,3]	0,0000	$p_{1-2} = \mathbf{0,0000}$ $p_{1-3} = \mathbf{0,0000}$ $p_{2-3} = \mathbf{0,0000}$
Содержание Т _{св} , нмоль/л	0,256 [0,208; 0,289]	0,357 [0,303; 0,410]	0,520 [0,460; 0,646]	0,0000	$p_{1-2} = \mathbf{0,0000}$ $p_{1-3} = \mathbf{0,0000}$ $p_{2-3} = \mathbf{0,0000}$
Содержание ФСГ, мМЕд/мл	3,8 [2,6; 5,3]	4,1 [2,9; 5,8]	4,5 [3,0; 5,8]	0,2941	$p_{1-2} = 0,3909$ $p_{1-3} = 0,1286$ $p_{2-3} = 0,2933$
Содержание ЛГ, мМЕд/мл	3,0 [1,8; 4,6]	3,3 [2,5; 4,7]	3,8 [2,7; 5,2]	0,0193	$p_{1-2} = 0,0281$ $p_{1-3} = \mathbf{0,0087}$ $p_{2-3} = 0,2431$
Содержание эстрадиола, пг/мл	20,0 [20,0; 27,5]	24,5 [20,0; 33,9]	21,8 [18,0; 29,0]	0,0855	$p_{1-2} = 0,1033$ $p_{1-3} = 0,7135$ $p_{2-3} = 0,0597$
Содержание пролакти- на, мЕд/л	199,0 [127,0; 275,0]	201,0 [142,1; 270,0]	225,0 [161,0; 351,0]	0,0946	$p_{1-2} = 0,5049$ $p_{1-3} = 0,0386$ $p_{2-3} = 0,0730$
Содержание ТТГ, мЕд/л	1,5 [1,1; 2,4]	1,5 [1,0; 2,1]	1,3 [0,9; 2,0]	0,3238	$p_{1-2} = 0,7747$ $p_{1-3} = 0,1852$ $p_{2-3} = 0,1729$

1	2	3	4	5	6
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	32,0 [16,0; 59,0]	35,0 [17,0; 56,0]	35,5 [14,5; 58,0]	0,9294	$p_{1-2} = 0,6907$ $p_{1-3} = 0,8226$ $p_{2-3} = 0,9620$
Общее количество сперматозоидов, млн	92,4 [46,2; 160,0]	115,7 [54,3; 201,5]	100,0 [42,5; 196,5]	0,4614	$p_{1-2} = 0,2035$ $p_{1-3} = 0,5092$ $p_{2-3} = 0,7685$
Доля прогрессивно подвижных сперматозоидов, %	35,3 [21,0; 46,0]	35,0 [19,0; 50,0]	35,0 [22,0; 48,5]	0,9295	$p_{1-2} = 0,7169$ $p_{1-3} = 0,9379$ $p_{2-3} = 0,8245$
Доля морфологически нормальных сперматозоидов, %	3,0 [2,0; 5,0]	3,0 [1,5; 5,0]	2,5 [1,5; 3,8]	0,1035	$p_{1-2} = 0,1817$ $p_{1-3} = 0,0281$ $p_{2-3} = 0,2661$
MAR-тест, %	2,0 [0,0; 7,0]	0,9 [0,0; 5,0]	1,5 [0,0; 11,0]	0,0181	$p_{1-2} = 0,0292$ $p_{1-3} = 0,8483$ $p_{2-3} = 0,0265$
HBA-тест, %	80,0 [68,0; 88,0]	84,0 [72,0; 89,0]	86,0 [76,0; 91,5]	0,0796	$p_{1-2} = 0,2041$ $p_{1-3} = 0,0262$ $p_{2-3} = 0,1479$
Фрагментация ДНК сперматозоидов, %	16,4 [12,1; 20,4]	17,1 [11,8; 22,9]	14,2 [10,0; 23,0]	0,4966	$p_{1-2} = 0,6220$ $p_{1-3} = 0,5160$ $p_{2-3} = 0,2503$

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

группе (20–29 лет) она была меньше (26,9 %), а в старшей (60–69 лет) – больше (44 %), чем в общей выборке [22]. Сопоставление результатов обследования мужчин из бесплодных пар с приведенными результатами из работы [22] показывает, что накопление случаев андрогенного дефицита у мужчин из бесплодных пар отсутствует, наоборот, частота андрогенного дефицита у них даже ниже, чем у работающих мужчин, что может быть обусловлено социально-психологическими причинами и большим вниманием к состоянию репродуктивного здоровья, о чем свидетельствует их обращение в медицинский центр по поводу бесплодия.

В группе мужчин с андрогенным дефицитом отсутствовала корреляционная связь между содержанием $T_{общ}$ и ЛГ, что говорит о нарушении процессов тропной стимуляции синтеза андрогенов, при этом обращает на себя внимание также отсутствие зависимости между концентрацией $T_{общ}$ и антропометрическими параметрами обследованных мужчин. В то же время величины всех измеренных антропометрических показателей у них были наиболее высокими, что свидетельствует о наличии выраженного накопления избыточной массы тела и формировании ожирения. При этом в группах 2 и 3 отмечены множественные обратные корреляционные связи уровня $T_{общ}$ с антропометрическими показателями, следовательно,

можно предполагать, что содержание $T_{общ}$, соответствующее андрогенному дефициту (12,0 нмоль/л), может служить целевым уровнем, ниже которого количественная, но не качественная, зависимость накопления массы тела от концентрации тестостерона снижается.

Полученные результаты совпадают с литературными сведениями о тесной ассоциации ожирения и андрогенного дефицита [23, 24]. В одном из крупнейших когортных исследований ($n = 4400$), оценивающим мужскую фертильность, гормональный статус и ожирение, содержание гормонов сыворотки крови и спермы умеренно, но значимо коррелировало с ИМТ, но не между собой [13]. Ранее нами также показано, что у лиц с ожирением снижены некоторые показатели спермограммы, такие как объем эякулята и доля прогрессивно подвижных сперматозоидов, а также повышена степень фрагментации ДНК [25]. В большей степени эти эффекты были отмечены для мужчин с верхним, абдоминальным, типом распределения жира, характерным для висцерального ожирения.

Висцеральное ожирение реализует свои эффекты на репродуктивное здоровье мужчин за счет разных механизмов. Известно, что избыток жировой ткани обратно коррелирует с концентрацией ГСПГ, а сопутствующая гиперинсулинемия может снижать выработку ГСПГ печенью [26].

Таблица 3. Корреляционный анализ уровня $T_{\text{общ}}$ с показателями антропометрии, гормонального статуса, параметров эякулята возраста пациентов**Table 3.** Correlation analysis of total testosterone levels and anthropometry, hormonal status, ejaculate parameters in patients

Показатель	Коэффициент корреляции			
	Группа 1 (n = 83)	Группа 2 (n = 202)	Группа 3, (n = 73)	Общая выборка пациентов
Стаж бесплодия, лет	-0,13	-0,03	0,00	-0,05
Возраст, лет (мужчины)	0,19	-0,14	0,14	-0,16*
Возраст, лет (женщины)	-0,13	-0,24*	0,18	-0,22*
Рост, см	0,09	0,11	-0,01	0,03
Масса тела, кг	0,08	-0,15*	-0,23	-0,34*
ИМТ, кг/м ²	0,06	-0,20*	-0,27*	-0,38*
ОТ, см	0,07	-0,18*	-0,37*	-0,36*
ОБ, см	0,11	-0,15*	-0,35*	-0,30*
ОТ/ОБ	0,01	-0,06	-0,21	-0,22*
Содержание $T_{\text{общ}}$, нмоль/л	1,00	1,00	1,00	1,00
Содержание ГСПГ, нмоль/л	0,11	0,24*	0,24*	0,54*
Содержание $T_{\text{св}}$, нмоль/л	0,77*	0,49*	0,47*	0,77*
Содержание ФСГ, мМЕд/мл	-0,16	-0,04	0,36*	0,07
Содержание ЛГ, мМЕд/мл	0,07	0,18*	0,32*	0,20*
Содержание эстрадиола, пг/мл	0,03	0,19*	0,06	0,05
Содержание пролактина, мЕд/л	0,01	-0,02	0,17	0,10
Содержание ТТГ, мЕд/л	0,04	-0,11	0,07	-0,09
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	-0,04	0,02	-0,04	0,02
Общее количество сперматозоидов, млн	0,01	0,02	-0,03	0,04
Доля прогрессивно подвижных сперматозоидов, %	0,10	0,04	0,15	0,03
Доля морфологически нормальных сперматозоидов, %	0,10	-0,02	-0,07	-0,11*
MAR-тест, %	-0,07	-0,01	0,20	0,00
HVA-тест, %	0,19	0,03	-0,05	0,16*
Фрагментация ДНК сперматозоидов, %	0,07	-0,10	-0,12	-0,06

Примечание: * – коэффициент корреляции статистически значим ($p < 0,05$).

Есть данные, что секреция ГСПГ подавляется провоспалительными цитокинами, уровень которых повышен у лиц с ожирением [27]. Снижение содержания ГСПГ приводит к временному повышению концентрации $T_{\text{св}}$, что может усилить активность ароматазы, стимулируя превращение $T_{\text{общ}}$ в эстрадиол и усиливая отрицательное обратное влияние на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, в итоге приводя к снижению уровня как $T_{\text{общ}}$, так и $T_{\text{св}}$ [28]. Увеличение содержания эстрадиола уменьшает амплитуду импульсов ЛГ и может напрямую стимулировать адипогенез и усиливать висцеральное, подкожное и эктопическое отложение жира [29]. При ожирении повышена секреция адипокинов, главным образом лептина [30]. Физиологический уровень лептина является разрешительным и способствует функции гипоталамуса и гипофиза (на центральном

уровне), при превышении же определенного порога подавляется функция яичек (на периферическом уровне) [31]. При резистентности к лептину, являющейся отличительным признаком ожирения, уменьшается секреция гонадотропин-рилизинг-гормона за счет подавления экспрессии гена кисспептина и его рецепторов [32]. Напротив, чувствительность к лептину поддерживается в яичке, что угнетает стероидогенез, а это сочетание поддерживает гипогонадное состояние [33]. Ожирение характеризуется системным воспалением и избыточной продукцией медиаторов воспаления (IL-6, IL-1, TNF- α) [27]. Окислительный стресс, ассоциированный с системным воспалением, влияет на стероидогенный путь в клетках Лейдига, что приводит к снижению выработки $T_{\text{общ}}$ и бесплодию. Кроме того, окислительный стресс усиливает секрецию кортизола, который

влияет на секрецию ЛГ, тем самым уменьшая выработку $T_{\text{общ}}$ [34].

Интересными представляются полученные данные о тенденции к увеличению содержания пролактина при увеличении концентрации $T_{\text{общ}}$, что подтверждает необходимость большего внимания ко всем участвующим в сперматогенезе гормонам, особенно в свете последних данных о взаимосвязи пролактина и сперматогенеза. Показано, что низконормальный уровень пролактина связан с лучшим профилем сперматогенеза, содержание пролактина в сыворотке крови может отражать иммунорегуляторный статус в яичках, предполагая, что существует своего рода «оптимальное окно пролактина», свидетельствующее об эффективном сперматогенезе. В качестве альтернативы мужчины с хорошими параметрами спермы могут иметь более высокий центральный дофаминергический тонус, что приводит к уменьшению концентрации пролактина [35].

Полученные результаты позволяют предполагать, что вследствие негативного влияния избытка жировой ткани, дисфункции гормональной регуляции и отсутствия эффективного функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси формируются нарушения сперматогенеза, которые принято классифицировать как идиопатические. Возможно, именно коррекция этих механизмов, в том числе повышение уровня тестостерона и/или гонадотропинов, лежат в основе успешного применения гормональной стимуляции для лечения идиопатических форм мужского бесплодия [36–38].

Заключение

Полученные результаты позволяют говорить о том, что только при высококонормальном содержании тестостерона в крови он может оказывать стимулирующее воздействие на сперматогенез, однако подобный высокий уровень гормона наблюдали у большинства мужчин несколько десятилетий назад, а в настоящее время средний уровень $T_{\text{общ}}$ в крови мужчин существенно понизился [39, 40]. В результате накопления в популяции случаев андрогенного дефицита прямое позитивное влияние сывороточного тестостерона на сперматогенез становится недостаточным для нормальной регуляции, а на первый план выходит негативное действие дефицита гормона на сперматогенез, опосредованное через накопление избыточной массы тела и ожирения и проявляющееся не только снижением количества сперматозоидов, но и нарушением их генетического аппарата через усиление фрагментации ДНК.

Список литературы / References

1. Eisenberg M.L., Esteves S.C., Lamb D.J., Hotaling J.M., Giwercman A., Hwang K., Cheng Y.-S. Male infertility. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2023;9(1):49. doi: 10.1038/s41572-023-00459-w
2. Dutta S., Sengupta P., Muhamad S. Male reproductive hormones and semen quality. *Asian. Pac. J. Reprod*. 2019;8(5):189–194. doi: 10.4103/2305-0500.268132
3. Sengupta P., Dutta S., Karkada I.R., Chinni S.V. Endocrinopathies and male infertility. *Life (Basel)*. 2021;12(1):10. doi: 10.3390/life12010010
4. Shah W., Khan R., Shah B., Khan A., Dil S., Liu W., Wen J., Jiang X. The molecular mechanism of sex hormones on sertoli cell development and proliferation. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021;12:648141. doi: 10.3389/fendo.2021.648141
5. Turner T.T., Jones C.E., Howards S.S., Ewing L.L., Zegeye B., Gunsalus G.L. On the androgen microenvironment of maturing spermatozoa. *Endocrinology*. 1984;115(5):1925–1932. doi: 10.1210/endo-115-5-1925
6. Huhtaniemi I., Nikula H., Rannikko S. Treatment of prostatic cancer with a gonadotropin-releasing hormone agonist analog: acute and long term effects on endocrine functions of testis tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1985;61(4):698–704. doi: 10.1210/jcem-61-4-698
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. М., 2016. 19 с. Режим доступа: <https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/hypogon.pdf>
8. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Recommendations for the diagnosis and treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in men. Moscow, 2016. 19 p. Available at: <https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/hypogon.pdf> [In Russian].
9. Российская ассоциация эндокринологов. Проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин». М., 2021. 32 с. Режим доступа: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/gipogonadizm_u_muzhchin.pdf
10. Russian Association of Endocrinologists. Project of clinical recommendations “Hypogonadism syndrome in men”. Moscow, 2021. 32 p. Available at: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/gipogonadizm_u_muzhchin.pdf [In Russian].
11. Пашкова Е.Ю., Рождественская О.А. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин: этиология, клиника, диагностика, лечение. *Андрол. и генит. хирургия*. 2015;16(1):95–101. doi: 10.17650/2070-9781-2015-1-95-101
12. Pashkova E.Yu., Rozhdestvenskaya O.A. Late-onset hypogonadism: etiology, clinical features, diagnosis

- tics, treatment. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery*. 2015;16(1):95–101. [In Russian]. doi: 10.17650/2070-9781-2015-1-95-101
10. Nieschlag E. Late-onset hypogonadism: a concept comes of age. *Andrology*. 2020;8(6):1506–1511. doi: 10.1111/andr.12719
11. Park M., Kim S., Won Y. Relationship between testosterone deficiency and the cardiovascular risk factors, diabetes and hypertension. *J. Mens Health*. 2020;16(4):97–109. doi: 10.31083/jomh.v16i4.328
12. Bianchi V.E. Testosterone, myocardial function, and mortality. *Heart Fail. Rev*. 2018;23(5):773–788. doi: 10.1007/s10741-018-9721-0
13. Bieniek J.M., Kashanian J.A., Deibert C.M., Grober E.D., Lo K.C., Brannigan R.E., Sandlow J.I., Jarvi K.A. Influence of increasing body mass index on semen and reproductive hormonal parameters in a multi-institutional cohort of subfertile men. *Fertil. Steril*. 2016;106(5):1070–1075. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.041
14. Berg W.T., Miner M. Hypogonadism and metabolic syndrome: review and update. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes*. 2020;27(6):404–410. doi: 10.1097/MED.0000000000000582
15. Лутов Ю.В., Селятицкая В.Г., Васильева О.В., Пинхасов Б.Б. Взаимоотношения основных факторов патогенеза метаболического синдрома с его компонентами у мужчин. *Сиб. науч. мед. ж.* 2017;37(6):97–104.
- Lutov Yu.V., Selyatitskaya V.G., Vasileva O.V., Pinkhasov B.B. Interaction between main factors of metabolic syndrome pathogenesis and its components in men. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal* 2017;37(6):97–104. [In Russian].
16. Villani M.T., Morini D., Spaggiari G., Falbo A.I., Melli B., La Sala G.B., Romeo M., Simoni M., Aguzzoli L., Santiet D. Are sperm parameters able to predict the success of assisted reproductive technology? A retrospective analysis of over 22,000 assisted reproductive technology cycles. *Andrology*. 2022;10(2):310–321. doi: 10.1111/andr.13123
17. Hussein A., Ozgok Y., Ross L., Rao P., Niederberger C. Optimization of spermatogenesis-regulating hormones in patients with non-obstructive azoospermia and its impact on sperm retrieval: a multicentre study. *BJU Int*. 2013;111(3 Pt B):E110–E114. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11485.x
18. Major N., Edwards K.R., Simpson K., Rogers M. An examination of predictive markers for successful sperm extraction procedures: a linear model and systematic review. *Asian J. Androl*. 2023;25(1):38–42. doi: 10.4103/aja202221
19. Majzoub A., Arafa M., Clemens H., Imperial J., Leisegang K., Khalafalla K., Agarwal A., Henkel R., Elbardisi H. A systemic review and meta-analysis exploring the predictors of sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia and chromosomal abnormalities. *Andrologia*. 2022;54(3):e14303. doi: 10.1111/and.14303
20. Епанчинцева Е.А., Янковская С.В., Селятицкая В.Г. Возрастные изменения гормональных показателей андрогенного статуса мужчин из бесплодных пар. *Пробл. репродукции*. 2021;27(6):125–132. doi: 10.17116/repro202127061125
- Epanchintseva E.A., Yankovskaya S.V., Selyatitskaya V.G. Age related hormonal indicators of androgen status of men from infertile couples. *Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(6):125–132. [In Russian]. doi: 10.17116/repro202127061125
21. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд. М.: Капитал принт, 2012. 287 с.
- World Health Organization. (2010). WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th ed. World Health Organization. Moscow: Capital print, 2012. 287 p. [In Russian].
22. Селятицкая В.Г., Епанчинцева Е.А., Новикова Е.Г., Шилина Н.И., Пинхасов Б.Б. Гормональная характеристика андрогенного статуса у мужчин разных возрастных групп. *Успехи геронтол.* 2019;32(5):737–742.
- Selyatitskaya V.G., Epanchintseva E.A., Novikova E.G., Shilina N.I., Pinkhasov B.B. Hormonal feature of the androgen status in different-aged males. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology*. 2019;32(5):737–742. [In Russian].
23. Tienforti D., Castellini C., di Giulio F., Totaro M., Dalmazio G., Spagnolo L., Muselli M., Corona G., Baroni M.G., Barbonetti A. Selective modulation of estrogen receptor in obese men with androgen deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2023;11(6):1067–1076. doi: 10.1111/andr.13373
24. Escobar-Morreale H.F., Santacruz E., Luque-Ramírez M., Botella Carretero J.I. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*. 2017;23(4):390–408. doi: 10.1093/humupd/dmx012
25. Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Шеина Ю.И. Параметры эякулята у пациентов с абдоминальным ожирением. *Андрол. и генит. хирургия*. 2015;16(1):88–93. doi: 10.17650/2070-9781-2015-1-88-93
- Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G., Sheina Yu.I. Ejaculate parameters in patients with abdominal obesity. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery*. 2015;16(1):88–93. [In Russian]. doi: 10.17650/2070-9781-2015-1-88-93
26. Davidson L.M., Millar K., Jones C., Fatum M., Coward K. Deleterious effects of obesity upon the hormonal and molecular mechanisms controlling spermatogenesis and male fertility. *Hum. Fertil. (Camb.)*. 2015;18(3):184–193. doi: 10.3109/14647273.2015.1070438

27. Simó R., Sáez-López C., Barbosa-Desongles A., Hernández C., Selva D.M. Novel insights in SHBG regulation and clinical implications. *Trends Endocrinol. Metab.* 2015;26(7):376–383. doi: 10.1016/j.tem.2015.05.001
28. Saboor Aftab S.A., Kumar S., Barber T.M. The role of obesity and type 2 diabetes mellitus in the development of male obesity-associated secondary hypogonadism. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2013;78(3):330–337. doi: 10.1111/cen.12092
29. Xu X., Sun M., Ye J., Luo D., Su X., Zheng D., Feng L., Gao L., Yu C., Guan Q. The effect of aromatase on the reproductive function of obese males. *Horm. Metab. Res.* 2017;49(8):572–579. doi: 10.1055/s-0043-107835
30. Porro S., Genchi V.A., Cignarelli A., Natalicchio A., Laviola L., Giorgino F., Perrini S. Dysmetabolic adipose tissue in obesity: morphological and functional characteristics of adipose stem cells and mature adipocytes in healthy and unhealthy obese subjects. *J. Endocrinol. Invest.* 2021;44(5):921–941. doi: 10.1007/s40618-020-01446-8
31. Childs G.V., Odle A.K., MacNicol M.C., MacNicol A.M. The importance of leptin to reproduction. *Endocrinology*. 2021;162(2):bqaa204. doi: 10.1210/endo/bqaa204
32. Lima T.F.N., Nackeeran S., Rakitina E., Lima G.F.N., Arora H., Kargi A.Y., Ramasamy R. Association of leptin with total and free testosterone: results from the national health and nutrition examination surveys. *Androg. Clin. Res. Ther.* 2020;1(1):94–100. doi: 10.1089/andro.2020.0007
33. Isidori A.M., Caprio M., Strollo F., Moretti C., Frajese G., Isidori A., Fabbri A. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999;84(10):3673–3680. doi: 10.1210/jcem.84.10.6082
34. Roychoudhury S., Chakraborty S., Choudhury A.P., Das A., Jha N.K., Slama P., Nath M., Mas-sanyi P., Ruokolainen J., Kesari K.K. Environmental factors-induced oxidative stress: hormonal and molecular pathway disruptions in hypogonadism and erectile dysfunction. *Antioxid. (Basel)*. 2021;10(6):837. doi: 10.3390/antiox10060837
35. Spaggiari G., Costantino F., Granata A.R.M., Tagliavini S., Canu G., Varani M., de Santis M.C., Roli L., Trenti T., Simoni M., Santi D. Prolactin and spermatogenesis: new lights on the interplay between prolactin and sperm parameters. *Endocrine*. 2023;81(2):330–339. doi: 10.1007/s12020-023-03375-x
36. Cannarella R., la Vignera S., Condorelli R.A., Mongioi L.M., Calogero A.E. FSH dosage effect on conventional sperm parameters: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Asian. J. Androl.* 2020;22(3):309–316. doi: 10.4103/aja.aja_42_19
37. Huijben M., Huijsmans R.L.N., Lock M.T.W.T., de Kemp V.F., de Kort L.M.O., van Breda J.H.M.K. Clomiphene citrate for male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2023;11(6):987–996. doi: 10.1111/andr.13388
38. Guo B., Li J.J., Ma Y.L., Zhao Y.T., Liu J.G. Efficacy and safety of letrozole or anastrozole in the treatment of male infertility with low testosterone-estradiol ratio: A meta-analysis and systematic review. *Andrology*. 2022;10(5):894–909. doi: 10.1111/andr.13185
39. Travison T.G., Araujo A.B., O'Donnell A.B., Kupelian V., McKinlay J.B. A population-level decline in serum testosterone levels in American men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(1):196–202. doi: 10.1210/jc.2006-1375
40. Perheentupa A., Mäkinen J., Laatikainen T., Vierula M., Skakkebaek N.E., Andersson A.-M., Toppari J. A cohort effect on serum testosterone levels in Finnish men. *Eur. J. Endocrinol.* 2013;168(2):227–233. doi: 10.1530/EJE-12-0288

Сведения об авторах:

Епанчинцева Елена Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9041-2687, e-mail: epane@yandex.ru
Селятицкая Вера Георгиевна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0003-4534-7289, e-mail: ccem@centercem.ru

Information about the authors:

Elena A. Epanchintseva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9041-2687, e-mail: epane@yandex.ru
Vera G. Selyatitskaya, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4534-7289, e-mail: ccem@centercem.ru

Поступила в редакцию 17.01.2024
После доработки 29.01.2024
Принята к публикации 09.04.2024

Received 17.01.2024
Revision received 29.01.2024
Accepted 09.04.2024

К вопросу о тромботических и геморрагических осложнениях у больных COVID-19

Н.И. Глушков, П.Д. Пуздряк, А.Н. Звягинцева, Э.И. Панасюк, В.Ю. Гаврилов,
М.А. Иванов, К.В. Жданович

*Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова
Минздрава России
195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47*

Резюме

COVID-19 характеризуется различными неблагоприятными последствиями и осложнениями, предупреждение которых влияет на исход заболевания. Целью исследования явилось изучение тромбогеморрагических последствий коронавирусной инфекции. **Материал и методы.** В исследовании приняло участие 403 пациента с новой коронавирусной инфекцией; больные были разделены на две группы: 75 человек с осложнениями COVID-19 и 328 больных – без осложнений. Изучались метаболические расстройства, особенности поражения легких, коморбидные состояния, признаки воспаления и коагуляции, итоги лечения, нюансы развития тромботических событий и геморрагий. **Результаты и их обсуждение.** Тромбогеморрагические осложнения COVID-19 встречаются у пациентов со стенокардией, коронарокардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса, а также декомпенсированным сахарным диабетом и ожирением. Упомянутые последствия коронавирусной инфекции часто сопровождаются увеличением содержания маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок и ферритин, а также гиперкоагуляции (D-димеров). **Заключение.** Тромбогеморрагические осложнения при коронавирусной инфекции возможны на фоне проявлений воспалительной коагулопатии.

Ключевые слова: тромбоз, геморрагический синдром, коронавирусная инфекция, осложнения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Звягинцева А.Н., e-mail: a_g_u_r_b_a_s_h@mail.ru

Для цитирования: Глушков Н.И., Пуздряк П.Д., Звягинцева А.Н., Панасюк Э.И., Гаврилов В.Ю., Иванов М.А., Жданович К.В. К вопросу о тромботических и геморрагических осложнениях у больных COVID-19. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2024;44(4):145–150. doi: 10.18699/SSMJ20240416

To the question of thrombotic and hemorrhagic complications in patients with COVID-19

N.I. Glushkov, P.D. Puzdriak, A.N. Zvyagintseva, E.I. Panasyuk, V.Yu. Gavrillov,
M.A. Ivanov, K.V. Zhdanovich

*Northwestern State Medical University named after. I. I. Mechnikov of Minzdrav of Russia
195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky ave., 47*

Abstract

COVID-19 is characterized by various adverse consequences and complications, the prevention of which affects the outcome of the disease. Aim of the study was to investigate the thrombohemorrhagic events of COVID-19 infection. **Material and methods.** This study involved 403 patients with novel coronavirus infection; the patients were divided into 2 groups: 75 with COVID-19 complications and 328 patients without complications. Metabolic disorders, features of lung damage, comorbidity, signs of inflammation and coagulation, treatment outcomes, peculiarities of thrombotic events and hemorrhages development were studied. **Results and its discussion.** Thrombohemorrhagic complications of COVID-19 occurred mostly in patients with angina pectoris, coronary artery sclerosis and chronic heart failure of functional class II–III, as well as decompensated diabetes mellitus and obesity. These coronavirus infection effects are often accompanied by an increase in content of inflammatory markers such as CRP and ferritin, as well as of

hypercoagulability (D-dimers). **Conclusions.** Manifestations of inflammatory coagulopathy in patients infected by COVID-19 increases risk of thrombohemorrhagic complications.

Key words: thrombosis, hemorrhagic syndrome, coronavirus infection, complications.

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

Correspondence author: Zvyagintseva A.N., e-mail: a_g_u_r_b_a_s_h@mail.ru

Citation: Glushkov N.I., Puzdriak P.D., Zvyagintseva A.N., Panasyuk E.I., Gavrilov V.Yu., Ivanov M.A., Zhdanovich K.V. To the question of thrombotic and hemorrhagic complications in patients with COVID-19. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):145–150. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240416

Введение

Эпидемия COVID-19 поставила перед врачами ряд вопросов, среди которых выделяется предупреждение серьезных осложнений заболевания, способных определить исход болезни [1]. Подобное осложненное течение заболевания характеризуется высокой летальностью, в том числе на фоне неблагоприятных кардиоваскулярных событий и тромбгеморрагического синдрома, который может сопровождать новую коронавирусную инфекцию, что требует особого внимания к профилактике и тактическим подходам [2]. В то же время признаки неблагоприятного течения сердечно-сосудистой системы предполагают тяжелое течение COVID-19 с вероятностью грозных осложнений [3].

Целью настоящего исследования явилось изучение предрасполагающих факторов тромботических и геморрагических осложнений коронавирусной инфекции.

Материал и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова Минздрава России (протокол № 3 от 13.03.2024).

В исследовании приняло участие 403 пациента, находившихся на лечении по поводу вирусной пневмонии COVID-19. Проспективно собраны и ретроспективно анализированы результаты лечения лиц с осложнениями – особенности течения болезни в основной группе ($n = 75$ (18,6 %)), где регистрировались тромбгеморрагические осложнения, в сравнении с контрольной группой ($n = 328$ (81,4 %)), в которой таких последствий не было. Анализировались метаболические изменения, коморбидные заболевания, признаки воспаления и коагуляции, итоги оказания помощи, а также нюансы развития тромботических и геморрагических событий.

Критерии включения в исследование: госпитализация с диагнозом COVID-19 – ассоцииро-

ванная пневмония у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. Критерий исключения – отказ от участия пациентов в исследовании. Конечные точки: у больных с осложнениями COVID регистрировались два вида осложнений – кровотечения и тромбоз. Сроки наблюдения за пациентами составили 60 дней от первого дня болезни.

Всем пациентам от момента поступления и до выписки из больницы при отсутствии высокого риска кровотечений назначен низкомолекулярный гепарин в профилактических дозах. При имеющихся показаниях (среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19, пневмония с проявлениями дыхательной недостаточности, свидетельства цитокинового шторма) больным назначались кортикостероиды (метилпреднизолон, дексаметазон) в традиционных дозировках [4].

Артериальная гипертензия оценивалась по международной классификации (ACC/АНА Hypertension Guidelines 2017). Изучение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) выполнялось при помощи опросника (Chronic Airways Diseases, A Guide for Primary Care Physicians, 2005); при наборе 17 баллов и более диагноз ХОБЛ вероятен. Диагноз сахарного диабета выставлен при содержании гликированного гемоглобина более 6,5 % или в случае соответствующего лечения. Постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) диагностировался в случае инфаркта миокарда в анамнезе и рубцовых изменений на ЭКГ, хроническая болезнь почек – по рекомендациям KDIGO (2013). Индекс массы тела рассчитывался по формуле: масса тела человека (кг) / рост (m^2), по рекомендациями ВОЗ итоги интерпретировались так: 18,5–25 kg/m^2 – нормальная масса тела, свыше 25 kg/m^2 – предожирение и ожирение. Абдоминальное ожирение диагностировали при величине окружности талии ≥ 94 см у мужчин, ≥ 80 см у женщин. Степень тяжести дыхательной недостаточности определялась по парциальному давлению кислорода и сатурации.

Категориальные данные анализировали с указанием абсолютных значений и процентных до-

лей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Также рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Полученные результаты представлены в таблице. Установлено, что предожирение, а также абдоминальное ожирение являются предрасполагающими факторами для развития тромбогеморрагических осложнений. Стенокардия II и III функционального класса (ФК), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II–III ФК, ХОБЛ, а также нарушения углеводного обмена встречались чаще в группе больных с тромбогеморрагическими осложнениями: так, сахарный диабет (СД) в стадии декомпенсации регистрировался у каждого пятого, тогда как в контроле – лишь у одного пациента. Наиболее высокая вероятность тромбогеморрагических осложнений отмечена у больных со стенокардией, ПИКС и ХСН II–III ФК, а также декомпенсированным СД II типа и абдоминальным ожирением.

Содержание С-реактивного белка (СРБ) у лиц без тромботических и геморрагических осложнений превышало референсные значения (0–5 мг/л) в 62 % случаев и в среднем равнялось 20,8 мг/л,

у пациентов основной клинической группы данный параметр был повышен в 81,3 % случаев и составлял в среднем 94,4 мг/л (ОШ 2,683, 95 % ДИ 1,440–5,000, $p = 0,0019$). Уровень ферритина у пациентов без тромботических и геморрагических осложнений был повышен в 59 % случаев и в среднем равнялся 284 мкг/л, у лиц с наличием данных осложнений он в 87 % случаев превышал референсные значения (20–250 мкг/л для мужчин, 10–120 мкг/л для женщин) и в среднем составлял 544 мкг/л (ОШ 4,490, 95 % ДИ 2,227–9,052, $p < 0,0001$). Увеличение концентрации белков острой фазы в основной группе может указывать на значимость воспаления при подобном развитии патологического процесса. Содержание D-димеров у лиц без тромботических и геморрагических осложнений в 29 % случаев было больше референсных значений (0–0,55 мкг FEU/мл), в среднем равнясь 0,34 мкг/мл, а у пациентов с осложнениями составляло 0,82 мкг/мл и превышало референсные значения в 70 % случаев (ОШ 5,908, 95 % ДИ 3,404–10,255, $p < 0,0001$).

У больных основной группы структура тромботических и геморрагических осложнений была следующей: спонтанные гематомы регистрировались в 25 % случаев, желудочно-кишечные кровотечения – в 19 %, острые нарушения мозгового кровообращения – в 14 %, венозные тромбоэмболии – в 12 %, мезентериальный и артериальный тромбоз – в 8 и 3 % соответственно. Среди спонтанных гематом встречались забрюшинные, на грудной и брюшной стенке, а также на уровне верхних и нижних конечностей. Желудочно-кишечные кровотечения чаще регистрировались на

Характеристика пациентов в клинических группах в зависимости от наличия осложнений, n (%)

Reliability and odds ratio in the studied patients, as well as the relationship of indicators with the presence of complications, n (%)

Признак	Осложненное течение COVID-19	Неосложненное течение COVID-19	ОШ	95 % ДИ	p
Абдоминальное ожирение	25 (33,3)	48 (14,6)	2,917	1,650–5,154	0,0220
Предожирение и ожирение	19 (25,3)	47 (14,3)	2,291	1,108–3,715	0,0220
ПИКС	9 (12,0)	13 (3,9)	3,304	1,356–8,049	0,0085
Стенокардия II–III ФК	10 (13,3)	7 (2,1)	7,055	2,590–19,216	0,0001
ХСН II–III ФК	8 (10,7)	8 (2,4)	4,676	1,731–13,176	0,0025
Артериальная гипертензия II–III степени	12 (16,0)	45 (13,7)	1,198	0,599–2,395	0,6095
Онкологические заболевания	7 (9,3)	12 (3,7)	2,712	1,029–7,139	0,0435
СД II типа	21 (28,0)	43 (13,1)	2,578	1,418–4,684	0,0019
Декомпенсация СД II типа	16 (21,3)	1 (0,3)	88,678	11,539–681,480	< 0,0001
ХОБЛ	12 (16,0)	26 (7,9)	2,212	1,060–4,618	0,0344
Летальность	8 (10,7)	0 (0)			

Примечание. ОШ – отношение шансов, 95 % ДИ – 95%-й доверительный интервал.

фоне острых язв и эрозий верхних сегментов пищеварительного тракта.

Отдельно следует отметить, что если на фоне тромбгеморрагических осложнений погибал один пациент из десяти, то при отсутствии подобных отрицательных последствий COVID-19 летальности не было.

Обсуждение

Традиционно наиболее значимые проблемы на фоне COVID-19 были связаны с состоянием органов дыхания и последующим развитием инфекционных осложнений [4]. Позднее стали известны и другие негативные итоги заболевания, обусловленные расстройством коагуляции и развитием тромбгеморрагического синдрома [5]. Значительная частота встречаемости геморрагических и тромботических осложнений подтверждает значение проблемы (в настоящем исследовании они выявлены у 75 человек из 403).

Повышенная масса тела как фактор риска тромбообразования традиционно учитывается специалистами по коагуляционным расстройствам, поскольку это обстоятельство является составляющим метаболического синдрома [6]. По итогам выполненного исследования предожирение и ожирение чаще регистрировались у лиц с геморрагическими и тромботическими осложнениями COVID-19. Предполагается, что важное значение для развития названных негативных последствий коронавирусной инфекции имеет эндотелиальная дисфункция [7]. Среди разновидностей изменений массы тела у пациентов COVID-19 значимую роль играет абдоминальное ожирение [8]. В осуществленном исследовании риск тромботических и геморрагических осложнений был особенно велик именно в случае абдоминальной формы ожирения, которое встречалось у каждого третьего пациента с названными негативными итогами COVID-19.

Признание правомочности триады Вирхова в наше время не исключает обсуждения ее компонентов. Повреждение сосудистой стенки и активация тромбоцитов способствуют тромбообразованию. Такого рода изменения возможны у пациентов с кардиосклерозом, для этой категории больных характерно и уменьшение скорости кровотока [9]. В выполненном исследовании проявления кардиосклероза в максимальной степени повышали вероятность геморрагических и тромботических осложнений COVID-19. Нарушения коагуляции свойственны не только больным с повышенной массой тела, но и при изменениях углеводного обмена, что объясняется воздействием прокоагулянтных и провоспалительных

факторов [10]. В настоящем исследовании декомпенсированный СД отмечался в группе с геморрагическими и тромботическими осложнениями в 20 раз чаще.

Не было уточнено, почему имеющиеся патологические состояния (в том числе ХОБЛ, изменения сердечной деятельности) чаще возникают у больных с геморрагическими и тромботическими осложнениями COVID-19 [11]. В выполненном нами исследовании ХОБЛ регистрировалась чаще у больных основной клинической группы. Сердечная патология сказывается на частоте тромботических и геморрагических осложнений COVID-19, что может быть связано с эндотелиальным повреждением [12]. Тромботические и геморрагические осложнения коронавирусной инфекции отмечаются в различных сосудистых бассейнах, что связано с индивидуальными особенностями тромбогенности артерий и вен [13].

COVID-19 свойственна коагулопатия воспалительного генеза с характерным повышением уровня СРБ, фибриногена и аномальным фибринолизом (увеличение содержания D-димеров); подобное не очень характерно для обычных септических состояний [14]. При этом гиперкоагуляция видоизменяет эндогенную фибринолитическую систему, что сопровождается высоким риском кровотечений [15]. В осуществленном исследовании отмечены достоверные различия между группами анализируемых больных по концентрации маркеров воспаления (ферритин, СРБ), а также показателей коагуляции (D-димеры).

Заключение

Геморрагические и тромботические осложнения COVID-19 максимально вероятны у пациентов со стенокардией, кардиосклерозом и ХСН II–III ФК, а также СД в стадии декомпенсации и с ожирением. Упомянутые осложнения коронавирусной инфекции нередко сопровождаются увеличением содержания маркеров гиперкоагуляции (D-димеры) и воспаления (СРБ, ферритин).

Ограничением настоящего исследования следует считать отсутствие данных об отдаленных результатах лечения пациентов.

Список литературы / References

1. Глушков Н.И., Иванов М.А., Апресян А.Ю., Пуздряк П.Д., Артемова А.С. Влияние метаболического синдрома на исходы реконструкций у больных с инфраингвинальной артериальной болезнью. *Вестн. Сев.-Зап. гос. мед. ун-та им. И.И. Мечникова*. 2018;10(3):54–59. doi: 10.17816/mechnikov201810354-59

- Glushkov N.I., Ivanov M.A., Apresyan A.Yu., Puzdryak P.D., Artemova A.S. The influence of metabolic syndrome on the outcomes of reconstructions in patients with infrainguinal arterial disease. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni Il'yi Il'yicha Mechnikova = Newsletter of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018;10(3):54–59. [In Russian]. doi: 10.17816/mechnikov201810354-59
2. Лебедева А.А., Куликов А.Н., Ковальчук Ю.П., Кадинская М.И., Гинзбург А.М., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и тромботические события у больных с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Учен. зап. Первого СПбГМУ*. 2021;28(4):38–47. doi: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-38-47
- Lebedeva A.A., Kulikov A.N., Kovalchuk Yu.P., Kadinskaya M.I., Ginzburg A.M., Vlasov T.D. Endothelial dysfunction and thrombotic events in patients with severe disease of the new coronavirus infection COVID-19. *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni akademika Ivana Petrovicha Pavlova = The Scientific Notes of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University*. 28(4):38–47. [In Russian]. doi: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-38-47
3. Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Шкода А.С., Элалами И., Ди Ренцо Д., Риццо Д., Пятигорская Н.В., ... Митрюк Д.В. Влияние различных видов антикоагулянтной терапии на снижение летальности при COVID-19. *Вестн. РАМН*. 2021;76(3):268–278. doi: 10.15690/vramn1551
- Makatsariya A.D., Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Tretyakova M.V., Shkoda A.S., Elalamy I., Di Rentso G.C., Rizzo G., Pyatigorskaya N.V., ... Mitryuk D.V. The effect of various types of anticoagulant therapy on the reduction of mortality in COVID-19. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(3):268–278. [In Russian]. doi: 10.15690/vramn1551
4. Временные рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021). Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10_%29-08.02.2021_%281_%29.pdf.
- Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 10 (08.02.2021). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10_%29-08.02.2021_%281_%29.pdf [In Russian].
5. Федотова Е.В., Чупров В.А., Чупрова А.А., Попов В.А., Хидиятов И.И., Авалиани В.М., Анкудинова И.С. Особенности тромбозов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Международ. научно-исслед. ж.* 2023;(1):127. doi: 10.23670/IRJ.2023.127.6
- Fedotova E.V., Chuprov V.A., Chuprova A.A., Popov V.A., Khidiyatov I.I., Avaliani V.M., Ankudinoва I.S. The specifics of thrombosis in patients with the new coronavirus infection COVID-19. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal*. 2023;(1):127. [In Russian]. doi: 10.23670/IRJ.2023.127.6
6. Коршунова А.А., Куликов А.Н., Трофимов В.И., Теплов В.М., Ковальчук Ю.П., Кадинская М.И., Гинзбург А.М., Лапин С.В. Прогнозирование тромботических и геморрагических событий у больных, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Терапия*. 2022;8(6):41–53. doi: 10.18565/therapy.2022.6.41-53
- Korshunova A.A., Kulikov A.N., Trofimov V.I., Teplov V.M., Kovalchuk Yu.P., Kadinskaya M.I., Ginzburg A.M., Lapin S.V. Prognostication of thrombotic and hemorrhagic events in patients hospitalized with the new coronavirus infection COVID-19. *Terapiya = Therapy*. 2022;8(6):41–53. [In Russian]. doi: 10.18565/therapy.2022.6.41-53
7. Darvall K.A., Sam R.C., Silverman S.H., Bradbury A.W., Adam D.J. Obesity and thrombosis. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2007;33(2):223–233. doi: 10.1016/j.ejvs.2006.10.006
8. Hadi A.R., Carr C.S., Suwaidi J.A. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc. Health Risk Manage.* 2005;1(3):183–198.
9. Сумеркина В.А. Состояние системы гемостаза и маркеры дисфункции эндотелия у женщин с абдоминальным ожирением. *Фундам. исслед.* 2015;7(2):271–274.
- Sumerkina V.A. The hemostatic system and markers of endothelial dysfunction in women with abdominal obesity. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research*. 2015;7(2):271–274. [In Russian].
10. Ohira T., Peacock J.M., Iso H., Chambless L.E., Rosamond W.D., Folsom A.R. Serum and dietary magnesium and of ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am. J. Epidemiol.* 2009;169(12):1437–1444. doi: 10.1093/aje/kwp071
11. Carr M.E. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J. Diabetes Complicat.* 2001;15(1):44–54. doi: 10.1016/s1056-8727(00)00132-x
12. Bellosta R., Luzzani L., Natalini G., Pegorer M.A., Attisani L., Cossu L.G., Ferrandina C., Foshati A., Conti E., Bush R. L., Piffaretti G. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J. Vasc. Surg.* 2020;72(6):864–1872. doi: 10.1016/j.jvs.2020.04.483
13. Harari R., Bangalore S., Chang E., Shah B. COVID-19 complicated by acute myocardial infarction with extensive thrombus burden and cardiogenic shock.

Catheter. Cardiovasc. Interv. 2021;97(5):E661–E666. doi: 10.1002/ccd.28992

14. Gulsen A., Yigitbas B.A., Uslu B., Drömann D., Kilinc O. The effect of smoking on COVID-19 symptom severity: systematic review and meta-analysis. *Pulm. Med.* 2020;2020:7590207. doi: 10.1155/2020/7590207

15. Piché M.E., Lemieux S., Weisnagel S.J., Corneau L., Nadeau A., Bergeron J. Relation of high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis

factor-alpha, and fibrinogen to abdominal adipose tissue, blood pressure, and cholesterol and triglyceride levels in healthy postmenopausal women. *Am. J. Cardiol.* 2005;96(1):92–97. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.02.051

16. Favalaro E.J., Franchini M., Lippi G. Aging hemostasis: changes to laboratory markers of hemostasis as we age - narrative review. *Semin. Thromb. Hemost.* 2014;40(6):621–633. doi: 10.1055/s-0034-1384631

Сведения об авторах:

Глушков Николай Иванович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-8146-4728, e-mail: nikolay.glushkov@szgmu.ru

Пуздряк Петр Дмитриевич, ORCID: 0000-0003-2631-3622, e-mail: hirurg495@yandex.ru

Звягинцева Анастасия Николаевна, ORCID: 0000-0003-1247-3481, e-mail: a_g_u_r_b_a_s_h@mail.ru

Панасюк Элеонора Ивановна, ORCID: 0000-0002-6770-2838, e-mail: 1997ella@mail.ru

Гаврилов Владислав Юрьевич, ORCID: 0000-0003-4051-2329, e-mail: g.vlad1999@mail.ru

Иванов Михаил Анатольевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-4756-6488, e-mail: iv30407302007@yandex.ru

Жданович Кристина Витальевна, ORCID: 0000-0002-4529-1388, e-mail: krsamko2012@yandex.ru

Information about authors:

Nikolay I. Glushkov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-8146-4728, e-mail: nikolay.glushkov@szgmu.ru

Petr D. Puzdriak, ORCID: 0000-0003-2631-3622, e-mail: hirurg495@yandex.ru

Anastasia N. Zvyagintseva, ORCID: 0000-0003-1247-3481, e-mail: a_g_u_r_b_a_s_h@mail.ru

Eleonora I. Panasyuk, ORCID: 0000-0002-6770-2838, e-mail: 1997ella@mail.ru

Vladislav Yu. Gavrilov, ORCID: 0000-0003-4051-2329, e-mail: g.vlad1999@mail.ru

Mikhail A. Ivanov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4756-6488, e-mail: iv30407302007@yandex.ru

Kristina V. Zhdanovich, ORCID: 0000-0002-4529-1388, e-mail: krsamko2012@yandex.ru

Поступила в редакцию 20.01.2024

После доработки 12.04.2024

После повторной доработки 19.05.2024

Принята к публикации 20.05.2024

Received 20.01.2024

Revision received 12.04.2024

Second revision received 19.05.2024

Accepted 20.05.2024

Значимость сывороточного лизоцима в прогнозировании бактериальных осложнений у пациентов после трансплантации почки

В.Ю. Земко¹, В.К. Окулич¹, А.М. Дзядзько²

¹ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет
Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27

² Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии
Республика Беларусь, 220045, г. Минск, ул. Семашко, 8

Резюме

Цель исследования – провести сравнительный анализ активности сывороточного лизоцима и изучить его значимость в прогнозировании бактериальных осложнений у пациентов после трансплантации почки. **Материал и методы.** Изучена активность лизоцима 99 пациентов после трансплантации почки и 81 практически здорового добровольца. Пациенты в зависимости от времени после выполненного оперативного вмешательства были разделены на пять групп: 1-я группа – 1-й день после трансплантации почки ($n = 6$); 2-я группа – 1–5 мес. ($n = 10$); 3-я группа – 6–12 мес. ($n = 21$); 4-я группа – 2–5 лет ($n = 30$); 5-я группа – 6–10 лет после трансплантации почки ($n = 32$). Выполнен анализ корреляции между сывороточной активностью лизоцима, абсолютным количеством лейкоцитов и содержанием креатинина. Определена активность лизоцима при бактериальных осложнениях, дисфункции трансплантата и при отторжении органа. **Результаты и их обсуждение.** В 1-й день после трансплантации почки активность лизоцима была минимальной, составив 117,95 [60,80–133,51] мкг/мл (медиана [нижняя квартиль – верхняя квартиль]) (в группе здоровых добровольцев – 243,80 [190,76–305,69] мкг/мл, $p < 0,001$). Через 1 мес. после оперативного вмешательства она нормализовалась (292,08 [311,66–218,48] мкг/мл) и не отличалась от величины показателя группы практически здоровых добровольцев на протяжении 5 мес. ($p = 0,17$). Активность лизоцима в сыворотке крови пациентов после трансплантации почки имела обратную умеренную корреляцию с содержанием креатинина в сыворотке крови ($r = -0,32$, $p < 0,05$). Пороговое значение вероятности присоединения бактериальных инфекций для сывороточного лизоцима составляет $>321,4$ мкг/мл ($p = 0,003$). Уровень креатинина более 0,11 ммоль/л позволяет прогнозировать дисфункцию трансплантата. **Заключение.** В первые сутки после трансплантации почки низкая активность лизоцима свидетельствует о высоком риске присоединения бактериальной инфекции. Через 1 мес. после оперативного вмешательства показатель нормализуется, что свидетельствует о восстановлении гуморального компонента неспецифической иммунной резистентности макроорганизма. Выявленная взаимосвязь между сывороточным уровнем креатинина и лизоцима, а также повышение последнего позволяют использовать лизоцим в качестве дополнительного диагностического критерия острой бактериальной инфекции, а креатинин – дисфункции трансплантата.

Ключевые слова: трансплантация почки, лизоцим, инфекции мочевыводящих путей, пиелонефрит, креатинин, дисфункция трансплантата.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы НИР «Разработка нового метода диагностики и интенсивной терапии сепсиса» (№ ГР20190090 от 05.02.2019).

Автор для переписки: Земко В.Ю., e-mail: viktoryazia@gmail.com

Для цитирования: Земко В.Ю., Окулич В.К., Дзядзько А.М. Значимость сывороточного лизоцима в прогнозировании бактериальных осложнений у пациентов после трансплантации почки. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2024;44(4):151–158. doi: 10.18699/SSMJ20240417

The significance of serum lysozyme in predicting bacterial complications in patients after kidney transplantation

V.Yu. Ziamko¹, V.K. Okulich¹, A.M. Dzyadzko²

¹ Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University
Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, Frunze ave., 27

² Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology
Republic of Belarus, 220045, Minsk, Semashko st., 8

Abstract

The aim of the study was to conduct a comparative analysis of serum lysozyme activity and study its innovativeness in predicting bacterial complications after kidney transplantation. **Material and methods.** Lysozyme activity was studied in 99 patients after kidney transplantation and 81 practically healthy volunteers. Patients depending on period after surgery were divided into five groups: group 1 – 1st day after kidney transplantation ($n = 6$); group 2 – 1–5 months ($n = 10$); group 3 – 6–12 months ($n = 21$); group 4 – 2–5 years ($n = 30$); group 5 – 6–10 years ($n = 32$). An analysis of the correlation between serum lysozyme level, absolute leukocyte count and creatinine content was performed. Lysozyme activity was assessed in bacterial complications, transplant dysfunction and organ rejection. **Results and discussion.** On the 1st day after kidney transplantation lysozyme activity was minimal – 117.95 [60.80–133.51] $\mu\text{g/ml}$ (median [lower quartile – upper quartile]) (in healthy volunteers it was 243.80 [190.76–305.69] $\mu\text{g/ml}$, $p < 0,001$). One month after surgery, it returned to normal (292.08 [311.66–218.48] $\mu\text{g/ml}$) and did not differ from the value of the group of practically healthy volunteers for 5 months ($p = 0,17$). Lysozyme activity in serum of patients after kidney transplantation had inverse moderate correlation with creatinine content ($r = -0,32$, $p < 0,05$). The threshold value for the probability of bacterial infections for serum lysozyme was $> 321,4 \mu\text{g/ml}$ ($p = 0,003$). Creatinine level $> 0,11 \text{ mmol/l}$ predicts graft dysfunction. **Conclusions.** On the first day after transplantation a low level of lysozyme indicates high risk of bacterial infection. One month after surgery lysozyme returned to normal which indicates restoration of humoral component of nonspecific immune resistance. Relationship between creatinine content and lysozyme activity as well as an increase in the latter in comparison with healthy group allows to use lysozyme as an additional diagnostic criterion for acute bacterial infection and creatinine – for prognosis of graft dysfunction.

Key words: kidney transplantation, lysozyme, urinary tract infections, pyelonephritis, creatinine, graft dysfunction.

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

Financing: The work was performed as a part of the research topic «Development of a new method for diagnosing and intensive care of sepsis» (State registration No 20190090 from 02.05.2019).

Correspondence author: Ziamko V.Yu., e-mail: viktoryazia@gmail.com

Citation: Ziamko V.Yu., Okulich V.K., Dzyadzkо A.M. The significance of serum lysozyme in predicting bacterial complications in patients after kidney transplantation. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):151–158. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240417

Введение

Одним из значимых компонентов в лечении пациентов после трансплантации почки является иммуносупрессивная терапия. В отдаленном периоде она становится фактором, который во многом определяет продолжительность функционирования пересаженного органа и жизни реципиента. Для поддерживающей иммуносупрессии у пациентов после трансплантации почки используются пять основных классов препаратов: кортикостероиды (подавляют продукцию провоспалительных интерлейкинов и препятствуют распознаванию антигена), ингибиторы кальцинейрина (прекращают транскрипцию и угнетают продукцию ИЛ-2), антиметаболиты (блокируют пролиферацию Т-лимфоцитов за счет подавления репликации нуклеотидов), ингибиторы пролиферативного сигнала (ингибируют экспансию эффекторных Т-клеток) и ингибиторы костимулирующего сигнала. Несмотря на возможность изменения комбинации иммуносупрессивных

препаратов, после трансплантации почки пациенты пожизненно принимают, как правило, трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую кортикостероиды, ингибиторы кальцинейрина и селективные иммунодепрессанты [1].

Важную роль в послеоперационном периоде играют неспецифические факторы защиты от инфекций. Среди лизосомальных белков нейтрофилов лизоцим содержится в значительном количестве [2, 3]. Этот фермент является важным фактором антимикробной защиты в крови и выделяемых секретах, проявляет активность главным образом за счет лизиса пептидогликанов клеточной стенки бактерий. Кроме того, лизоцим активирует механизмы естественного иммунитета за счет стимуляции фагоцитоза нейтрофилами и макрофагами, а также хемотаксиса лейкоцитов [4–6]. В свою очередь макрофаги вырабатывают ИЛ-1, который стимулирует продукцию Т-хелперами ИЛ-2, тем самым лизоцим оказывает косвенную активацию продукции ИЛ-2

через воздействие на макрофаги. Синтезируемый Т-лимфоцитами фермент способствует лизису чужеродных молекул [7], что особенно ярко проявляется после трансплантации органов, когда лейкоциты-киллеры воспринимают трансплантат как чужеродный агент [8, 9]. После пересадки легких в связи с муковисцидозом, а также трансплантации кишечника отмечена тенденция к большому снижению активности лизоцима у пациентов, у которых позже развилось отторжение, по сравнению с пациентами без каких-либо осложнений. Этот стойкий врожденный иммунный дефект может способствовать хорошо известной уязвимости перед бактериальной инфекцией. При этом через 12 мес. активность лизоцима после трансплантации легких возвращалась к величине, характерной для здоровых людей [10, 11]. Согласно результатам исследования P. Schmidt et al., концентрация лизоцима в сыворотке крови была заметно повышена перед трансплантацией у всех пациентов, при отторжении пересаженной почки вследствие ишемии она нормализовалась через 28 дней после операции, в то время как у больных с немедленной функцией органа – уже через 7 дней [12]. Продукция и катаболизм лизоцима у пациентов после трансплантации заметно отличаются от таковых у здоровых людей. Возобновление функции трансплантата снижает высокую активность лизоцима сыворотки крови за счет увеличения скорости его катаболизма в трансплантате, причем выработка также подавляется терапией азатиоприном. Однако, учитывая, что лизоцим свободно фильтруется клубочком и накапливается в клетках проксимальных канальцев, существует некий порог, превышение которого, по мнению D. Santoriello et al., может приводить к повреждению проксимальных канальцев и острому тубулярному некрозу [13].

Проявления инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом, в том числе после трансплантации органов, могут быть незаметными. Задержка в диагностике может привести к худшему клиническому исходу. В клинической лабораторной практике определение лизоцима в биологических жидкостях позволяет комплексно оценить состояние противoinфекционной резистентно-

сти организма, что является крайне важным для пациентов после трансплантации почки на фоне получения иммуносупрессивной терапии.

Цель исследования – провести сравнительный анализ активности сывороточного лизоцима и изучить его значимость в прогнозировании бактериальных осложнений у пациентов после трансплантации почки.

Материал и методы

В исследование включены 99 пациентов после трансплантации почки и 81 практически здоровый доброволец без острой воспалительной реакции и трансплантации в анамнезе. Пациенты после трансплантации почки в зависимости от времени после выполненного оперативного вмешательства были разделены на пять групп: 1-я группа – 1-й день после трансплантации почки ($n = 6$); 2-я группа – 1–5 мес. ($n = 10$); 3-я группа – 6–12 мес. ($n = 21$); 4-я группа – 2–5 лет ($n = 30$); 5-я группа – 6–10 лет после трансплантации почки ($n = 32$). Возраст пациентов составил $49,6 \pm 15,8$ года, практически здоровых лиц – $53,1 \pm 13,9$ года. Половозрастная характеристика представлена в табл. 1.

Среди основных патологий, приведших к хронической болезни почек, были хронический гломерулонефрит (52,4 %), врожденные аномалии мочевыделительной системы (13,3 %), поликистоз (9,7 %), хронический пиелонефрит (7,2 %), диабетическая нефропатия (5,8 %), хронический тубулоинтерстиальный нефрит (3,6 %), первичный нефроангиосклероз (3,6 %), подагрическая нефропатия (2,2 %) и волчаночный нефрит (2,2 %). Больше половины (59,6 %) пациентов не имели сопутствующей патологии. Наиболее часто встречающимися заболеваниями были онкологические, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и вирусный гепатит В (табл. 2).

После трансплантации почки пациенты пожизненно получали поддерживающую иммуносупрессивную терапию (такролимус, микофенолат, метилпреднизолон, при низком риске отторжения были возможны комбинации с циклоспорином и азатиоприном). Для подбора и коррекции инди-

Таблица 1. Половозрастная характеристика пациентов

Table 1. Age and gender characteristics of patients

Группа	Количество обследованных, n (%)		Возраст, лет ($M \pm \sigma$)	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Здоровые лица	58 (71,6)	23 (28,4)	$49,1 \pm 15,6$	$57,0 \pm 12,1$
Пациенты после трансплантации почки	57 (57,6)	42 (42,4)	$49,47 \pm 15,19$	$49,93 \pm 16,59$

Таблица 2. Сопутствующая патология пациентов, перенесших трансплантацию почки**Table 2.** Concomitant pathology of patients who underwent kidney transplantation

Сопутствующая патология	n	%
Онкологические образования	7	7,1
Ишемическая болезнь сердца	7	7,1
Артериальная гипертензия	7	7,1
Вирусный гепатит В	5	5,1
Вирусный гепатит С	2	2,0
Сахарный диабет 1 типа	4	4,0
Сахарный диабет 2 типа	2	2,0
Пороки сердца	3	3,0
Системная красная волчанка	2	2,0
Подагра	2	2,0
Узловой зоб	2	2,0
Гипотиреоз	2	2,0
Хронический бронхит	2	2,0
Язвенная болезнь 12-перстной кишки	2	2,0
Ожирение	2	2,0
Без сопутствующей патологии	47	48,6

видуальной дозы такролимуса и циклоспорина определяли их содержание в крови. Отторжение трансплантата подтверждали на основании данных биопсии с последующим гистологическим заключением, что является золотым стандартом диагностики. Среди бактериальных инфекций у 3 % ($n = 3$) пациентов развился пиелонефрит трансплантата, у 7,1 % ($n = 7$) присоединилась инфекция мочевыводящих путей (ИМВП). Верификацию бактериальных инфекций проводили на основании клинических данных, общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, ультразвукового исследования почек, бактериологического исследования мочи. При ИМВП у 57,1 % ($n = 4$) пациентов выделена *Klebsiella pneumoniae*, у 14,3 % ($n = 1$) – *Escherichia coli*, у 14,3 % ($n = 1$) – *Enterococcus faecalis*, у 14,3 % ($n = 1$) – одновременно *K. pneumoniae* и *E. coli*.

Кровь забирали утром натощак, центрифугировали при 2000–2500 об/мин в течение 15–20 мин для получения сыворотки крови, замораживали и хранили при температуре -20°C . Активность лизоцима определяли по разработанному методу [14]. В качестве субстрата использовали пептидогликан, выделенный из клеточной стенки *Micrococcus lysodeikticus*, с последующим его мечением Конго красным. В пробирки вносили последовательно 300 мкл фосфатного буферного раствора pH 6,0, 100 мкл субстрата и 100 мкл сыворотки, которую предварительно нагревали в течение часа при температуре 56°C для инак-

тации комплемента. Контролем служили пробы, содержащие фосфатный буферный раствор pH 6,0 в количестве 300 мкл, 100 мкл 0,9%-го раствора NaCl и 100 мкл сыворотки крови. Пробы инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 24 ч, после чего центрифугировали в течение 7 мин при 10000 об/мин на центрифуге Mikro 120 (Hettich, ФРГ). Из надосадка брали в дублях по 150 мкл раствора и переносили в лунки 96-луночного плоскодонного полистиролового планшета. Спектрофотометрически оценивали изменение оптической плотности при длине волны 492 нм по сравнению с контролем, где вместо субстрата использовали физиологический раствор. Промежуточный результат выражали в единицах оптической плотности и рассчитывали как разность оптических плотностей опытных проб и соответствующих им контрольных. Для пересчета итогового результата активности лизоцима в мкг/мл использовали формулу, полученную после построения калибровочного графика по разведенному лизоциму, выделенному из нейтрофилов человека, в котором отражалась зависимость активности лизоцима от оптической плотности Конго красного:

$$X = 7318,72 * (A_{\text{опп}} - A_{\text{опк}})^{2,26},$$

где X – активность лизоцима, мкг/мл; $A_{\text{опп}}$ – оптическая плотность пробы; $A_{\text{опк}}$ – оптическая плотность контроля.

С помощью критерия Шапиро – Уилка определяли тип распределения количественных признаков. Так как распределения в выборках отличались от нормальных, результаты описывали в виде медианы и межквартильного размаха (Me [LQ–UQ]). Различия между двумя независимыми группами анализировали с применением критерия Манна – Уитни, между тремя и более независимыми группами – с помощью критерия Краскела – Уоллиса. Наличие взаимосвязи между показателями проверяли с использованием критерия Спирмена (корреляционный анализ выполняли для всех пациентов независимо от принадлежности к одной из пяти групп). Для исследования связи бинарного признака с двумя количественными факторами использовали метод логистической регрессии. Оценку диагностической чувствительности (ДЧ) и специфичности (ДС) проводили с помощью ROC-анализа. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$ [15].

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования проведен сравнительный анализ активности сывороточного лизоцима в группах практически здоровых лиц и пациен-

тов в разное время после трансплантации почки (рис. 1). В первый день после трансплантации почки активность лизоцима была минимальной, в 2,1 раза меньше, чем в группе практически здоровых лиц (243,80 [190,76–305,69] мкг/мл, $p_{\text{Манна-Уитни}} < 0,01$), что согласуется с результатами работы P. Schmidt et al. [11]. Через 1–5 мес. после оперативного вмешательства она выросла в 2,5 раза ($p_{\text{Манна-Уитни}} < 0,01$) и не отличалась от значения в группе практически здоровых добровольцев ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,17$). В 3-й группе через 6–12 мес. активность лизоцима была выше в 1,3 раза, чем соответствующий показатель группы сравнения ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,03$), через 2–5 лет – в 1,2 раза ($p_{\text{Манна-Уитни}} < 0,01$), через 6–10 лет – в 1,4 раза ($p_{\text{Манна-Уитни}} < 0,01$). Низкая активность лизоцима как фактора неспецифической резистентности в первый месяц после оперативного вмешательства свидетельствует о выраженной подверженности реципиента к присоединению бактериальных инфекций. Основными осложнениями в раннем послеоперационном периоде являются хирургические, составляющие 15–17 % и включающие в себя кровотечения и гематомы, раневую инфекцию, и урологические. Последние наблюдаются в 1,5–9 % случаев в зависимости от стентирования мочеточника, частота сосудистых достигает 10 % [16]. Частота раневой инфекции составляет 10–27 % среди хирургических осложнений и связана чаще с техническими ошибками, наличием ожирения или сахарного диабета.

Количество лейкоцитов $\times 10^9$ /л у пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию, было статистически значимо меньше, чем у здоровых лиц (соответственно 7,14 [5,55–8,51] и 8,1 [6,6–9,46] $\times 10^9$ /л, $p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,026$). Это можно

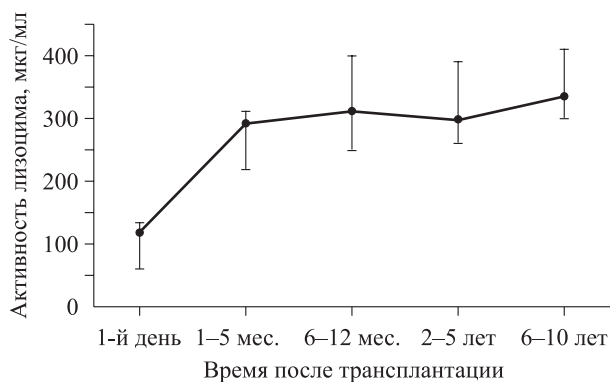


Рис. 1. Активность лизоцима в сыворотке крови пациентов после трансплантации почки, $p_{\text{Крускала-Уоллиса}} < 0,01$

Fig. 1. Lysozyme activity in the blood serum of patients after kidney transplantation, $p_{\text{Kruskal-Wallis}} < 0,01$

связать с адекватностью иммуносупрессивной терапии, которая угнетает собственную иммунную реакцию организма на трансплантат, что снижает риск отторжения органа. Иммуносупрессоры не только использовались как поддерживающая терапия, но и способствовали стимуляции неспецифического иммунитета. Тем не менее корреляционный анализ показал, что активность лизоцима в сыворотке крови не коррелирует с количеством лейкоцитов, включая моноциты и лимфоциты, что указывает на выработку большей части лизоцима тканевыми макрофагами печени [2]. Также не выявлено корреляции между активностью сывороточного лизоцима и уровнем иммуносупрессантов (такролимуса и циклоспорина) в крови пациентов после трансплантации, $p > 0,05$.

Активность лизоцима в сыворотке крови пациентов после трансплантации почки показала обратную корреляцию с количеством креатинина в сыворотке крови, $r = -0,32$, $p < 0,05$. Это подтверждается и результатами исследований P. Schmidt et al., сообщавших о взаимосвязи между данными параметрами. Также авторы отметили, что высокая активность лизоцима указывает на повреждение канальцев почечного трансплантата [13].

У 3 % ($n = 3$) пациентов развился пиелонефрит трансплантата, при этом активность лизоцима была выше, чем в группе сравнения, в 1,41 раза, и составила 345,04 [333,95–350,36] мкг/мл ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,022$), уровень креатинина – 0,164 [0,128–0,171] ммоль/л ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,042$), абсолютное число лейкоцитов не отличалось от нормы 7,91 [6,61–8,11] $\times 10^9$ /л ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,956$). У 7 (7,1 %) пациентов присоединилась ИМВП, у данной группы активность лизоцима составила 322,85 [270,23–365,00] мкг/мл ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,031$), содержание креатинина – 0,168 [0,133–0,177] ммоль/л ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,006$), абсолютное число лейкоцитов также не отличалось от нормы и равнялось 7,91 [5,37–8,96] $\times 10^9$ /л ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,637$). Различий по активности лизоцима и концентрации креатинина между пациентами с ИМВП и пиелонефритом трансплантата не выявлено ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,077$ и 0,949 соответственно).

С целью оценки ДЧ и ДС метода для диагностики бактериальных инфекций после трансплантации почки по активности лизоцима в сыворотке крови был проведен ROC-анализ полученных данных (рис. 2). На основании определения активности лизоцима в сыворотке крови установлены дополнительные критерии прогнозирования бактериальной инфекции, а именно пиелонефрита трансплантата и/или ИМВП. Применение ROC-анализа в ходе исследования позволило предположить острые бактериальные ин-

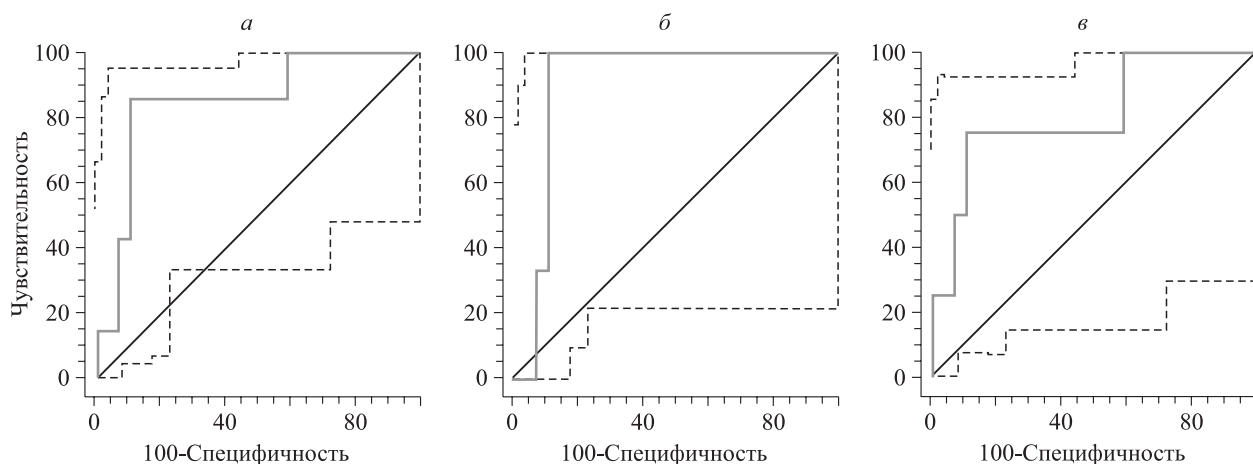


Рис. 2. ROC-кривые предикторов бактериальных осложнений после трансплантации почки на основе анализа активности лизоцима в сыворотке крови: здоровые лица / пациенты с пиелонефритом и ИМВП (а), здоровые лица / пациенты с пиелонефритом (б), здоровые лица / пациенты с ИМВП (в)

Fig. 2. ROC curves of bacterial complication predictors after kidney transplantation based on analysis of lysozyme activity in blood serum: healthy individuals/patients with pyelonephritis and UTI (a), healthy individuals/patients with pyelonephritis (б), healthy individuals / patients with UTI (в)

фекции при активности лизоцима $> 321,4$ мкг/мл с ДЧ 85,7 % и ДС 88,6 % (площадь под кривой (AUC) = 0,843, 95 % ДИ 0,748–0,912, $p = 0,003$). Проведение ROC-анализа только для диагностики пиелонефрита трансплантата выявило максимальную ДЧ – 100 % и ДС – 88,6 % (AUC = 0,899, 95 % ДИ 0,812–0,954, $p = 0,001$). Для прогнозирования только ИМВП ДЧ составила 75 %, а ДС осталась на прежнем уровне, 88,6 % (AUC = 0,801, 95 % ДИ 0,699–0,880, $p = 0,026$).

У пациентов с дисфункцией почечного трансплантата ($n = 13$, 13,1 %) активность лизоцима была больше, чем в группе сравнения, в 1,42 раза и составила 346,55 [284,96–382,27] мкг/мл ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,005$). У этой же группы пациентов отмечено увеличение содержания креатинина – 0,147 [0,131–0,276] ммоль/л ($p_{\text{Манна-Уитни}} < 0,022$). ROC-анализ показал, что уровень креатинина более 0,11 позволил с ДЧ 90,9 % и ДС 93,7 % выявить дисфункцию почечного трансплантата (AUC = 0,957, 95 % ДИ 0,801–0,994, $p = 0,0001$) (рис. 3).

Острое гуморальное отторжение трансплантата произошло у 6 человек (6,1 %), при этом активность лизоцима превышала соответствующий показатель в группе сравнения в 1,42 раза (346,54 [327,22–371,19] мкг/мл, $p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,006$), а содержание креатинина – в 3,0 раза (0,261 [0,157–0,362] ммоль/л, $p_{\text{Манна-Уитни}} < 0,001$). При анализе связи произошедшего отторжения с активностью лизоцима и креатинина регрессионный логариф-

мический анализ показал, что наиболее значимым показателем для прогнозирования острого отторжения почки является увеличение концентрации креатинина ($p = 0,017$), а не лизоцима ($p = 0,806$).

Таким образом, практическая значимость данного исследования заключается в возможности прогнозировать бактериальные осложнения после трансплантации почки, а также нарушение функционирования трансплантата. Так, активность лизоцима $> 321,4$ мкг/мл позволяет с вы-

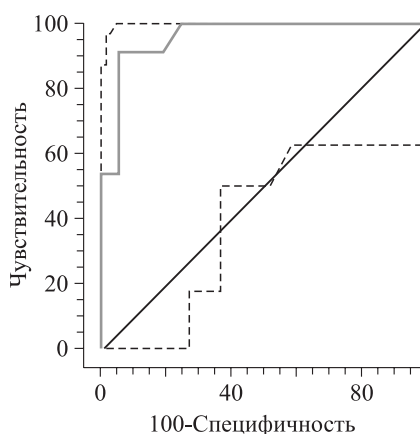


Рис. 3. ROC-кривая прогнозирования дисфункции трансплантата на основе анализа уровня креатинина в сыворотке крови

Fig. 3. ROC curve of graft dysfunction prognosis on analysis of creatinine in blood serum

сокой степенью чувствительности и специфичности заподозрить риск острой бактериальной инфекции мочевыделительной системы, в то время как уровень креатинина $>0,11$ ммоль/л – дисфункцию трансплантата.

Заключение

Первые дни после трансплантации являются наиболее критичными для развития бактериальных осложнений у пациентов после трансплантации и требуют тщательного мониторинга активности лизоцима, уменьшение которой является маркером предрасположенности к присоединению бактериальной инфекции. На фоне проведения иммуносупрессивной терапии активность лизоцима повышается и не отличается от величины показателя группы сравнения, что свидетельствует о восстановлении гуморального компонента неспецифической иммунной резистентности макроорганизма. Выявленная взаимосвязь между содержанием креатинина и активностью лизоцима в сыворотке крови, а также увеличение последней до значений, превышающих показатель группы сравнения, позволяет использовать лизоцим в качестве дополнительного диагностического критерия острой бактериальной инфекции, в то время как увеличение уровня креатинина свидетельствует о высоком риске дисфункции почечного трансплантата.

Список литературы / References

1. Voora S., Adey D.B. Management of kidney transplant recipients by general nephrologists: core curriculum 2019. *Am. J. Kidney Dis.* 2019;73(6):866–879. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.031
2. Liu R., Meng Q., Dai Y., Zhang Y. Structure and function of human-derived lysozyme: a review. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao.* 2023;39(11):4482–4496. doi: 10.13345/j.cjb.230241
3. Pankratov T.A., Gannesen A.V., Nikolaev Y.A. Regulation of lysozyme activity by human hormones. *Iran. Biomed. J.* 2023;27(1):58–65. doi: 10.52547/ibj.3614
4. Wu T., Jiang Q., Wu D., Hu Y., Chen S., Ding T., Ye X., Liu D., Chen J. What is new in lysozyme research and its application in food industry? (A review). *Food Chem.* 2019;274:698–709. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.09.017
5. Benachour A., Ladjouzi R., le Jeune A., Hébert L., Thorpe S., Courtin P., Chapot-Chartier M.P., Prajsnar T.K., Foster S.J., Mesnage S. The lysozyme-induced peptidoglycan N-acetylglucosamine deacetylase PgdA (EF1843) is required for *Enterococcus faecalis* virulence. *J. Bacteriol.* 2012;194 (22):6066–6073. doi: 10.1128/JB.00981-12
6. Земко В.Ю., Окулич В.К., Дзядзько А.М. Некоторые перспективные возможности использования лизоцима как гуморального фактора иммунной системы в диагностике и лечении. *Хирургия. Вост. Европа.* 2019;8(3):376–387. Ziamko V., Okulich V., Dzyadzko A. Some promising opportunities of using lysozyme as a humoral factor of the immune system in diagnostics and treatment. *Khirurgiya. Vostochnaya Yevropa = Surgery. Eastern Europe.* 2019; 8 (3):376–387. [In Russian].
7. Ferraboschi P., Ciceri S., Grisenti P. Applications of lysozyme, an innate immune defense factor, as an alternative antibiotic. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(12):1534. doi: 10.3390/antibiotics10121534
8. Ragland S.A., Criss A.K. From bacterial killing to immune modulation: Recent insights into the functions of lysozyme. *PLOS Pathogens.* 2017;13(9):e1006512. doi: 10.1371/journal.ppat.1006512
9. Benítez-Páez A., Belda-Ferre P., Simón-Soro A., Mira A. Microbiota diversity and gene expression dynamics in human oral biofilms. *BMC Genomics.* 2014;15:311. doi: 10.1186/1471-2164-15-311
10. Арзуманян В.Г., Ожован И.М., Полищук В.Б., Костинов М.П., Рыжов А.А., Благовидов Д.А. Противомикробная активность сыворотки крови при муковисцидозе до и после трансплантации легких. *Пульмонология.* 2022;32(2):226–231. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-226-231
11. Arzumanyan V.G., Ozhovan I.M., Polishchuk V.B., Kostinov M.P., Ryzhov A.A., Blagovidov D.V. Antimicrobial activity of serum of cystic fibrosis patients before and after lung transplantation. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology Journal.* 2022;32(2):226–231. [In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-226-231
12. Kip A.M., Ceulemans L.J., Hundscheid I.H.R., Canovai E., Hartog H., Brown R.M., Corcos O., Joly F., de Hertogh G., Gupte G., ... Lenaerts K. Paneth cell alterations during ischemia-reperfusion, follow-up, and graft rejection after intestinal transplantation. *Transplantation.* 2020;104(9):1952–1958. doi: 10.1097/TP.0000000000003257
13. Schmidt P., Kopsa H., Balcke P., Zazgornik J., Pils P., Hysek H. Behaviour of serum and urinary lysozyme after renal transplantation. *Wien. Klin. Wochenschr.* 1977;89(7):238–242. [In German].
14. Santoriello D., Andal L.M., Cox R., d'Agati V.D., Markowitz G.S. Lysozyme-induced nephropathy. *Kidney Int. Rep.* 2016;2(1):84–88. doi: 10.1016/j.ekir.2016.09.002
15. Окулич В.К., Земко В.Ю., Гончарова А.И., Дзядзько А.М. Метод определения активности лизоцима: инструкция по применению. Витебск–Минск, 2018. 6 с.
16. Okulich V.K., Zemko V.Yu., Goncharova A.I., Dzyadzko A.M. Method for determining the activity of lysozyme: Instructions for use. Vitebsk–Minsk, 2018. 6 p. [In Russian].

15. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика: учеб. пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 232 с.

Petri A., Sabin K. Visual medical statistics: Textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 232 p. [In Russian].

16. Султанов П.К., Хаджибаев Ф.А., Эргашев Д.Н., Исмаатов А.А. Анализ осложнений

после трансплантации почки. *Вестн. экстр. мед.* 2021;14(1):55–64.

Sultanov P.K., Khadjibaev F.A., Ergashev D.N., Ismatov A.A. Analysis of complications after kidney transplantation. *Vestnik ekstreynoy meditsiny = Emergency Medicine Bulletin.* 2021;14(1):55–64. [In Russian].

Сведения об авторах:

Земко Виктория Юрьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6753-2074, e-mail: viktoryiazia@gmail.com

Окулич Виталий Константинович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8226-6405, e-mail: vokul@mail.ru

Дзядзько Александр Михайлович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-1965-1850, e-mail: 2726996@gmail.com

Information about authors:

Viktoryia Yu. Ziamko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6753-2074, e-mail: viktoryiazia@gmail.com

Vitaly K. Okulich, candidate of medical sciences ORCID: 0000-0002-8226-6405, e-mail: vokul@mail.ru

Alexandr M. Dzyadzko, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-1965-1850, e-mail: 2726996@gmail.com

Поступила в редакцию 25.01.2024

После доработки 12.03.2024

После повторной доработки 04.06.2024

Принята к публикации 05.06.2024

Received 25.01.2024

Revision received 12.03.2024

Second revision received 04.06.2024

Accepted 05.06.2024

Результаты хирургического лечения менингиом задней черепной ямки

И.С. Копылов, А.В. Бузунов, В.В. Ступак

Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии имени Я.Л. Цивьяна Минздрава России
630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17

Резюме

Хирургия менингиом задней черепной ямки из-за ее малого объема и тесных анатомических взаимоотношений новообразований со стволом мозга, черепно-мозговыми нервами, магистральными артериями и венозными коллекторами остается одной из актуальных проблем нейроонкологии. Несмотря на совершенствование микрохирургической техники и нейрофизиологического контроля, сохранение высокого уровня качества жизни после радикального удаления менингиом еще далеко от желаемого. Цель исследования – ретроспективный анализ и обобщение клинических результатов хирургического лечения пациентов с менингиомами задней черепной ямки. **Материал и методы.** Проанализированы результаты хирургического лечения 101 пациента с менингиомами задней черепной ямки различной локализации (80 женщин (79,2 %) и 21 мужчина (20,7 %), возраст $58,26 \pm 1,00$ года). По локализации менингиомы распределены следующим образом: конвекситальные – 49 (48,5 %), мостомозжечковый угол – 22 (21,8 %), яремное отверстие – 4 (4 %), петрокливажные – 16 (15,8 %), большое затылочное отверстие – 10 (9,9 %). **Результаты.** Всем больным проведено хирургическое удаление образования: у 99 (98 %) пациентов – одноэтапное; в двух (1,9 %) случаях в связи с резвившимися ликвородинамическими нарушениями проведено дополнительное хирургическое вмешательство в виде наложения наружного дренажа по Арэндту и вентрикулоперитонеальное шунтирование. Радикальное удаление менингиомы (I степень по шкале Simpson) достигнуто в 72 (71,3 %) случаях, резекция опухоли с коагуляцией зоны матрикса новообразования (Simpson II) выполнена у 21 (20,8 %) больного, удаление без резекции и коагуляции матрикса или оставления экстрадурального компонента менингиомы (Simpson III) – у 8 (7,9 %) пациентов. **Заключение.** Результаты, полученные на основе комплексного применения современных нейровизуализационных средств диагностики, микронейрохирургии, оптимальных операционных доступов в сочетании с обязательным интраоперационным физиологическим контролем функции ствола головного мозга и черепно-мозговых нервов, в раннем послеоперационном периоде свидетельствуют об улучшении функционального состояния, а иногда и о полном регрессе неврологической симптоматики у 58 (57,4 %) оперированных. Полный регресс симптоматики и восстановление функционального состояния достигнут в 39 (29,7 %) случаях, ухудшение отмечено у 17 (16,8 %) оперированных, летальность составила 4,95 % ($n = 5$).

Ключевые слова: нейрохирургия, менингиома, задняя черепная ямка, хирургическое лечение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Копылов И.С., e-mail: iskopylov@yandex.ru

Для цитирования: Копылов И.С., Бузунов А.В., Ступак В.В. Результаты хирургического лечения менингиом задней черепной ямки. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(4):159–167. doi: 10.18699/SSMJ20240418

Results of surgical treatment of posterior cranial fossa meningiomas

I.S. Kopylov, A.V. Buzunov, V.V. Stupak

Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan of Mindrav of Russia
630091, Novosibirsk, Frunze st., 17

Abstract

Surgery of meningiomas of the posterior cranial fossa, due to its small volume and close anatomical relationship of neoplasms with the brain stem, cranial nerves, main arteries and venous collectors, remains one of the urgent problems of neurooncology. Despite the improvement of microsurgical techniques and neurophysiological control, maintaining

a high level of quality of life after radical removal of meningiomas is still far from desired. Purpose of the study. Retrospective analysis and generalization of clinical results of surgical treatment of patients with meningiomas of the posterior cranial fossa. **Material and methods.** The paper analyzes the results of surgical treatment of 101 patient with meningiomas of the posterior cranial fossa of various localization (80 women (79.2 %) and 21 men (20.7 %), age 58.26 ± 1.00 years). According to the localization of meningiomas, they were distributed as follows: convexital – 49 (48.5 %), cerebellopontine angle – 22 (21.8 %), jugular foramen – 4 (4 %), petroclival – 16 (15.8 %), foramen magnum – 10 (9.9 %). **Results.** All patients underwent surgical removal of the formation. In 99 (98 %) one-stage and in 2 (1.9 %) cases of additional surgical intervention, in the form of external drainage according to Arendt and ventriculoperitoneal shunting, due to frolicking liquorodynamic disorders. Radical removal of meningioma (grade I according to Simpson scale) was achieved in 72 (71.3 %) of cases, tumor resection with coagulation of the tumor matrix zone (Simpson II) – in 21 (20.8 %), removal without resection and coagulation of the matrix, or leaving the extradural component of meningiomas (Simpson III) – in 8 (7.9 %). **Conclusions.** The results obtained on the basis of the complex use of modern neuroimaging diagnostic tools, microneurosurgery, optimal surgical approaches in combination with the mandatory intraoperative physiological control of the function of the brain stem and cranial nerves in the early postoperative period indicate an improvement in the functional state, and sometimes complete regression of the neurological symptoms in 58 (57.4 %) of operated patients. Complete regression of symptoms and restoration of the functional state was achieved in 30 (29.7 %) of cases, deterioration was noted in 17 (16.8 %) of the operated patients, mortality was 4.95 % ($n = 5$).

Key words: neurosurgery, meningioma, posterior cranial fossa, surgical treatment.

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

Correspondence author: Kopylov I.S., e-mail: iskopylov@yandex.ru

Citation: Kopylov I.S., Buzunov A.V., Stupak V.V. Results of surgical treatment of posterior cranial fossa meningiomas. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):159–167. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240418

Введение

Новообразования центральной нервной системы составляют от 0,7 до 1,5 % общей онкологической патологии. Среди опухолей головного мозга менингиомы занимают второе место, встречаясь в 35–44 % случаев, а частота заболеваемости составляет 2,6–6 случаев на 100 тыс. населения [1, 2]. Возраст заболевших варьирует от 40 до 69 лет. Согласно литературным данным, новообразования преобладают у лиц женского пола, у которых пик заболевания приходится на 60–70 лет, в мужской группе он варьирует от 50 до 60 лет. Доказано, что с возрастом частота встречаемости менингиом растет, достигая 9,5 случая на 100 тыс. населения, а у лиц старше 85 лет – до 46 случаев.

Базальное расположение имеют от 29,3 до 45 % интракраниальных менингиом [3]. По данным других источников, матрикс на основании черепа имеют до 27,5 % опухолей [4]. Среди них на базальные супратенториальные менингиомы приходится до 81,8 %, на менингиомы задней черепной ямки (ЗЧЯ) – от 10 до 18,2 % случаев [5]. Менингиомы петрокливальной и сфенопетрокливальной локализации встречаются с частотой от 3 до 10 % [6], по другим данным – не более 2 % [7]. На область большого затылочного отверстия приходится от 0,3 до 3,2 % из общего числа менингиом и до 4–6,5 % локализованных в ЗЧЯ [8]. Тенториальные менингиомы встречаются в 2–6 % случаев всех интракраниальных менингиом.

В настоящее время существует более 20 вариантов классификаций ЗЧЯ. Одна из первых была представлена И.Я. Раздольским в 1936 г., в последующем на основании клинических данных, современных средств нейровизуализации разработаны более совершенные их модификации [9–11]. Одна из самых распространенных и подробных классификаций предложена L. Sekhar et al. [12], она по настоящий день активно используется американской школой нейрохирургов.

Хирургия и тотальное удаление менингиом ЗЧЯ являются довольно сложной и технически трудноисполнимой работой. Это обусловлено особенностью роста данных опухолей, сложным анатомическим строением и небольшим объемом ЗЧЯ, локализацией опухоли и ее взаимоотношением со стволом головного мозга, нейроваскулярными структурами последнего. Нередко при проведении операции возникает ситуация, напоминающая своеобразные «ножницы», когда хирург может полностью удалить опухоль, тем самым снизив риск рецидива, но при этом возрастает вероятность послеоперационных осложнений, приводящих к существенному ухудшению качества жизни пациента. Согласно литературным данным, осложнения после оперативного лечения менингиом ЗЧЯ, несмотря на совершенствование аппаратно-технического оснащения и квалификации нейрохирургов, составляют 35–50 % случаев, а летальность – 8–15 % [13].

Цель исследования – ретроспективный анализ и обобщение клинических результатов хирургического лечения пациентов с менингиомами ЗЧЯ.

Материал и методы

Выполнено открытое наблюдательное параллельно неконтролируемое нерандомизированное моноцентровое ретроспективное поперечное исследование. Предметом изучения была медицинская документация (истории болезней) пациентов, оперированных в ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» (ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна») Минздрава России в период с января 2012 г. по декабрь 2021 г. Исследование соответствует этическим стандартам, разработанным на основе Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 200н, одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России (выписка 018/23 из протокола заседания 007/23 от 20.11.2023). Все данные деперсонализированы.

Критерии включения: наличие менингиом ЗЧЯ, подтвержденных гистологически; выполнение оперативного лечения в соответствии со стандартным протоколом; период послеоперационного наблюдения в течение 21 дня с момента проведения операции. Критерии исключения: потеря дистанционного контакта с оперированным; сопутствующие заболевания, способные дать дополнительный неврологический дефицит. В исследование включены данные пациентов, оперированных по поводу менингиом ЗЧЯ. Всем больным на дооперационном этапе проведено клиничко-неврологическое исследование, нативная МРТ на томографе Excelart Vantage (Toshiba, Япония) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) на аппаратуре Aquilion 64 (Toshiba) (толщина срезов 1 мм).

При визуализации для определения размеров образования, его взаимоотношения с окружающими структурами и вовлеченности в процесс артериальных или венозных коллекторов, синусов, поражения костных структур осуществлялась нейровизуализация с внутривенным введением контрастного вещества («Омнискан» при МРТ, «Омнипак» при МСКТ). В послеоперационном периоде (до 28 сут) результаты хирургического лечения, степень радикальности удаления также оценивались по данным нейровизуализационных исследований. При выполнении оперативного

вмешательства использовались наборы микрохирургического инструментария. На этапе удаления опухоли применялись ультразвуковые аспираторы Sonoca (Soring GmbH, ФРГ), биполярная коагуляция. Манипуляции проводились под микроскопом OPMI Vario 33 (Carl Zeiss, ФРГ), увеличение $\times 10,0$ – $\times 12,0$.

Во время оперативного вмешательства для снижения частоты осложнений со стороны черепно-мозговых нервов и для контроля функционального состояния ствола головного мозга проводился интраоперационный мониторинг. Мы использовали 16-канальный аппарат ISIS IOM (Inomed, ФРГ). Выполнялась свободная и стимуляционная электронейромиография мимической мускулатуры для отслеживания функции лицевого нерва, регистрировались моторные вызванные потенциалы, осуществлялась оценка кортикобульбарных вызванных потенциалов, регистрация соматосенсорных вызванных потенциалов и TOF-стимуляция. Параллельно регистрации потенциала слухового нерва у пациентов с менингиомами мостомозжечкового угла и петрокливалльных менингиом контролировали акустические стволые вызванные потенциалы по общепринятой стандартной методике [14]. Для непосредственной стимуляции использовали монополярный электростимулятор, подбирая набор модальностей индивидуально, в зависимости от объема и локализации менингиомы.

Клинические результаты хирургии оперированных ранжировали на основании их функционального состояния по международной шкале Karnofsky Performance Scale (KPS), дисфункция лицевого нерва – по шкале House-Brackmann (HBS), степень радикальности удаления менингиом – по классификации Simpson. Проанализированы исходы хирургического лечения менингиом, локализованных в ЗЧЯ, гистоструктура новообразований, их объем, локализация матрикса.

Результаты

За период анализа (2012–2021 гг.) в нейрохирургическом отделении № 1 ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России прооперирован 101 пациент с менингиомами ЗЧЯ (возраст $58,26 \pm 1,00$ года), в том числе 80 (79,2 %) женщин (средний возраст 58,4 года) и 21 (20,7 %) мужчина (средний возраст 57,2 года). Согласно классификации, предложенной L. Sekhar et al. [12] (она особенно широко распространена в американской школе нейрохирургов, нередко используется и в России), все менингиомы разделены на шесть типов (табл. 1). Классификация учитывает топографическую анатомию и данные нейрорадиологического исследования, отражает

Таблица 1. Распределение менингиом ЗЧЯ согласно типу и локализации
Table 1. Distribution of posterior fossa meningiomas according to parameters and sensitivity

Тип менингиомы	Локализация матрикса	n (%)
I (конвексимальная)	Проекция мозжечка, латерально, тенториально, с вовлечением синусов (поперечный, сигмовидный, синусный сток)	49 (48,5)
II (мостомозжечковый угол)	Пирамида височной кости (каменистый гребень), внутренний слуховой проход	22 (21,8)
III (яремное отверстие)	Мостомозжечковый угол, внутренняя яремная вена, экстракраниальный рост	4 (4)
IV (петрокливальная)	Петрокливальное сочленение, верхушка и медиальные отделы пирамиды височной кости, верхний отдел – 2/3 ската	16 (15,8)
V (большое затылочное отверстие)	Нижний отдел – 1/3 ската и уровень позвонков C1, C2	10 (9,9)
VI (не квалифицируемая локализация)	Внутри ската черепа, средний и нижний скат и другие типы	0

локализацию матрикса опухоли, основную клиническую картину заболевания и позволяет определять оптимальную хирургическую тактику и операционный доступ.

Также менингиомы были разделены по размеру согласно классификации О. Al-Mefty [15] на малые (до 2,0 см), средние (от 2,0 до 4,0 см) и большие (гигантские) (более 4,0 см), соответственно 16 (15,9 %), 59 (58,4 %) и 26 (25,7 %) случаев. Минимальный объем менингиомы был равен 2,71 см³, максимальный достигал 87,96 см³, где наибольший поперечный размер образования составлял 8,8 см. По результатам гистологического заключения, согласно классификации ВОЗ в пересмотре от 2016 г., 97 менингиом (96 %) диагностированы как типичные, 3 (3 %) – как атипичные, 1 (1 %) – как анапластическая. Наиболее часто встречались

менингиомы смешанного типа – 35 (35,65 %). Опухоли фибробластической структуры отмечены в 32 (35,65 %) случаях, 25 (24,75 %) были представлены менинготелематозным типом. Переходная и псамматозная менингиома диагностирована в двух случаях (1,98 %), ангиоматозная – у одного больного. Опухоли смешанного и фибропластического типа в большей степени имели матрикс на конвексимальной поверхности мозжечка, ангиоматозные, псамматозные и переходные локализовались на основании.

Клиническая картина заболевания зависела от локализации матрикса опухоли, ее преимущественного роста и размеров, до оперативного вмешательства она складывалась из общемозгового и очагового симптома с вовлечением нервов мостомозжечкового угла и бульбарной группы (табл. 2).

Таблица 2. Клинические проявления менингиом ЗЧЯ до операции, n (%)
Table 2. Clinical manifestations of meningiomas of the posterior cranial fossa before surgery, n (%)

Симптом, клиническое проявление	Тип менингиомы согласно типу и локализации					Всего
	I	II	III	IV	V	
Головные боли	38 (37,6)	16 (15,8)	3 (2,9)	16 (15,8)	8 (8,1)	81 (81,8)
Тошнота, рвота	8 (7,9)	3 (2,9)		3 (2,9)		14 (14,1)
Головокружения	34 (33,6)	16 (15,8)	1 (0,9)	10 (9,6)	6 (5,9)	67 (67,8)
Боли в шейно-затылочной области	3 (2,9)	3 (2,9)	0	1 (0,9)	4 (3,9)	11 (11,1)
Нарушения равновесия, шаткость походки	13 (12,8)	6 (5,9)	0	23 (22,7)	2 (1,9)	44 (44,4)
Нарушение функции V пары черепно-мозговых нервов	2 (1,9)	4 (3,9)	2 (1,9)	0	0	8 (8,1)
Нарушения функции VII пары черепно-мозговых нервов	3 (2,9)	6 (5,9)	1 (0,9)	1 (0,9)	1 (0,9)	12 (12,1)
Нарушение слуха	3 (2,9)	8 (7,9)	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (1,9)	15 (15,2)
Диплопия	2 (1,9)	3 (2,9)		2 (1,9)	1 (0,9)	8 (8,1)
Снижение силы/парезы в конечностях	6 (5,9)	2 (1,9)	0	0	5 (4,9)	13 (13,1)
Чувствительные нарушения	0	0	0	1 (0,9)	3 (2,9)	4 (4,0)
Зрительные нарушения	2 (1,9)	1 (0,9)	0	5 (4,9)	2 (1,9)	10 (10,1)
Бульбарные симптомы	1 (0,9)	4 (3,9)	0	1 (0,9)	2 (1,9)	8 (8,1)

Таким образом, при менингиомах, расположенных конвекситально (в проекции полушарий мозжечка), тенториально и при петрокливалльных менингиомах в клинической картине преобладала общемозговая симптоматика: головокружение, головные боли, тошнота, нарушение равновесия и походки. При менингиомах, растущих в области мостомозжечкового угла, наряду с гипертензионным синдромом большой вклад в клиническую картину заболевания вносила дисфункция VII и VIII пар черепно-мозговых нервов, а также бульбарной группы (IX, X, XII). Менингиомы большого затылочного отверстия характеризовались общемозговой симптоматикой, наличием парезов в конечностях различной степени выраженности и дисфункцией бульбарной группы нервов. В общей клинической картине преобладал синдром цефалгии, головокружения и координаторные нарушения (нарушения равновесия, шаткость походки) (см. табл. 2).

В предоперационном периоде клиника поражения лицевого нерва 2–3-й степени по шкале House-Brackmann присутствовала у 12 (11,9 %) пациентов. Три случая – это менингиомы в проекции мостомозжечкового угла, 8 новообразований – с матриксом в области пирамиды височной кости и тенториума с суб-, супратенториальным ростом, одно – с опухолью в проекции блюменбахова ската и передней поверхности краниовертебрального перехода. До операции функциональное состояние пациентов оценивалось по международной шкале Karnofsky Performance Scale (KPS), у 41 (40,6 %) больного индекс KPS был равен 90 %, у 34 (33,7 %) – 80 %, у 22 (21,8 %) – 70 %, у 3 (2,9 %) – 60 %, у одного (1,0 %) – 50 %; среднее значение индекса KPS на дооперационном уровне составляло 81 ± 1 %.

Всем больным проведено хирургическое лечение по поводу удаления менингиомы ЗЧЯ, в 99 (98 %) случаях – одноэтапное, в двух (2 %) выполнено дополнительное оперативное вмешательство в виде наложения наружного дренажа по Аренту и вентрикулоперитонеального шунтирования в связи с развившимися ликвородинамическими нарушениями. В представленной серии ретросигмовидный доступ осуществлен в 74 (73,3 %) случаях, при этом классический, ретросигмовидный (субокципитальный) на стороне новообразования, – в 36 (35,7 %), срединный – в 38 (36,7 %). Парамедианный доступ проведен у 12 (11,9 %), подвисочный птериональный – у 13 (12,9 %), комбинированный (супрасубтенториальный) – у двух (1,9 %) пациентов. Из общей се-

рии дополнительная резекция дужки позвонка С1 потребовалась в 8 случаях, С2 – в одном случае.

Степень радикальности оперативных вмешательств по шкале Simpson представлена в табл. 3; IV (парциальное удаление) или V степень по Simpson (биопсия или декомпрессивная трепанация) не осуществлялась ни в одном из представленных случаев. Как видно из табл. 3, максимальная степень резекции опухоли достигнута при конвекситально расположенных менингиомах мозжечка и менингиомах мостомозжечкового угла.

Проведенные оперативные вмешательства, направленные на удаление опухоли и устранение компрессии мозжечка, ствола головного мозга, в раннем послеоперационном периоде привели к улучшению функционального состояния и регрессу симптоматики в 58 (57,4 %) случаев, к полному регрессу с восстановлением функционального состояния (KPS) до 100 % – у 30 (29,7 %) пациентов. У 30 (29,70 %) оперированных значение индекса KPS составляло 90 %, у 15 (14,85 %) – 80 %, у 16 (15,84 %) – 70 %, у одного (0,99 %) – 60 %, у одного (0,99 %) – 50 %, у двух (1,98 %) – не более 40 %. В 25 (27,8 %) случаях индекс KPS остался на дооперационном уровне (без изменения функционального уровня). Ухудшение отмечено у 17 (16,8 %) пациентов, учитывая летальные исходы, и у 11 (10,9 %) – без них. Это в основном обусловлено развитием грубой бульбарной симптоматики, усугублением или появлением пареза лицевого нерва, невралгией

Таблица 3. Степень радикальности оперативных вмешательств в зависимости от локализации матрикса опухоли, n (%)

Table 3. Increased concentration of surgical interventions depending on the response of the tumor matrix

Тип менингиомы	Simpson I	Simpson II	Simpson III
I (конвекситальная)	43 (87,8)	6 (12,2)	0
II (мостомозжечковый угол)	19 (86,4)	1 (4,5)	2 (9,1)
III (яремное отверстие)	1 (25)	1 (25)	2 (50)
IV (петрокливалльная)	4 (25)	9 (56,3)	3 (18,7)
V (большое затылочное отверстие)	5 (50)	4 (40)	1 (10)
Всего	72 (71,3)	21 (20,8)	8 (7,9)

тройничного нерва, возникновением и углублением парезов в конечностях.

Нарастание пареза лицевого нерва отмечено с 11,9 до 18,8 % ($n = 19$). Клиника поражения тройничного нерва диагностирована у шести (5,9 %) оперированных. Дисфункция бульбарной группы нервов в виде снижения и отсутствия глоточного рефлекса, нарушения глотания от минимальной до выраженной наблюдалась у восьми (7,9 %) больных. Наряду с этим неврологическая симптоматика со стороны VIII пары черепно-мозговых нервов в послеоперационном периоде диагностирована в 15 (14,6 %) случаях, при этом снижение слуха отмечено у 10 (9,9 %), акузис – у 5 (4,9 %) пациентов.

Послеоперационная летальность составила 4,95 % ($n = 5$). Причиной летальных исходов явились нарушения мозгового кровообращения в стволе головного мозга у трех оперированных (60,0 %) после удаления гигантских петроклиивальных менингиом и одной опухоли на краниовертебральном переходе. Один (20,0 %) больной погиб в результате также развившегося нарушения мозгового кровообращения в стволе головного мозга после реоперации, направленной на удаление острой гематомы в зоне оперативного вмешательства.

Обсуждение

Менингиомы верхушки пирамиды и ската, а также их комбинации в виде петроклиивальных и сфенопетроклиивальных новообразований остаются в настоящее время одними из наиболее трудноудаляемых опухолей головного мозга. Это связано как с большим количеством черепно-мозговых нервов в зоне их локализации, так и с наличием крупных артерий и перфорантов, кровоснабжающих ствол головного мозга [16, 17].

Анализ ранней литературы свидетельствует о чрезвычайной сложности хирургического лечения петроклиивальных менингиом и более чем 50%-й послеоперационной летальности [18, 19]. До 1970 г. имеется сообщение только об одном успешном полном удалении такой менингиомы. Таким образом, эти опухоли ранее, как правило, считались неоперабельными [10]. С появлением специальных доступов к основанию черепа, микрохирургической техники, интраоперационного мониторинга, современных методов визуализации, анестезиологического пособия и послеоперационного ухода ранее неблагоприятный исход хирургического лечения был в значительной степени преодолен, что означало значительное сокращение послеоперационной летальности и

осложнений, более высокую частоту тотального удаления и улучшение клинических результатов [19–21]. В конце XX и начале XXI в. послеоперационная летальность составила до 16,6 % [22, 23]. Но проблемы и сложности хирургического лечения данного вида опухолей не преодолены вплоть до настоящего времени [23]. Об этом свидетельствует то, что использование даже современных базальных доступов к менингиомам петроклиивальной локализации далеко не всегда позволяет провести их радикальное удаление с хорошими ближайшими и отдаленными результатами лечения. Так, например, W.T. Couldwell et al. [24] сообщают о радикальном удалении данного вида опухолей только у 69 % больных. При этом после хирургического вмешательства неврологические осложнения развились в 32 % случаев, а ранняя послеоперационная летальность составила 3 %.

Наряду с современными методами диагностики в виде нейроинтроскопии при менингиомах, локализующихся субтенториально в мостомозжечковом углу или нижних отделах ската, и опухолей сфенопетроклиивальной локализации необходимо использовать современные оптимальные хирургические доступы, позволяющие улучшить клинические результаты хирургии данного вида новообразований. Для этого традиционно используются ретросигмовидный субокципитальный, пресигмовидный ретролабиринтный и комбинированный транспирамидный доступы [20, 24].

В нашем исследовании 99 (98 %) больных подверглись одноэтапному хирургическому лечению. В большинстве случаев использован классический субокципитальный ретросигмовидный доступ на стороне образования. Данный доступ обеспечивает наилучший подход, визуализацию и достаточный простор манипуляций хирургу при удалении новообразования. Использование оптимальных хирургических доступов индивидуально для каждого больного позволило нам у 72 (71,3 %) всех оперированных осуществить радикальное удаление новообразований (I степень по шкале Simpson), Simpson II была достигнута в 21 (20,8 %) случае и лишь у 8 больных (7,9 %) степень радикальности выполненного оперативного вмешательства соответствовала Simpson III. При этом максимальная степень резекции новообразования (I и II степень по Simpson) была при конвексально расположенных менингиомах мозжечка и при менингиомах мостомозжечкового угла (в 100 и 91 % случаев соответственно от всех менингиом данной локализации). Такая же вы-

сокая степень радикальности удаления (81,3 %) достигнута и при наиболее сложных петрокливалльных менингиомах. Такие показатели эффективности хирургического лечения и большая доля радикальности, как нам представляется, обусловлены выбором операционного доступа, локализацией матрикса, объемом и характером роста опухоли, позволяющим хирургу иметь оптимальные условия для резекции менингиомы и полностью не только коагулировать, но и иссекать матрикс вместе с твердой мозговой оболочкой.

Данные научной нейрохирургической литературы свидетельствуют о том, что лечение петрокливалльных менингиом должно быть индивидуальным, с учетом возраста пациента, состояния его здоровья, симптомов, размера, типа опухоли, ожиданий и предпочтений [25], при этом размер новообразования является фактором, определяющим хирургическую летальность и послеоперационные осложнения [21]. Мы солидарны с озвученным подходом лечения не только опухолей петрокливалльной локализации, но и всех менингиом ЗЧЯ. Именно он дает обнадеживающие результаты хирургии такой сложной нейрохирургической патологии. Наши данные, полученные на основе комплексного применения современных нейровизуализационных средств диагностики, микронеурхирургии, оптимальных операционных доступов в сочетании с обязательным интраоперационным физиологическим контролем функции ствола головного мозга и черепно-мозговых нервов в раннем послеоперационном периоде, свидетельствуют об улучшении функционального состояния, а иногда и полном регрессе неврологической симптоматики (индекс KPS = 100 %).

Послеоперационная летальность составила 4,95 % и связана с нарушением мозгового кровообращения в стволе головного мозга после удаления гигантских менингиом ЗЧЯ. Среди всех 16 прооперированных с петрокливалльными менингиомами умерло в послеоперационном периоде три (18,7 %) пациента с гигантскими размерами опухоли, что соответствует современным данным о летальности после удаления данных новообразований.

Менингиомы вентральной и вентролатеральной локализации могут быть удалены из заднего срединного доступа с дополнительной резекцией костных структур на стороне опухолевого процесса. При значительном вовлечении опухолью сосудистых структур (частота инкапсуляции позвоночной артерии до 59 % случаев), черепно-мозговых нервов или компримирования ствола мозга при такой сложной локализации новообразований

целесообразно ограничиться субтотальной резекцией с последующим наблюдением или проведением радиохирurgicalического лечения.

Использование различных модальностей при интраоперационном мониторинге, направленных на удаление менингиом ЗЧЯ, позволяло нам быстро и надежно оценить функциональное состояние ствола головного мозга и черепно-мозговых нервов в режиме реального времени, своевременно получать данные о функциональной допустимости проводимого вмешательства и иногда ограничивать объем удаления опухоли, не доводя до развития или углубления неврологического дефицита, что в конечном итоге повышало качество жизни пациента.

Заключение

Современный диагностический комплекс нейровизуализационных методов исследования и использование микрохирургического оборудования в сочетании с интраоперационным нейрофизиологическим контролем позволяют достичь современного уровня показателей хирургического лечения такой сложной патологии, как менингиомы ЗЧЯ. Для этого необходим индивидуальный подход, учитывающий общее состояние больного, объем опухолевого узла и степень выраженности неврологической симптоматики, а не только выбор оптимального операционного доступа. Этот подход обусловлен особенностью роста данных новообразований и их взаимосвязью со стволом мозга, нейроваскулярными структурами последнего. Неоправданное стремление хирурга радикально удалить опухоль может привести к значительной травме и гемодинамическим нарушениям в стволе мозга, что приведет к значительному снижению качества жизни, вплоть до летального исхода.

Литература / References

1. Mehdorn H.M. Intracranial meningiomas: A 30-year experience and literature review. *Adv. Tech. Stand. Neurosurg.* 2016;43:139–184. doi: 10.1007/978-3-319-21359-0_6
2. Токарев А.С., Зуев С.Е., Рак В.А., Степанов В.Н., Койнаш Г.В., Евдокимова О.Л., Гринь А.А., Синицын В.Е., Природов А.В. Радиохирurgicalическое лечение менингиомы основания черепа в режиме гипофракционирования. *Нейрохирургия.* 2021;23(1):101–108. doi: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-101-108
3. Tokarev A.S., Zuev S.E., Rak V.A., Stepanov V.N., Koynash G.V., Evdokimova O.L., Grin A.A., Sinityn V.E., Prirodov A.V. Hypofractionated skull base

meningioma radiosurgery (case report). *Neurokhirurgiya = Neurosurgery*. 2021;23(1):101-108. [In Russian]. doi: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-101-108

3. Коновалов А.Н., Махмудов У.Б. Клиника и микрохирургическое лечение менингиом блуменбахова ската. *Вопр. нейрохирургии*. 1986;50(1):3-13.

Konovalev A.N., Makhmudov U.B., Clinic and microsurgical treatment of meningiomas of Blumenbach's clivus. *Voprosy neurokhirurgii imeni Nikolaya Nikolaevicha Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 1986;50(1):3-13. [In Russian].

4. Yasargil M.G., Kasdaglis K., Jain K.K., Weber H.P. Anatomical observations of the subarachnoid cisterns of the brain during surgery. *J. Neurosurg.* 1976;44(3):298-302. doi: 10.3171/jns.1976.44.3.0298

5. Тиглиев Г.С., Олюшин В.Е., Кондратьев А.Н. Внутрочерепные менингиомы. СПб.: РНХИ, 2001. 560 с.

Tigliev G.S., Oljushin V.E., Kondrat'ev A.N. Intracranial meningiomas. Saint Petersburg: RNHI, 2001. 560 p. [In Russian].

6. Almefty R., Dunn I.F., Pravdenkova S., Abolfotoh M., Al-Mefty O. True petroclival meningiomas: results of surgical management. *J. Neurosurg.* 2014;120(1):40-51. doi: 10.3171/2013.8.JNS13535

7. Шиманский В.Н., Карнаухов В.В., Галкин М.В., Тяншин С.В., Голанов А.В., Пошатаев В.К., Шевченко К.В. Лечение петрокливальных менингиом: современное состояние проблемы. *Вопр. нейрохирургии*. 2019;83(6):78-89. doi: 10.17116/neiro20198306178

Shimanskii V.N., Karnaukhov V.V., Galkin M.V., Taniashin S.V., Golanov A.V., Poshataev V.K., Shevchenko K.V. Treatment of petroclival meningiomas: current state of the problem. *Voprosy neurokhirurgii imeni Nikolaya Nikolaevicha Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2019;83(6):78-89. [In Russian]. doi: 10.17116/neiro20198306178

8. Flores B.C., Boudreaux B.P., Klinger D.R., Mickey B.E., Barnett S.L. The far-lateral approach for foramen magnum meningiomas. *Neurosurg. Focus*. 2013;35(6):E12. doi: 10.3171/2013.10.FOCUS13332

9. Cushing H., Eisenhardt L. Meningiomas. Their classification, regional behaviour, life history, and surgical end results. Baltimore: Springfield, 1938. 785 p.

10. Castellano F., Ruggiero G. Meningiomas of the posterior fossa. *Acta Radiol. Suppl.* 1953;104:1-177.

11. Yasargil M.G., Kasdaglis K., Jain K.K., Weber H.P. Anatomical observations of the subarachnoid cisterns of the brain during surgery. *J. Neurosurg.* 1976;44(3):298-302. doi: 10.3171/jns.1976.44.3.0298

12. Sekhar L.N., Wright D.C., Richardson R., Monaco W. Petroclival and foramen magnum meningiomas: surgical approaches and pitfalls. *J. Neurooncol.* 1996;29(3):249-259. doi: 10.1007/BF00165655

13. Шиманский В.Н. Менингиомы основания задней черепной ямки. Клиника, диагностика и хирургическое лечение: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2005.

Shimanskiy V.N. Meningiomas are based on the posterior fossa. Clinic, diagnosis and surgical treatment: abstract of thesis ... doct. med. sciences. Moscow, 2005. [In Russian].

14. Intraoperative neurophysiology. A comprehensive guide to monitoring and mapping. Ed. M.V. Simon. Springer, 2019. 515 p.

15. Al-Mefty O. Clinoidal meningiomas. *J. Neurosurg.* 1990;73(6):840-849. doi: 10.3171/jns.1990.73.6.0840

16. Campbell E., Whitfield R.D. Posterior fossa meningiomas. *J. Neurosurg.* 1948;5(2):131-153. doi: 10.3171/jns.1948.5.2.0131

17. Bricolo A.P., Turazzi S., Talachhi A., Cristofori L. Microsurgical removal of petroclival meningiomas: A report of 33 patients. *Neurosurgery*. 1990;31(5):813-828. doi: 10.1227/00006123-199211000-00001

18. Cherington M., Schneck S.A. Clivus meningiomas. *Neurology*. 1966;16(1):86-92. doi: 10.1212/wnl.16.1.86

19. Yasargil M.G., Mortara R.W., Curcic M. Meningiomas of basal posterior cranial fossa. In: *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*. Vienna: Springer-Verlag, 1980. 3-118.

20. Al-Mefty O., Fox J.L., Smith R.R. Petrosal approach for petroclival meningiomas. *Neurosurgery*. 1988;22(3):510-517. doi: 10.1227/00006123-198803000-00010

21. Natarajan S.K., Sekhar L.N., Schessel D., Morita A. Petroclival meningiomas: Multimodality treatment and outcomes at long-term follow-up. *Neurosurgery*. 2007;60(6):965-979. doi: 10.1227/01.NEU.0000255472.52882.D6

22. Fahlbusch R., Schott W. Pterional surgery of meningiomas of the tuberculum sellae and planum sphenoidale: Surgical results with special consideration of ophthalmological and endocrinological outcomes. *J. Neurosurg.* 2002;96(2):235-243. doi: 10.3171/jns.2002.96.2.0235

23. Kawase T. Petroclival meningiomas: Middle fossa anterior transpetrosal approach. In: *Meningiomas: A comprehensive text*. Eds. M. Necmettin Pamir, P.M. Black, R. Fahlbusch. Saunders: Elsevier, 2010. 495-501.

24. Couldwell W.T., Fukushima T., Giannotta S.L., Weiss M.H. Petroclival meningiomas: Surgical experience with 109 cases. *J. Neurosurg.* 1996;84(1):20-28. doi: 10.3171/jns.1996.84.1.0020

25. Al-Mefty O. Petrosal approach to clival tumors. Surgery of cranial base tumors. N.Y.: Raven Press, 1993. 317-335.

Информация об авторах:

Копылов Иван Сергеевич, ORCID: 0000-0002-1658-2637, e-mail: iskopylov@yandex.ru

Бузунов Алексей Владимирович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4438-8863, e-mail: alekseibuzunov@mail.ru

Ступак Вячеслав Владимирович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-1065-1248, e-mail: Vstupak@niito.ru

Information about the authors:

Ivan S. Kopylov, ORCID: 0000-0002-1658-2637, e-mail: iskopylov@yandex.ru

Aleksey V. Buzunov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4438-8863, e-mail: alekseibuzunov@mail.ru

Vyacheslav V. Stupak, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-1065-1248, e-mail: Vstupak@niito.ru

Поступила в редакцию 08.01.2024

После доработки 14.04.2024

Принята к публикации 02.05.2024

Received 08.01.2024

Revision received 14.04.2024

Accepted 02.05.2024

Эпидемиологические и клинические особенности кори на примере вспышки заболевания в Пензенской области

Д.Ю. Курмаева^{1,2}, А.В. Афонин¹, С.Б. Рыбалкин^{1,2}, В.Л. Мельников², М.В. Никольская²

¹ Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи
440052, г. Пенза, ул. Куйбышева, 33а

² Пензенский государственный университет
440026, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3

Резюме

В настоящее время во многих странах мира, в том числе и в России, наблюдается рост заболеваемости корью. Одной из причин этого подъема является снижение числа вакцинированных, нарушение схем вакцинации. Цель исследования – изучение эпидемиологических и клинических особенностей кори во время вспышки болезни в Пензенской области в 2023 г. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ 73 медицинских карт больных во время вспышки заболевания в селе Средняя Елюзань Пензенской области в 2023 г. Подтверждение диагноза осуществлялось при выявлении в крови специфического маркера (IgM) методом ИФА. **Результаты и их обсуждение.** Среди заболевших детей было 67, взрослых – 6. Амбулаторно лечились 36 человек, госпитализировано 37 детей. Среди заболевших корью детей не были привиты против кори 63 ребенка, из них 59 – в связи с отказом родителей от иммунизации. У всех пациентов корь характеризовалась типичными клиническими проявлениями. Среднетяжелые формы заболевания выявлены у 43 детей и 6 взрослых, (67,1 %), легкие – у 24 (32,9 %) детей. **Заключение.** Характерной особенностью данного заболевания являлось наличие более выраженных симптомов и более длительного катарального периода у детей старших возрастных групп. Благодаря своевременному проведению профилактических и противоэпидемиологических мероприятий очаг удалось локализовать и предотвратить дальнейшее распространение инфекции. Учитывая повторную возможность возникновения вспышек, необходимо улучшать вакцинопрофилактику.

Ключевые слова: корь, заболеваемость, клинические особенности, противоэпидемиологические мероприятия, профилактика.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Для цитирования: Курмаева Д.Ю., Афонин А.В., Рыбалкин С.Б., Мельников В.Л., Никольская М.В. Эпидемиологические и клинические особенности кори на примере вспышки заболевания в Пензенской области. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2024;44(4):168–173. doi: 10.18699/SSMJ20240419

Epidemiological and clinical features of measles on the example of an outbreak in the Penza region

D.Yu. Kurmayeva^{1,2}, A.V. Afonin¹, S.B. Rybalkin^{1,2}, V.L. Melnikov², M.V. Nikolskaya²

¹ The Penza regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care
440052, Penza, Kuibysheva st., 33a

² Penza State University
440026, Penza, Lermontova st., 3

Abstract

Currently, many countries around the world, including Russia, are experiencing an increase in measles morbidity. One of the reasons for this rise is a decrease in the number of vaccinated persons and violation of vaccination schemes. Aim of the study was to investigate of epidemiologic and clinical features of the disease during the measles outbreak in Penza Oblast in 2023. **Material and Methods.** A retrospective analysis of 73 medical records of patients during the outbreak of the disease in the village of Srednaya Elyuzan, Penza region, in 2023 was performed. The diagnosis was confirmed by

detection of specific marker (IgM) in the blood by ELISA. **Results and discussion.** There were 67 children and 6 adults among those who fell ill. Outpatient treatment was provided to 36 persons, and 37 children were hospitalized. Among the children who contracted measles, 63 children were not immunized against measles, 59 of them due to parents' refusal to immunize them. In all patients, measles was characterized by typical clinical manifestations. Moderate forms of the disease were detected in 43 children and 6 adults (67.1 %), mild – in 24 (32.9 %) children. **Conclusions.** A characteristic feature of this disease was the presence of more pronounced symptoms and a longer catarrhal period in older children. Thanks to timely preventive and anti-epidemiological measures, the outbreak was localized and further spread of the infection was prevented. Given the repeated possibility of outbreaks, it is necessary to improve vaccine prevention.

Key words: measles, morbidity, clinical features, anti-epidemic measures, prevention.

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

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

Citation: Kurmayeva D.Yu., Afonin A.V., Rybalkin S.B., Melnikov V.L., Nikolskaya M.V. Epidemiological and clinical features of measles on the example of an outbreak in the Penza region. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):168–173. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240419

Введение

Корь остается одним из значимых инфекционных заболеваний, характерных для детского возраста. Актуальность этого заболевания определяется тяжестью течения, высокой летальностью и угрозой возникновения вспышек [1]. До введения массовой вакцинации от кори умирало более 2 млн человек в год, но и сейчас она ответственна более чем за 100 000 смертей ежегодно [2]. Применение противокоревой вакцины позволило не допустить около 57 млн смертей во всем мире в период с 2000 по 2022 г. [3]. Однако заболеваемость корью увеличивается в последние годы во всех регионах мира: в 2022 г. наблюдались вспышки кори в 37 странах мира по сравнению с 22 странами в 2021 г. Большинство государств, где произошли вспышки, относятся к Африканскому региону [4]. Рост заболеваемости корью, наблюдаемый в настоящее время, обусловлен снижением количества вакцинированных как среди детей, так и взрослых. Одна из причин этого – отказ от вакцинации [5–8]. Во время пандемии коронавирусной инфекции много детей пропустили вакцинацию, что тоже внесло свой вклад в увеличение заболеваемости [3]. Поскольку корь очень контагиозна, борьба с ней требует самого широкого охвата иммунизацией по сравнению с другими заболеваниями, которые предотвращаются при помощи вакцин, и очень тщательного выполнения требований эпидемиологического надзора. Для того чтобы иммунизация была эффективна, необходимо охватить вакцинацией не менее 95 % населения [9–11]. Продолжаются исследования, направленные на разработку новых методов диагностики кори и новых форм проведения вакцинации при помощи пластырей с микроиглами и введения вакцины ингаляционно [12–14].

В Приволжском федеральном округе, в состав которого входит Пенза, так же, как и во многих

регионах Российской Федерации, отмечен подъем заболеваемости корью (в 18,0 раза) в 2022 г. [15]. Согласно данным статистической формы отчетности № 12 (сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации), в 2023 г. в Пензенской области зарегистрирован самый высокий уровень заболеваемости корью за последние 23 года наблюдения – 146 случаев (11,7 на 100 000 населения, по РФ – 8,8 на 100 000), что свидетельствует о напряженной эпидемической ситуации на территории Пензенской области. Цель исследования – изучение эпидемиологических и клинических особенностей кори во время вспышки болезни в июне – июле 2023 г.

Материал и методы

Исследование проведено на базе Пензенского областного клинического центра специализированных видов медицинской помощи. Выполнен ретроспективный анализ 37 медицинских карт госпитализированных больных (форма 003/у) и 36 медицинских карт амбулаторных пациентов (форма 025/у-04) во время вспышки кори в селе Средняя Елюзань Пензенской области в 2023 г. Подтверждение кори осуществлялось при выявлении в крови специфических маркеров (IgM) методом ИФА. Кровь забиралась на 4–5-й день появления сыпи. Анализ проводился с помощью тест-системы «Вектор Корь-IgM» (АО Вектор-Бест, Кольцово), сыворотка направлялась во ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан» с функциями контроля за корью.

Результаты и их обсуждение

Пензенская область входит в состав Приволжского федерального округа, численность населения области по данным Росстата на 01.01.2023.

составляет 1 246 609 человек. В 2019–2021 гг. случаи заболевания в Пензенской области не регистрировались; вероятно, это было обусловлено противоэпидемиологическими мероприятиями на фоне коронавирусной инфекции. В регионе достигнуты и поддерживаются нормативные показатели охвата детей иммунизацией против кори в декретированных возрастах 1 год и 6 лет на уровне 97,0 и 97,7 %; введен персонифицированный учет детей, не привитых против кори. В 2022 г. заболеваемость регистрировалась в апреле – июне на шести административных территориях области (всего 11 случаев). Среди заболевших было 5 детей до 14 лет, что составило 45,5 %, и 6 взрослых в возрасте от 26 лет до 41 года. Основная часть случаев заболевания корью в этот период (7 случаев, 63,6 %) зарегистрирована среди непривитых (4 ребенка и 3 взрослых). Все заболевшие были госпитализированы.

В 2023 г. в Пензенской области в мусульманском селе Средняя Елюзань выявлен очаг кори. На 01.08.2023 численность населения села составляла 8997 человек, в том числе детей – 1962, взрослых – 7035. В мае – июне 2023 г. в селе проходило несколько национальных праздников, в связи с чем люди активно перемещались по стране, посещая регионы, где ранее были выявлены случаи кори. Предположительно, корь завезена в Среднюю Елюзань из Москвы, именно оттуда в село прибыл нулевой пациент. Пациентка Б., 10 лет, приехала в Среднюю Елюзань к родственникам. Привита по календарю до двухлетнего возраста, далее родители отказались от вакцинации. Инфекция быстро распространилась среди непривитого населения. Первые 7 случаев заражения корью выявлены 30.06.2023. Издано постановление правительства Пензенской области о введении на территории Средней Елюзани карантинных мероприятий. В селе введен режим чрезвычайной ситуации, отменены все массовые мероприятия. На въезде и выезде из Средней Елюзани организованы блокпосты. Сформировано 10 комплексных медицинских бригад, силами которых с 01.07.2023 в селе проводились подворные обходы (охвачен 9221 житель села), случаи кори выявлены в 148 семьях. По эпидемическим показаниям иммунизировано против кори 1082 человека, из них 278 детей. Новые случаи кори не регистрировались с 7 августа, 28 августа были завершены противоэпидемиологические мероприятия.

Зарегистрировано 73 подтвержденных случая кори: 67 (91,8 %) у детей и 6 (8,2 %) у взрослых. Амбулаторно лечились 36 человек, госпитализировано 37 детей. Среди заболевших не были привиты против кори 63 ребенка (94 %): дети до года (4 человека), не подлежащие вакцинации, и 59 –

в связи с отказом родителей от иммунизации по религиозным убеждениям, 3 (4,5 %) ребенка вакцинированы однократно в возрасте одного года, двукратно привит один ребенок (1,5 %). Дети до года заражались в семейных очагах.

Среди госпитализированных пациентов (24 девочки и 13 мальчиков) наиболее многочисленной была группа детей от 4 до 14 лет – 27 человек (73 %), в возрасте от 1 до 12 месяцев – 4 (10,8 %), от 2 до 3 лет – 6 (16,2 %) детей. Койкодень составил у детей возрастом 1–12 месяцев $7,8 \pm 0,8$, у детей 2–3 лет – $5,2 \pm 0,9$, у детей от 4 до 14 лет – $7,2 \pm 1,6$ дня. В группе стационарных пациентов преобладали заболевания средней степени тяжести – у 32 детей (86,5 %), легкая степень тяжести наблюдалась у 5 (13,5 %) человек, тяжелых форм не было. Следует отметить, что у всех детей в возрасте до 4 лет была диагностирована среднетяжелая форма кори. Течение заболевания характеризовалось типичными клиническими проявлениями. Наиболее высокая температурная реакция (выше $38,0^\circ\text{C}$) отмечалась у детей 2–3 лет, наиболее длительный лихорадочный ($5,85 \pm 1,8$ дня) и катаральный ($7,5 \pm 1,3$ дня) период – у пациентов в возрасте от 4 до 14 лет. Ринит чаще встречался у детей 4–14 лет, один из характерных симптомов кори, пятна Бельского – Филатова – Коплика, – у детей младшего возраста. У всех заболевших была типичная пятнисто-папулезная сыпь, которая имела этапность. Период высыпаний сопровождался фебрильной температурой тела у 30 детей (81,1 % от общего числа госпитализированных), а также другими симптомами катарального периода (табл. 1). Осложнения развились у шести (16,2 %) детей: у одного (2,7 %) – пневмония, у пяти (13,5 %) – отит. Все осложнения наблюдались у невакцинированных детей старше 4 лет: пневмония у девочки 7 лет, отиты – у трех мальчиков 4,5, 5,2 и 6 лет и у двух девочек 4,7 и 5,8 года.

Амбулаторно проводилось лечение 30 детям и 6 взрослым. Среди взрослых было двое мужчин (оба 37 лет) и четыре женщины в возрасте от 33 до 46 лет; все имели контакты по кори в семейных очагах; одна женщина привита в детстве, пять больных не имели достоверных сведений о прививках против кори. У всех пациентов выявлена средняя степень тяжести болезни. Типичная сыпь с этапностью наблюдалась у всех больных (100 %), пятна Бельского – Филатова – Коплика в конце катарального периода – у 3 (50 %), в 100 % случаев отмечались выраженные катаральные явления: ринит, осипший голос, сухой надсадный кашель; у 5 (83,3 %) пациентов выявлен конъюнктивит. Средняя продолжительность заболевания составила $11,8 \pm 4,2$ дня, повышение температу-

Таблица 1. Частота выявления симптомов заболевания у госпитализированных детей, n (%)

Table 1. Frequency of disease symptoms in hospitalized children, n (%)

Симптом	Возраст			Всего n = 37
	1–12 мес. n = 4	2–3 года n = 6	4–14 лет n = 27	
Экзантема	4 (100)	6 (100)	27 (100)	37 (100)
Пятна Бельского – Филатова – Коплика	3 (75)	3 (50)	17 (62,9)	25 (67,6)
Ринит	2 (50)	4 (66,7)	23 (85,2)	29 (78,2)
Конъюнктивит	2 (50)	2 (33,3)	22 (81,2)	26 (70,3)
Кашель	2 (50)	5 (83,3)	24 (88,9)	31 (83,8)
Отек, пастозность лица	0	2 (33,3)	17 (62,9)	19 (51,3)
Энтерит	0	0	2 (7,4)	2 (5,4)

ры более 38 °С отмечено у 5 из 6 человек. Таким образом, корь у взрослых пациентов характеризовалась несколько более яркой клинической симптоматикой (выраженные катаральные явления) и большим количеством заболеваний средней степени тяжести.

Среди лечившихся амбулаторно было 14 мальчиков и 16 девочек. В этой группе детей до года не было, 5 (16,7 %) человек были в возрасте от 2 до 3 лет и 25 (83,3 %) – в возрасте от 4 до 14 лет. Легкая степень тяжести болезни выявлена у 19 (63,3 %) больных, средняя степень тяжести – у 11 (36,7 %). Тяжелых форм заболевания не было. Частота проявления различных симптомов кори отражена в табл. 2.

При исследовании клинического анализа крови отмечалась лейкопения, лимфоцитопения и нейтропения. Указанные изменения выявлены у 24 (64,8 %) и 14 (46,7 %) госпитализированных и лечившихся амбулаторно детей соответственно и у 5 (83,3 %) взрослых. При поступлении в стационар пациенты получали лечение в соответ-

ствии с действующими стандартами по оказанию помощи заболевшим корью, оно было направлено на снижение симптомов интоксикации, проявлений катарального синдрома, купирование и предотвращение осложнений и включало в себя противовирусную, дезинтоксикационную, симптоматическую терапию. Противовирусная терапия предусматривала назначение ИФН- α -2b в форме суппозиторий, симптоматическая (для купирования проявления катарального синдрома) – противокашлевые и муколитические препараты, антигистаминные препараты, витамин А, жаропонижающие препараты. Антибактериальная терапия назначалась в случае развития осложнений.

Заключение

Среди госпитализированных пациентов с корью из очага инфекции основной контингент был представлен детьми в возрасте от 1 месяца до 14 лет и составлял 38 случаев (86 %). Корь у госпитализированных детей протекала с преобладанием среднетяжелых форм. Возникновению очага инфекции способствовал занос инфекции из другого региона, предположительно – города Москвы. Ключевыми признаками в диагностике кори являлись пятнисто-папулезная сыпь с этапностью высыпания, пятна Бельского – Филатова – Коплика. Причиной возникновения новых случаев коревой инфекции в очаге служил отказ от иммунизации родителей детей. Характерная особенность заболевания – наличие более выраженных симптомов и более длительного катарального периода у детей старших возрастных групп. Благодаря своевременному проведению профилактических и противоэпидемиологических мероприятий удалось локализовать очаг инфекции и предотвратить ее дальнейшее распространение. Возникновение вспышек кори свидетельствует о необходимости не только под-

Таблица 2. Частота выявления симптомов заболевания у амбулаторных больных, n (%)

Table 2. Frequency of detection of disease symptoms in outpatients, n (%)

Симптом	Возраст		Всего n = 30
	2–3 года n = 5	4–14 лет n = 25	
Экзантема	5 (100)	25 (100)	30 (100)
Пятна Бельского – Филатова – Коплика	3 (60)	16 (64,0)	19 (63,3)
Ринит	4 (80,0)	22 (88,0)	26 (86,7)
Конъюнктивит	1 (20,0)	15 (60,0)	16 (53,3)
Кашель	2 (40,0)	18 (72,0)	20 (66,7)
Отек, пастозность лица	0	11 (44,0)	11 (36,7)

держивать настороженность в отношении данной инфекции, но и сохранять высокие темпы работы по плановой иммунизации населения против кори, активного выявления и иммунизации лиц, не привитых против этой инфекции, в том числе среди иностранных граждан, а также усиливать информационную работу с населением по пропаганде вакцинопрофилактики.

Список литературы

1. Клиническое руководство по инфекционным болезням (2-е изд.). Ред. А.В. Горелов. М.: Медконгресс, 2022. 345–350.
2. Коревые вакцины: документ по позиции ВОЗ-апрель 2017. Ежегод. эпидемиол. бюл. ВОЗ. 2017;92:205–228. [In Russian].
3. Minta A.A., Ferrar M.I., Antoni S., Portnoy A., Sbarra A., Lambert B., Hatcher C., Hsu C.H., Ho L.L., Steulet C., ... Crowcroft N.S. Progress toward measles elimination – worldwide, 2000–2022. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2023;72(46):1262–1268. doi: 10.15585/mmwr.mm7246a3
4. Угроза кори во всем мире продолжает расти: за прошедший год миллионы детей не были охвачены вакцинацией. *ВОЗ. Совместный пресс-релиз*. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/measles>
5. Семенов Т.А., Ноздрачева А.В. Анализ и перспективы развития эпидемической ситуации по кори в условиях пандемии COVID-19. *Эпидемиол. и вакцинопрофилактика*. 2021;20(5):21–31. doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-5-21-31
6. Фельдблюм И.В. Риск-менеджмент в сфере вакцинопрофилактики как одно из направлений обеспечения эпидемиологической и биологической безопасности. *Эпидемиол. и вакцинопрофилактика*. 2018;17(5):25–30. doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-25-30
7. Misin A., Antonello R.M., di Bella S., Campisciano G., Zanotta N., Giacobbe D.R., Manola Comar M., Luzzati R. Measles: An overview of a re-emerging disease in children and immunocompromised patients. *Microorganisms*. 2020;8(2):276. doi: 10.3390/microorganisms8020276
8. Платонова Т.А., Голубкова А.А., Смирнова С.С. К вопросу о причинах активизации эпидемического процесса кори на этапе элиминации инфекции и прогнозе развития ситуации на ближайшую и отдаленную перспективу. *Дет. инфекции*. 2021; 20(1):51–55. doi: 10.22627/2072-8107-2021-20-1-51-55
9. Durrheim D.N. Measles eradication-retreating is not an option. *Lancet Infect. Dis.* 2020;20(6):e138–e141. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30052-9
10. Ноздрачева А.В., Семенов Т.А. Состояние популяционного иммунитета к кори в России: систематический обзор и метаанализ

эпидемиологических исследований. *Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2020;97(5):445–457. doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-5-7.

11. Ноздрачева А.В., Семенов Т.А., Асатрян М.Н., Шмыр И.С., Ершов И.Ф., Соловьев Д.В., Глиненко В.М., Кузин С.Н. Иммунологическая восприимчивость населения мегаполиса к кори на этапе ее элиминации. *Эпидемиол. и вакцинопрофилактика*. 2019;18 (1):18–26. doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-2-18-26

12. Durrheim D.N., Crowcroft N.S., Strebel P.M. Measles – the epidemiology of elimination. *Vaccine*. 2014;32(51):6880–6883. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.10.061

13. Griffin D.E. Measles vaccine. *Viral Immunol.* 2018;31(2):86–95. doi: 10.1089/vim.2017.0143

14. Goodson J.L., Rota P.A. Innovations in vaccine delivery: increasing access, coverage, and equity and lessons learnt from measles and rubella elimination. *Drug. Deliv. Transl. Res.* 2022;12(5):959–967. doi: 10.1007/s13346-022-01130-9

15. Сарсков С.А., Вьюшков М.В. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях населения Приволжского федерального округа за 2022 год. Информационный бюллетень № 13. Нижний Новгород, 2023. 41 с.

References

1. Clinical Guide to Infectious Diseases (2nd ed.) Ed. A.V. Gorelov. Moscow: Medcongress, 2022. 345–350. [In Russian].
2. Measles vaccines: WHO position paper. April 2017. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 2017;92(17):205–227
3. Minta A.A., Ferrar M.I., Antoni S., Portnoy A., Sbarra A., Lambert B., Hatcher C., Hsu C.H., Ho L.L., Steulet C., ... Crowcroft N.S. Progress toward measles elimination – worldwide, 2000–2022. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2023;72(46):1262–1268. doi: 10.15585/mmwr.mm7246a3
4. The threat of measles continues to grow worldwide, with millions of children unvaccinated over the past year. World Health Organization. Joint press release. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/measles> [In Russian].
5. Semenenko T.A., Nozdracheva A.V. Analysis and outlook for the development of measles epidemic situation during the COVID-19 pandemic. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(5):21–31. [In Russian]. doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-5-21-31
6. Feldblyum I.V. Risk management in the field of vaccine prevention as one of the directions for ensuring epidemiological and biological safety. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(5):25–30. [In Russian]. doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-25-30

7. Misin A., Antonello R.M., di Bella S., Campisciano G., Zanutta N., Giacobbe D.R., Manola Comar M., Luzzati R. Measles: An overview of a re-emerging disease in children and immunocompromised patients. *Microorganisms*. 2020;8(2):276. doi: 10.3390/microorganisms8020276
8. Platonova T.A., Golubkova A.A., Smirnova S.S. To the question of the reasons for the activation of the epidemic process of measles at the stage of elimination of infection and the forecast of the situation in the near and long term. *Detskije infektsii = Children Infections*. 2021; 20(1):51–55. [In Russian]. doi: 10.22627/2072-8107-2021-20-1-51-55
9. Durrheim D.N. Measles eradication-retreating is not an option. *Lancet Infect. Dis*. 2020;20(6):e138–e141. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30052-9
10. Nozdracheva A.V., Semenenko T.A. The status of herd immunity to measles in Russia: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2020;97(5):445–457. [In Russian]. doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-5-7
11. Nozdracheva A.V., Semenenko T.A., Asatryan M.N., Shmyr I.S., Ershov I.F., Solovyov D.V., Glinenko V.M., Kuzin S.N. Immunological susceptibility of metropolis population to measles in its elimination stage. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(1):18–26. [In Russian]. doi 10.31631/2073-3046-2019-18-2-18-26
12. Durrheim D.N., Crowcroft N.S., Strebel P.M. Measles – the epidemiology of elimination. *Vaccine*. 2014;32(51):6880–6883. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.10.061
13. Griffin D.E. Measles vaccine. *Viral Immunol*. 2018;31(2):86–95. doi: 10.1089/vim.2017.0143
14. Goodson J.L., Rota P.A. Innovations in vaccine delivery: increasing access, coverage, and equity and lessons learnt from measles and rubella elimination. *Drug. Deliv. Transl. Res*. 2022;12(5):959–967. doi: 10.1007/s13346-022-01130-9
15. Sarskov S.A., Vyushkov M.V. Information on infectious and parasitic diseases of the population of the Volga Federal District for 2022. Information bulletin No. 13. Nizhny Novgorod, 2023. 41 p. [In Russian].

Сведения об авторах:

Курмаева Джамиля Юсуповна, к.м.н., e-mail: svmp@penzadom.ru
Афонин Александр Викторович, e-mail: svmp@penzadom.ru
Рыбалкин Сергей Борисович, к.м.н., e-mail: svmp@penzadom.ru
Мельников Виктор Львович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-2175-5547, e-mail: meidpgumi@yandex.ru
Никольская Марина Викторовна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3385-4104, e-mail: missmarina1956@yandex.ru

Information about the authors:

Jamilya Yu. Kurmaeva, candidate of medical sciences, e-mail: svmp@penzadom.ru
Alexandr V. Afonin, e-mail: svmp@penzadom.ru
Sergey B. Rybalkin, candidate of medical sciences, e-mail: svmp@penzadom.ru
Victor L. Melnikov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2175-5547, e-mail: meidpgumi@yandex.ru
Marina V. Nikolskaya, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3385-4104, e-mail: missmarina1956@yandex.ru

Поступила в редакцию 11.01.2024
После доработки 01.04.2024
Принята к публикации 23.04.2024

Received 11.01.2024
Revision received 01.04.2024
Accepted 23.04.2024

Особенности гендерных, возрастных, социальных факторов и полиморбидности у пациентов, перенесших COVID-19

Ю.А. Николаев, Е.В. Севостьянова, И.М. Митрофанов, В.Я. Поляков

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

Резюме

Цель исследования – выявить особенности восприимчивости к новой коронавирусной инфекции COVID-19 в зависимости от гендерных, возрастных, социальных факторов и полиморбидности. **Материал и методы.** Проведен анализ особенностей структуры гендерных, возрастных, социальных факторов 620 пациентов, проходивших обследование и лечение в клинике ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (г. Новосибирск). Больные были разделены на две группы: основная (группа 2, возраст $56,4 \pm 0,7$ года) включала в себя 272 пациента, перенесшего новую коронавирусную инфекцию COVID-19, подтвержденную положительным ПЦР-тестом или тестированием на антитела, группа сравнения (группа 1, возраст $60,7 \pm 0,7$ года) – 348 человек, не болевших COVID-19, проходивших обследование и лечение по поводу хронических неинфекционных заболеваний. **Результаты.** Анализ частоты встречаемости COVID-19 в зависимости от гендерной принадлежности показал, что заболевание на 22 % чаще наблюдалось у женщин, чем у мужчин. Пациенты, перенесшие COVID-19, статистически значимо чаще (на 30 %), чем лица группы сравнения, относились ко второму зрелому возрастному периоду. При изучении социальных особенностей установлено, что данным инфекционным заболеванием значимо чаще страдали служащие и работники административно-управленческого аппарата. Анализ структуры полиморбидной патологии показал, что у пациентов с COVID-19 была достоверно выше величина транссистемной полиморбидности.

Ключевые слова: COVID-19, пол, возраст, социальный градиент, транссистемная полиморбидность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Николаев Ю.А., e-mail: nicol@centercem.ru

Для цитирования: Николаев Ю.А., Севостьянова Е.В., Митрофанов И.М., Поляков В.Я. Особенности гендерных, возрастных, социальных факторов и полиморбидности у пациентов, перенесших COVID-19. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(4):174–179. doi: 10.18699/SSMJ20240420

Features of gender, age, social factors and polymorbidity in patients, undergone COVID-19

Yu.A. Nikolaev, E.V. Sevostyanova, I.M. Mitrofanov, V.Ya. Polyakov

Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

Abstract

Aim of the study was to identify the features of susceptibility to a new coronavirus infection COVID-19 depending on gender, age, social factors and polymorbidity. **Material and methods.** An analysis of the structural features of gender, age, and social factors in 620 patients who underwent examination and treatment at the Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine clinic (Novosibirsk) was carried out. The patients were divided into 2 groups: the main group (group 2, age 56.4 ± 0.7 years) included 272 patients who underwent a new coronavirus infection COVID-19, confirmed by a positive PCR test or antibody testing, a comparison group (group 1, age 60.7 ± 0.7 years) – 348 people who did not have COVID-19 and were undergoing examination and treatment for chronic non-communicable diseases. **Results.** An analysis of the incidence of COVID-19 depending on gender showed that disease was more common, by 22 %, in women than in men. Patients who had COVID-19 were statistically significantly more likely

(30%) to be in the second adult age period than those in the comparison group. When studying the social features of patients who underwent COVID-19, it was found that employees and employees of the administrative and managerial apparatus were significantly more likely to suffer from this infectious disease. An analysis of the structure of polymorbid pathology revealed that patients with COVID-19 had a significantly higher value of transsystemic polymorbidity.

Key words: COVID-19, gender, age, social gradient, transsystemic polymorbidity.

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

Correspondence author: Nikolaev Yu.A., e-mail: nicol@centercem.ru

Citation: Nikolaev Yu.A., Sevostyanova E.V., Mitrofanov I.M., Polyakov V.Ya. Features of gender, age, social factors and polymorbidity in patients, undergone COVID-19. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):174–179. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240420

Введение

В большей части опубликованных исследований и метаанализах установлено, что мужчины более предрасположены к инфицированию SARS-CoV-2, чем женщины [1, 2], и что мужской пол является важным независимым предиктором заражения SARS-CoV-2 [3, 4], однако в некоторых работах показано, что женщины могут подвергаться большему риску заражения, чем мужчины [5]. Существуют возрастные различия в восприимчивости к COVID-19. Так, метаанализ 59 исследований, в которых приняли участие 36 470 пациентов, выявил, что у пациентов старше 70 лет риск COVID-19 приблизительно на 65 % выше [4]. Невзирая на то, что большинство исследований указывает на то, что пожилой возраст является важным независимым предиктором заражения COVID-19, некоторые исследования показали, что частота заражения (подтвержденная положительным ПЦР-тестом или тестированием на антитела) у подростков такая же, как у взрослых [6, 7]. Обнаружено, что пациенты с коморбидными заболеваниями более уязвимы к COVID-19; значительная часть больных COVID-19 страдает от других заболеваний [8]. Неоднозначность литературных данных о влиянии гендерных, возрастных, социальных факторов на заболеваемость COVID-19 и обусловила актуальность данного исследования.

Цель работы – выявить особенности восприимчивости к COVID-19 в зависимости от гендерных, возрастных, социальных факторов и полиморбидности.

Материал и методы

Проведен анализ особенностей структуры гендерных, возрастных, социальных факторов 620 пациентов, проходивших обследование и лечение в клинике ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (г. Новосибирск). Больные были разделены на две группы. Основная группа (группа 2) включила 272 пациента, перенесшего

новую коронавирусную инфекцию COVID-19, подтвержденную положительным ПЦР-тестом или тестированием на антитела (таблица). В группу сравнения (группа 1) вошло 348 человек, не болевших COVID-19, проходивших обследование и лечение по поводу хронических неинфекционных заболеваний. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Проведено деление групп в соответствии с общепринятой в России классификацией возрастной периодизации развития человека (юношеский возрастной период: 21 год – у мужчин, 20 лет – у женщин; первый зрелый возрастной период: 22–35 лет – у мужчин, 21–35 лет – у женщин; второй зрелый возрастной период: 36–60 лет – у мужчин, 36–55 лет – у женщин; пожилой возрастной период: 61–74 года – у мужчин, 56–74 года – у женщин; старческий возрастной период: 75–90 лет у мужчин и у женщин) [9, 10].

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации, с одобрения этического комитета ФИЦ ФТМ фундаментальной и трансляционной медицины (протокол № 27 от 12.09.2023). До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие. Верификация диагнозов осуществлялась в условиях стационара с использованием современных методов клинической, функциональной и лабораторной диагностики. При исследовании учитывались все выявленные диагнозы в виде нозологических форм и классов МКБ-10. Транссистемную полиморбидность оценивали по количеству пораженных систем у одного больного.

Результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm SE$) или частоты случаев и встречаемости признака ($n, \%$). Для сравнительного анализа различий между величинами показателей в группах применяли критерий Стьюдента, между частотой встречаемости признаков в группах – критерий Пирсона χ^2 с поправкой Йейтса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Особенности структуры гендерных, возрастных, социальных факторов у пациентов, перенесших COVID-19 (шифр МКБ-10 12.8)

Features of the structure of gender, age, social factors in patients who have undergone COVID-19 (ICD-10 code: 12.8)

Показатель	Группа сравнения (n = 348)	Группа пациентов, переболевших COVID-19 (n = 272)	p
Пол:			
мужской, n (%)	174 (50,0)	106 (39,0)	0,0063
женский, n (%)	174 (50,0)	166 (61,0)	0,0063
Возраст, лет	60,7 ± 0,7	56,4 ± 0,7	0,0000
Возрастной период жизни, n (%):			
юношеский	1 (0,3)	0 (0,0)	0,3659
первый зрелый	10 (2,9)	9 (3,3)	0,7747
второй зрелый	133 (38,2)	135 (49,6)	0,0045
пожилой	155 (44,5)	114 (41,9)	0,5168
старческий	47 (13,5)	14 (5,1)	0,0005
долгожители	2 (0,6)	0 (0,0)	0,2007
Социальное положение, n (%):			
рабочий	43 (12,4)	17 (6,3)	0,0110
служащий	49 (14,1)	118 (43,4)	0,0000
административно-управленческий аппарат	46 (13,2)	55 (20,2)	0,0191
пенсионер	166 (47,7)	59 (21,7)	0,0000
прочие (неработающие, домохозяйки, учащиеся)	44 (12,6)	23 (8,5)	0,1027
Транссистемная полиморбидность	3,74 ± 0,07	4,08 ± 0,08	0,0019

Результаты

Анализ частоты встречаемости заболеванием COVID-19 в зависимости от гендерной принадлежности показал (см. таблицу), что данное заболевание у женщин встречалось на 22 % чаще, чем у мужчин, в том числе в его легкой (на 9,6 %) и среднетяжелой (на 71,6 %) форме. В структуре соматической патологии у женщин статистически значимо чаще (на 35,7 %), чем у мужчин, наблюдались ожирение и другие виды избыточности питания (E65–E68), на 32,2 % – сахарный диабет II типа (E11), на 26,4 % – болезни щитовидной железы (E00–E07), на 17,8 % – мочекаменная болезнь (N20–N23) и реже (на 28,3 %) – эссенциальная гипертензия и гипертензивная болезнь сердца (I10–I13), на 22,2 % – ишемическая болезнь сердца (I20–I25), на 20,2 % – болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (K20–K31).

Установлено, что в возрастной структуре пациентов, переболевших COVID-19, по сравнению с группой 1 статистически значимо чаще, на 30 %, встречался второй зрелый возрастной период. В данной возрастной группе была достоверно больше, чем в группе сравнения (в 1,8 раза), встреча-

емость ожирения и других видов избыточности питания (E65–E68). При изучении социальных особенностей пациентов, перенесших COVID-19, было установлено, что данным инфекционным заболеванием значимо чаще болели служащие (в 3,07 раза) и работники административно-управленческого аппарата (в 1,53 раза), в то время как у людей рабочих специальностей и пенсионеров данный диагноз встречался достоверно реже (см. таблицу). У служащих и работников административно-управленческого аппарата по сравнению с другими социальными группами статистически значимо выше (на 38,2 %) была встречаемость болезней пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (K20–K31), на 24,8 % – ожирения и других видов избыточности питания (E65–E68). Анализ структуры полиморбидной патологии показал, что у пациентов с COVID-19 была достоверно больше (на 9 %) величина транссистемной полиморбидности (см. таблицу).

Обсуждение

В литературе имеются неоднозначные данные о влиянии гендерных, возрастных, социальных

факторов на заболеваемость COVID-19 [2, 5]. Нами показано, что среди лиц, переболевших или перенесших COVID-19, статистически значимо чаще встречались женщины. Большинство исследований указывают на наличие мужского пола как фактора риска инфицирования COVID-19, однако в некоторых работах показано, что женщины могут подвергаться большему риску заражения, чем мужчины [5]. Метаанализ, проведенный Н. Peckham et al. [11], позволил выделить мужской пол как фактор риска заражения SARS-CoV-2. Метаанализ 59 исследований, проведенный B.G. Pijls et al. [4], в которых приняли участие 36 470 пациентов, показал, что у мужчин риск заражения, тяжесть заболевания, госпитализация в отделение интенсивной терапии, смерть и в целом диагностирование COVID-19 выше, чем у женщин. По данным P. Conti et al. [12], женщины также менее подвержены инфекции, чем мужчины. Мужчины заражались SARS-CoV-2 чаще, чем женщины (соответственно 0,31 и 0,27 на 100 000) [11]. Вместе с тем исследование, проведенное в Эстонии, свидетельствует о том, что женщины подвергались несколько более высокому риску заражения SARS-CoV-2 [5]. Признавая, что на полученные результаты могла повлиять тенденция среди женщин чаще пользоваться услугами здравоохранения, авторы полагают, что половые различия в риске заражения SARS-CoV-2 меньше, чем предполагалось ранее [5]. При обсуждении гендерных различий в восприимчивости к COVID-19 высказано предположение, что влияние гормонов на воспалительные процессы, различия в уровнях клеточных рецепторов и молекул, которые облегчают проникновение SARS-CoV-2 в клетку (мембранно-связанная сериновая протеаза TMPRSS2), а также различия в образе жизни могут объяснять гендерные особенности в предрасположенности к инфекции COVID-19 [13], что в совокупности, по нашему мнению, объясняет этот факт. Возможно, на более высокую восприимчивость к COVID-19 влияет наличие соматической патологии, в частности, ожирения, сахарного диабета II типа, болезни щитовидной железы, мочекаменной болезни.

Возрастные различия имеют значимость в восприимчивости к COVID-19. В нашем исследовании в возрастной структуре пациентов, перенесших COVID-19, значимо чаще встречался второй зрелый возрастной период, что, по нашему мнению, связано с относительно высокой социальной активностью данного контингента, обусловленной их профессиональной и общественной деятельностью, относительно высокой встречаемостью ожирения и других видов избыточности питания. Также нами выявлено большое количество (41,9 %) пациентов пожилого

возраста, перенесших COVID-19, что подтверждает данные ряда исследований о наибольшей восприимчивости к заболеванию лиц пожилого и старческого возраста [4]. Согласно эпидемическим данным из Китая, Италии, Японии, Сингапура, Канады и Южной Кореи, клинические симптомы COVID-19 заметно реже появляются у более молодых инфицированных: 21 % среди лиц 10–19 лет и 69 % среди лиц старше 70 лет; относительная восприимчивость к инфекции составила 0,40 (0,25–0,57) у детей в возрасте 0–9 лет, в то время как у взрослых в возрасте 60–69 лет – 0,88 (0,70–0,99) [14].

В другом исследовании, посвященном эпидемиологии COVID-19 в Китае, восприимчивость к COVID-19, отнесенная к показателю лиц в возрасте 60–69 лет, составила 0,06 у детей и подростков в возрасте 0–19 лет, 0,34 – у взрослых в возрасте 20–29 лет, 0,57 – у взрослых в возрасте 30–39 лет, 0,69 – у лиц в возрасте 40–49 лет, 0,79 – у лиц в возрасте 50–59 лет, 0,94 – у пожилых людей в возрасте 70–79 лет и 0,88 – у лиц в возрасте старше 80 лет [15]. Общенациональное исследование в Швеции, включающее все случаи COVID-19, подтвержденные в Швеции к середине сентября 2020 г. (68 575 негоспитализированных, 2494 госпитализированных в отделение интенсивной терапии и 13 589 госпитализированных, минуя отделение интенсивной терапии), выявило, что пожилой возраст был самым сильным фактором риска госпитализации [16].

При обсуждении пожилого возраста как фактора, повышающего восприимчивость к COVID-19, указывают, что пожилые люди часто имеют больше сопутствующих заболеваний; более слабая иммунная защита от инфекционных заболеваний и связанный со старением хронический провоспалительный статус с персистирующей активацией врожденного иммунитета могут способствовать развитию COVID-19 [13]. В то же время некоторые исследования показали, что частота заражения у подростков сравнительно такая же, как у взрослых [6, 7]; T. Meister et al. [5], привлекавшие общенациональные базы здравоохранения Эстонии, также наблюдали незначительное влияние возраста на риск заражения COVID-19, за исключением людей 50–59 лет, у которых было обнаружено умеренное повышение риска.

Нами установлено, что у пациентов с COVID-19 была значимо выше величина трансформационной полиморфности. Полученные данные согласуются с результатами исследований, в которых показано, что пациенты с коморбидными заболеваниями более уязвимы к COVID-19 [17], однако в них учитывалась в основном трансэпигенетическая коморбидность. Так, в исследовании

с участием 1590 пациентов с COVID-19 из Китая обнаружено, что у 399 (25,1 %) человек было по крайней мере одно сопутствующее заболевание, в то время как у 130 (8,2 %) – два или более, среди них наиболее распространенными были артериальная гипертензия (16,9 %), диабет (8,2 %), сердечно-сосудистые заболевания (3,7 %) и хроническая болезнь почек (1,3 %) [17]. N. Chen et al. [18] также сообщили, что 51 % (50 из 99) больных COVID-19 имели сопутствующие заболевания, включая сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания (40,4 %), диабет (12 %), заболевания пищеварительной системы (11 %) и злокачественные опухоли (0,01 %).

По данным А.Л. Вёрткина и соавт. [19], у больных вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, наблюдалась высокая частота коморбидных состояний, ведущих к тяжелому течению заболевания (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, тяжелая хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, ожирение 3-й степени, сахарный диабет 2 типа). Сопутствующие заболевания (рак, сердечно-сосудистые заболевания, гипертония, диабет, респираторные заболевания, аутоиммунные заболевания и использование более чем одного лекарства) были связаны с повышенным риском положительного тестирования на COVID-19 по данным британского биобанка [20].

Меньше работ посвящено влиянию социальной принадлежности и рискам развития COVID-19. Показано влияние на заболеваемость социального неблагополучия (низкого уровня образования, недостаточной обеспеченности жильем и низким доходом, отсутствия работы); большему риску инфицирования COVID-19 подвержены медицинские работники и пенсионеры, безработные [20–22]. В нашем исследовании показано, что COVID-19 значимо чаще болели служащие и работники административно-управленческого аппарата, что, возможно, связано с хроническим психоэмоциональным воздействием, относительно высокой встречаемостью ожирения и других видов избыточности питания, болезней пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

Выводы

1. Заболеваемость COVID-19 у женщин на 22 % выше, чем у мужчин. В возрастной структуре пациентов, переболевших COVID-19, преобладает второй зрелый возрастной период.

2. Восприимчивость к COVID-19 наибольшая у служащих и работников административно-управленческого аппарата.

3. У пациентов с COVID-9 выше величина транссистемной полиморбидности.

Список литературы / References

1. Li L.Q., Huang T., Wang Y.Q., Wang Z.P., Liang Y., Huang T.B., Zhang H.Y., Sun W., Wang Y. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020;92(6):577–583. doi: 10.1002/jmv.25757

2. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., ... China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032

3. de Lusignan S., Dorward J., Correa A., Jones N., Akinyemi O., Amirthalingam G., Andrews N., Byford R., Dabrera G., Elliot A., ... Hobbs F.D.R. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. *Lancet Infect. Dis.* 2020;20(9):1034–1042. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30371-6

4. Pijls B.G., Jolani S., Atherley A., Derckx R.T., Dijkstra J.I.R., Franssen G.H.L., Hendriks S., Richters A., Venemans-Jellema A., Zalpuri S., Zeegers M.P. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open.* 2021;11(1):e044640. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044640

5. Meister T., Pisarev H., Kolde R., Kalda R., Suija K., Milani L., Karo-Astover L., Piirsoo M., Uusküla A. Clinical characteristics and risk factors for COVID-19 infection and disease severity: A nationwide observational study in Estonia. *PLoS One.* 2022;17(6):e0270192. doi: 10.1371/journal.pone.0270192

6. Hobbs C.V., Drobeniuc J., Kittle T., Williams J., Byers P., Satheshkumar P.S., Inagaki K., Stephenson M., Kim S.S., Patel M.M., Flannery B.; CDC COVID-19 Response Team. Estimated Sars-Cov-2 seroprevalence among persons aged <18 years – Mississippi, may–september 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2021;70(9):312–315. doi: 10.15585/mmwr.mm7009a4

7. Smith B.K., Janowski A.B., Danis J.E., Harvey I.B., Zhao H., Dai Y.N., Farnsworth C.W., Gronowski A.M., Roper S., Fremont D.H., Wang D. Seroprevalence of Sars-Cov-2 antibodies in children and adults in St. Louis, Missouri, USA. *mSphere.* 2021;6(1):e01207–01220. doi: 10.1128/mSphere.01207-20

8. Singh M.K., Mobeen A., Chandra A., Joshi S., Ramachandran S. A meta-analysis of comorbidities in COVID-19: which diseases increase the susceptibility of SARS-CoV-2 infection? *Comput. Biol. Med.* 2021;130:104219. doi: 10.1016/j.compbiomed.2021.104219

9. Хрисанфова Е.Н., Перевозчиков И.В. Антропо-логия: учебник. 4-е изд. М.: Изд-во Моск. ун-та, 2005. 400 с.

- Khrisanfova E.N., Perevozchikov I.V. Anthropology: Textbook. 4 Ed. Moscow: Moscow State University Publishing House, 2005. 400 p. [In Russian].
19. Сперанский В.С., Николенко В.Н., Аристова И.С., Анисимова Е.А., Загоровская Т.М. Лекции по медицинской антропологии: учебное пособие. Саратов: Изд-во СГМУ, 2006. 90 с.
- Speransky V.S., Nikolenko V.N., Aristova I.S., Anisimova E.A., Zagorovskaya T.M. Lectures on medical anthropology. Tutorial. Saratov, 2006. 90 p.
11. Peckham H., de Gruijter N.M., Raine C., Radziszewska A., Ciurtin C., Wedderburn L.R., Rossier E.C., Webb K., Deakin C.T. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat. Commun.* 2020;11(1):6317. doi: 10.1038/s41467-020-19741-6
12. Conti P., Younes A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2020;34(2):339–343. doi: 10.23812 / Editorial-Conti-3
13. Gao Y.D., Ding M., Dong X., Zhang J.J., Kursat Azkur A., Azkur D., Gan H., Sun Y.L., Fu W., Li W., ... Akdis C.A. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021;76(2):428–455. doi: 10.1111/all.14657
14. Davies N.G., Klepac P., Liu Y., Prem K., Jit M.; CMMID COVID-19 working group; Eggo R.M. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat. Med.* 2020;26(8):1205–1211. doi: 10.1038/s41591-020-0962-9
15. Ayoub H.H., Chemaitelly H., Mumtaz G.R., Seedat S., Awad S.F., Makhoul M., Abu-Raddad L.J. Characterizing key attributes of COVID-19 transmission dynamics in China's original outbreak: Model-based estimations. *Glob. Epidemiol.* 2020;2:100042. doi: 10.1016/j.gloepi.2020.100042
16. Bergman J., Ballin M., Nordström A., Nordström P. Risk factors for COVID-19 diagnosis, hospitalization, and subsequent all-cause mortality in Sweden: a nationwide study. *Eur. J. Epidemiol.* 2021;36(3):287–298. doi: 10.1007/s10654-021-00732-w
17. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y., Liang H.R., Chen Z.S., Li Y.M., Liu X.Q., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., ... China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur. Respir. J.* 2020;55(5):2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020
18. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., ... Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
19. Вёрткин А.Л., Аскаров А.Р., Зайратьянц О.В., Рудницкая М.А. Коморбидные заболевания и структура летальности больных новой коронавирусной инфекцией. *Лечащий врач.* 2022;(7-8):10–13. doi: 10.51793/OS.2022.25.8.001
- Vertkin A.L., Askarov A.R., Zayratyants O.V., Rudnitskaya M.A. Comorbid diseases and the structure of mortality in patients with a new coronavirus infection. *Lechashchiy vrach = Therapist.* 2022;(7-8):10–13. [In Russian]. doi: 10.51793/OS.2022.25.8.001
20. Chadeau-Hyam M., Bodinier B., Elliott J., Whitaker M.D., Tzoulaki I., Vermeulen R., Kelly-Irving M., Delpierre C., Elliott P. Risk factors for positive and negative COVID-19 tests: a cautious and in-depth analysis of UK biobank data. *Int. J. Epidemiol.* 2020;49(5):1454–1467. doi: 10.1093/ije/dyaa134
21. Black J.R.M., Bailey C., Przewrocka J., Dijkstra K.K., Swanton C. COVID-19: the case for health-care worker screening to prevent hospital transmission. *Lancet.* 2020;395(10234):1418–1420. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30917-X
22. Gómez-Ochoa S.A., Franco O.H., Rojas L.Z., Raguindin P.F., Roa-Díaz Z.M., Wyssmann B.M., Guevara S.L.R., Echeverría L.E., Glisic M., Muka T. COVID-19 in health-care workers: a living systematic review and meta-analysis of prevalence, risk factors, clinical characteristics, and outcomes. *Am. J. Epidemiol.* 2021;190(1):161–175. doi: 10.1093/aje/kwaa191

Сведения об авторах:

Николаев Юрий Алексеевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1690-6080, e-mail: nicol@centercem.ru
Севостьянова Евгения Викторовна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1132-3801, e-mail: luck.nsk@rambler.ru
Митрофанов Игорь Михайлович, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2032-9738, e-mail: mim@mail.ru
Поляков Владимир Яковлевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9606-2331, e-mail: vpolyakov15@mail.ru

Information about authors:

Yuriy A. Nikolaev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1690-6080, e-mail: nicol@centercem.ru
Evgeniya V. Sevostyanova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1132-3801, e-mail: luck.nsk@rambler.ru
Igor M. Mitrofanov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2032-9738, e-mail: mim@mail.ru
Vladimir Ya. Polyakov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9606-2331, e-mail: vpolyakov15@mail.ru

Поступила в редакцию 22.09.2023

После доработки 08.04.2024

Принята к публикации 16.04.2024

Received 22.09.2023

Revision received 08.04.2024

Accepted 16.04.2024

Постпрандиальный уровень глюкозы в ответ на изокалорийную белковую нагрузку у мужчин с разными типами распределения жира

М.Ю. Сорокин¹, Б.Б. Пинхасов^{1,2}, В.Г. Селятицкая¹

¹ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Резюме

Цель исследования – изучить ответ на изокалорийную белковую нагрузку по постпрандиальному уровню глюкозы в основные приемы пищи у мужчин с разными типами распределения жира. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие мужчины в возрасте от 25 до 65 лет. Группу 1 ($n = 17$) составили лица с ожирением и подкожным типом распределения жира (ПТРЖ), группу 2 ($n = 16$) – мужчины с ожирением и абдоминальным типом распределения жира (АТРЖ). В группу 3 (сравнения) вошли 10 мужчин с нормальной массой тела (НМТ). Гликемический ответ на изокалорийную белковую нагрузку оценивали по уровню глюкозы в течение трех часов, начиная с пятой минуты от окончания приема пищи, в разное время суток в разные дни. Второй день исследования – белковый обед, третий день – углеводный ужин, четвертый день – белковый завтрак. **Результаты.** Показано, что прием белка не приводит к выраженным постпрандиальным колебаниям содержания глюкозы и его снижению к концу третьего часа теста, что, соответственно, не провоцирует чувство голода, в отличие от приема углеводов. У мужчин с НМТ на прием белковой еды выявлено более выраженное повышение концентрации глюкозы как относительно исходного уровня, так и по сравнению с мужчинами из групп с АТРЖ и ПТРЖ. В группе мужчин с НМТ в обеденном и особенно в вечернем тесте отмечен двугорбый характер кривой. Вариабельность гликемии у мужчин с разными типами жировоголожения характеризуется тем, что уровень гликемии более выражен у мужчин с АТРЖ, чем у лиц с ПТРЖ, у которых гликемическая кривая была практически плоской во все приемы пищи. **Заключение.** Прием белка у мужчин с НМТ и разными типами распределения жира не приводит к выраженным изменениям постпрандиального уровня глюкозы. Колебания содержания глюкозы не превышают 1 ммоль/л в течение 3-часового периода после приема изокалорийного завтрака, обеда или ужина. Прием белка приводит к более выраженным изменениям постпрандиального уровня глюкозы у мужчин с АТРЖ в отличие от мужчин с ПТРЖ.

Ключевые слова: постпрандиальная гликемия, непрерывный мониторинг уровня глюкозы, ожирение, подкожный тип распределения жира, абдоминальный тип распределения жира, белковая нагрузка.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Сорокин М.Ю., e-mail: biokvant@bk.ru

Для цитирования: Сорокин М.Ю., Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г. Постпрандиальный уровень глюкозы в ответ на изокалорийную белковую нагрузку у мужчин с разными типами распределения жира. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2024;44(4):180–189. doi: 10.18699/SSMJ20240421

Postprandial glycemic response to isocaloric protein load in men with different types of fat distribution

М.Ю. Sorokin¹, В.В. Pinkhasov^{1,2}, V.G. Selyatitskaya¹

¹ Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

Abstract

Aim of the study was to quantify postprandial glucose levels in response to isocaloric protein load at main meals in men with different types of fat distribution. **Material and methods.** The study enrolled men aged 25 to 65 years. Group 1 ($n = 17$) consisted of obese men with subcutaneous fat distribution (SFD) type while group 2 ($n = 16$) was represented by obese men with abdominal type of fat distribution (AFD). Group 3 (comparators) consisted of 10 men with normal body weight (NBW). Glycemic response to standard isocaloric protein load was assessed by the results of glucose levels within 3 hours starting 5 minutes after end of food consumption on different days and mealtime. Standard protein lunch was introduced during the second day while standard protein dinner and breakfast were performed at the third and fourth days respectively. **Results.** It was found that protein intake leads to neither pronounced postprandial glycemic fluctuations nor decrease in glucose levels by the end of the 3rd hour of the test. Accordingly, it also doesn't provoke hunger, unlike carbohydrate intake does. In men with NBW a more pronounced increase in glucose level after protein meal was found, both relative to the baseline levels and comparing with men from SFD and AFD groups. In NBW group at lunchtime and especially in the evening a double-humped glycemic curve was noted. Glycemic variability in men with different types of fat distribution was characterized by the fact that glycemic increment was more pronounced in men with AFD than in men with SFD whose glycemic curve was almost flat after all meals. **Conclusions.** Protein intake in men with NBW and different types of fat distribution does not lead to significant changes in postprandial glucose levels. Glycemic fluctuations don't exceed 1 mmol/L within a 3-hour period after consuming of isocaloric breakfast, lunch or dinner. Protein intake results in greater postprandial glucose levels in men with AFD than in SFD men.

Key words: glycemic variability, continuous glucose monitoring, obesity, subcutaneous type of fat distribution, abdominal type fat distribution; protein load.

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

Correspondence author: Sorokin M.Yu., e-mail: biokvant@bk.ru

Citation: Sorokin M.Yu., Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G. Postprandial glycemic response to isocaloric protein load in men with different types of fat distribution. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):180–189. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240421

Введение

Частота встречаемости ожирения продолжает расти, хоть и не такими темпами, как в конце XX – начале XXI в., параллельно увеличивается доступность высококалорийных продуктов питания и спрос на них [1, 2]. Ожирение представляет серьезную проблему для общественного здравоохранения, поскольку существенно повышает риск развития хронических неинфекционных заболеваний, включая сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет 2 типа (СД2) и рак [3–5]. В этой связи разработка и внедрение эффективных и доступных мер борьбы с ожирением имеют первостепенное значение. Многие усилия по профилактике и лечению избыточной массы тела, ожирения и ассоциированных с ними заболеваний базируются на коррекции питания и диетотерапии. В диетотерапии используются различные подходы; так, широкое распространение получила средиземноморская диета, применение которой способствует улучшению показателей здоровья, уменьшению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, снижению массы тела [6, 7]. Интересные результаты получены при назначении диет с высоким содержанием белка и низким количеством угле-

водов, предлагаемых в качестве потенциального диетического вмешательства для профилактики ожирения [8]. Высокобелковые диеты оказывают более выраженное снижение массы тела в сравнении с аналогичными изокалорийными рационами питания, содержащими стандартное количество белка, а также диетами с высоким содержанием углеводов [9].

Предполагается, что механизмы, поддерживающие влияние высокобелковых диет на эффективность снижения веса, связаны с повышенным чувством сытости, отсутствием постпрандиальной гипогликемии, увеличением интенсивности метаболизма за счет специфического динамического действия пищи [8]. Во многом эффект высокобелковых диет опосредован улучшением вариабельности постпрандиальной гликемии, которая, особенно у лиц с ожирением и СД2, приводит к прогрессирующему угнетению функции β -клеток и задержке раннего постпрандиального инсулинового ответа [10]. Снижение пиков гликемии является важной «мишенью» в лечении СД2, поддержании секреции β -клеток и предотвращении сердечно-сосудистых осложнений [11, 12]. При этом последние исследования показывают, что не только соотношение основных нутриентов

и калораж питания, а также время приема пищи и режим питания помогают предотвратить развитие метаболических нарушений [13]. Все эти моменты и предопределили цель настоящего исследования – изучить ответ на изокалорийную белковую нагрузку по постпрандиальному уровню глюкозы в основные приемы пищи (завтрак, обед, ужин) у мужчин с разными типами распределения жира.

Материал и методы

Исследование проводили в клинике ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (Новосибирск) в период с сентября 2021 г. по май 2022 г. Дизайн исследования: одноцентровое интервенционное одномоментное (поперечное) исследование на одной популяции. В нем участвовали мужчины в возрасте от 25 до 65 лет, группа 1 – мужчины с ожирением, группа 2 – без ожирения. Выборку здоровых мужчин формировали произвольным образом из числа сотрудников ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины. Выборка мужчин с ожирением представлена пациентами, которые приходили на консультативный прием к врачу-эндокринологу с проблемой ожирения. Уровень гликированного гемоглобина A1c (HbA1c) у всех мужчин был менее 6 % в течение трех месяцев перед исследованием. В качестве коморбидной патологии у 23 (69,7 %) человек с ожирением в качестве основного заболевания отмечена гипертоническая болезнь, по поводу которой они получали гипотензивную терапию. У 21 (63,6 %) обследованного выявлена неалкогольная жировая болезнь печени, у 6 (18,1 %) диагностированы хронические заболевания органов желудочно-кишечного тракта в стадии ремиссии. Проведение исследования одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (заключение № 23/1 от 09.12.2021). С пациентами проводили беседу, объясняющую цель и задачи исследования, от них получено информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: первичное ожирение алиментарно-конституциональной природы; для лиц без ожирения индекс массы тела (ИМТ) < 25 кг/м², для лиц с ожирением ИМТ ≥ 30 кг/м², мужской пол, возраст от 25 до 65 лет, готовность воздерживаться от употребления алкоголя в период участия в исследовании, готовность соблюдать предлагаемый режим и рацион питания. Критерии исключения: вторичное ожирение, избыточная масса тела, ИМТ ≥ 25 кг/м² и < 30 кг/м², наличие диагностированного ранее СД, наличие сопутствующих эндокринологиче-

ских заболеваний, прием гормональных и/или сахароснижающих препаратов, сменная работа.

Выполняли антропометрическое обследование с измерением массы тела, роста, окружности талии и бедер. Рассчитывали ИМТ как отношение массы тела к росту (кг/м²). По критериям ВОЗ ожирению соответствует ИМТ ≥ 30 кг/м², нормальной массе тела (НМТ) – менее 25 кг/м². Тип ожирения оценивали по соотношению окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). При ОТ/ОБ < 0,95 мужчин относили к группе с подкожным типом распределения жира (ПТРЖ) ($n = 17$, ИМТ = $32,6 \pm 40,3$ кг/м²), при ОТ/ОБ ≥ 0,95 – к группе с абдоминальным типом распределения жира (АТРЖ) ($n = 16$, ИМТ = $36,5 \pm 6,2$ кг/м²) [13]. В группу сравнения вошли 10 мужчин с НМТ (ИМТ = $24,3 \pm 0,6$ кг/м²).

В сыворотке крови, забранной из локтевой вены натощак в утреннее время, определяли уровень глюкозы с использованием ферментативного метода на анализаторе «Photometer 5010» (Boehringer Mannheim, ФРГ). Содержание в сыворотке крови иммунореактивного инсулина (ИРИ) определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов Insulin Test System (Monobind Inc., США) (0,7–9,0 мкМЕд/мл). Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR рассчитывали по формуле: ИРИ × глюкоза / 22,5.

Непрерывный мониторинг содержания глюкозы проводили с помощью системы iPro2 и программного обеспечения CareLink® iPro (Medtronic, США). Обследуемым предоставляли инструкции по правилам калибровки и другим аспектам процедуры мониторинга. Калибровка осуществлялась глюкометрами OneTouch® Verio®Pro+ (LifeScan, США) и тест-полосками к ним. Длительность мониторинга составляла 5–6 дней, из этого периода брали 3 дня, в которые режим физических нагрузок и трудовой деятельности не отличался от привычного. Гликемический ответ на изокалорийную белковую нагрузку оценивали по уровню глюкозы в течение трех часов начиная с пятой минуты от окончания приема пищи в разное время суток в разные дни. Второй день исследования – белковый обед, третий день – углеводный ужин, четвертый день – белковый завтрак. Характеристика белкового изокалорийного приема пищи представлена в табл. 1. Прием пищи, в частности белковой нагрузки, проводился вне стационара. Всем пациентам исходно выдавали карточку-раскладку, включающую количественный и качественный состав ингредиентов. Все участники на протяжении исследования вели пищевой дневник, отражая в нем все количество потребляемой пищи.

Таблица 1. Нутриционная и энергетическая характеристика белковой нагрузки

Table 1. Nutritional and energy characteristics of protein load

Продукт	Вес, г	Содержание белков, г	Содержание жиров, г	Содержание углеводов, г	Калорийность, ккал
Творог 5 % жирности	200	34,5	10	0	228
Сметана 15 % жирности	50	1,3	7,5	1,8	80
Всего	250	35,8	17,5	1,8	308

Приему пищи предшествовал не менее 4-часовой период воздержания от приема еды.

Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. С учетом объема выборки, а также того, что распределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Проверку гипотезы о равенстве генеральных средних в сравниваемых группах проводили с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни, внутригрупповые различия оценивали с использованием критерия Вилкоксона. При описании количественных признаков в таблицах и рисунках использовали величины медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [Q1; Q3]). Минимальную вероятность справед-

ливости нулевой гипотезы принимали при 5%-м уровне значимости ($p < 0,05$).

Результаты

Сравнительный анализ возраста, антропометрических показателей, характеризующих выраженность ожирения и топографию жировых депо, а также параметров, характеризующих углеводный обмен, приведен в табл. 2. Показано, что группы испытуемых не различались по возрасту, а группы мужчин с ПТРЖ и АТРЖ – по ИМТ. Лица с АТРЖ имели статистически значимо большую ОТ и, соответственно, величину отношения ОТ/ОБ, характеризующие выраженность внутриабдоминальной жировой ткани. Наиболее высокий уровень глюкозы определялся у мужчин из

Таблица 2. Возраст, антропометрические данные и параметры углеводного обмена у мужчин с НМТ и разными типами распределения жира

Table 2. Age, anthropometric measures and parameters of carbohydrate metabolism in men with normal body weight and different types of fat distribution

Показатель	Группа мужчин с нормальной массой тела, $n = 10$	Группа мужчин с ожирением и АТРЖ, $n = 16$	Группа мужчин с ожирением и ПТРЖ, $n = 17$	p		
	1	2	3	1–2	1–3	2–3
Возраст, лет	35,0 [35,0;50,0]	40,4 [37,5;53,0]	36,0 [30,0;51,0]	0,135	0,509	0,293
Масса тела, кг	74,4 [73,0;76,8]	112,0 [88,0;123,0]	106,5 [91,0;112,0]	0,000	0,000	0,387
ИМТ, кг/м ²	24,3 [23,2;24,8]	35,4 [30,6;36,1]	32,7 [31,5;33,7]	0,000	0,000	0,179
ОТ, см	79,0 [78,0;87,5]	118,5 [100,5;122,0]	99,0 [97,0;105,5]	0,000	0,000	0,006
ОБ, см	83,0 [81,5;98,0]	115,0 [102,0;118,5]	114,0 [106,0;116,0]	0,000	0,000	0,801
ОТ/ОБ, усл. ед.	0,95 [0,91;0,95]	1,01 [0,98;1,04]	0,92 [0,89;0,93]	0,000	0,071	0,000
Содержание глюкозы, ммоль/л	4,7 [4,2;4,8]	5,6 [4,6;6,0]	4,6 [4,1;5,2]	0,598	0,095	0,034
Содержание инсулина, мкЕд/мл	2,7 [1,1;2,6]	11,3 [5,5;35,5]	7,4 [2,0;8,7]	0,000	0,000	0,042
Индекс НОМА-IR, усл. ед.	0,6 [0,6;16]	2,7 [2,1;4,8]	1,5 [1,2;2,5]	0,017	0,001	0,037

группы с АТРЖ, а по содержанию глюкозы лица с НМТ и ПТРЖ не различались. При этом у мужчин с ПТРЖ концентрация инсулина была статистически значимо больше, чем у мужчин с НМТ, что говорит о компенсаторной гиперинсулинемии, направленной на поддержание гомеостаза глюкозы. У мужчин с АТРЖ уровень инсулина был выше относительно мужчин с НМТ и ПТРЖ, а величина индекса НОМА-IR свидетельствовала

о формировании у представителей данной группы инсулинорезистентности.

После приема пробного белкового завтрака у мужчин с НМТ уровень глюкозы в течение первых 30 минут существенно увеличивался, становясь статистически значимо больше, чем у мужчин с ожирением (табл. 3). Далее он уменьшался, к 60-й минуте достигая исходных величин и к концу теста опускаясь ниже исходного

Таблица 3. Постпрандиальный уровень глюкозы после приема изокалорийной белковой нагрузки в завтрак, обед и ужин у мужчин с НМТ и ожирением

Table 3. Glucose postprandial level after isocaloric protein load in breakfast, lunch and dinner meals in men with normal body weight and obesity

Минута	Завтрак			Обед			Ужин		
	НМТ	Ожирение	<i>p</i>	НМТ	Ожирение	<i>p</i>	НМТ	Ожирение	<i>p</i>
0	5,9 [5,4; 6,2]	5,7 [5,2; 6,2]	0,395	5,1 [4,3; 5,1]	5,3 [5,0; 6,3]	0,016	5,0 [5,0; 5,8]	5,6 [5,2; 6,5]	0,277
10	5,9 [5,8; 6,2]	5,7 [5,2; 6,2]	0,049	5,1 [4,2; 5,1]	5,4 [5,1; 6,2]	0,008	5,0 [5,0; 5,8]	5,8 [5,2; 6,5]	0,115
20	6,3 [6,2; 6,3]	5,8 [5,4; 6,2]	0,013	5,2 [4,3; 5,2]	5,7 [5,2; 6,3]	0,024	5,3 [5,2; 5,7]	5,8 [5,3; 6,7]	0,131
30	6,5 [6,1; 6,5]	5,9 [5,5; 6,3]	0,015	5,3 [4,5; 5,3]	5,7 [5,1; 6,6]	0,108	5,6 [5,6; 7]	5,9 [5,4; 6,7]	0,440
40	6,3 [5,9; 6,3]	5,7 [5,4; 6,4]	0,119	5,5 [4,6; 5,5]	5,8 [5,0; 6,7]	0,197	5,9 [5,7; 5,9]	6,1 [5,6; 6,7]	0,508
50	5,9 [5,8; 5,9]	5,8 [5,4; 6,4]	0,353	5,7 [4,6; 5,7]	5,7 [4,9; 6,4]	0,299	6,1 [5,7; 6,1]	6,1 [5,6; 6,5]	0,498
60	5,6 [5,6; 5,8]	5,8 [5,4; 6,6]	0,862	5,7 [4,5; 5,7]	5,5 [4,9; 6,4]	0,395	6,1 [5,7; 6,1]	6,0 [5,5; 6,5]	0,694
70	5,4 [5,4; 5,9]	5,8 [5,3; 6,6]	0,637	5,6 [4,6; 5,7]	5,4 [4,9; 6,2]	0,637	6,1 [5,7; 6,1]	5,9 [5,4; 6,5]	1,000
80	5,4 [5,4; 6,1]	5,8 [5,3; 6,5]	0,887	5,6 [4,4; 5,6]	5,4 [5,0; 6,1]	0,431	6,1 [5,8; 6,1]	5,8 [5,3; 6,5]	0,753
90	5,6 [5,5; 6,2]	5,6 [5,2; 6,5]	0,682	5,6 [4,3; 5,6]	5,3 [5,1; 6,0]	0,386	6,2 [5,8; 6,2]	5,7 [5,2; 6,6]	0,395
100	5,7 [5,5; 6,2]	5,5 [5,1; 6,6]	0,450	5,6 [4,3; 5,6]	5,4 [5,0; 5,9]	0,625	6,2 [5,8; 6,2]	5,7 [5,2; 6,5]	0,314
110	5,7 [5,4; 6,0]	5,5 [5,1; 6,6]	0,581	5,7 [4,4; 5,7]	5,4 [4,9; 6,0]	0,765	6,3 [5,8; 6,3]	5,7 [5,2; 6,7]	0,306
120	5,7 [5,4; 5,8]	5,6 [5,1; 6,5]	0,729	5,8 [4,4; 5,8]	5,4 [4,8; 6,0]	0,925	6,3 [5,9; 6,4]	5,7 [5,1; 6,7]	0,208
130	5,7 [5,4; 5,7]	5,6 [5,0; 6,3]	0,950	5,7 [4,5; 5,7]	5,3 [4,8; 6,2]	0,838	6,3 [5,9; 6,5]	5,7 [5,1; 6,6]	0,139
140	5,6 [5,4; 5,7]	5,6 [4,9; 6,2]	0,987	5,6 [4,6; 5,6]	5,2 [4,8; 6,1]	0,875	6,2 [5,9; 6,5]	5,7 [5,2; 6,6]	0,139
150	5,6 [5,3; 5,7]	5,6 [5,0; 6,2]	0,753	5,4 [4,8; 5,4]	5,3 [4,8; 6,1]	0,987	6,1 [5,9; 6,4]	5,7 [5,2; 6,7]	0,202
160	5,6 [5,3; 5,8]	5,7 [5,0; 6,4]	0,850	5,4 [4,9; 5,4]	5,3 [4,8; 6,1]	0,789	6,1 [5,9; 6,2]	5,7 [5,2; 6,7]	0,431
170	5,5 [5,3; 5,8]	5,7 [5,0; 6,4]	0,789	5,3 [5,1; 5,3]	5,2 [4,8; 5,9]	0,937	6,1 [5,9; 6,2]	5,7 [5,3; 6,6]	0,560
180	5,4 [5,3; 5,8]	5,6 [5,1; 6,3]	0,765	5,3 [5,3; 5,3]	5,3 [4,8; 5,8]	0,765	6,1 [5,9; 6,2]	5,8 [5,3; 6,5]	0,581

($p < 0,007$). У мужчин с ожирением содержание глюкозы увеличивалось не столь выражено относительно мужчин с НМТ, максимальное значение было зафиксировано на 60-й минуте от начала приема пищи и в дальнейшем отмечалось его плавное снижение, к 110-й минуте оно достигало исходного значения ($p < 0,898$) и далее не изменялось. Перед приемом белковой нагрузки в обеденное время у мужчин с НМТ содержание глюкозы было статистически значимо меньше, чем у лиц с ожирением (см. табл. 3). После приема белковой нагрузки у мужчин с НМТ уровень глюкозы, как и после утреннего приема, начинал увеличиваться более значимо относительно лиц с ожирением, достигал максимума к 50-й минуте от начала приема пищи и далее держался в коридоре 5,4–5,2 ммоль/л, к концу 3-го часа наблюдения оставаясь достоверно больше исходных значений ($p < 0,008$). Кроме того, у мужчин с НМТ и ожирением концентрация глюкозы начиная с 30-й минуты статистически значимо не различалась. У мужчин с ожирением гликемическая кривая в обед была практически плоская и не отличалась от утренней, за исключением того, что наибольшее повышение уровня глюкозы приходилось на 40-ю минуту от начала приема пищи; к концу 120-й ($p < 0,844$) и 180-й ($p < 0,195$) минуты он держался в пределах исходных значений.

После приема белковой нагрузки в ужин (см. табл. 3) у мужчин с НМТ уровень глюкозы начал значимо увеличиваться вплоть до 60-й минуты, затем наблюдалось некоторое плато, после которого он вновь повышался и лишь на 140-й минуте достигал максимума, после чего начинал плавно снижаться. У мужчин с ожирением характер изменения постпрандиального уровня глюкозы в ответ на белковую нагрузку в ужин был практически идентичен утренней и обеденной нагрузкам. Отмечен его небольшой подъем к 50-й минуте, затем также плавное уменьшение до исходных значений к 100-й минуте теста, далее он находился в диапазоне 5,8–5,9 ммоль/л до конца третьего часа от начала приема пищи, оставаясь статистически значимо выше исходных значений ($p < 0,017$). Обращает на себя внимание тот факт, что на 80-й минуте произошел перекрест кривых, и у мужчин с НМТ содержание глюкозы становилось больше, чем у мужчин с ожирением.

Учитывая особенности утилизации глюкозы у мужчин, имеющих разные типы распределения жировой ткани, был проведен сравнительный анализ характера гликемических кривых у лиц с ПТРЖ и АТРЖ. После приема пробного белкового завтрака (рисунок, а) содержание глюкозы у них не различалось, при этом его пик глюкозы у первых приходился на 40-ю минуту от начала

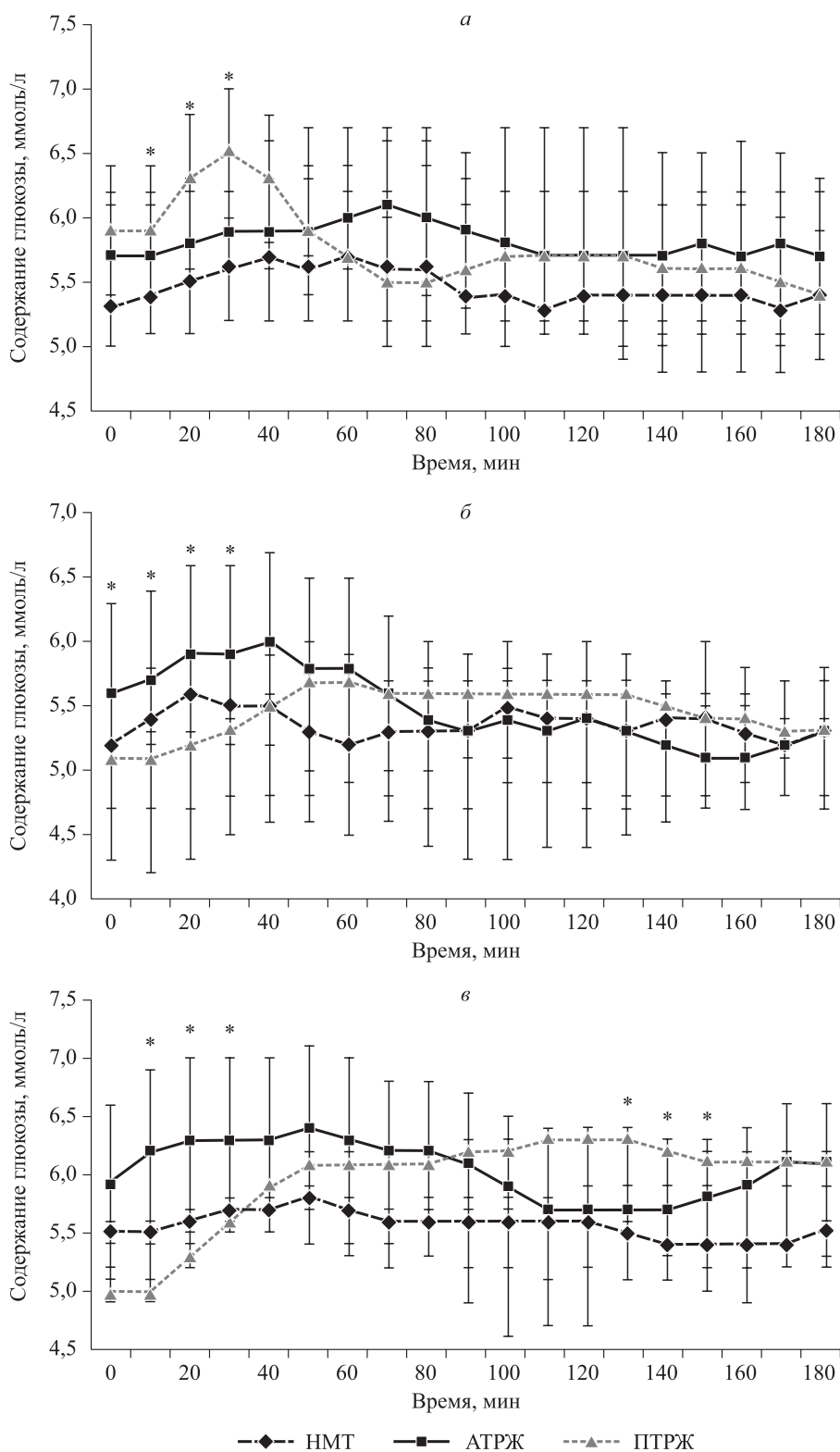
приема пищи, в то время как у последних – на 70-ю. У мужчин с ПТРЖ уровень глюкозы на протяжении трех часов находился в достаточно узком диапазоне (5,3–5,8 ммоль/л), кривая была практически плоской. У мужчин с АТРЖ начиная с 60-й минуты концентрация глюкозы плавно снижалась, достигнув исходных значений к 100-й минуте, и далее не изменялась. К концу теста все три группы обследованных не различались по выраженности гликемии.

Во время приема пробного белкового обеда (рисунок, б) у мужчин с ПТРЖ характер гликемической кривой был практически плоским, без значимых подъемов и снижений. У мужчин с АТРЖ пик содержания глюкозы приходился на 40-ю минуту, после чего плавно уменьшался, достигнув исходных значений к 60-й минуте, а начиная со 150-й минуты был значимо ниже их. К концу обеденного теста уровень глюкозы в группах мужчин с НМТ, ПТРЖ и АТРЖ также практически совпадал. Анализ гликемической кривой после приема пробного белкового ужина (рисунок, в) показал, что у мужчин с АТРЖ с 10-й по 30-ю и у мужчин с ПТРЖ со 130-й по 150-ю минуту теста содержание глюкозы было больше, чем у лиц с НМТ.

Обсуждение

Растущее количество данных подтверждает, что вариабельность гликемии является независимым фактором риска осложнений СД2. Рекомендации Американской диабетической ассоциации указывают, что у мужчин с нормогликемией уровень глюкозы находится в узком диапазоне (содержание глюкозы в крови натощак $< 5,6$ ммоль/л, постпрандиальное – менее 7,8 ммоль/л) [14]. Таким образом, основной целью лечения ожирения и диабета является поддержание концентрации глюкозы в крови вблизи физиологического диапазона без риска гипогликемии и минимизации вариабельности уровня глюкозы в крови.

На вариабельность гликемии может влиять ряд факторов питания, включая качество и количество углеводов, белка, клетчатки и других минорных соединений, непереносимость лактозы и/или других олиго-, ди-, моносахаридов, состав и особенность микробиоты кишечника, частота пережевывания пищи и др. [15], в особенности углеводы, которые оказывают наибольшее влияние на изменение содержания глюкозы в крови после приема пищи [16]. Меньше изучены белки, однако существует достаточное количество работ, показывающих их влияние на постпрандиальный уровень глюкозы. Белок и аминокислоты являются важными модуляторами метаболизма глюкозы; так, прием белковой пищи снижает изменение со-



Постпрандиальный уровень глюкозы у мужчин с разными типами распределения жировой ткани после приема пробного белкового завтрака (а), обеда (б) и ужина (в); * – отличие от величины соответствующего показателя группы НМТ статистически значимо при $p < 0,05$

Postprandial glucose level in men with different types of fat distribution after consuming of standard protein breakfast (a), dinner (б) and evening meal (в); * – $p < 0.05$ compared to normal body weight group

держания глюкозы в крови на одновременное поступление глюкозы на 20–30 % [17]. Потребление больших количеств белка (более 35 г), особенно во время завтрака, снижает общую ежедневную постпрандиальную гликемию и гликемические отклонения [10]. Диета с высоким содержанием калорий и белка на завтрак (42 г белка), а также обед среднего размера и низкокалорийный ужин снижают общую постпрандиальную гликемию у людей с ожирением и у лиц с СД2 [18, 19]. Значительное уменьшение уровня гликированного гемоглобина достигнуто у лиц с СД2, которые следовали вышеописанному режиму питания в течение трех месяцев [20]. При этом снижение общей постпрандиальной гипергликемии связано со значительным увеличением ответов на инсулин и глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) после завтрака, обеда и ужина, что указывает на дневной эффект высококалорийного и белкового завтрака [21]. Высококалорийный завтрак с большим содержанием белка более эффективен для снижения веса, усиления постпрандиальной сытости, подавления уровня грелина и голода после завтрака и последующего приема пищи [18].

В настоящем исследовании показано, что прием творога не приводит к выраженным постпрандиальным колебаниям содержания глюкозы, его снижению к концу 3-го часа теста, что, соответственно, не провоцирует чувство голода, в отличие от приема углеводов [22]. Интересной особенностью явилось более выраженное повышение уровня глюкозы в ответ на прием белковой еды относительно исходного у мужчин с НМТ, чем у лиц с АТРЖ и ПТРЖ. В обеденном, но особенно в вечернем тесте виден двугорбый характер кривой с увеличением гликемии вплоть до 130-й минуты теста. Причину такого роста концентрации глюкозы еще предстоит выяснить, не исключено, что это может быть связано с активацией глюконеогенеза. Анализ вариабельности гликемии у мужчин с разными типами жировоголожения показал, что уровень гликемии у мужчин с АТРЖ более выражен, чем у лиц с ПТРЖ, у которых гликемическая кривая была практически плоской во все приемы пищи. Вероятно, это связано с тем, что у мужчин с АТРЖ более активен глюконеогенез.

Помимо количества белка, его качество и источник также важны для снижения постпрандиальной гликемии и других метаболических эффектов [23]. Ключевые механизмы, лежащие в основе белково-ослабляющих эффектов на постпрандиальную гликемию и вариабельность содержания глюкозы, опосредованы инкретиновой реакцией, которая задерживает опорожнение желудка и усиливает секрецию инсулина за

счет увеличения секреции глюкозозависимого инсулиногенного полипептида (GIP) и GLP-1, а также вследствие прямой стимуляции β -клеток поглощенными аминокислотами [24–26]. Показано, что сывороточный белок оказывает больший постпрандиальный эффект снижения уровня глюкозы по сравнению с другими источниками белка, такими как соя, рыба, глютен, яйца, казеин, у здоровых людей и лиц с СД2 [23]. Увеличение потребления молочных продуктов линейно связано с уменьшением риска СД2 [27]. Благоприятное воздействие на здоровье может быть связано с высоким содержанием кальция, магния, витамина D и сывороточных белков, содержащихся в молочных продуктах [28]. Что касается ферментированных или созревших молочных продуктов, результаты исследований как на людях, так и на животных показывают, что аминокислоты с разветвленной цепью участвуют в регуляции инсулинемии [29].

Заключение

Прием молочного белка у мужчин с НМТ и разными типами ожирения не приводит к выраженным изменениям постпрандиального уровня глюкозы. Колебания концентрации глюкозы не превышают 1 ммоль/л в течение 3-часового периода после приема изокалорийного завтрака, обеда или ужина. Одномоментный прием молочного белка в количестве 35 г приводит к более выраженным изменениям постпрандиального уровня глюкозы у мужчин с АТРЖ, чем у лиц с ПТРЖ, что связано с более высокими запасами гликогена в печени и активностью глюконеогенеза.

Список литературы / References

1. Kim R., Lee D.H., Subramanian S.V. Understanding the obesity epidemic. *BMJ*. 2019;366(7):l4409. doi: 10.1136/bmj.l4409
2. d’Innocenzo S., Biagi C., Lanari M. Obesity and the mediterranean diet: A review of evidence of the role and sustainability of the mediterranean diet. *Nutrient*. 2019;11(6):1306. doi: 10.3390/nu11061306
3. Guh D.P., Zhang W., Bansback N., Amarsi Z., Birmingham C.L., Anis A.H. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight. *BMC Public Health*. 2009;9:88. doi: 10.1186/1471-2458-9-88
4. Drozd D., Alvarez-Pitti J., Wójcik M., Borghi C., Gabbianelli R., Mazur A., Herceg-Čavrak V., Lopez-Valcarcel B.G., Brzeziński M., Lurbe E., Wühl E. Obesity and cardiometabolic risk factors: from childhood to adulthood. *Nutrients*. 2021;13:4176. doi: 10.3390/nu13114176
5. de Pergola G., Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J. Obes*. 2013;2013:291546. doi: 10.1155/2013/291546

6. Widmer R.J., Flammer A.J., Lerman L.O., Lerman A. The mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *Am. J. Med.* 2015;128(3):229–238. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.10.014
7. Martinez-Lacoba R., Pardo-Garcia I., Amosaus E., Escribano-Sotos F. Mediterranean diet and health outcomes: a systematic meta-review. *Eur. J. Public Health.* 2018;28(5):955–961. doi: 10.1093/eurpub/cky113
8. Moon J., Koh G. Clinical evidence and mechanisms of high-protein diet-induced weight loss. *J. Obes. Metab. Syndr.* 2020;29(3):166–173. doi: 10.7570/jomes20028
9. Chao A.M., Quigley K.M., Wadden T.A. Dietary interventions for obesity: clinical and mechanistic findings. *J. Clin. Invest.* 2021;131(1):e14006. doi: 10.1172/JCI140065
10. Jakubowicz D., Wainstein J., Tsameret S., Landau Z. Role of high energy breakfast “big breakfast diet” in clock gene regulation of postprandial hyperglycemia and weight loss in type 2 diabetes. *Nutrients.* 2021;13(5):1558. doi: 10.3390/nu13051558
11. Zhu J., Han J., Liu L., Liu Y., Xu W., Li X., Yang L., Gu Y., Tang W., Shi Y., ... Pancreatic Islet β -cell Expert Panel of the Chinese Diabetes Society and Endocrinology Society of Jiangsu Medical Association. Clinical expert consensus on the assessment and protection of pancreatic islet β -cell function in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2023;197:110568. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110568
12. Shahim B., de Bacquer D., de Backer G., Gyberg V., Kotseva K., Mellbin L., Schnell O., Tuomilehto J., Wood D., Ryden L. The prognostic value of fasting plasma glucose, two-hour postload glucose, and HbA1c in patients with coronary artery disease: A report from EUROASPIRE IV. *Diabetes Care.* 2017;40(9):1233–1240. doi: 10.2337/dc17-0245
13. Manoogian E.N.C., Chow L.S., Taub P.R., Laferrere B., Panda S. Time-restricted eating for the prevention and management of metabolic diseases. *Endocr. Rev.* 2022;43(2):405–436. doi: 10.1210/endo/rev/bnab027
14. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., Bannuru R.R., Brown F.M., Bruemmer D., Collins B.S., Hilliard M.E., Isaacs D., Johnson E.L., Kahan S., Khunti K., Leon J., Lyons S.K., Perry M.L., Prahalad P., Pratley R.E., Seley J.J., Stanton R.C., ... Gabbay R.A. on behalf of the American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):19–40. doi: 10.2337/dc23-S002
15. Walther B., Lett A.M., Bordoni A., Tomas-Cobos L., Nieto J.A., Dupont D., Danesi F., Shahar D.R., Echaniz A., Re R., Fernandex A.S., Deglaire A., Gille D., Schmid A., ... Vergeres G. GutSelf: Interindividual variability in the processing of dietary compounds by the human gastrointestinal tract. *Mol. Nutr. Food Res.* 2019;63(21):e1900677. doi: 10.1002/mnfr.201900677
16. Климонтов В.В., Мьякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете. Новосибирск: ИПЦ НГУ, 2016. 252 с.
- Klimontov V.V., Myakina N.E. Glycemia variability in diabetes mellitus. Novosibirsk, 2016. 252 p. [In Russian].
17. Gannon M.C., Nuttall F.Q. Amino acid ingestion and glucose metabolism – a review. *IUBMB life.* 2010;62(9):660–668. doi: 10.1002/iub.375
18. Acheson K.J., Blondel-Lubrano A., Oguey-Araymon S., Beaumont M., Emady-Azar S., Ammon-Zufferey C., Monnard I., Pinaud S., Nielsen-Moennoz C., Bovetto L. Protein choices targeting thermogenesis and metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;93(3):525–534. doi: 10.3945/ajcn.110.005850
19. Nilsson M., Stenberg M., Frid A.H., Holst J.J., Bjorck I.M.E. Glycemia and insulinemia in healthy subjects after lactose-equivalent meals of milk and other food proteins: the role of plasma amino acids and incretins. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;80(5):1246–1253. doi: 10.1093/ajcn/80.5.1246
20. Jakubowicz D., Froy O. Biochemical and metabolic mechanisms by which dietary whey protein may combat obesity and Type 2 diabetes. *J. Nutr. Biochem.* 2013;24(1):1–5. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.07.008
21. Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г., Астраханцева Э.Л., Ануфриенко Е.В. Суточные ритмы углеводного обмена у женщин с разными типами ожирения. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2016;161(3):296–299. doi: 10.1007/s10517-016-3406-2
- Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G., Astrakhantseva E.L., Anufrienko E.V. Circadian rhythms of carbohydrate metabolism in women with different types of obesity. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016;161(3):323–326. doi: 10.1007/s10517-016-3406-2
22. Gillespie A.L., Calderwood D., Hobson L., Green B.D. Whey proteins have beneficial effects on intestinal enteroendocrine cells stimulating cell growth and increasing the production and secretion of incretin hormones. *Food Chem.* 2015;189:120–128. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.02.022
23. Tay J., Thompson C.H., Brinkworth G.D. Glycemic variability: assessing glycemia differently and the implications for dietary management of diabetes. *Annu. Rev. Nutr.* 2015;35:389–424. doi: 10.1146/annurev-nutr-121214-104422
24. Gunnerud U.J., Heinzle C., Holst J.J., Ostman E.M., Björck I.M. Effects of pre-meal drinks with protein and amino acids on glycemic and metabolic responses at a subsequent composite meal. *PLoS One.* 2012;7(9):e44731. doi: 10.1371/journal.pone.0044731
25. Gunnerud U.J., Ostman E.M., Björck I.M.E. Effects of whey proteins on glycaemia and insulinemia to an oral glucose load in healthy adults; a dose-response study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2013;67(7):749–753. doi: 10.1038/ejcn.2013.88
26. Salehi A., Gunnerud U., Muhammed S.J., Ostman E., Holst J.J., Bjorck I., Rorsman P. The insulinolo-

- genic effect of whey protein is partially mediated by a direct effect of amino acids and GIP on β -cells. *Nutr. Metab. (Lond)*. 2012;9(1):48. doi: 10.1186/1743-7075-9-48
27. Gijssbers L., Ding E.L., Malik V.S., de Goede J., Geleijnse J.M., Soedamah-Muthu S.S. Consumption of dairy foods and diabetes incidence: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016;103(4):1111–1124. doi: 10.3945/ajcn.115.123216
28. Rice B.H. Dairy and cardiovascular disease: a review of recent observational research. *Curr. Nutr. Rep.* 2014;3(2):130–138. doi: 10.1007/s13668-014-0076-4
29. Thorning T.K., Bertram H.C., Bonjour J.P., de Groot L., Dupont D., Feeney E., Ipsen R., Lecerf J.M., Mackie A., McKinley M.C., ... Givens I. Whole dairy matrix or single nutrients in assessment of health effects: current evidence and knowledge Gaps. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017;105(5):1033–1045. doi: 10.3945/ajcn.116.151548

Сведения об авторах:

Сорокин Максим Юрьевич, ORCID: 0000-0003-2384-3759, e-mail: biokvant@bk.ru

Пинхасов Борис Борисович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-4579-425X, e-mail: pin71nsk@mail.ru

Селятицкая Вера Георгиевна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0003-4534-7289, e-mail: vgselyatitskaya@frcftm.ru

Information about the authors:

Maxim Yu. Sorokin, ORCID: 0000-0003-2384-3759, e-mail: biokvant@bk.ru

Boris B. Pinkhasov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4579-425X, e-mail: pin71nsk@mail.ru

Vera G. Selyatitskaya, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4534-7289, e-mail: vgselyatitskaya@frcftm.ru

Поступила в редакцию 12.02.2024

После доработки 01.04.2024

После повторной доработки 26.04.2024

Принята к публикации 26.04.2024

Received 12.02.2024

Revision received 01.04.2024

Second revision received 26.04.2024

Accepted 26.04.2024

Применение ксеноперикардальной пластины для закрытия лапаростомы в условиях гнойно-воспалительного процесса

М.Г. Федорова, О.В. Калмин, В.И. Никольский, Е.В. Комарова

Пензенский государственный университет
440026, г. Пенза, ул. Красная, 40

Резюме

Цель исследования – изучить морфологические изменения тканей в области лапаростомы при закрытии ее ксеноперикардальной пластиной в условиях активного гнойно-воспалительного процесса. **Материал и методы.** Исследованы гистологические препараты операционного материала пациентов с заболеваниями внутренних органов брюшной полости, у которых развился разлитой гнойный перитонит, в Пензенской областной клинической больнице им. Н.Н. Бурденко. При лечении использованы пластины ксеноперикарда с перфорациями в шахматном порядке (диаметр отверстий 0,5 см). Обеззараживание материала проводилось стерильным раствором фурацилина. Используя стандартный протокол окрашивания гематоксилином и эозином, а также альтернативные методы окраски по Ван Гизону и Вейгерту, провели светооптическое исследование окрашенных срезов с увеличением в 40–400 раз. **Результаты.** У 8 из 9 пациентов, участвовавших в исследовании, наблюдалось благоприятное течение воспалительного процесса, на 21-е сутки после лапаротомии явления перитонита были ликвидированы, операционная рана ушита. В одном случае в течение двух недель наблюдалось прогрессирование местных и общих признаков перитонита. Произведена повторная установка новой пластины, после чего течение изменений в операционной ране было благоприятным. На 21-е сутки лапаротомная рана также была ушита. Повторное исследование биоматериала через год и два месяца после имплантации ксеноперикардальной пластины в переднюю брюшную стенку не выявляло признаков воспаления. **Заключение.** Ксеноперикард хорошо показал себя в условиях гнойного воспаления, в большинстве случаев не подвергался расплавлению. В отдаленные сроки происходила биоинтеграция ксеноперикарда в собственную соединительную ткань.

Ключевые слова: ксеноперикард, лапаростома, воспаление, перитонит.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Комарова Е.В., e-mail: ekaterina-log@inbox.ru

Для цитирования: Федорова М.Г., Калмин О.В., Никольский В.И., Комарова Е.В. Применение ксеноперикардальной пластины для закрытия лапаростомы в условиях гнойно-воспалительного процесса. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(4):190–195. doi: 10.18699/SSMJ20240422

Application of a xenopericardial plate for closing a laparostomy in conditions of a purulent-inflammatory process

M.G. Fedorova, O.V. Kalmin, V.I. Nikolsky, E.V. Komarova

Penza State University
440026, Penza, Krasnaya st., 40

Abstract

The aim of the study is to study the morphological changes in tissue in the laparostomy area when it is closed with a xenopericardial plate under conditions of an active purulent-inflammatory process. **Material and methods.** Analysis of data from patients at the Penza regional clinical hospital named after N.N. Burdenko, with diseases of the abdominal organs, complicated by diffuse purulent peritonitis. During treatment, xenopericardial plates with perforations in a checkerboard pattern were used (hole diameter 0.5 cm). Disinfection of the material was carried out with a sterile solution of furacilin. Using the standard hematoxylin and eosin staining protocol, as well as alternative staining methods according to Van Gieson and Weigert, light-optical examination of stained sections was carried out at a magnification of 40–400 times. **Results.** In 8 out of 9 patients participating in the study, a favorable course of the inflammatory

process was observed; on the 21st day after laparotomy, the symptoms of peritonitis were eliminated, the surgical wound was sutured. In one case, progression of local and general signs of peritonitis was observed within two weeks. After replacing the xenopericardial plate, the course of changes in the surgical wound was favorable. On day 21, the laparotomy wound was also sutured. Repeated examination of the biomaterial one year and two months after implantation of the xenopericardial plate into the anterior abdominal wall did not reveal signs of inflammation. **Conclusions.** The xenopericardium performed well in conditions of purulent inflammation and in most cases was not subject to melting. In the long term, biointegration of the xenopericardium into its own connective tissue occurred.

Key words: xenopericardium, laparostomy, inflammation, peritonitis.

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

Correspondence author: Komarova E.V., e-mail: ekaterina-log@inbox.ru

Citation: Fedorova M.G., Kalmin O.V., Nikolsky V.I., Komarova E.V. Application of a xenopericardial plate for closing a laparostomy in conditions of a purulent-inflammatory process. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):190–195. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240422

Введение

В настоящее время применение ксеноматериалов является важной составляющей реконструктивно-восстановительной хирургии (сердечно-сосудистой хирургии, травматологии, ортопедии) [1–3]. Долгое время использование ксеноматериалов при операциях брюшной полости считалось неперспективным [4]. В то же время известны работы, демонстрирующие успешный опыт применения ксеноперикарда при лечении грыжи передней брюшной стенки и эмпиемы плевры, когда воспалительный процесс развивался более 4 мес.; в данных исследованиях установлено, что гладкая сторона пластины инертна, и пролиферативные процессы активны только с шероховатой стороны [5, 6]. В настоящее время появляется множество работ, описывающих результаты использования ксеноперикарда в восстановлении органов при развитии гнойного расплавления тканей [7]. Важнейшим препятствием при хирургическом лечении подобных патологий является высокий риск осложнений, низкий функциональный фон и высокие требования при выполнении реконструктивно-пластических операций. При этом ушивание дефекта приводит к развитию ряда осложнений: прорезыванию швов, рецидивам, в ряде случаев операция невозможна из-за недостаточного количества собственных тканей [8].

В настоящее время для реконструктивных операций широко применяются биологические ксеноматериалы, позволяющие закрыть дефект в тех случаях, когда собственных тканей бывает недостаточно.

Материал и методы

В хирургическом отделении Пензенской областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко выбраны 9 пациентов с различными острыми заболеваниями органов брюшной полости, ос-

ложившимися разлитым гнойным перитонитом. Для временного закрытия лапаротомы с согласия пациентов использовали специальным образом подготовленную пластину ксеноперикарда.

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000 г.) и одобрено локальным этическим комитетом Саратовского медицинского научного центра гигиены Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения Роспотребнадзора (протокол № 8 от 26.04.2024). Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие на проведение медицинского обследования и медицинское вмешательство.

Ксеноперикард в хирургии используется в соответствии с регистрационным удостоверением Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (№ 2010/07629 от 05.05.2010). Подготовка материала перед операцией включала следующие этапы: обработка ксеноперикарда стерильным раствором фурацилина (4 мин), установка перфорации в шахматном порядке (диаметр отверстий 0,5 см). При установке биоматериала его гладкую сторону обращали к внутренним органам, что позволяет минимизировать образование спаек. Фиксировали края пластины к апоневрозу брюшной стенки узловыми швами, сверху помещали повязку с левомеколем. В дальнейшем проводились релапаротомии с целью санации и удаления гнойного экссудата. Фрагменты ксеноперикарда и прилежащих тканей, полученные при проведении таких релапаротомий и перевязок, фиксировали в 10%-м растворе нейтрального забуференного формалина.

У восьми из девяти больных наблюдалось благоприятное течение воспалительного процесса; на 21-е сутки после лапаротомии симптомы перитонита устранены, операционная рана ушита. У одного пациента, несмотря на лечение, раз-

вились местные и общие признаки перитонита, через две недели была признана целесообразной замена ксеноперикардальной пластины. Дальнейшее течение изменений в операционной ране было благоприятным, на 21-е сутки лапаротомная рана также была ушита. Пластину ксеноперикарда после исчезновения необходимости во временном закрытии лапаростомы не удаляли с целью профилактики грыжевой болезни для укрепления брюшной стенки. Пациент группы был повторно госпитализирован в областную клиническую больницу спустя 14 мес. после завершения участия в исследовании по поводу операции, вызванной другой патологией. Врачу удалось получить фрагменты тканей зоны бывшей лапаростомы с участками ксеноперикардальной пластины, которые были отправлены на морфологическое исследование.

Весь материал, подлежащий микроскопии, после обработки буферным раствором подвергали стандартной гистологической проводке и заливали в парафиновые блоки. Толщина полученных срезов составила 7–8 мкм. Окраска препаратов проводилась наиболее распространенным методом (гематоксилином и эозином), а также гистохимически (по методу Ван Гизона и Вейгерта). Полученные окрашенные образцы исследовали с помощью микроскопа Axioskop (Carl Zeiss, ФРГ) при увеличении в 40–400 раз. Микрофотографии были получены с помощью комплектной к микроскопу фотокамеры.

Результаты и их обсуждение

Микроскопическое исследование показало следующую картину развития воспаления и заживления. При внедрении пластины ксеноперикарда в текущий гнойный процесс в течение первых трех суток наблюдается бурная реакция местных тканей, опосредованная нейтрофилами (рис. 1, а). Клетки активно скапливаются на границе имплантата и собственных тканей и проникают в толщу биоматериала. Все ткани в зоне операции отечны и полнокровны, обнаруживаются мелкие кровоизлияния в собственной соединительной ткани (рис. 1, б).

В препаратах, полученных через неделю после лапаротомии, видно резкое снижение интенсивности экссудативных процессов. Количество нейтрофилов уменьшается, клетки определяются только на поверхности имплантата, на стыке с собственными тканями, но не в толще пластины (рис. 2, а). В эти сроки начинают обнаруживаться собственные клетки соединительной ткани. На границе ксеноперикарда и тканей организма появляются фибробласты, что говорит о постепенном переходе экссудативной стадии в пролиферативную. Фибробласты – наиболее синтетически активные клетки, приходя в зону воспаления, они начинают образовывать волокнистый компонент, в ранние сроки это преимущественно коллагеновые волокна. Начинает формироваться рыхлая соединительная ткань. Другим важным показателем течения заживления является формирование молодых сосудов микроциркуляторного русла.

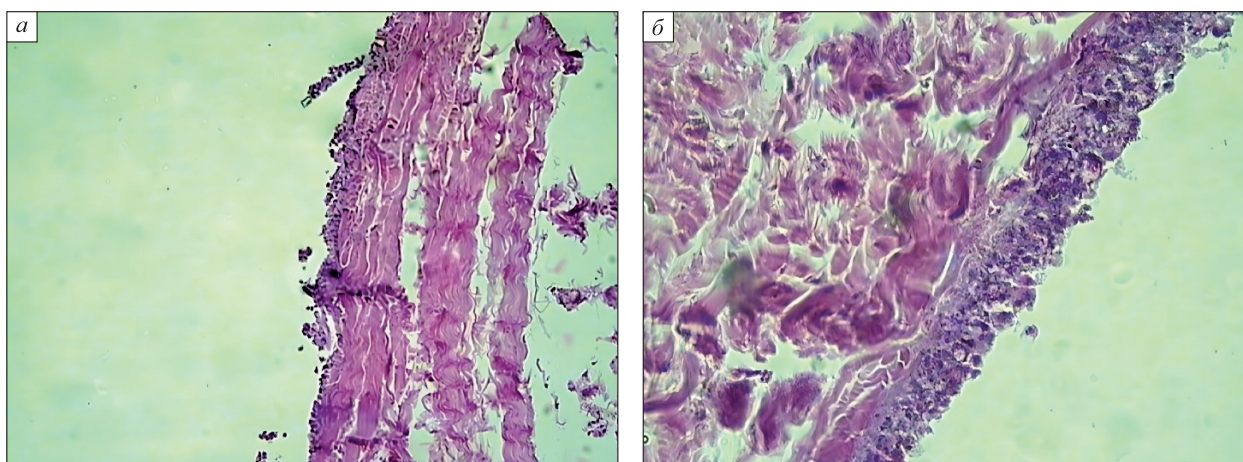


Рис. 1. Нейтрофильные лейкоциты на поверхности и в толще ксеноперикардальной пластины (3-и сутки, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$) (а), клеточный состав экссудата (3-и сутки, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$) (б)

Fig. 1. Neutrophilic leukocytes on the surface and in the thickness of the xenopericardial plate (3 days, hematoxylin and eosin staining, $\times 100$) (a), exudate cell composition (3 days, hematoxylin and eosin staining, $\times 400$) (б)

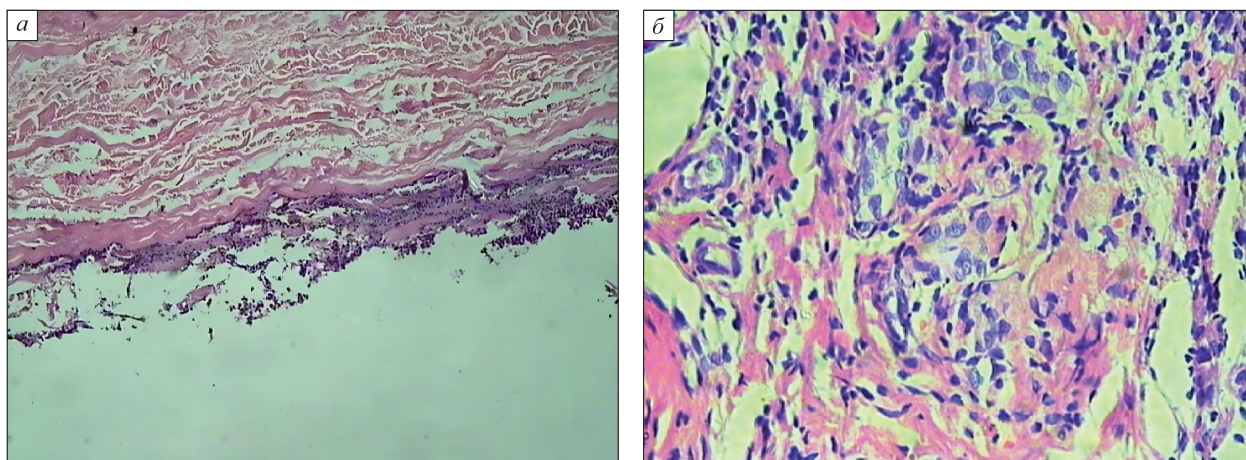


Рис. 2. Незначительное количество нейтрофильных лейкоцитов на поверхности ксеноперикардальной пластины (7-е сутки, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$) (а), клеточный состав экссудата (14-е сутки, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$) (б)

Fig. 2. A small number of neutrophilic leukocytes on the surface of the xenopericardial plate (7 days, hematoxylin and eosin staining, $\times 100$) (a), exudate cell composition (14 days, hematoxylin and eosin staining, $\times 400$) (b)

Первые новообразованные тонкостенные сосуды выявлялись в препаратах на 7-е сутки исследования вместе с волокнами и клетками фибробластического ряда, образуя грануляционную ткань. В препаратах, полученных через две недели, нейтрофильные лейкоциты обнаруживаются в незначительном количестве. Начинают преобладать клетки пролиферативной фазы воспаления, в первую очередь лимфоциты, появляются макрофаги, встречаются отдельные гигантские клетки инородных тел. Продолжается рост числа фибробластов, обнаруживаются их зрелые формы – фиброциты. Увеличивается число новообразованных

сосудов и волокнистого компонента соединительной ткани. Можно обнаружить участки, где образовавшиеся волокна собственной соединительной ткани проникают между волокнами ксеноперикарда (рис. 2, б).

Через три недели после операции лапаростомии нейтрофильные лейкоциты в полях зрения отсутствуют. Имеется умеренное количество лимфоцитов, незначительное число макрофагов и гигантских клеток инородных тел. Преобладают в полях зрения клетки фибропластического ряда (рис. 3, а). Продолжает расти число новообразованных сосудов, но стромальный компонент

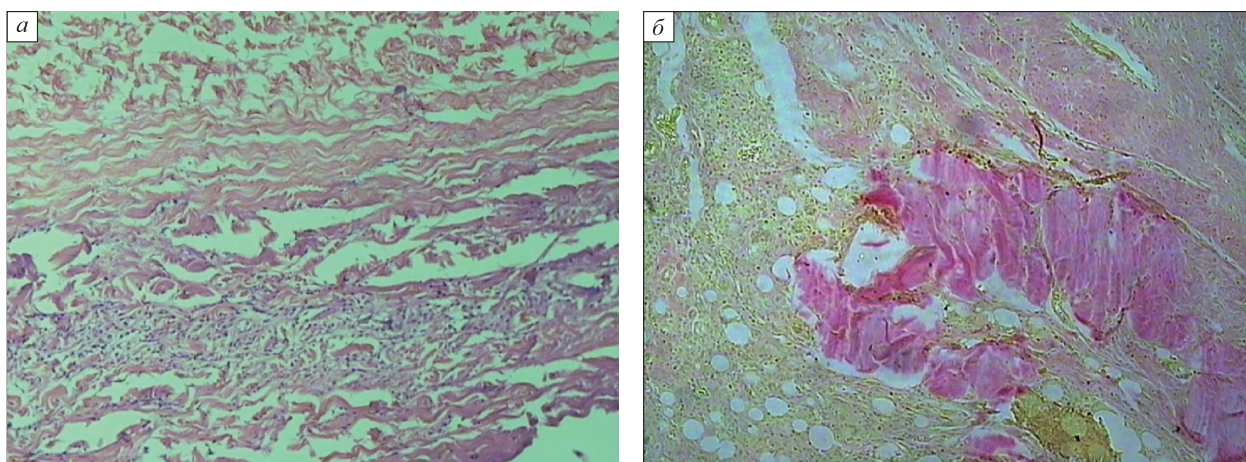


Рис. 3. Состояние ткани на границе с ксеноперикардальной пластиной (21-е сутки, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$) (а), коллагеновые и эластические волокна в области лапаростомы (21-е сутки, окраска по Ван Гизону, $\times 100$) (б)

Fig. 3. Condition of the tissue at the border with the xenopericardial plate (21 days, hematoxylin and eosin staining, $\times 100$) (a), collagen and elastic fibers in the laparostomy area (21 days, Van Gieson staining, $\times 100$) (b)

(коллагеновые и эластические волокна) начинает преобладать над сосудистым. В целом картина соответствует благоприятно протекающему заживлению послеоперационной раны (рис. 3, б). Купирование воспалительного процесса прошло быстрее, чем в ранее проведенных исследованиях. Это указывает на перспективность использования ксеноматериалов в реконструкции тканей при гнойном расплавлении.

Во всех восьми случаях, закончившихся купированием воспалительного процесса, образовалось значительное число кровеносных сосудов в ранние сроки – уже на 7-е сутки после операции. В единственном случае, когда потребовалась замена ксеноперикарда, кровеносные сосуды на 7-е сутки образовывались слабо.

В препаратах, полученных через год и два месяца после имплантации ксеноперикардальной пластины в переднюю брюшную стенку, не выявлялось признаков воспаления – как экссудативной, так и пролиферативной фазы. В зоне имплантации обнаружено большое число клеток фибропластического ряда. Коллагеновые и эластические волокна собственной соединительной ткани плотно переплетались с волокнами ксеноперикарда (рис. 4, а). Данные волокна в свою очередь потеряли однонаправленность и располагались во всех направлениях, образуя подобие сети (рис. 4, б).

Данные настоящего исследования согласуются с результатами, представленными в литературе. О возможности применения ксеноперикарда в различных системах и органах пишут многие

исследователи [1, 2, 6]. В частности, А.В. Кармадонов и соавт. [5] показали хорошие перспективы его использования для ненапряжной герниопластики. По нашим данным, биологический протез можно использовать для закрытия дефектов передней брюшной стенки, даже если условия имплантации далеки от идеальных (имеется текущий гнойный процесс).

Заключение

Попытка использования ксеноперикардальной пластины для временного закрытия лапаростомы в условиях текущего гнойного воспаления показала, что ксеноперикард устойчив к выраженному гнойному воспалению, пластина имплантата не подвергалась гнойному расплавлению и разволокнению. Купирование гнойного процесса происходило достаточно быстро – в большинстве случаев через две недели экссудативная фаза воспаления сменялась пролиферативной, в последующем начинались процессы биоинтеграции ксеноперикарда в собственную соединительную ткань передней брюшной стенки. В отдаленные сроки после имплантации в ксеноперикардальную пластину врастают коллагеновые и эластические волокна, образуя единую прочную ткань.

Список литературы / References

1. Базылев В.В., Микуляк А.И., Сластин Я.С. Возможность расширения корня аорты в сочетании с процедурой Озаки. *Груд. и серд.-сосуд. хирургия.*

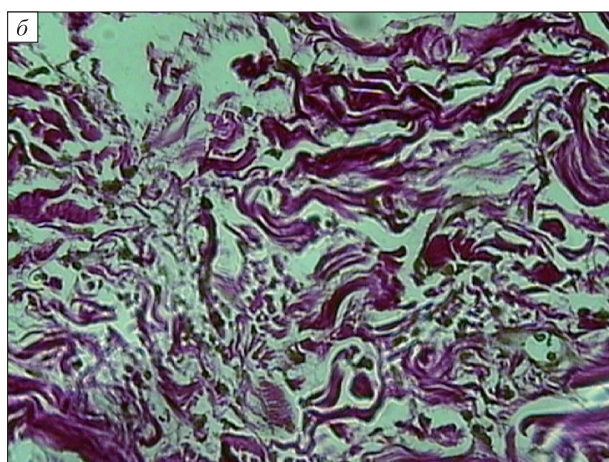
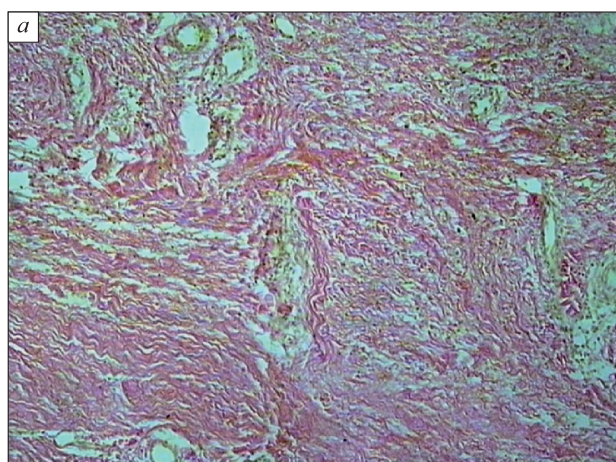


Рис. 4. Ксеноперикард в брюшной стенке человека (1 год и 2 мес. после операции, окраска по Ван Гизону, $\times 100$) (а), состояние волокнистого компонента соединительной ткани (1 год и 2 мес. после операции, окраска по Вейгерту, $\times 400$) (б)

Fig. 4. Xenopericardium in the human abdominal wall (1 year and 2 months after operation, Van Gieson staining, $\times 100$) (a), condition of the fibrous component of connective tissue (1 year and 2 months after operation, Weigert staining, $\times 400$) (b)

2018;60(4):337–341. doi: 10.24022/0236-2791-2018-60-4-337-341

Bazylev V.V., Mikulyak A.I., Slastin Ya.S. Possibility of aortic root expansion combination with the Ozaki procedure. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya = Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;60(4):337–341. [In Russian]. doi: 10.24022/0236-2791-2018-60-4-337-341

2. Zhao Z.Q., Puskas J.D., Xu D., Wang N.P., Mounsjac M., Guyton R.A., Vinten-Johansen J., Matheny R. Improvement in cardiac function with small intestine extracellular matrix is associated with recruitment of C-kit cells, myofibroblasts, and macrophages after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(12):1250–1261. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.049

3. Johnson J.S., Smith S.D., LaPrade C.M., Turnbull T.L., LaPrade R.F., Wijdicks C.A. A biomechanical comparison of femoral cortical suspension devices for soft tissue anterior cruciate ligament reconstruction under high loads. *Am. J. Sports Med.* 2015;43(1):154–160. doi: 10.1177/0363546514553779

4. Murayama Y., Satoh S., Oka T., Imanishi J., Noishiki Y. Reduction of the antigenicity and immunogenicity of xenografts by a new cross-linking reagent. *ASAIO Trans.* 1988;34(3):546–549.

5. Кармадонов А.В., Подолужный В.И., Зайков И.Н. Применение модифицированного ксеноперикарда при «ненатяжных» пластиках грыж передней брюшной стенки. *Сиб. мед. ж. (Томск)*. 2008;23(2):28–32.

Karmadonov A.V., Podoluzhnyj V.I., Zajkov I.N. Using modified xenopericardium in “non-strained plastics” of inferior abdominal wall hernia. *Sibirskiy med-*

itsinskiy zhurnal (Tomsk) = Siberian Medical Journal (Tomsk). 2008;23(2):28–32. [In Russian].

6. Никольский В.И., Фролов С.В., Федорова М.Г., Логинов С.Н. Особенности интеграции ксеноперикарда с висцеральной и париетальной плеврой (экспериментальное исследование). *Изв. вузов. Поволж. регион. Мед. науки*. 2017;(3):23–31. doi: 10.21685/2072-3032-2017-3-3

Nikol'skij V.I., Frolov S.V., Fedorova M.G., Loginov S.N. Features of integration of the xenopericardium with the visceral and parietal pleura (experimental study). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University Proceedings. Volga region. Medical Sciences*. 2017;(3):23–31. [In Russian]. doi: 10.21685/2072-3032-2017-3-3

7. Haraguchi S., Koizumi K., Hioki M., Hirata T., Hirai K., Mikami I., Kubokura H., Enomoto Y., Kinoshita H., Shimizu K. Analysis of risk factors for postpneumonectomy bronchopleural fistulas in patients with lung cancer. *J. Nippon Med. Sch.* 2006;73(6):314–319. doi: 10.1272/jnms.73.314

8. Соколов Ю.Ю., Хаспеков Д.В., Топилин О.Г., Айрапетян М.И., Ефременков А.М. Применение ксеноперикарда при врожденных и приобретенных диафрагмальных грыжах у детей. *Дет. хирургия*. 2020;24(4):234–238. doi: 10.18821/1560-9510-2020-24-4-234-238

Sokolov Yu.Yu., Khaspekov D.V., Topilin O.G., Ajrapetyan M.I., Efremenkov A.M. Xenopericardium in congenital and acquired diaphragmatic hernia in children. *Detskaya khirurgiya = Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2020;24(4):234–238. [In Russian]. doi: 10.18821/1560-9510-2020-24-4-234-238

Сведения об авторах:

Федорова Мария Геннадьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4177-8460, e-mail: fedorovamerry@gmail.com

Калмин Олег Витальевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-4084-967X, e-mail: ovkalmin@gmail.com

Никольский Валерий Исаакович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-2551-8848, e-mail: nvi61@ya.ru

Комарова Екатерина Валентиновна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-1333-0151, e-mail: ekaterina-log@inbox.ru

Information about the authors:

Mariya G. Fedorova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4177-8460, e-mail: fedorovamerry@gmail.com

Oleg V. Kalmin, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4084-967X, e-mail: ovkalmin@gmail.com

Valerij I. Nikolskij, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-2551-8848, e-mail: nvi61@ya.ru

Ekaterina V. Komarova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-1333-0151, e-mail: ekaterina-log@inbox.ru

Поступила в редакцию 24.01.2024

После доработки 21.02.2024

Принята к публикации 15.05.2024

Received 24.01.2024

Revision received 21.02.2024

Accepted 15.05.2024

Влияние медико-демографических и социально-экономических факторов на выявляемость профессиональной заболеваемости у работников сельского хозяйства

Г.А. Безрукова, Т.А. Новикова

*Саратовский медицинский научный центр гигиены
Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления
рисками здоровью населения Роспотребнадзора
410022, г. Саратов, ул. Заречная, 1а*

Резюме

По мнению экспертного сообщества, регистрируемый в России уровень профессиональной заболеваемости (ПЗ) в ряде отраслей экономики является заниженным и детерминируется не только условиями труда, но и медико-демографическими и социально-экономическими факторами жизнедеятельности работающего населения. Цель исследования – определение приоритетных медико-демографических и социально-экономических факторов, влияющих на выявляемость ПЗ у работников сельского хозяйства (РСХ). **Материал и методы.** Информационной базой исследования служили компетентные материалы Саратовстата и управления Роспотребнадзора по Саратовской области. Динамику факторных показателей жизнедеятельности РСХ оценивали методом временных рядов, их взаимосвязь с уровнем ПЗ – с помощью множественного корреляционно-регрессионного анализа. **Результаты и их обсуждение.** С 2009 по 2019 г. уровень выявляемой в регионе ПЗ у РСХ сократился в 3,2 раза – с 5,0 до 1,56 на 10000 работающих в аграрном секторе. По результатам анализа четырех моделей множественной регрессии, описывающих влияние медико-демографических и социально-экономических факторов на выявляемость ПЗ у РСХ, среди 12 регрессоров установлено три приоритетных показателя – число занятых в отрасли «Сельское хозяйство, охота, лесное хозяйство» ($r_1 = 0,854$), количество консультативно-экспертных выездов врачей-специалистов центра профпатологии в районы области ($r_{10} = 0,884$) и смертность в трудоспособном возрасте ($r_{12} = 0,742$). Сформированная на базе этих независимых переменных обобщенная модель «ПЗ (Y) – факторные признаки медико-демографической ситуации» показала статистическую надежность и определяла 86,4 % вариабельности ПЗ, выявляемой у РСХ, при высокой тесноте связи ($R = 0,9296$) между уровнем ПЗ и совокупностью регрессоров. **Заключение.** Установленные медико-демографические факторы, статистически значимо влияющие на выявляемость профессиональной заболеваемости работников сельского хозяйства, необходимо учитывать при санитарно-гигиеническом мониторинге профессиональной патологии работающего сельского населения.

Ключевые слова: работники сельского хозяйства, профессиональная заболеваемость, медико-демографические факторы, социально-экономические факторы, линейная модель множественной регрессии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Безрукова Г.А., e-mail: bezrukovagala@yandex.ru

Для цитирования: Безрукова Г.А., Новикова Т.А. Влияние медико-демографических и социально-экономических факторов на выявляемость профессиональной заболеваемости у работников сельского хозяйства. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2024;44(4):196–205. doi: 10.18699/SSMJ20240423

The influence of medical-demographic and socio-economic factors on the detection of occupational morbidity in agricultural workers

G.A. Bezrukova, T.A. Novikova

*Saratov Hygiene Medical Research Center of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies of Rosпотребнадзор
410022, Saratov, Zarechnaya st., 1a*

Abstract

According to the expert community, the level of occupational morbidity (OM) registered in Russia in a number of sectors of the economy is underestimated, and is determined not only by working conditions, but also by the medical, demographic and socio-economic living factors of the working population. Aim of the study was to identify priority medical, demographic and socio-economic factors affecting the detection of OM in agricultural workers (AW). **Material and methods.** The information base of the study was the competent materials of Saratovstat and the Department of Rospotrebnadzor in the Saratov region. The dynamics of the factorial indicators of the life activity of the AW was evaluated by the time series method, their relationship with the level of OM – using multiple correlation and regression analysis. **Results and discussions.** From 2009 to 2019 levels detected in the region of OM agricultural workers decreased in 3.2 times with 5.0 to 1.56 per 10,000 employees in the agricultural sector. According to the results of the analysis of 4 multiple regression models describing the influence of medical-demographic and socio-economic factors on the detection of OM AW, three priority indicators were identified among 12 regressors – the number of people employed in the “Agriculture, hunting, forestry” industry ($r_1 = 0.854$), the number of advisory and expert visits of specialists of the center of occupational pathology to the districts of the region ($r_{10} = 0.884$) and mortality in working age ($r_{12} = 0.742$). Formed on the basis of these independent variables, the generalized model “OM (Y) – factorial signs of the medical and demographic situation” showed statistical reliability and determined 86.4 % of the variability of the OM detected in AW with a high closeness of the relationship ($R = 0.9296$) between the level of OM and the set of regressors. **Conclusions.** The established medical and demographic factors that statistically significantly affect the detection of occupational morbidity of agricultural workers must be taken into account in the sanitary and hygienic monitoring of occupational pathology of the working rural population.

Key words: agricultural workers, occupational morbidity, medical and demographic factors, socio-economic factors, linear model of multiple regression.

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

Correspondence author: Bezrukova G.A., e-mail: bezrukovagala@yandex.ru

Citation: Bezrukova G.A., Novikova T.A. The influence of medical-demographic and socio-economic factors on the detection of occupational morbidity in agricultural workers. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):196–205. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240423

Введение

Профессиональная заболеваемость (ПЗ) является одним из важнейших индикаторных показателей социально-гигиенического мониторинга, характеризующего общественное здоровье работающего населения и риск его нарушений, обусловленный воздействием факторов рабочей среды и трудового процесса [1, 2]. В этой связи всесторонняя оценка ПЗ на глобальном, национальном и региональном уровне играет ключевую роль при обосновании стратегий снижения профессионального риска здоровью и профилактики заболеваний, ассоциированных с вредными условиями труда [3]. По данным Международной организации труда, работники сельского хозяйства (РСХ) относятся к одной из профессиональных групп, наиболее подверженных вредным и опасным воздействиям (физическим, химическим, биологическим, эргономическим, психо-социальным) на рабочем месте [4]. В Российской Федерации в силу имеющей место неустойчивой тенденции к снижению удельного веса РСХ, занятых во вредных условиях труда [5], уровень ПЗ по виду экономической деятельности «Сельское хозяйство, охота, лесное хозяйство» в последние десятилетия соответствовал третьему – четверто-

му ранговому месту по числу ежегодно регистрируемых случаев ПЗ на 10 000 занятых в отрасли [6].

В настоящее время большинство специалистов гигиены и медицины труда сходятся во мнении, что уровень ПЗ в ряде отраслей экономики России является заниженным и определяется не только санитарно-гигиеническими характеристиками условий труда, но и качеством социально-экономического и медицинского обеспечения работников [7], а также системными проблемами, влияющими на выявляемость ПЗ [8, 9]. В первую очередь это связано с особенностями национальной системы регистрации ПЗ, отличной от статистического учета ПЗ, регламентированного конвенциями и рекомендациями Международной организации труда, ратифицированными в РФ частично [1]. Также важная роль в выявлении ПЗ отводится качеству обязательных периодических медосмотров (ПМО), по результатам которых дается заключение о предварительном диагнозе ПЗ, для последующей экспертизы связи заболевания с профессией в центре профпатологии [10]. Однако, по мнению руководителя Роспотребнадзора А.Ю. Поповой, «в сложившейся экономической ситуации наблюдается незаинтересованность

работодателей в раннем выявлении ПЗ с целью уменьшения страховых выплат». В связи с этим медицинские осмотры на многих предприятиях носят формальный характер [11]. Кроме того, в ряде случаев работники с умеренно выраженными признаками ПЗ, желая сохранить за собой рабочее место и прежнюю заработную плату, не предъявляют каких-либо жалоб на состояние здоровья в ходе ПМО, что затрудняет работу врачебных комиссий и раннюю диагностику профессиональной патологии, а также ведет к хронизации производственно-обусловленных заболеваний [12].

Особое влияние вышеуказанные причины могут оказывать на уровень ПЗ, регистрируемой у РСХ, вследствие более низкого по сравнению с городом социально-экономического и медицинского обеспечения сельских поселений и их территориальной удаленности от центров профпатологии [7, 13–15]. Целью исследования являлось определение приоритетных медико-демографических и социально-экономических факторов, влияющих на выявляемость ПЗ у РСХ.

Материал и методы

Информационная база исследования представлена компетентными статистическими материалами Саратовстата и обобщенными данными отчетных форм № 389-1/у-01 «Карта учета ПЗ (отравления)», предоставленных управлением Роспотребнадзора по Саратовской области за период с 2009 по 2021 г. Все диагнозы ПЗ поставлены на основании экспертизы связи заболевания с профессией, проведенной сотрудниками областного центра профпатологии (ОЦП), функционирующего на базе ФБУН «Саратовский НИИ сельской гигиены» Роспотребнадзора (реорганизован в 2020 г. в Саратовский медицинский научный центр гигиены). В 76,8 % случаев предварительный диагноз ПЗ также был установлен сотрудниками ОЦП.

Уровень ПЗ у РСХ рассчитывали общепринятым методом на 10 000 занятых в отрасли «Сельское хозяйство, охота, лесное хозяйство» Саратовской области [16]. При оценке влияния медико-демографических и социально-экономических факторов на выявляемость ПЗ у РСХ использовали показатели, характеризующие производственную сферу (количество работающих в отрасли «Сельское хозяйство, охота, лесное хозяйство», доля занятых во вредных условиях труда, количество лиц с впервые выявленными ПЗ, их средний возраст и средний профессиональный стаж, число впервые выявленных ПЗ). Доступность профпатологической помощи ана-

лизировали на основании данных об обеспечении районных больниц врачами-профпатологами, охвате РСХ обязательными ПМО и о количестве консультативно-экспертных выездов сотрудников ОЦП в районы области, одной из целей которых являлся отбор РСХ с профессиональным стажем свыше 10 лет и жалобами на нарушения здоровья, связанными с условиями труда, для оказания диагностической и лечебно-профилактической помощи в условиях центра профпатологии. Характеристика социально-экономических условий включала среднемесячную номинальную начисленную заработную плату по виду деятельности «Сельское хозяйство, охота, лесное хозяйство», региональное значение коэффициента Джини и миграционную убыль сельского населения. Демографическую ситуацию в сельских поселениях оценивали по данным естественной убыли населения, смертности в трудоспособном возрасте и ожидаемой продолжительности жизни.

При ретроспективном изучении динамики вышеуказанных медико-демографических и социально-экономических факторов использовали анализ временных рядов с определением достоверности величины аппроксимации (R^2) полученных линейных трендов [17]. Приоритетные факторы, влияющие на выявляемость ПЗ у РСХ, определяли с помощью множественного регрессионного анализа в следующих математических моделях: ПЗ (Y) – состояние производственной сферы; ПЗ (Y) – социально-экономические условия; ПЗ (Y) – медицинское обеспечение работников сельского хозяйства; ПЗ (Y) – демографическая ситуация в сельских поселениях, с исключением регрессоров, обуславливающих мультиколлинеарность входящих в модели факторов [18]. Качество построенных моделей оценивали по частным коэффициентам корреляции (r_i), частным коэффициентам эластичности (E_i), частным t -критериям Стьюдента, множественному коэффициенту корреляции (R), множественному коэффициенту детерминации (R^2) и F статистики распределения Фишера при значениях $p < 0,05$.

Результаты

В период с 2009 по 2019 г. в регионе имела место выраженная тенденция ($R^2 = 0,875$) к снижению числа занятых в виде экономической деятельности «Сельское хозяйство, охота, лесное хозяйство», приведшая к сокращению числа работающих в отрасли в 2,16 раза, при этом доля занятых во вредных условиях труда не претерпела статистически значимых изменений и колебалась в пределах 21,2–26,1 % в зависимости от года на-

блюдения (табл. 1). Вышеуказанные изменения в производственной сфере данной отрасли экономики сопровождались выраженной тенденцией к снижению как числа больных, страдающих профессиональной патологией, так и количества диагностированных хронических ПЗ. Индикатором этих изменений являлся понижающий тренд выявленной ПЗ, уровень которой упал в 3,2 раза, причем все ПЗ были диагностированы только у

РСХ. Анализ динамики среднего возраста лиц с экспертно установленной профессиональной патологией выявил неустойчивую тенденцию к повышению этого показателя, что не коррелировало с динамикой средней длительности работы в профессии до момента установления ПЗ, для которой был характерен горизонтальный тренд со статистически незначимыми спадами и подъемами в диапазоне от 20,4 до 23,9 года (см. табл. 1).

Таблица 1. Динамика факторных показателей медико-демографических и социально-экономических условий жизнедеятельности РСХ

Table 1. Dynamics of factor indicators of medical-demographic and socio-economic conditions of life of agricultural workers

Показатель	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Профзаболеваемость на 10 тыс. чел.	5,00	4,76	4,79	3,65	2,40	2,98	2,91	1,85	0,82	0,56	1,56
	Уравнение регрессии: $Y = -0,445x + 5,516$, $R^2 = 0,875$; убывающий тренд										
Занятые в отрасли «Сельское хозяйство, охота, лесное хозяйство», тыс. чел.	166,0	166,0	162,7	161,6	158,5	157,7	154,5	119,3	110,0	89,6	77,0
	Уравнение регрессии: $Y = -9,066x + 192,8$, $R^2 = 0,821$; убывающий тренд										
Занятые во вредных условиях труда, %	21,2	22,5	24,3	24,1	25,3	25,9	26,1	24,9	21,2	22,4	23,0
	Уравнение регрессии: $Y = 0,015x + 23,62$, $R^2 = 0,000$; горизонтальный тренд										
Количество выявленных больных, чел.	43	45	39	33	19	27	45	15	8	4	8
	Уравнение регрессии: $Y = -4,018x + 50,10$, $R^2 = 0,701$; убывающий тренд										
Средний возраст больных, лет	49,7	49,3	52,1	51,7	46,9	49,9	50,6	51,1	54,4	54,3	54,6
	Уравнение регрессии: $Y = 0,49x + 48,38$, $R^2 = 0,449$; возрастающий тренд										
Средний стаж работы во вредных условиях, лет	23,5	20,4	22,7	21,9	24,2	23,2	23,9	22,5	25,7	20,9	21,8
	Уравнение регрессии: $Y = 0,030x + 22,60$, $R^2 = 0,004$; горизонтальный тренд										
Число профзаболеваний	83	79	78	59	38	47	45	22	9	5	12
	Уравнение регрессии: $Y = -8,409x + 93,81$, $R^2 = 0,923$; убывающий тренд										
Обеспечение врачами-профпатологами, %	67,8	69,2	72,5	75,1	74,9	82,6	85,2	84,8	86,7	85,9	86,2
	Уравнение регрессии: $Y = 2,100x + 66,56$, $R^2 = 0,900$; возрастающий тренд										
Охват периодическими медосмотрами, %	84,9	82,7	85,6	98,5	98,3	98,4	98,8	98,8	98,8	98,3	98,4
	Уравнение регрессии: $Y = 1,550x + 85,37$, $R^2 = 0,599$; возрастающий тренд										
Количество консультативных выездов	7	9	7	8	6	7	4	3	3	3	4
	Уравнение регрессии: $Y = -0,572x + 8,981$, $R^2 = 0,740$; убывающий тренд										
Заработная плата по отрасли, тыс. руб.	8,07	8,59	9,69	10,88	11,99	14,40	14,29	16,02	17,31	18,72	23,99
	Уравнение регрессии: $Y = 1,414x + 5,510$, $R^2 = 0,939$; возрастающий тренд										
Коэффициент Джини, усл. ед.	0,376	0,378	0,375	0,381	0,383	0,382	0,373	0,365	0,361	0,357	0,359
	Уравнение регрессии: $Y = -0,002x + 0,385$, $R^2 = 0,627$; убывающий тренд										
Миграционная убыль сельского населения, ‰	4,9	6,3	12,5	12,6	11,6	9,6	7,8	7,8	8,5	10,5	9,5
	Уравнение регрессии: $Y = 0,130x + 8,450$, $R^2 = 0,030$; горизонтальный тренд										
Естественная убыль сельского населения, ‰	3,8	4,1	3,6	2,6	2,5	2,4	4,5	4,9	5,8	6,8	7,4
	Уравнение регрессии: $Y = 0,381x + 2,109$, $R^2 = 0,554$; возрастающий тренд										
Смертность в трудоспособном возрасте, ‰	6,9	7,1	6,7	6,5	6,7	6,6	6,1	5,6	5,4	5,6	5,6
	Уравнение регрессии: $Y = -0,170x + 7,28$, $R^2 = 0,857$; убывающий тренд										
Ожидаемая продолжительность жизни, лет	67,76	67,84	68,48	69,0	69,16	69,77	70,26	71,02	71,84	71,69	72,0
	Уравнение регрессии: $Y = 0,471x + 67,06$, $R^2 = 0,977$; возрастающий тренд										

В анализируемый период в регионе отмечалось некоторое снижение экономического неравенства между социальными группами с разным уровнем доходов, характеризующееся неустойчивой тенденцией к понижению величины коэффициента Джини с кратковременным подъемом значений этого показателя в 2012–2014 гг. Отмечено, что несмотря на горизонтальный тренд, именно в эти годы регистрировалась наибольшая миграционная убыль (12,6–11,6 %) сельского населения в областной центр и другие крупные города страны. При этом сохранялась выраженная тенденция к росту среднемесячной номинальной начисленной заработной платы по виду деятельности «Сельское хозяйство, охота, лесное хозяйство», размер которой увеличился к 2019 г. в 2,9 раза (см. табл. 1).

Оценка изменений, произошедших с 2009 по 2019 г. в доступности первичной профпатологической помощи для РСХ, показала выраженную тенденцию к росту обеспеченности районных и центральных районных больниц региона врачами-профпатологами, что позволило повысить охват ПМО РСХ, занятых во вредных условиях труда. Это улучшение кадрового состава районных больниц проходило на фоне выраженной тенденции к снижению числа консультативно-экспертных выездов врачей-профпатологов и врачей-специалистов областного центра профпатологии в районы области, связанному с изменением тематики научных исследований ФБУН Саратовский НИИ сельской гигиены (см. табл. 1). Что касается демографической ситуации в сельских поселениях, то с 2009 по 2019 г. число сельских жителей в регионе сократилось на 10,1 % (с 653,9 до 587,9 тыс. человек). Данный демографический сдвиг мог быть обусловлен как миграционной убылью, так и возрастающим трендом естественной убыли сельского населения, которая возросла почти в 2 раза. В то же время в пользу положительных изменений в общественном здоровье сельского населения свидетельствовали выраженная тенденция к снижению смертности в трудоспособном возрасте и возрастающий тренд ожидаемой продолжительности жизни.

Изучение влияния медико-демографических и социально-экономических факторов на выявляемость ПЗ у РСХ было начато с модели 1 «ПЗ (Y) – состояние производственной сферы», из которой для нивелирования мультиколлинеарности были исключены переменные: количество лиц с впервые выявленными ПЗ и число впервые установленных ПЗ. Анализ параметров полученного регрессионного уравнения выявил выраженную линейную связь ($R = 0,9431$) между уровнем ПЗ и совокупностью рассматриваемых в модели пере-

менных факторов. Статистическая надежность модели 1, в которой 88,95 % общей вариабельности Y было детерминировано факторными переменными, подтверждена методом F-статистики. Наибольшее влияние на результативный признак оказывало количество занятых в отрасли «Сельское хозяйство, охота, лесное хозяйство», далее по мере убывания тесноты связи следовали удельный вес занятых во вредных условиях труда, средний стаж работы во вредных условиях труда и средний возраст больных ПЗ. Однако статистическая значимость частной корреляции X_j с результативным признаком при проверке t-статистикой была установлена только для факторного показателя X_1 (табл. 2).

Модель 2 «ПЗ (Y) – социально-экономические условия», описывавшая влияние на уровень ПЗ, регистрируемой у РСХ, средней номинальной заработной платы по отрасли «Сельское хозяйство, охота, лесное хозяйство», величины коэффициента Джини, а также миграционной убыли сельского населения Саратовской области в другие регионы и крупные города, оказалась статистически несостоятельной после проверки F-статистикой (см. табл. 2). Модель 3 «ПЗ (Y) – факторы обеспечения профпатологической помощью», включавшая такие регрессоры, как обеспеченность врачами-профпатологами районных больниц, охват ПМО РСХ и количество консультативно-экспертных выездов в районы области, показала статистическую надежность ($F > F_{кр}$) и выраженную корреляцию уровня зарегистрированной ПЗ с входящими в модель переменными (X_j), определявшими в рассматриваемой модели 78,4 % вариабельности результативного признака. В то же время по результатам t-статистики тесная связь имела место только между количеством консультативно-экспертных выездов в районные больницы, во время которых сотрудники ОЦП отбирали РСХ со стажем работы в профессии свыше 10 лет для прохождения ПМО в условиях ОЦП.

Модель 4 «ПЗ (Y) – демографическая ситуация в сельских поселениях», характеризовала влияние на уровень выявления ПЗ факторных признаков: естественная убыль сельского населения, смертность в трудоспособном возрасте и ожидаемая продолжительность жизни жителей села. Она была так же статистически надежна ($F > F_{кр}$) и имела тесную связь с уровнем ПЗ, а входящие в состав данной модели независимые переменные (X_j) детерминировали 75,96 % вариабельности ПЗ РСХ. Однако единственным значимым фактором в соответствии с результатами t-статистики, влияющим на выявляемость ПЗ, являлся показатель «Смертность в трудоспособном возрасте» (см. табл. 2).

Таблица 2. Влияние медико-демографических и социально-экономических факторов на выявляемость ПЗ у работников сельского хозяйства

Table 2. The influence of medical-demographic and socio-economic factors on the detection of occupational morbidity in agricultural workers

Факторный показатель	Параметр уравнения множественной линейной регрессии				
	X_i	r_i	E_i	t_ϕ	$t_{кр}$
Модель 1 «ПЗ (Y) – факторы производственной сферы» $Y = 0,4505 + 0,04947X_1 - 0,1695X_2 + 0,09559X_3 - 0,2336X_4$ $R = 0,9431; R^2 = 0,8895; F(16,094) > F_{кр}(3,84)$					
Занятые в отрасли «Сельское хозяйство, охота, лесное хозяйство», тыс. чел.	X_1	0,854	2,409	5,45	2,593
Занятые во вредных условиях труда, %	X_2	0,59	-1,428	2,42	
Средний возраст больных, лет	X_3	0,539	1,733	2,12	
Средний стаж работы во вредных условиях, лет	X_4	0,559	-1,901	2,22	
Модель 2 «ПЗ (Y) – факторы социально-экономических условий жизнедеятельности» $Y = 2,2072 - 0,1398X_5 - 1,2211X_6 + 0,3035X_7$ $R = 0,5708; R^2 = 0,3258; F(0,3258) - F_{кр}(3,86)$					
Заработная плата по отрасли, тыс. руб.	X_5	0,00082	-0,693	0,0027	2,593
Коэффициент Джини, усл. ед.	X_6	-0,287	-0,238	0,99	
Миграционная убыль сельского населения, %	X_7	0,371	1,014	1,33	
Модель 3 «ПЗ (Y) – факторы обеспечения профпатологической помощью» $Y = -0,7523 + 0,00822X_8 - 0,00431X_9 + 0,5995X_{10}$ $R = 0,8855; R^2 = 0,7841; F(31,978) > F_{кр}(4,26)$					
Обеспечение врачами-профпатологами, %	X_8	0,424	0,229	1,55	2,593
Охват периодическими медосмотрами, %	X_9	0,491	-0,143	1,87	
Количество консультативных выездов	X_{10}	0,884	1,227	6,27	
Модель 4 «ПЗ (Y) – факторы демографической ситуации в сельских поселениях» $Y = -1,0774 - 0,2055X_{11} + 1,322X_{12} - 0,04942X_{13}$ $R = 0,8716; R^2 = 0,7596; F(9,48) > F_{кр}(3,86)$					
Естественная убыль сельского населения, %	X_{11}	0,0392	-0,324	0,13	2,593
Смертность в трудоспособном возрасте, %	X_{12}	0,753	2,99	3,80	
Ожидаемая продолжительность жизни, лет	X_{13}	0,551	-1,219	2,19	
Обобщенная модель «ПЗ (Y) – факторные признаки медико-демографической ситуации» $Y = -0,2272 + 0,02461X_1 - 0,4209X_2 + 0,4146X_3$ $R = 0,9296; R^2 = 0,864; F(19,097) > F_{кр}(3,86)$					
Занятые в отрасли «Сельское хозяйство, охота, лесное хозяйство», тыс. чел.	X_1	0,854	1,199	5,46	2,593
Количество консультативных выездов, ед.	X_{10}	0,884	0,848	6,27	
Смертность в трудоспособном возрасте, %	X_{12}	0,742	-0,953	3,80	

Примечание. r_i – частные коэффициенты корреляции; E_i – частный коэффициент эластичности; t_ϕ – фактическое значение частного критерия Стьюдента; $t_{крит}$ – критическое (табличное) значение частного критерия Стьюдента; R – множественный коэффициент корреляции; R^2 – множественный коэффициент детерминации; F – фактическое значение критерия Фишера; $F_{кр}$ – критическое (табличное) значение критерия Фишера.

Таким образом, по результатам проведенного множественного регрессионного анализа с привлечением четырех моделей, описывающих влияние медико-демографических и социально-экономических факторов на выявляемость ПЗ у РСХ, установлено три приоритетных факторных показателя со статистически значимой выраженностью связи с уровнем регистрируемой в регионе ПЗ – число занятых в отрасли «Сельское

хозяйство, охота, лесное хозяйство» ($r_1 = 0,854$), количество консультативно-экспертных выездов сотрудников ОЦП в районы области ($r_{10} = 0,884$) и смертность жителей села в трудоспособном возрасте ($r_{12} = 0,742$). Сформированная на базе этих приоритетных факторных признаков обобщенная модель «ПЗ (Y) – факторные признаки медико-демографической ситуации» показала статистическую надежность ($F > F_{кр}$) и определяла

86,4 % вариабельности выявляемой ПЗ у работников сельского хозяйства при высокой тесноте связи ($R = 0,9296$) между уровнем ПЗ и совокупностью выделенных переменных.

Обсуждение

По мнению экспертов Международной организации труда, состояние соматического и психического здоровья работников XXI в. детерминировано высоким темпом внедрения новых технологий и ускоренной интенсификацией производительности труда, обуславливающих сокращение традиционных рабочих мест и появление новых, потенцирующих, наряду с существующими, вновь возникающие малоизученные профессиональные риски и опасности здоровью, реализуемые в условиях глобального старения рабочей силы [19]. В контексте данной парадигмы выявленная прямая зависимость между снижением уровня регистрируемой в регионе ПЗ у РСХ и сокращением численности занятых в отрасли «Сельское хозяйство, охота, лесное хозяйство» представляется закономерной. При этом отсутствие статистически значимых связей между ПЗ у РСХ и удельным весом численности занятых в отрасли во вредных условиях труда, послужившее основанием для исключения этого регрессора из обобщенной модели, могло быть обусловлено наличием временного лага между началом воздействия вредных факторов производственной среды и моментом установления диагноза ПЗ, длительность которого определяется специфичностью биологических эффектов, присутствующих конкретным факторам профессионального риска здоровью, их синергизмом, экспозицией воздействия и индивидуальной адаптивностью работника к окружающей среде [20, 21]. Причем в зависимости от нозологической формы ПЗ этот временной лаг может колебаться от 5 до 20 лет и более.

Хотя смертность в трудоспособном возрасте является одним из значимых индикаторов медико-демографической характеристики народонаселения [22], он не входит в действующий перечень показателей информационного фонда социально-гигиенического мониторинга Роспотребнадзора. Вместе с тем рядом исследователей на примере занятых на предприятиях добывающей промышленности показано, что наряду с социально-экономическими, экологическими и поведенческими факторами важную роль в низкой продолжительности жизни мужского населения играет работа во вредных условиях труда, потенцирующая преждевременную смерть от болезненной системы кровообращения, органов дыхания

и новообразований [23]. Установленная нами выраженная положительная корреляция между уровнем ПЗ и смертностью сельского населения в трудоспособном возрасте свидетельствовала о том, что причинно-следственная связь между преждевременной смертью и профессиональными нарушениями здоровья характерна и для работников аграрного сектора экономики.

Следует отметить, что в период с 2009 по 2019 г. порядок проведения ПМО регламентировался двумя нормативными актами – Приказом Минздравмедпрома РФ от 14.03.1996 № 90 и Приказом Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н. В соответствии с последним нормативным документом (пункт 37), ПМО в центрах профпатологии не реже одного раза в пять лет подлежали «работники, занятые на работах с вредными и (или) опасными веществами и производственными факторами с разовым или многократным превышением предельно допустимой концентрации или предельно допустимого уровня по действующему фактору, работники, имеющие (имевшие) заключение о предварительном диагнозе ПЗ, лица со стойкими последствиями несчастных случаев на производстве». Как показывает наш опыт анализа динамики основных показателей состояния профпатологической помощи в 82 субъектах России в период с 2011 по 2017 г. в условиях региональных и ОЦП, регламентированные ПМО ежегодно проходило не более 6 % РСХ с длительностью работы в профессии 10 лет и более, что свидетельствовало об отсутствии согласованности и преемственности в работе первичного и специализированного звена профпатологической помощи [14].

В этой связи активные консультативно-экспертные выезды врачей-специалистов ОЦП в районные больницы области способствовали повышению качества профпатологической помощи жителям сельских поселений, эффективности выявления у РСХ как начальных форм, так и хронических нарушений здоровья, связанных с условиями труда. При этом отбор работников для оказания лечебно-профилактической помощи и проведения ПМО в условиях ОЦП с экспертизой профпригодности и последующей, в ряде случаев, экспертной оценкой связи заболевания с факторами производственной среды и трудового процесса влияли на уровень ПЗ, регистрируемой среди работающего сельского населения. Таким образом, выявленная высокая теснота связи между количеством консультативно-экспертных выездов сотрудников ОЦП в районы области и уровнем первично выявленных случаев ПЗ представляется закономерной.

Заключение

Установлено, что в последнее десятилетие снижение выявляемости ПЗ у РСХ проходило на фоне снижения смертности в трудоспособном возрасте и увеличения ожидаемой продолжительности жизни сельского населения; сокращения числа занятых в виде экономической деятельности «Сельское хозяйство, охота, лесное хозяйство» и роста среднемесячной номинальной начисленной заработной платы по данному виду деятельности; повышения обеспеченности районных и межрайонных больниц региона врачами-профпатологами и увеличения охвата работников ПМО, а также сокращения количества консультативно-экспертных выездов врачей-специалистов ОЦП в районы области.

Результатами множественного регрессионного анализа причинно-следственных связей 12 медико-демографических и социально-экономических показателей жизнедеятельности работающего сельского населения с уровнем ПЗ у РСХ выявлены три приоритетных факторных переменных – число занятых в виде экономической деятельности «Сельское хозяйство, охота, лесное хозяйство», смертность в трудоспособном возрасте и количество консультативно-экспертных выездов сотрудников ОЦП в районы области. Высокая теснота связи последнего фактора с уровнем регистрируемой ПЗ подтверждает целесообразность прохождения ПМО в условиях центров профпатологии каждые 5 лет для занятых во вредных и (или) опасных условиях труда (подклассы 3.1 – 3.4, класс 4), закрепленную Приказом МЗ РФ от 28 января 2021 г. № 29н.

Список литературы

1. Бухтияров И.В., Бобров А.Ф., Денисов Э.И., Еремин А.Л., Курьеров Н.Н., Лосик Т.К., Почтарева Е.С., Прокопенко Л.В., Рыбаков И.А., Степанян И.В., Фесенко М.А., Чесалин П.В. Методы оценки профессионального риска и их информационное обеспечение. *Гигиена и сан.* 2019;98(12):1327–1330. doi: 47470/0016-9900-2019-98-12-1327-1330
2. Зайцева Н.В., Шур П.З., Алексеев В.Б., Савочкина А.А., Савочкин А.И., Хрущева Е.В. Методические подходы к оценке категорий профессионального риска, обусловленного различными видами нарушений здоровья работников, связанными с комплексом факторов рабочей среды и трудового процесса. *Анал. риска здоровью.* 2020;(4):23–30. doi: 10.21668/health.risk/2020.4.03
3. Rushton L. The global burden of occupational disease. *Curr. Environ. Health Rep.* 2017;4(3):340–348. doi: 10.1007/s40572-017-0151-2
4. Nguyen T.H., Bertin M., Bodin J., Fouquet N., Bonvallet N., Roquelaure Y. Multiple exposures and coexposures to occupational hazards among agricultural workers: a systematic review of observational studies. *Saf. Health. Work.* 2018;9(3):239–248. doi: 10.1016/j.shaw.2018.04.002
5. Безрукова Г.А., Данилов А.Н., Спирин В.Ф., Новикова Т.А. Современные тренды профессиональной заболеваемости работников сельского хозяйства. *Пробл. соц. гигиены, здравоохран. и ист. мед.* 2019;27(6):1003–1007. doi: 32687/0869-866X-2019-27-6-1003-1007
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Роспотребнадзор, 2020. 299 с.
7. Попова А.Ю. Проблемы и тенденции профессиональной заболеваемости работников сельского хозяйства Российской Федерации. *Здоровье населения и среда обитания.* 2016;(9):4–9.
8. Умнягина И.А., Трошин В.В., Владыко Н.В. Проблемы выявления профессиональных заболеваний в современных социально-экономических условиях на примере Нижегородской области. *Мед. труда и экол. человека.* 2020;(2):59–64. doi: 10.24411/2411-3794-2020-10209
9. Туков А.Р. Нарушение медицинской статистики как одна из причин низкой заболеваемости профессиональными болезнями. *Мед. труда и пром. экол.* 2021;61(8):510–514. doi: 10.31089/1026-9428-2021-61-8-510-514
10. Бухтияров И.В. Современное состояние и основные направления сохранения и укрепления здоровья работающего населения России. *Мед. труда и экол. человек.* 2019;59(9):527–532. doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-527-532
11. Попова А.Ю. Состояние условий труда и профессиональная заболеваемость в Российской Федерации. *Мед. труда и экол. человек.* 2015;(3):7–13.
12. Газимова В.Г., Рузаков В.О., Шастин А.С., Турков С.Б. Стратегия развития региональной системы «Медицина труда». *Гигиена и сан.* 2017;96(12):1147–1150. doi: 10.18821/0016-9900-2017-96-12-1147-1150
13. Бабанов С.А., Будащ Д.С., Байкова А.Г., Бараева Р.А. Периодические медицинские осмотры и профессиональный отбор в промышленной медицине. *Здоровье населения и среда обитания.* 2018;(5):48–53. doi: 10.35627/2219-5238/2018-302-5-48-53
14. Данилов А.Н., Безрукова Г.А., Спирин В.Ф. Современные аспекты профпатологической помощи работникам сельского хозяйства. *Здоровье населения и среда обитания.* 2019;(6):19–26. doi: 10.35627/2219-5238/2019-315-6-19-25
15. Белова Н.И. Сельское здравоохранение: состояние, тенденции и проблемы. *Социологические исследования.* 2017;(3):97–105.

16. Глушанко В.С., Тимофеева А.П., Герберг А.А. Методика изучения уровня, частоты, структуры и динамики заболеваемости и инвалидности. Медико-реабилитационные мероприятия и их составляющие. Витебск: ВГМУ, 2016. 177 с.

17. Ахмедова З.А., Олимова Ф.А. Статистический анализ методом построения временных рядов. *Современные научные исследования и инновации*. 2019;(12):27.

18. Орлова И.В. Анализ диагностических индикаторов общей и индивидуальной коллинеарности регрессоров. *Фундам. исслед.* 2019;(2):16–20.

19. Schulte P.A., Iavicoli I., Fontana L., Leka S., Dollard M.F., Salmen-Navarro A., Salles F.J., Olympio K.P.K., Lucchini R., Fingerhut M., ... Workgroups on the Future of Decent Work and Demographic Changes and Occupational Health. Occupational safety and health staging framework for decent work. *Int. J. Environ Res. Public Health*. 2022;19(17):10842. doi: 10.3390/ijerph191710842

20. Федорович В.Г. Эпидемиологические методы диагностики профессиональных заболеваний. *Безопасность и охрана труда*. 2018;(3):39–47.

21. Бухтияров И.В., Денисов Э.И., Лагутина Г.Н., Пфаф В.Ф., Чесалин П.В., Степанян И.В. Критерии и алгоритмы установления связи нарушений здоровья с работой. *Мед. труда и экол. человека*. 2018;(8):4–12. doi: 10.31089/1026-9428-2018-8-4-12

22. Берендеева А.Б. Анализ факторов смертности населения в трудоспособном возрасте в регионах Российской Федерации методом моделирования. *Теорет. экономика*. 2020;(4):11–24.

23. Бухтияров И.В., Измеров Н.Ф., Тихонова Г.И., Чуранова А.Н., Горчакова Т.Ю., Брылева М.С., Крутко А.А. Условия труда как фактор риска повышения смертности в трудоспособном возрасте. *Мед. труда и экол. человека*. 2017;(8):43–49.

References

1. Bukhtiyarov I.V., Bobrov A.F., Denisov E.I., Eremkin A.L., Kur'erov N.N., Losik T.K., Pochtareva E.S., Prokopenko L.V., Rybakov I.A., Stepanyan I.V., Fesenko M.A., Chesalin P.V. Occupational risk assessment methods and their information support. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2019;98(12):1327–1330. [In Russian]. doi: 10.47470/0016-9900-2019-98-12-1327-1330

2. Zaitseva N.V., Shur P.Z., Alekseev V.B., Savochkina A.A., Savochkin A.I., Khrushcheva E.V. Methodical approaches to assessing categories of occupational risk predetermined by various health disorders among workers related to occupational and labor process factors. *Analiz riska zdorov'yu = Health Risk Analysis*. 2020;(4):23–30. [In Russian]. doi: 10.21668/health.risk/2020.4.03

3. Rushton L. The global burden of occupational disease. *Curr. Environ. Health Rep.* 2017;4(3):340–348. doi: 10.1007/s40572-017-0151-2

4. Nguyen T.H., Bertin M., Bodin J., Fouquet N., Bonvallet N., Roquelaure Y. Multiple exposures and coexposures to occupational hazards among agricultural workers: a systematic review of observational studies. *Saf. Health. Work*. 2018;9(3):239–248. doi: 10.1016/j.shaw.2018.04.002

5. Bezrukova G.A., Danilov A.N., Spirin V.F., Novikova T.A. The modern characteristics of occupational morbidity of agriculture workers. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny = Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2019;27(6):1003–1007. [In Russian]. doi: 10.32687/0869-866X-2019-27-6-1003-1007

6. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2019: State Report. Moscow: Rospotrebnadzor, 2020. 299 p. [In Russian].

7. Popova A.Yu. Issues and trends of occupational morbidity of agricultural workers of the Russian Federation. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Life Environment*. 2016;(9):4–9. [In Russian].

8. Umnyagina I.A., Troshin V.V., Vladyko N.V. Problems of detection occupational diseases in modern socio-economic conditions by the example of the Nizhny Novgorod region. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka = Occupational Medicine and Human Ecology*. 2020;(2):59–64. [In Russian]. doi: 10.24411/2411-3794-2020-10209

9. Tukov A.R. Violation of medical statistics as one of the reasons for the low incidence of occupational diseases. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2021;61(8):510–514. [In Russian]. doi: 10.31089/1026-9428-2021-61-8-510-514

10. Bukhtiyarov I.V. Current state and main directions of preservation and strengthening of health of the working population of Russia. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka = Occupational Medicine and Human Ecology*. 2019;59(9):527–532. [In Russian]. doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-527-532

11. Popova A.Yu. Working conditions and occupational morbidity in the Russian Federation. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka = Occupational Medicine and Human Ecology*. 2015;(3):7–13. [In Russian].

12. Gazimova V.G., Ruzakov V.O., Shastin A.S., Turkov S.B. Strategy for the development of regional system "Occupational medicine". *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2017;96(12):1147–1150. [In Russian]. doi: 10.18821/0016-9900-2017-96-12-1147-1150

13. Babanov S.A., Budash D.S., Baikova A.G., Barayeva R.A. Periodic medical examinations and occupational selection in industrial medicine. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya = Public health and habi-*

tat. 2018;(5):48–53. [In Russian]. doi: 10.35627/2219-5238/2018-302-5-48-53

14. Danilov A.N., Bezrukova G.A., Spirin V.F. Modern aspects of professional pathological care to agricultural workers. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Life Environment*. 2019;(6):19–26. [In Russian]. doi: 10.35627/2219-5238/2019-315-6-19-25

15. Belova N.I. Rural health: state, trends and problems. *Sotsiologicheskie issledovaniia = Sociological Research*. 2017;(3):97–105. [In Russian].

16. Glushanko V.S., Timofeeva A.P., Gerberg A.A. Methodology for studying the level, frequency, structure and dynamics of morbidity and disability. Medical rehabilitation measures and their components. Vitebsk: VSMU, 2016. 177 p.

17. Akhmedova Z.A., Olimova F.A. Statistical analysis by constructing time series. *Sovremennye nauchnye issledovaniya i innovatsii = Modern Scientific Research and Innovation*. 2019;(12):27. [In Russian].

18. Orlova I.V. Analysis of the diagnostic indicators general and individual collinearity of regressors. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research*. 2019;(2):16–20. [In Russian].

19. Schulte P.A., Iavicoli I., Fontana L., Leka S., Dollard M.F., Salmen-Navarro A., Salles F.J., Olympio K.P.K., Lucchini R., Fingerhut M., ... Workgroups on the Future of Decent Work and Demographic

Changes and Occupational Health. Occupational safety and health staging framework for decent work. *Int. J. Environ Res. Public Health*. 2022;19(17):10842. doi: 10.3390/ijerph191710842

20. Fedorovich V.G. Epidemiological methods of diagnosis of occupational diseases. *Bezopasnost' i okhrana truda = Occupational Safety and Health*. 2018;(3):39–47. [In Russian].

21. Bukhtiyarov I.V., Denisov E.I., Lagutina G.N., Pfaf V.F., Chesalin P.V., Stepanyan I.V. Criteria and algorithms of work-relatedness assessment of workers' health disorders. *Meditcina truda i ekologiya cheloveka = Occupational Medicine and Human Ecology*. 2018;(8):4–12. [In Russian]. 10.31089/1026-9428-2018-8-4-12

22. Berendeeva A.B. Analysis of factors of mortality of population in the labor age in the regions of the Russian Federation by the model of modeling. *Teoreticheskaya ekonomika = Theoretical Economics*. 2020;(4):11–24. [In Russian].

23. Bukhtiyarov I.V., Izmerov N.F., Tikhonova G.I., Churanova A.N., Gorchakova T.Yu., Bryleva M.S., Krutko A.A. Work conditions as a risk factor mortality increase in able-bodied population. *Meditcina truda i ekologiya cheloveka = Occupational Medicine and Human Ecology*. 2017;(8):43–49. [In Russian].

Сведения об авторах:

Безрукова Галина Александровна, д.м.н., ORCID: 0009-0009-6254-3506, e-mail: bezrukovagala@yandex.ru

Новикова Тамара Анатольевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-1463-0559, e-mail: novikovata-saratov@yandex.ru

Information about the authors:

Galina A. Bezrukova, doctor of medical sciences, ORCID: 0009-0009-6254-3506, e-mail: bezrukovagala@yandex.ru

Tamara A. Novikova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-1463-0559, e-mail: novikovata-saratov@yandex.ru

Поступила в редакцию 14.01.2024

После доработки 28.02.2024

Принята к публикации 10.04.2024

Received 14.01.2024

Revision received 28.02.2024

Accepted 10.04.2024

Особенности влияния пандемии COVID-19 на распространенность некоторых болезней органов дыхания инфекционной этиологии

И.А. Сорокин, М.В. Никольская, В.Л. Мельников

Пензенский государственный университет
440026, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3

Резюме

Цель исследования – оценить влияние пандемии COVID-19 на заболеваемость респираторными инфекциями населения Пензенской области в различных возрастных группах. **Материал и методы.** Проведен анализ данных статистической отчетности (форма 12) о числе заболеваний в районе обслуживания медицинской организации по Пензенской области. Выборка информации осуществлялась среди пациентов различных возрастных периодов по болезням органов дыхания (БОД) инфекционной этиологии за период с 2015 по 2022 г. и по заболеваемости COVID-19 в период с 2020 по 2022 г. Данные представлены в виде расчета на 100 тыс. населения. **Результаты.** В 2020 г. по сравнению с 2019 г. наблюдался выраженный рост числа БОД ($p = 0,000$) среди взрослых, в 2021 г. заболеваемость несколько снизилась, будучи вплоть до 2022 г. больше, чем в период до пандемии ($p = 0,000$). Среди детей и взрослых наблюдался подъем заболеваемости острыми респираторными инфекциями в 2022 г. по сравнению с 2015 г. ($p < 0,001$). Пик заболеваемости крупом и эпиглоттитом среди детей и подростков наблюдался в 2020 г. Заболеваемость COVID-19 среди подростков (8339,6) и взрослых (7678,5) была значимо выше, чем среди детей (5949,9) ($p = 0,000$). **Обсуждение.** БОД инфекционной этиологии имеют острое течение, поэтому преобладает первичная заболеваемость. У взрослых доля первичной заболеваемости снижается, что может быть связано с ростом хронических БОД. Слабое влияние пандемии на детскую заболеваемость БОД подтверждается низкой детской заболеваемостью COVID-19. Настораживает рост заболеваемости COVID-19 среди подростков, это подтверждает предположение о том, что детское и молодое население оказалось главными воротами для распространения COVID-19 среди взрослых. Повышение частоты встречаемости крупа и эпиглоттита в 2020 г. среди детей ($p = 0,024$) и подростков могло быть одним из симптомов COVID-19, свойственным более молодому возрасту. **Заключение.** COVID-19 не оказал влияния на рост числа БОД среди детей, но дети способствовали распространению инфекции среди взрослых. Имеется тенденция к росту хронических БОД у взрослых. БОД инфекционной этиологии практически невозможно прогнозировать, за исключением острого ларингита и трахеита среди взрослых. У подростков и детей на фоне инфекции COVID-19 может появиться круп более тяжелой симптоматики.

Ключевые слова: болезни органов дыхания, острые респираторные инфекции, коронавирусная инфекция, заболеваемость.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Сорокин И.А., e-mail: iluh30072001@yandex.ru

Для цитирования: Сорокин И.А., Никольская М.В., Мельников В.Л. Особенности влияния пандемии COVID-19 на распространенность некоторых болезней органов дыхания инфекционной этиологии. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2024;44(4):206–213. doi: 10.18699/SSMJ20240424

Features of the impact of the COVID-19 pandemic on the prevalence of certain respiratory diseases of infections etiology

I.A. Sorokin, M.V. Nikolskaya, V.L. Melnikov

Penza State University
440026, Penza, Lermontova st., 3

Abstract

The aim of the study was to assess the impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of respiratory infections of the population of Penza region in different age groups. **Material and methods.** The analysis of statistical reporting data (Form 12) on the number of diseases in the service area of the medical organization in Penza region was carried out. Information was sampled on respiratory diseases of infectious etiology for the period from 2015 to 2022 and on COVID-19 morbidity in the period from 2020 to 2022 among patients of different age periods. The data is presented as a calculation per 100 thousand population. **Results.** In 2020, compared to 2019, there was a pronounced increase in the number of respiratory diseases ($p = 0.000$) in adults; in 2021, the incidence decreased slightly, being higher until 2022 than in the period before the pandemic ($p = 0.000$). Among children and adults, there was an increase in the incidence of acute respiratory infections in 2022 compared to 2015 ($p < 0.001$). Peak incidence of croup and epiglottitis among children and adolescents was observed in 2020. The incidence of COVID-19 among adolescents (8339.6) and adults (7678.5) was significantly higher than the incidence among children (5949.9) ($p = 0.000$). **Discussion.** Respiratory diseases of infectious etiology have an acute course, so primary morbidity predominates. In adults, the proportion of primary morbidity is decreasing, which may be related to an increase in chronic diseases of the respiratory system. The weak impact of the pandemic on pediatric respiratory diseases incidence is supported by the low pediatric incidence of COVID-19. The increased incidence of COVID-19 among adolescents is alarming; it supports the assumption that child and young adult populations have proven to be major gateways for the spread of COVID-19 to adults. The high incidence of croup and epiglottitis in 2020 among children ($p = 0.024$) and adolescents could be one of the symptoms of COVID-19 characteristic of younger age. **Conclusions.** COVID-19 had no effect on the increase in respiratory disease among children, but children contributed to the spread of infection among adults. There is a trend towards an increase in chronic respiratory disease in adults. RBD of infectious etiology is almost impossible to predict, except for acute laryngitis and tracheitis among adults. In adolescents and children against the background of COVID-19 infection, a large number of more severe symptoms may appear.

Key words: respiratory diseases, acute respiratory infections, coronavirus infection, morbidity rate.

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

Correspondence author: Sorokin I.A., e-mail: iluh30072001@yandex.ru

Citation: Sorokin I.A., Nikolskaya M.V., Melnikov V.L. Features of the impact of the COVID-19 pandemic on the prevalence of certain respiratory diseases of infections etiology. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):206–213. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240424

Введение

Острые респираторные инфекции (ОРИ) – самые частые из инфекционных болезней в мире [1]. Каждый человек ежегодно переносит от одного до несколько эпизодов респираторных инфекций. ОРИ чаще наблюдаются у детей, чем у взрослых. Не всегда есть возможность уточнить их этиологию, поэтому используют собирательное понятие «ОРИ», при которых в большинстве случаев поражаются верхние отделы дыхательных путей, а этиологическим агентом являются вирусы [2]. В структуре ОРИ на долю гриппа приходится примерно 15 %, в остальном заболеваемость определяют другие респираторные вирусы [3]. Особенностью эпидемиологического процесса при ОРИ является то, что возбудители часто оказывают подавляющее действие друг на друга в организме человека за счет ответной выработки хозяином интерферона и других цитокинов [4]. В инфекционный процесс ежегодно вовлекается до 30 млн человек, экономический ущерб максимален по сравнению с прочими инфекционными болезнями [5].

В 2019 г. появилось новое заболевание – COVID-19, возбудителем которого является один из представителей коронавирусов. В марте 2020 г. ВОЗ объявила о глобальной пандемии, а на начало марта 2023 г. в мире это болезнь подтверждена более чем у 682 млн человек [6–8]. Предсказывали два варианта взаимодействия COVID-19 и других респираторных патогенов: либо они одновременно будут определять заболеваемость, либо новый вирус вытеснит другие вирусы [9]. Эпидемиологический сезон 2020–2021 гг. был интересен тем, что заболеваемость гриппом резко уменьшилась [10–12], но в сезон 2021–2022 гг. случаи гриппа и других вирусных респираторных инфекций начали регистрироваться раньше, чем обычно [13]. С другой стороны, распространенность риновирусов и респираторно-синцитиальных вирусов на фоне COVID-19 оставалась высокой, они не были вытеснены коронавирусом [9, 14]. Начало циркуляции нового коронавируса в человеческой популяции отразилось на распространении других вирусов, вызывающих респираторные инфекции, изменилась этиологическая структура респираторных возбудителей. Представляется весьма

актуальным и интересным изучение эпидемиологических аспектов взаимодействия различных вирусных патогенов при одновременной циркуляции на определенной территории.

Цель исследования – оценить влияние пандемии COVID-19 на заболеваемость респираторными инфекциями населения Пензенской области в различных возрастных группах.

Материал и методы

Анализировались данные статистической формы отчетности № 12 (сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации) по Пензенской области. Выборка информации осуществлялась по болезням органов дыхания (БОД) (коды J00–J98 по МКБ-10) за период с 2015 по 2022 г. среди лиц различного возраста: детского (0–14 лет), подросткового (15–17 лет), взрослого (18 лет и старше). Также с 2020 по 2022 г. анализировалась заболеваемость COVID-19 (коды U07.1 и U07.2 по МКБ-10) среди аналогичных возрастов. Отдельно рассматривались острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (ОРИ ВДП) (коды J00–J06 по МКБ-10), острый ларингит и трахеит (код J04 по МКБ 10), острый обструктивный ларингит (круп) и эпиглоттит (код J05 по МКБ 10), грипп (коды J09–J11 по МКБ 10). Для БОД анализировались отдельно первичная и общая заболеваемость, в остальных нозологиях не дифференцировалась, поскольку не имела различий. Все данные представлены в виде расчета заболеваемости на 100 тыс. населения.

Результаты по БОД представлены как в виде среднегодовых значений, так и в виде средних значений за исследуемый период с расчетом стандартного отклонения (σ). Тенденция распространенности заболеваний оценивалась с использованием методов регрессионного анализа – построение логарифмической линии тренда и оценка коэффициента аппроксимации (R^2). Помимо этого для каждой заболеваемости производился расчет прогноза на ближайшие 3 года (2023–2025). Значимость полученных результатов подтверждалась с использованием t-критерия Стьюдента при пороговом значении $p < 0,05$.

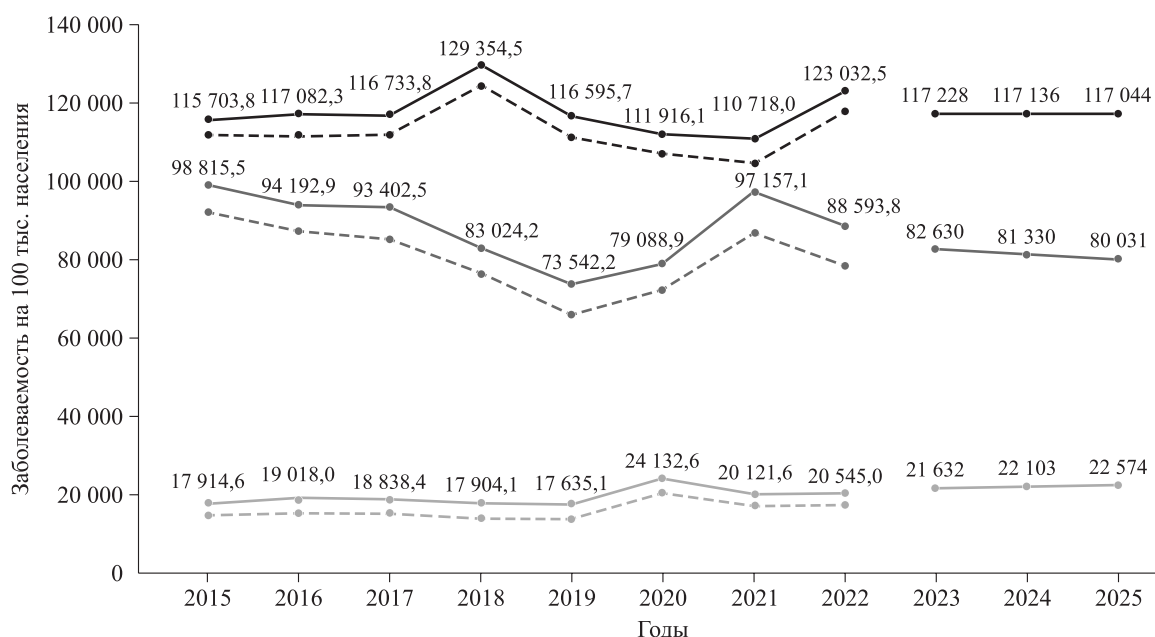
Результаты

Анализ заболеваемости БОД в период с 2015 по 2022 г. показал, что среди детского населения первичная заболеваемость составляла 95,6 % от общей, в подростковом возрасте – 91,1 %, во взрослом – до 67,0 % при сравнении абсолютных значений. В 2020 г. (91,8 %) по срав-

нению с 2019 г. (89,2 %) БОД среди подростков распространялись в большей степени за счет первичной заболеваемости, однако уже в 2021 г. (89,2 %) и 2022 г. (88,6 %) их доля уменьшилась. Среди взрослого населения доля первичной заболеваемости по сравнению с 2019 г. (78,1 %) увеличилась в 2020 г. (84,4 %) и осталась высокой в 2021 г. (84,9 %) и 2022 г. (84,4 %) (рисунок). Заболеваемость детей БОД плохо детерминруется и прогнозируется. Данную тенденцию можно проследить на примере ее подъема в 2018 г. ($p = 0,000$), в то время как с 2019 по 2020 г. она достоверно снижалась ($p = 0,000$). Также увеличение наблюдалось в период с 2021 по 2022 г. ($p = 0,000$). Заболеваемость БОД среди подросткового населения уменьшалась в период с 2015 по 2019 г. ($p = 0,000$), с 2019 по 2021 г. возрастала ($p = 0,000$), а с 2021 по 2022 г. вновь снижалась ($p = 0,000$). С 2015 по 2019 г. заболеваемость БОД среди взрослого населения изменялась значительно ($p = 0,000$), однако не в высокоамплитудных пределах. В 2020 г. наблюдался высокий рост БОД ($p = 0,000$) по сравнению с 2019 г., после чего в 2021 г. она несколько уменьшилась, будучи вплоть до 2022 г. больше, чем в период до пандемии ($p = 0,000$) (см. рисунок).

Проведен анализ заболеваемости ОРИ ВДП в зависимости от возраста в доковидный период (2015–2019 гг.) и на фоне пандемического распространения COVID-19 (2020–2022 гг.) (таблица). Среди детского населения отмечены два пика заболеваемости: больший в 2018 г. и меньший в 2022 г. ($p < 0,001$). Вероятно, подъем заболеваемости в 2022 г. в определенной мере может быть обусловлен нерасшифрованными случаями коронавирусной инфекции. Максимальная заболеваемость ОРИ ВДП в анализируемый период среди подростков отмечена в 2015 г., затем она прогрессивно снижалась до 2019 г. ($p < 0,001$); в дальнейшем отмечено повышение заболеваемости в 2021 г. (78418,9; $p < 0,001$), но доковидные показатели не были достигнуты. Пик заболеваемости ОРИ ВДП среди взрослых приходился на 2022 г., в то время как минимальная заболеваемость была отмечена в 2018 г. ($p < 0,001$), непосредственно перед пандемическим периодом. Среди детей и взрослых наблюдался подъем заболеваемости в 2022 г. по сравнению с 2015 г. ($p < 0,001$), что также подтверждается положительным прогнозом. Среди подростков в пределах аналогичного временного периода заболеваемость ОРИ ВДП снижалась ($p < 0,001$) (см. таблицу).

Острый ларингит и трахеит за исследуемый промежуток среди всех возрастных групп имел выраженную отрицательную тенденцию встречаемости ($p < 0,001$). Максимальная заболеваемость



Тенденции отношений общей и первичной заболеваемости БОД среди детей, подростков и взрослых за период с 2015 по 2022 г. с расчетом прогноза до 2025 г. Черная сплошная линия – общая заболеваемость среди детей ($R^2 < 0,1$); черная штриховая линия – первичная заболеваемость среди детей (0–14 лет); серая сплошная линия – общая заболеваемость среди подростков ($R^2 = 0,24$); серая штриховая линия – первичная заболеваемость среди подростков (15–17 лет); светло-серая сплошная линия – общая заболеваемость среди взрослых ($R^2 = 0,25$); светло-серая штриховая линия – первичная заболеваемость среди взрослых (18 лет и старше)

Trends in the relationship between total and primary incidence of respiratory diseases among children, adolescents, and adults for the period from 2015 to 2022 with projection calculation to 2025. Black solid line, total incidence among children ($R^2 < 0.1$); black dashed line, primary incidence among children; gray solid line, total incidence among adolescents ($R^2 = 0.24$); gray dashed line, primary incidence among adolescents; light gray solid line, total incidence among adults ($R^2 = 0.25$); light gray dashed line, primary incidence among adults

среди детей, как и в случае с заболеваемостью ОРИ ВДП, наблюдалась в 2018 г., минимальная – в 2020 г. ($p < 0,001$). Среди подростков и взрослых пик заболеваемости не приходился на период пандемии, а наименьшая заболеваемость была характерна для 2022 г. ($p < 0,001$). Заболеваемость острым ларингитом и трахеитом подростков достаточно высоко детерминирована ($R^2 = 0,66$; $p = 0,074$), среди взрослых – высокодетерминирована и значима ($R^2 = 0,75$; $p = 0,032$) (см. таблицу). Среди всех остальных нозологических форм тенденция не носила выраженный и значимый характер. Заболеваемость крупом и эпиглоттитом, как и гриппом, встречалась значительно реже, однако настораживает пик заболеваемости ими среди детей ($p = 0,024$) и подростков, наблюдавшийся в 2020 г. на момент начала пандемии, что также могло обуславливать тренд к росту случаев. Пиковая заболеваемость гриппом среди всех возрастных периодов наблюдалась в доковидное время, а тенденция к дальнейшему распространению гриппа является отрицательной (см. таблицу). Относительная заболеваемость

COVID-19 среди подростков (8339,6) и взрослых (7678,5) была значительно выше, чем среди детей (5949,9) ($p = 0,000$). В свою очередь заболеваемость COVID-19 среди взрослых в среднем была ниже, чем среди подростков ($p = 0,035$).

БОД инфекционной этиологии имеют острое течение, поэтому практически полностью образуют первичную заболеваемость, доля которой среди общей заболеваемости подростков и детей населения превышает 90,0 %. У взрослых доля первичной заболеваемости БОД меньше, но также составляет большую долю – 67,0 %, что может быть связано с ростом числа хронических заболеваний дыхательной системы с возрастом. В период пандемии отмечается увеличение заболеваемости БОД среди взрослых, которое, вероятно, обусловлено острыми респираторными инфекциями, в том числе COVID-19. При этом среди подростков в 2021 и 2022 гг. доля первичной заболеваемости снизилась до наименьших значений за период наблюдения (89,2–88,6 %), что может указывать на рост количества хронических заболеваний дыхательной системы. Распространенность

Особенности распространения БОД инфекционной этиологии
Specific features of the spread of respiratory diseases of infectious etiology

Заболеемость	Группа	Среднее значение	Заболеемость за 2015 г.	Заболеемость за 2022 г.	Пик заболеемости (год; частота)	Минимальная заболеемость (год; частота)	Прогноз (2023 г.; 2025 г.; характер)
ОРИ ВДП	Дети	102831,0 ± 5539,1	99303,7	111434,1	2018; 111864,0	2016; 98945,8	106555,0; 108209,0; +
	Подростки	71955,9 ± 8089,5	82679,6	73830,9	2015; 82679,6	2019; 58090,0	67704; 65815,0; -
	Взрослые	13091,9 ± 1845,7	11782,8	15710,4	2022; 15710,4	2018; 11481,2	15824,0; 17039,0; +
Острый ларингит и трахеит	Дети	11789,7 ± 2240,2	12986,4	10339,4	2018; 16117,0	2020; 8794,0	9750,0; 8844,0; -
	Подростки	6969,5 ± 1503,2	7996,5	4581,5	2017; 8545,8	2022; 4581,5	3927,0; 2707,0; -
Круп и эпиглоттит	Взрослые	1949,6 ± 452,9	2444,9	1342,1	2015; 2444,9	2022; 1342,1	1159,0; 807,0; -
	Дети	196,1 ± 247,6	96,6	113,1	2020; 807,1	2016; 91,2	309,0; 359,0; +
Грипп	Подростки	50,5 ± 35,6	8,9	61,4	2020; 114,1	2017; 0	86,0; 102,0; +
	Взрослые	8,3 ± 13,0	8,7	1,4	2017; 39,5	2022; 1,4	-
	Дети	63,5 ± 45,1	21,5	55,5	2018; 142,9	2021; 2,1	63,0; 62,0; -
	Подростки	46,1 ± 41,7	8,9	25,1	2018; 119,7	2021; 2,8	40,0; 37,0; -
	Взрослые	8,9 ± 8,9	3,7	2,3	2019; 23,8	2021; 0,3	8,0; 7,0; -

БОД – плохо детерминируемый показатель, что указывает на вспышечный характер заболеваемости. Лучше всего данная особенность выражена у детей. Так, пик заболеваемости БОД среди детей пришелся на 2018 г., после чего наблюдалось ее снижение до 2021 г. включительно, в то время как в 2020 г., в связи с пандемией COVID-19, подъем заболеваемости БОД происходил как среди подростков, так и среди взрослых. Единственной нозологической группой, распространенность которой хорошо соответствует кривой детерминации, является острый ларингит и трахеит среди взрослого населения ($R^2 = 0,75$; $p = 0,032$). Слабое влияние пандемии на детскую заболеваемость БОД можно подтвердить и по низкой детской заболеваемости COVID-19. Тем не менее вызывает настороженность рост заболеваемости COVID-19 среди подростков, которая в 2022 г. была выше, чем среди взрослых, что, однако, может быть связано с высокой выявляемостью COVID-19 среди подростков. Как показали результаты эпидемиологического исследования, проведенного в 2021 г., детское и молодое население оказалось главными воротами для распространения SARS-CoV-2 среди взрослых [15].

ОРИ ВДП среди детей практически полностью образовывали БОД, повторяя пиковую заболеваемость. Значимое различие между первым и последним годом наблюдения с прогнозом на рост заболеваемости, вероятно, обусловлено новым пиком, который приходился на 2022 г. Отрицательный прогноз по заболеваемости ОРИ ВДП среди подростков связан со снижением заболеваемости в период с 2015 по 2019 г., но начиная с 2020 г. заболеваемость начала расти, как и среди взрослых. Данная тенденция может быть связана с недостаточным обследованием больных в период пандемии на инфицирование SARS-CoV-2, что указывает на реально большее число случаев заболевания.

Пик заболеваемости крупом и эпиглоттитом в 2020 г. среди детей ($p = 0,024$) и подростков мог быть одним из симптомов COVID-19, свойственным более молодому возрасту. В литературе описывают многочисленные случаи детского крупа, возникающего на фоне инфекции COVID-19 в 2020 г. У детей появляется стридор и лающий кашель, при терапии дексаметазоном стридор в покое исчезал через 13–21 ч, что значительно дольше ожидаемого времени и указывает на более тяжелое течение крупа [16]. В 2021 г. также регистрировались случаи COVID-19 с развитием крупа, что связывали с появлением омикрон-штамма SARS-Cov-2 [17], однако это не подтверждается

полученными в нашем исследовании результатами. Эпиглоттит мог также развиваться у больных COVID-19, но не был специфичен для младшего возраста и встречался в единичных случаях [18]. Пиковая заболеваемость гриппом в допандемический период и минимальная заболеваемость в период пандемии, вероятно, отвергают его взаимосвязь с SARS-CoV-2 по типу смешанной инфекции. Более низкая заболеваемость гриппом в период COVID-19 может объясняться вытеснением сезонных штаммов пандемическим коронавирусом [9].

Преимуществом данного исследования является большая выборка нозологий, ранжирование случаев по возрастным периодам, широкий временной промежуток. К числу его ограничений можно отнести отсутствие проведения генотипирования и идентификации возбудителей, а также невозможность более углубленного ранжирования имеющихся результатов из-за выбранного формата получения данных.

Заключение

COVID-19 не оказал влияния на рост заболеваемости БОД среди детей, однако именно дети способствовали распространению инфекции среди взрослого населения. В пандемический период наблюдалось увеличение числа БОД среди подростков. На данный момент имеется тенденция к росту хронических заболеваний дыхательной системы в данной возрастной группе, связана ли данная особенность с COVID-19 – только предстоит выяснить. БОД инфекционной этиологии практически невозможно прогнозировать, поскольку они возникают в виде вспышек и протекают остро, за исключением острого ларингита и трахеита среди взрослого населения. Следует обратить внимание на рост заболеваемости COVID-19, в особенности у подростков, так как это может способствовать подъему заболеваемости коронавирусной инфекцией на территории области, а также отразиться на здоровье подростков в будущем. У подростков и детей на фоне инфекции COVID-19 может появиться круп более тяжелой симптоматики. На данный момент распространенность крупа снизилась, однако это осложнение всегда необходимо учитывать, в особенности при более тяжелом течении коронавирусной инфекции. Снижение заболеваемости гриппом в период COVID-19 может быть обусловлено вытеснением сезонных штаммов пандемическим вирусом.

Список литературы

1. Государственный доклад. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году. Режим доступа: https://www.rospotrebнадzor.ru/upload/iblock/5fa/gd-seb_02.06-_s-podpisyu_.pdf
2. Гужов Д.А., Елпаева Е.А., Егорова М.А., Едер В.А., Барановская И.А., Клотченко С.А., Токин И.И., Васин А.В. Эпидемиологические и клинические характеристики острых респираторных инфекций в Санкт-Петербурге в эпидемические сезоны 2017–2018 и 2018–2019 годов. *Ж. инфектол.* 2021;13(2):53–61. doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-2-53-60
3. Писарева М.М., Едер В.А., Бузицкая Ж.В., Мусаева Т.Д., Афанасьева В.С., Го А.А., Образцова Е.А., Суховецкая В.Ф., Комиссаров А.Б. Этиологическая структура гриппа и других ОРВИ в Санкт-Петербурге в эпидемические сезоны 2012–2016 гг. *Вопр. вирусол.* 2018;63(5):233–239. doi: 10.18821/0507-4088-2018-63-5-233-239
4. Khaitov M.R., Laza-Stanca V., Edwards M.R., Walton R.P., Rohde G., Contoli M., Papi A., Stanciu L.A., Kottenko S.V., Johnston S.L. Respiratory virus induction of alpha-, beta- and lambda-interferons in bronchial epithelial cells and peripheral blood mononuclear cells. *Allergy.* 2009;64(3):375–386. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01826.x
5. Семенов Т.А., Акимкин В.Г., Бурцева Е.И., Ноздрачева А.В., Симонова Е.Г., Тютельян А.В., Углева С.В., Кузин С.Н. Особенности эпидемической ситуации по острым респираторным вирусным инфекциям с учетом пандемического распространения COVID-19. *Эпидемиол. и вакцинопрофилактика.* 2022;21(4):4–15. doi:10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15
6. Брико Н.И., Каграманян И.Н., Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернявская О.П., Полежаева Н.А. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации. *Эпидемиол. и вакцинопрофилактика.* 2020;19(2):4–12. doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12
7. Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семенов Т.А., Плоскирева А.А., Дубоделов Д.В., Тиванова Е.В., Пшеничная Н.Ю., Каленская А.В., Яцышина С.Б., Шипулина О.Ю., ... Мосунов А.В. Характеристика эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Российской Федерации в 2020 г. *Вестн. РАМН.* 2021;76(4):412–422. doi: 10.15690/vramn1505
8. Портал GOGOV. Статистика по коронавирусной инфекции в мире. Режим доступа: <https://gogov.ru/covid-19/world> (дата обращения: 26.11.2023).
9. Киселева И.В., Ксенафонтов А.Д. Рино- и РС-вирусы в пандемию COVID-19. *Инфекц. и*

иммунитет. 2022;12(4):624–638. doi: 10.15789/2220-7619-RAR-1826

10. Пшеничная Н.Ю., Гопаца Г.В., Углева С.В., Сергевнин В.И., Кудрявцева Л.Г., Лазарьков П.В. Эпидемиологические аспекты респираторных инфекций верхних и нижних отделов дыхательных путей в период пандемии COVID-19. *Эпидемиол. и инфекц. болезни. Актуальные вопросы.* 2022;12(4):72–76. doi: 10.18565/epidem.2022.12.4.72–6

11. Методические рекомендации «Грипп и другие ОРВИ в период продолжающейся пандемии COVID-19: профилактика и лечение». Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/405623221/>

12. Olsen S.J., Winn A.K., Budd A.P., Prill M.M., Steel J., Midgley C.M. Kniss K., Burns E., Rowe T., Foust A., ... Silk B.J. Changes in influenza and other respiratory virus activity during the COVID-19 pandemic – United States, 2020–2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2021;70(29):1013–1019. doi: 10.15585/mmwr.mm7029a1

13. Усенко Д.В., Тхакушинова Н.Х., Шатурина Т.Т., Леденко Л.А., Бевзенко О.В. Острые респираторные инфекции и грипп в период пандемии COVID-19 – к чему готовиться в сезоне 2021–2022 гг.? *РМЖ. Мед. обозрение.* 2021;(11):721–727. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-11-721-727

14. Calderaro A., de Conto F., Buttrini M., Piccolo G., Montecchin S., Maccari C., Martinelli M., di Maio A., Ferraglia F., Pinardi F., Montagna P., Archangeletti M.C., Chezzi C. Human respiratory viruses, including SARS-CoV-2, circulating in the winter season 2019–2020 in Parma, Northern Italy. *Int. J. Infect. Dis.* 2021;102:79–84. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1473

15. Яцышина С.Б., Мамошина М.В., Елькина М.А., Шаруха Г.В., Распопова Ю.И., Фольмер А.Я., Агапов К.А., Владимиров И.М., Зубарева О.В., Новикова И.С., ... Акимкин В.Г. Распространенность возбудителей ОРВИ, гриппа и COVID-19 у лиц без симптомов респираторной инфекции. *Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2021;98(4):383–396. doi: 10.36233/0372-9311-152

16. Venn A.M.R., Schmidt J.M., Mullan P.C. Pediatric croup with COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* 2021;43:287–287. doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.034

17. Brewster R.C., Parsons C., Laird-Gion J., Hilker S., Irwin M., Sommerschild A., Michaelis K.A., Lam M., Parsons A., Mansbach J.M. COVID-19-associated croup in children. *Pediatrics.* 2022;149(6):e2022056492. doi: 10.1542/peds.2022-056492

18. Iijima H., Tomita K., Okamoto R., Ogimi C. Epiglottitis-like symptoms of COVID-19 in the omicron wave. *Indian J. Pediatr.* 2022;89(11):1152–1153. doi: 10.1007/s12098-022-04371-1

References

1. State report. On the state of sanitary-epidemiologic well-being of the population in the Russian Federation in 2020. Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/5fa/gd-seb_02.06-_s-podpisyu_.pdf [In Russian].

2. Guzhov D.A., Elpaeva E.A., Egorova M.A., Eder V.A., Baranowska I.A., Klotchenko S.A., Tokin I.I., Vasin A.V. Epidemiological and clinical features of acute respiratory infections occurring in St. Petersburg during the 2017–2018 and 2018–2019 epidemic seasons. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology.* 2021;13(2):53–61. [In Russian]. doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-2-53-60

3. Pisareva M.M., Eder V.A., Buzitskaya J.V., Musaeva T.D., Afanasyeva V.S., Go A.A., Obraztsova E.A., Sukhovetskaya V.F., Komissarov A.B. Etiological structure of influenza and other arvi in St. Petersburg during epidemic seasons 2012–2016. *Voprosy virusologii = Problems of Virology.* 2018;63(5):233–239. [In Russian]. doi: 10.18821/0507-4088-2018-63-5-233-239

4. Khaitov M.R., Laza-Stanca V., Edwards M.R., Walton R.P., Rohde G., Contoli M., Papi A., Stanciu L.A., Kottenko S.V., Johnston S.L. Respiratory virus induction of alpha-, beta- and lambda-interferons in bronchial epithelial cells and peripheral blood mononuclear cells. *Allergy.* 2009;64(3):375–86. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01826.x

5. Semenenko T.A., Akimkin V.G., Burtseva E.I., Nozdracheva A.V., Simonova E.G., Tutelyan A.V., Ugleva S.V., Kuzin S.N. Characteristics of the epidemic situation associated with acute respiratory viral infections in the Russian Federation during the pandemic spread of COVID-19. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2022;21(4):4–15. [In Russian]. doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15

6. Briko N.I., Kagramanyan I.N., Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernyavskaya O.P., Polezhaeva N.A. Pandemic COVID-19. Prevention measures in the Russian Federation. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2020;19(2):4–12. [In Russian]. doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12

7. Akimkin V.G., Kuzin S.N., Semenenko T.A., Ploskireva A.A., Dubodelov D.V., Tivanova E.V., Pshenichnaya N.Yu., Kalenskaya A.V., Yatsyshina S.B., Shipulina O.Yu., ... Mosunov A.V. Characteristics of the COVID-19 epidemiological situation in the Russian Federation in 2020. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(4):412–422. [In Russian]. doi: 10.15690/vramn1505

8. GOGOV portal. Statistics on coronavirus infection in the world. Available at: <https://gogov.ru/covid-19/world> [In Russian].

9. Kiseleva I.V., Ksenafontov A.D. Rhino- and MS-viruses in the COVID-19 pandemic. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*. 2022;12(4):624–638. [In Russian]. doi: 10.15789/2220-7619-RAR-1826
10. Pshenichnaya N.Yu., Gopatsa G.V., Ugleva S.V., Sergevnin V.I., Kudryavtseva L.G., Lazarkov P.V. Epidemiological aspects of upper and lower respiratory tract infections during the COVID-19. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktual'nye voprosy = Epidemiology and Infectious Diseases. Current Issues*. 2022;12(4):72–76. [In Russian]. doi: 10.18565/epidem.2022.12.4.72–6
11. Methodological recommendations “Influenza and other acute respiratory viral infections during the ongoing COVID-19 pandemic: prevention and treatment”. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/405623221/> [In Russian].
12. Olsen S.J., Winn A.K., Budd A.P., Prill M.M., Steel J., Midgley C.M. Kniss K., Burns E., Rowe T., Foust A., ... Silk B.J. Changes in influenza and other respiratory virus activity during the COVID-19 pandemic – United States, 2020–2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2021;70(29):1013–1019. doi: 10.15585/mmwr.mm7029a1
13. Usenko D.V., Tkhakushinova N.Kh., Shaturina T.T., Ledenko L.A., Bevzenko O.V. Acute respiratory infections and flu during the COVID-19 pandemic. What to expect in 2021–2022? *RMJ. Meditsinskoe obozrenie = Medical Review*. 2021;(11):721–727. [In Russian]. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-11-721-727
14. Calderaro A., de Conto F., Buttrini M., Piccolo G., Montecchin S., Maccari C., Martinelli M., di Maio A., Ferraglia F., Pinardi F., Montagna P., Archangeletti M.C., Chezzi C. Human respiratory viruses, including SARS-CoV-2, circulating in the winter season 2019–2020 in Parma, Northern Italy. *Int. J. Infect. Dis.* 2021;102:79–84. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1473
15. Yatsyshina S.B., Mamoshina M.V., Elkina M.A., Sharukho G.V., Raspopova Yu.I., Folmer A.Ya., Agapov K.A., Vladimirov I.M., Zubareva O.V., Novikova I.S., ... Akimkin V.G. Prevalence of ARVI, influenza and COVID-19 pathogens in individuals without symptoms of respiratory infection. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2021;98(4):383–396. [In Russian]. doi: 10.36233/0372-9311-152
16. Venn A.M.R., Schmidt J.M., Mullan P.C. Pediatric croup with COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* 2021;43:287–287. doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.034
17. Brewster R.C., Parsons C., Laird-Gion J., Hilker S., Irwin M., Sommerschild A., Michaelis K.A., Lam M., Parsons A., Mansbach J.M. COVID-19-associated croup in children. *Pediatrics*. 2022;149(6):e2022056492. doi: 10.1542/peds.2022-056492
18. Iijima H., Tomita K., Okamoto R., Ogimi C. Epiglottitis-like symptoms of COVID-19 in the omicron wave. *Indian J. Pediatr.* 2022;89(11):1152–1153. doi: 10.1007/s12098-022-04371-1

Сведения об авторах:

Сорокин Илья Александрович, ORCID: 0000-0003-4206-0653, e-mail: iluh30072001@yandex.ru
Никольская Марина Викторовна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3385-4104, e-mail: missmarina1956@yandex.ru
Мельников Виктор Львович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-2175-5547, e-mail: meidpgumi@yandex.ru

Information about the authors:

Ilya A. Sorokin, ORCID: 0000-0003-4206-0653, e-mail: iluh30072001@yandex.ru
Marina V. Nikolskaya, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3385-4104, e-mail: missmarina1956@yandex.ru
Viktor L. Melnikov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2175-5547, e-mail: meidpgumi@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.12.2023

После доработки 02.02.2024

Принята к публикации 25.03.2024

Received 28.12.2023

Revision received 02.02.2024

Accepted 25.03.2024

Распространенность метаболического синдрома среди работающего населения Саратовской области и его связь с медико-социальными факторами

В.Н. Долич¹, Н.Е. Комлева^{1,2}, С.И. Мазилов¹, И.В. Заикина¹

¹ Саратовский медицинский научный центр гигиены

Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками

здоровью населения Роспотребнадзора

410022, г. Саратов, ул. Заречная, 1а

² Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского

Минздрава России

410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Резюме

Цель исследования – оценка распространенности метаболического синдрома (МС) среди работающего населения Саратовской области, а также его связи с медико-социальными факторами и их сочетания. **Материал и методы.** Для оценки распространенности МС в рамках одномоментного исследования на базе Саратовского МНЦ гигиены ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» обследовано 3077 работающих (возраст $46,9 \pm 9,39$ года, 66,5 % мужчин, 33,4 % женщин, программа Adult Treatment Panel III). Для изучения связи МС с медико-социальными факторами учитывали место проживания, образование, профессиональную принадлежность и физическую активность участников исследования (опросник International Questionnaire on Physical Activity). **Результаты.** Согласно Adult Treatment Panel III 2001 и 2005 гг., распространенность МС среди работающего населения Саратовской области составила 18,2 и 21,2 % соответственно, при этом статистически значимо превалировала среди городских жителей (22,2 %) по сравнению с сельскими (16,3 %) ($p = 0,003$), среди участников исследования со средним образованием (22,6 %) по сравнению с группой лиц с высшим образованием (17,9 %) ($p = 0,002$), среди служащих (26,5 %) по сравнению с рабочими (17,3 %) ($p < 0,001$), у лиц с низкой физической активностью (29,3 %) по сравнению группой лиц с нормальной физической активностью (18,7 %) ($p < 0,001$). Среди городских жителей распространенность МС достоверно выше в группе служащих по сравнению с рабочими ($p < 0,001$), среди сельских жителей статистически значимой разницы между группами не выявлено ($p = 0,073$). В результате построения логистической регрессии установлено, что повышению вероятности развития МС способствуют следующие медико-социальные факторы: пол, возраст, индекс массы тела более 30 кг/м^2 , профессия (служащие), проживание в городе. **Ограничение исследования.** Проведенное исследование ограничено работающим населением Саратовской области. **Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о высокой распространенности МС среди работающего населения Саратовской области и позволяют получить обобщенную картину о его связи с основными медико-социальными факторами (пол, возраст, индекс массы тела более 30 кг/м^2 , профессия (служащие), проживание в городе), а также с факторами образа жизни (низкий уровень физической активности, отсутствие занятий спортом).

Ключевые слова: метаболический синдром, медико-социальные факторы, факторы риска, работающее население, превентивная медицина.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Долич В.Н., e-mail: vndolich@mail.ru

Для цитирования: Долич В.Н., Комлева Н.Е., Мазилов С.И., Заикина И.В. Распространенность метаболического синдрома среди работающего населения Саратовской области и его связь с медико-социальными факторами. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(4):214–222. doi: 10.18699/SSMJ20240425

Prevalence of metabolic syndrome among the working population of the Saratov region and its relationship with medical and social factors

V.N. Dolich¹, N.E. Komleva^{1,2}, S.I. Mazilov¹, I.V. Zaikina¹

¹ Saratov Hygiene Medical Research Center of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies of Rosпотребнадзор
410022, Saratov, Zarechnaya st., 1a

² Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky of Minzdrav of Russia
410012, Saratov, Bol'shaya Kazach'ya st., 112

Abstract

Aim of the study was to assess the prevalence of metabolic syndrome among the working population of the Saratov region and its relationship with medical and social factors and their combination. **Material and methods.** To assess the prevalence of metabolic syndrome, 3077 employees (average age 46.9 ± 9.39 years) were examined within the framework of a single-stage study based on the Saratov Hygiene Medical Research Center of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies. This group consisted of 66.5 % men and of 33.4 % women (Adult Treatment Panel III program). To study the relationship of metabolic syndrome with medical and social factors, the place of residence, education, professional affiliation and physical activity (International Questionnaire on Physical Activity) of the study participants were taken into account. **Results.** According to Adult Treatment Panel III in 2001 and 2005, the prevalence of metabolic syndrome among the working population of the Saratov region was 18.2 % and 21.2 %, respectively. At the same time, it significantly prevailed among urban residents (22.2 %) compared with rural residents (16.3 %) ($p = 0.003$), among the study participants with secondary education (22.6 %) compared with the group of people with higher education (17.9 %) ($p = 0.002$), among employees (26.5 %) compared with workers (17.3 %) ($p < 0.001$), in individuals with low physical activity (29.3 %) compared with the group of individuals with normal physical activity (18.7 %) ($p < 0.001$). The prevalence of metabolic syndrome among urban residents was statistically significantly higher in the group of employees compared with workers ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference between the corresponding groups among the rural population ($p < 0.073$). As a result of the logistic regression building, it was found that the following medical and social factors contribute to an increase in the developing metabolic syndrome probability: gender, age, body mass index more than 30 kg/m^2 , profession (employees), living in the city. **Limitation of the study.** The conducted research is limited to the working population of the Saratov region. **Conclusions.** The results of the study indicate a high prevalence of metabolic syndrome among the working population of the Saratov region and allow us to obtain a generalized picture of its relationship with the main medical and social factors (gender, age, body mass index more than 30 kg/m^2 , profession (employees), living in the city), as well as lifestyle factors (low level of physical activity, lack of sports activities).

Key words: metabolic syndrome, medical and social factors, risk factors, working population, preventive medicine.

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

Correspondence author: Dolich V.N., e-mail: vndolich@mail.ru

Citation: Dolich V.N., Komleva N.E., Mazilov S.I., Zaikina I.V. Prevalence of metabolic syndrome among the working population of the Saratov region and its relationship with medical and social factors. *Sibirskij nauchnyj medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):214–222. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240425

Введение

Стремительный рост распространенности метаболического синдрома (МС) представляет собой одну из актуальных проблем для систем здравоохранения во всех странах мира; МС служит фактором риска развития болезней системы кровообращения, сахарного диабета 2 типа и причиной преждевременной смертности [1, 2]. Сопоставить распространенность МС в разных популяциях весьма сложно, так как отсутствует унифицированный подход к его оценке:

применяются разные диагностические критерии и их пороговые значения. Дифференцируют модифицируемые (психоэмоциональные нагрузки, ненормированный рабочий день, низкая физическая активность (ФА), курение, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушение углеводного обмена) и немодифицируемые (пол, возраст, наследственность) факторы риска развития МС [3–6]. Однако в настоящее время существуют значительные противоречия в оценке роли некоторых медико-социальных факторов в формировании МС, несмотря на их активное изу-

чение. Одной из предполагаемых причин наличия расхождений в различных научных работах может являться изучение отдельно взятых факторов: поведенческих, социальных, генетических, зачастую не учитывается совокупное воздействие факторов риска, что является важной, но крайне сложной задачей превентивной медицины [7].

Цель исследования – оценка распространенности МС среди работающего населения Саратовской области, а также его связи с медико-социальными факторами и их сочетаниями.

Материал и методы

На базе Саратовского МНЦ гигиены ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» в рамках одномоментного исследования за период с 2021 по 2023 г. обследовано 3077 работающих (от 22 до 75 лет), из них 2047 (66,5 %) мужчин (возраст $46,9 \pm 9,39$ года, среднее арифметическое \pm среднеквадратическое отклонение), 1030 (33,4 %) женщин (возраст $47,6 \pm 8,29$ года). МС оценивали в соответствии с программой Adult Treatment Panel III (АТР III) 2001 г. и пересмотренными критериями АТР III 2005 г. Учитывали наличие трех или более из пяти критериев: абдоминальное ожирение (окружность талии ≥ 102 см для мужчин и ≥ 88 см для женщин; при наличии наследственной предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям или сахарному диабету 2 типа пограничное значение окружности талии снижается до 94 см у мужчин); гипергликемия натощак (уровень глюкозы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л согласно АТР III 2001 г. и $\geq 5,6$ ммоль/л согласно пересмотренным критериям АТР III 2005 г.); гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов плазмы крови $\geq 1,7$ ммоль/л); низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности ($\leq 1,04$ ммоль/л для мужчин и $\geq 1,3$ ммоль/л для женщин); артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст.

Распределение по возрастным группам осуществлялось в соответствии с классификацией, принятой на VII Всесоюзной конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии (Москва, 1965): «I зрелый возраст» (22–35 лет для мужчин, 21–35 лет для женщин), «II зрелый возраст» (36–60 лет для мужчин, 36–55 лет для женщин), «пожилой возраст» (61–74 года для мужчин, 56–74 года для женщин). Все участники исследования распределены на группы в зависимости от места проживания (2518 (81 %) городских жителей, 559 (19 %) сельских), уровня образования (963 (31 %) человека с высшим образованием, 2114 (69 %) – со средним). К городским жителям относили проживающих в городах областного и

районного значения, к сельским – проживающих в селах и в поселках городского типа. В группу лиц со средним образованием входили участники исследования, имеющие среднее общее и среднее профессиональное. Распределение по профессиональной принадлежности проводили с учетом производственной ФА и энергозатрат согласно рекомендациям [8]. Группу рабочих составили 1815 (59 %) человек – преимущественно лица со средней и высокой ФА (работники средней тяжести труда, тяжелого физического труда и особо тяжелого физического труда), группу служащих – 1262 (41,0 %) лица с очень низкой и низкой ФА (работники преимущественно умственного труда и занятые легким трудом).

Несмотря на то что для дифференциации на профессиональные группы учитывались производственная ФА и энергозатраты, проанализирована ФА на основании самооценки с применением международного опросника International Questionnaire on Physical Activity (IPAQ), учитывающего все виды ФА в быту и на работе в течение 24 ч. Для оценки частоты занятий спортом применяли опросник с использованием бинарных значений (да/нет). В группу занимающихся спортом входили лица, не реже одного раза в неделю занимающиеся активными видами спорта, которые сопровождаются аэробной и анаэробной физической нагрузкой.

Для определения вероятности развития МС построена модель логистической регрессии $p(y)$ в виде

$$p(y) = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + \sum_{i=1}^n b_i x_i)}},$$

где n – число факторов, влияющих на вероятность возникновения МС; x_i – факторы; b_0 – свободный член регрессии; b_i – коэффициенты, соответствующие факторам x_i .

Используя свойства степени, выражение, стоящее в знаменателе, можно представить как

$$e^{-(b_0 + \sum_{i=1}^n b_i x_i)} = e^{-b_0} \prod_{i=1}^n (e^{-b_i x_i}).$$

При выполнении статистического анализа для оценки различий между группами использовали критерий Пирсона.

Исследование проведено в соответствии с требованиями биоэтики (протокол № 64-50-23/273-2023 локального этического комитета Саратовского медицинского научного центра гигиены от 25.09.2023) после подписания его участниками информированного согласия.

Результаты

Согласно АТР III 2001 г., распространенность МС среди работающего населения Саратовской

области составила 18,2 %, согласно пересмотренным критериям АТР III 2005 г. – 21,2 % ($p > 0,05$), в дальнейшем проводили анализ на основании критериев АТР III 2005 г. Распространенность МС в возрастных группах «I зрелый» и «II зрелый» одинакова у мужчин и женщин, в группе «пожилой возраст» среди женщин МС встречается статистически значимо чаще, чем среди мужчин (табл. 1). Распространенность МС среди мужчин II зрелого возраста статистически значимо выше, чем у мужчин I зрелого возраста ($p < 0,001$), по остальным возрастным группам различий не выявлено. Среди женщин статистически значимая разница в распространенности МС обнаружена между лицами I зрелого и пожилого ($p < 0,001$), а также II зрелого и пожилого возраста ($p < 0,001$).

Среди городских жителей высшее образование имели 256 рабочих из 1116 (18,7 %) и 572 служащих из 1146 (49,9 %), среди сельских – 80 рабочих из 443 (18,1 %) и 55 служащих из 116 (47,4 %). Наличие высшего образования статистически значимо превалирует среди городских жителей по сравнению с сельскими: 32,9 % ($n = 828$) и 24,2 % ($n = 135$) соответственно, $p < 0,001$, а также среди служащих по сравнению с рабочими: 49,7 % ($n = 627$) и 18,5 % ($n = 336$) соответственно, $p < 0,003$. В группе городских жителей распространенность МС статистически значимо выше по сравнению с участниками исследования, проживающими в сельской местности: 559 (22,2 %) и 91 (16,3 %) соответственно, $p = 0,003$.

В группе лиц со средним образованием МС встречается чаще, чем среди участников исследования с высшим образованием: 479 (22,6 %) и 170 (17,9 %) соответственно, $p = 0,002$. При этом среди городских жителей частота встречаемости МС в группах лиц со средним и высшим образованием составляет 427 (25,3 %) и 157 (19,0 %) соответственно, $p < 0,001$, среди сельских – 53 (12,5 %) и 12 (8,9 %) соответственно, $p = 0,167$. Распространенность МС статистически значимо выше в группе служащих по сравнению с рабочими: 335 (26,5 %) и 314 (17,3 %) соответственно, $p < 0,001$, преимущественно за счет женщин (122 (51,9 %) и 114 (14,3 %) соответственно, $p < 0,001$). Среди городских жителей распространенность МС статистически значимо выше в группе служащих по сравнению с рабочими: 322 (8,1 %) и 262 (19,1 %) соответственно, $p < 0,001$, среди сельских – одинакова: 46 (10,4 %) и 19 (16,4 %) соответственно, $p = 0,073$.

Анализ результатов опроса с помощью IPAQ, характеризующий ФА в быту и на работе, свидетельствует, что для 702 (22,8 %) участников исследования характерна низкая ФА, 1222 (39,7 %) человека ответили, что занимаются спортом. Рас-

Таблица 1. Распространенность МС с учетом пола и возраста, n (%)

Table 1. Prevalence metabolic syndrome by gender and age, n (%)

Возрастная группа	Мужчины (n = 2047)	Женщины (n = 1030)	p
I зрелый возраст	155 (16,4)	77 (18,9)	0,261
II зрелый возраст	237 (24,3)	88 (20,3)	0,288
Пожилой возраст	21 (16,7)	72 (38,1)	<0,001
Всего	413 (20,9)	236 (22,9)	0,366

пространенность низкого уровня ФА преобладает среди городских жителей по сравнению с сельскими: 24,5 % ($n = 617$) и 15,2 % ($n = 85$) соответственно, $p < 0,001$, среди служащих по сравнению с рабочими: 414 (32,8 %) и 289 (15,9 %) соответственно, $p < 0,001$. Как среди служащих, так среди рабочих большинство участников исследования не занимаются спортом: 832 (65,9 %) и 1255 (69,1 %) соответственно. Частота встречаемости МС статистически значимо выше у лиц с низкой ФА по сравнению данными группы лиц с нормальной ФА: 206 (29,3 %) и 444 (18,7 %) соответственно, $p < 0,001$. Подобная тенденция прослеживается как среди мужчин (119 (25,9 %) и 294 (18,5 %) соответственно, $p < 0,001$), так и среди женщин (87 (35,7 %) и 149 (19,0 %) соответственно, $p < 0,001$).

В группе городских жителей распространенность МС статистически значимо превалирует среди лиц с низкой ФА, при этом в группе сельских жителей частота встречаемости МС не зависит от уровня ФА (табл. 2). Распространенность МС в группе лиц, не занимающихся спортом, составила 26,3 % ($n = 488$), в группе лиц, занимающихся спортом, – 11,1 % ($n = 136$), $p < 0,001$. МС чаще встречается как среди мужчин, так и среди женщин, не занимающихся спортом (табл. 3). В результате построения логистической регрессии установлено, что повышению вероятности развития МС способствуют следующие медико-социальные факторы: пол, возраст, индекс массы тела более 30 кг/м², профессия (служащие), проживание в городе (табл. 4).

Обсуждение

На репрезентативной выборке установлено, что распространенность МС у работающего населения Саратовской области согласно критериям АТР III 2001 г. и пересмотренным критериям 2005 г. составляют 18,2 и 21,2 % соответственно.

Таблица 2. Распространенность МС среди городских и сельских жителей с учетом уровня ФА, n (%)

Table 2. Prevalence of metabolic syndrome in urban and rural study participants by level of physical activity, n (%)

Наличие МС	Уровень физической активности				P_{1-3}	P_{2-4}
	Городские жители		Сельские жители			
	1-я группа (наличие гиподинамии)	2-я группа (нормальный уровень ФА)	3-я группа (наличие гиподинамии)	4-я группа (нормальный уровень ФА)		
Присутствует	343 (27,1)	241 (19,2)	24 (13,3)	41 (10,8)	< 0,001	< 0,001
Отсутствует	922 (72,8)	1012 (80,7)	156 (86,6)	338 (89,1)		
p	$p_{1-2} < 0,001$		$p_{3-4} = 0,387$			
Всего	1265 (100)	1253 (100)	180 (100)	379 (100)		

Таблица 3. Сравнительный анализ распространенности МС с учетом занятий спортом, n (%)

Table 3. Comparative analysis of the prevalence of obesity and metabolic syndrome considering sports, n (%)

Наличие МС	Занимаются спортом		Не занимаются спортом		P_{1-3}	P_{2-4}
	1-я группа (мужчины)	2-я группа (женщины)	3-я группа (мужчины)	4-я группа (женщины)		
Присутствует	100 (11,9)	36 (9,4)	297 (24,6)	191 (29,5)	<0,001	<0,001
Отсутствует	739 (88,1)	347 (90,6)	911 (75,4)	456 (70,5)		
p	$p_{1-2} = 0,204$		$p_{3-4} = 0,024$			
Всего (n)	839 (100)	383 (100)	1208 (100)	647 (100)		

Таблица 4. Определение вероятности развития МС с учетом медико-социальных факторов

Table 4. Determining the likelihood of developing metabolic syndrome taking into account medical and social factors

Обозначение	Коэффициент	Значение	p
b_0	Свободный член	-6,44002	0,000161
b_1	Пол	1,93617	0,016978
b_2	Возраст	0,05700	0,015902
b_3	Индекс массы тела более 30 кг/м ²	2,11581	< 0,001
b_4	Профессия – служащий	2,49183	0,020686
b_5	Проживание в городе	2,10829	0,033240

По данным различных авторов, среди населения старше 30 лет МС встречается в 10–30 % случаев. Однако на этот показатель могут существенно влиять как региональные особенности, так и применяемые диагностические критерии [9, 10]. Следовательно, при сопоставлении данных о распространенности МС важно учитывать, какие подходы применяли авторы к оценке этих состояний.

В странах Европы частота МС у мужчин и женщин существенно не различается (23,9 и 24,6 % соответственно) [10], что сопоставимо с результатами нашего исследования (20,9 и 22,9 % соответственно). Известно, что риск развития МС с возрастом увеличивается [10, 11], при этом в по-

жилком возрасте распространенность МС среди женщин статистически значимо выше, чем среди мужчин [9, 12]. Ю.И. Гринштейном и соавт. установлено, что МС у пожилых женщин и мужчин встречается значительно чаще (51,0 и 36,9 % соответственно), чем в нашем исследовании (36,6 и 15,9 % соответственно) [9]. Одной из причин этого может быть эффект «здорового рабочего», так как все участники настоящего исследования заняты в профессии [13], в то же время в работе [9] не указан род деятельности участников. Важное значение имеет применяемая возрастная классификация; в исследовании [9] в группу пожилого возраста вошли лица от 55 до 64 лет, в нашем – мужчины 61–74 лет и женщины 56–74 лет. Кро-

ме этого противоречия могут быть обусловлены региональными особенностями: организацией оказания медицинской помощи, социоэкономическими факторами (окружающая среда, условия и образ жизни, характер питания, доход и пр.). Отсутствие унифицированного подхода к критериям оценки МС и к дифференцировке групп наблюдения по возрасту, профессиональной принадлежности и другим факторам могут искажать результаты сравнительного анализа.

Среди мужчин распространенность МС в возрастной группе «II зрелый» больше, чем в группе «I зрелый», при этом, несмотря на отсутствие статистически значимой разницы, среди мужчин пожилого возраста наблюдается тенденция к снижению частоты МС. Это может быть обусловлено «эффектом здорового рабочего», и в пожилом возрасте мужчины теряют трудоспособность, выходя из профессии, так как МС является предиктором болезней системы кровообращения. В отличие от мужчин, среди работающих женщин распространенность МС явно преобладает в пожилом возрасте, это свидетельствует о том, что, несмотря на наличие данной патологии, пожилые женщины сохраняют свою трудоспособность, однако следует учитывать, что согласно применяемой нами возрастной классификации, пожилой возраст для женщин наступает на 5 лет раньше, чем у мужчин. Полученные данные указывают на целесообразность проведения дополнительных исследований, направленных на изучение распространенности МС среди работающих и неработающих лиц пожилого возраста. Так, можно предположить, что МС может являться предиктором потери трудоспособности.

Нами установлено, что МС превалирует среди лиц с низким уровнем ФА и не занимающихся спортом, как среди мужчин, так и среди женщин, что находит отражение в ряде исследований, в рамках которых обоснованы ассоциативные связи ФА с компонентами МС: липидным обменом, выраженностью гликемии, артериальным давлением, уровнем триглицеридов [14–16]. Обращает на себя внимание то, что распространенность МС существенно выше среди городских жителей с низким уровнем ФА по сравнению с этой же категорией лиц, проживающих в сельской местности. Полученные данные могут свидетельствовать о наличии посторонних вмешивающихся факторов (особенности характера питания, образа жизни, социально-экономические факторы и др.), определяющих различный уровень частоты МС среди городского и сельского работающего населения. Следует отметить, что данные других авторов по встречаемости МС среди городского и сельского населения весьма противоречивы и имеют се-

рьезные различия в разных странах [17–19], что также может быть обусловлено многообразным комплексом различных факторов, играющих роль в развитии данной патологии.

Распространенность МС выше среди лиц со средним образованием, а также среди городского населения, при этом частота встречаемости лиц с высшим образованием значительно выше среди городского населения по сравнению с сельским. По-видимому, высшее образование способствует информированности и осознанности индивидуума в сохранении и укреплении своего здоровья, а также определяет более высокий уровень притязаний, что, в свою очередь, увеличивает приверженность к здоровому образу жизни и ответственность за свое здоровье [20–22]. Тем не менее противоречия в результатах исследований могут свидетельствовать о влиянии вмешивающихся факторов (особенности характера питания, образа жизни, социально-экономические факторы и др.), определяющих уровень распространенности МС среди городского и сельского работающего населения.

МС существенно превалирует среди служащих по сравнению с рабочими, что подтверждается данными исследования [20], в том числе среди служащих женщин по сравнению с рабочими, а также в группе служащих, проживающих в городе, по сравнению со служащими-сельчанами. Установлено, что распространенность МС среди городских служащих выше, чем среди рабочих, но в группе сельских жителей встречаемость МС у рабочих и служащих не различается. Одной из причин более высокой распространенности МС среди служащих может также являться более низкий уровень их ФА, что установлено в рамках текущего исследования.

У работающего населения частота МС выше при наличии среднего образования по сравнению с имеющими высшее образование, которое, очевидно, способствует информированности и осознанности индивидуума в сохранении и укреплении своего здоровья, а также определяет более высокий уровень притязаний, что в свою очередь повышает приверженность к здоровому образу жизни и ответственность за свое здоровье [21–23].

Анализ множественной регрессии показал значительную роль следующих медико-социальных факторов в развитии МС у работающего населения Саратовской области: пол, возраст, индекс массы тела более 30 кг/м², профессия (служащие), проживание в городе. Несмотря на установленные связи изучаемых медико-социальных факторов с МС, нельзя исключить влияние других модифицируемых факторов, не

учитывающихся в рамках данного исследования (особенности фактического питания, курение, употребление алкоголя, режим труда и отдыха и пр.). С целью получения более глубоких знаний о связи МС с медико-социальными факторами у работающего населения необходимо проведение дополнительных исследований с учетом более широкого спектра медико-социальных факторов, а также факторов образа жизни.

Результаты исследования могут быть использованы при разработке специализированных программ профилактики заболеваний системы кровообращения для работающего населения, что является важной задачей превентивной медицины [24].

Заключение

Среди работающего населения Саратовской области отмечается высокая распространенность МС. Результаты проведенного исследования позволяют получить обобщенную картину основных медико-социальных факторов, находящихся во взаимосвязи с распространенностью метаболического синдрома. Установлено, что частота встречаемости МС имеет связь как с медико-социальными факторами (пол, возраст, индекс массы тела более 30 кг/м², профессия (служащие), проживание в городе), так и с факторами образа жизни (низкий уровень ФА, отсутствие занятий спортом). Для разработки адресных программ для профилактики хронических неинфекционных заболеваний целесообразно проведение дополнительных исследований с целью определения зависимостей между различными медико-социальными факторами (доступность медицинской помощи, качество диспансерного наблюдения, социально-экономические особенности, уровень жизни и пр.), а также модифицируемыми факторами образа жизни (особенности фактического питания, курение, потребление алкоголя, режим труда и отдыха и т.д.). Получение глубоких знаний в данной сфере позволит внести существенные коррективы в корпоративные программы, направленные на сохранение качества жизни и трудового долголетия населения.

Список литературы / References

1. Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Кантур Т.А., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):302–312. doi: 10.14341/omet12704
2. Kytikova O.Yu., Antonyuk M.V., Kantur T.A., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K. Prevalence and biomarkers in metabolic syndrome. *Ozhireniye i metab-*

olism = Obesity and Metabolism. 2021;18(3):302–312. [In Russian]. doi: 10.14341/omet12704

3. Jaacks L.M., Vandevijvere S., Pan A., McGowan C.J., Wallace C., Imamura F., Mozaffarian D., Swinburn B., Ezzati M. The obesity transition: stages of the global epidemic. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(3):231–240. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30026-9

4. Винтер Д.А., Мустафина С.В., Рымар О.Д., Авдеева Е.М., Щербакова Л.В., Малютина С.К. Вклад поведенческих и социальных факторов риска в развитие метаболически нездорового ожирения по данным двенадцатилетнего проспективного исследования в российской популяции. *Рос. кардиол. ж.* 2022;27(5):30–37. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4997

5. Vinter D.A., Mustafina S.V., Rymar O.D., Avdeeva E.M., Shcherbakova L.V., Malyutina S.K. Behavioral and social risk factors for metabolically unhealthy obesity: data from a 12-year prospective study in the Russian population. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(5):30–37. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4997

6. Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Купенко В.А., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Максимов С.А., Карамнова Н.С., Яровая Е.Б., Шальнова С.А., ... Мосейчук К.А. Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции 25–64 лет. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2020;19(4):45–57. doi:10.15829/1728-8800-2020-2600

7. Balanova Yu. A., Imaeva A.E., Kutsenko V.A., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E., Maximov S.A., Karamnova N.S., Yarovaya E.B., Shalnova S.A., ... Mosejchuk K.A. Metabolic syndrome and its associations with socio-demographic and behavioral risk factors in the Russian population aged 25–64 years. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):45–57. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2600

8. Bovolini A., Garcia J., Andrade M.A., Duarte J.A. Metabolic syndrome pathophysiology and predisposing factors. *Int. J. Sports Med*. 2021;42(3):199–214. doi: 10.1055/a-1263-0898

9. Lee S., Shin Y., Kim Y. Risk of Metabolic syndrome among middle-aged Koreans from rural and urban areas. *Nutrients*. 2018;10(7):859. doi: 10.3390/nu10070859

10. Беловолов Ю.К., Иванова Л.А., Юрьев В.С. Проблема ожирения в современном обществе. *OlymPlus. Гуманитарная версия*. 2021;(2):96–99. doi: 10.46554/OlymPlus.2021.2(13).pp.96

11. Belovolov Yu.K., Ivanova L.A., Yur'ev V.S. The problem of obesity in the modern society. *OlymPlus. Gumanitarnaya versiya = OlymPlus. Humanitarian*

version. 2021;(2):96–99. [In Russian]. doi: 10.46554/OlymPlus.2021.2(13).pp.96

8. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402716140/>

Methodological recommendations МР 2.3.1.0253-21 “Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation”. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402716140/> [In Russian].

9. Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Руф Р.Р., Шальнова С.А. Распространенность метаболического синдрома в популяции Красноярского края и особенности его ассоциации с гиперурикемией. *Рос. кардиол. ж.* 2020;25(6):55–60. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3852

Grinshtein Yu.I., Shabalin V.V., Ruf R.R., Shalnova S.A. The prevalence of metabolic syndrome in the Krasnoyarsk Krai population and the features of its association with hyperuricemia. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(6):55–60. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3852

10. Scuteri A., Laurent S., Cucca F., Cockcroft J., Cunha P., Mañas L.R., Mattace Raso F., Muiesan M.L., Ryliszkytė L., Rietzschel E., ... Metabolic Syndrome and Arteries Research (MARE) Consortium. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2015;22(4):486–491. doi: 10.1177/2047487314525529

11. Дьякович О.А. Распространенность метаболического синдрома у работников различных профессиональных групп. *Мед. труда и пром. экол.* 2020;60(10):674–680. doi: 10.31089/1026-9428-2020-60-10-674-680

Dyakovich O.A. Prevalence of metabolic syndrome in workers of various professional groups. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Occupational Medicine and Industrial Ecology.* 2020; 60(10): 674–680. [In Russian]. doi: 10.31089/1026-9428-2020-60-10-674-680

12. Merchant R.A., Chan Y.H., Lim J.Y., Morley J.E. Prevalence of metabolic syndrome and association with grip strength in older adults: findings from the HOPE study. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2020;13:2677–2686. doi: 10.2147/DMSO.S260544

13. Трубецков А.Д., Жиров К.С. «Эффект здорового рабочего» в различных областях медицины труда (обзор). *Пробл. соц. гигиены, здравоохран. и ист. мед.* 2021;29(2):254–259. doi: 10.32687/0869-866X-2021-29-2-254-259

Trubetskov A.D., Zhiron K.S. “The effect of healthy worker” in various areas of occupational medicine: the publications review. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny = Problems of*

Social Hygiene, Public Health and History of Medicine. 2021;29(2):254–259. [In Russian]. doi: 10.32687/0869-866X-2021-29-2-254-259

14. Castaneda C., Layne J.E., Munoz-Orians L., Gordon P.L., Walsmith J., Foldvari M., Roubenoff R., Tucker K.L., Nelson M.E. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glyce-mic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(12):2335–2341. doi: 10.2337/di-acare.25.12.2335

15. Colberg S.R., Sigal R.J., Fernhall B., Re-gensteiner J.G., Blissmer B.J., Rubin R.R., Chasan-Taber L., Albright A.L., Braun B., American College of Sports Medicine; American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2692–2696. doi: 10.2337/dc10-1548

16. Kullmann S., Goj T., Veit R., Fritsche L., Wagner L., Schneeweiss P., Hoene M., Hoffmann C., Machann J., Niess A., ... Heni M. Exercise restores brain insulin sensitivity in sedentary adults who are overweight and obese. *JCI Insight.* 2022;7(18):e161498. doi: 10.1172/jci.insight.161498

17. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Концевая А.В., Муромцева Г.А., Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Драпкина О.М., Бойцов С.А., ... Шалаев С.В. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Рос. кардиол. ж.* 2018;23(6):123–130. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130

Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Imaeva A.E., Kontsevaya A.V., Muromtseva G.A., Kapustina A.V., Evstifeeva S.E., Drapkina O.M., Boitsov S.A., ... Shalaev S.V. Obesity in russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(6):123–130. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130

18. Bilog N.C., Mekoulou Ndongo J., Bika Lele E.C., Guessogo W.R., Assomo-Ndemba P.B., Et-aga N.B., Mbama Biloa Y.J., Bindi B.N., Temfemo A., Mandengue S.H., ... Ayina Ayina C.N. Prevalence of metabolic syndrome and components in rural, semi-urban and urban areas in the littoral region in Cameroon: impact of physical activity. *J. Health Popul. Nutr.* 2023;42(1):95. doi: 10.1186/s41043-023-00415-0

19. Tabatabaei-Malazy O., Saeedi Moghaddam S., Rezaei N., Sheidaei A., Hajipour M.J., Mahmoudi N., Mahmoudi Z., Dilmaghani-Marand A., Rezaee K., Sab-ooni M., ... Farzadfar F. A nationwide study of metabol-ic syndrome prevalence in Iran; a comparative analysis of six definitions. *PLoS One.* 2021;16(3):e0241926. doi: 10.1371/journal.pone.0241926

20. Шишкин С.В., Мустафина С.В., Малюткина С.К., Бобак М., Симонова Г.И., Щербак Л.В., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Метаболический синдром и когнитивная функция в популяции Новосибирска среднего и старшего возраста. *Атеросклероз*. 2015;11(3):29–34.

Shishkin S.V., Mustafina S.V., Malyutina S.K., Bobak M., Simonova G.I., Shcherbakova L.V., Ragino Yu.I., Voevoda M.I. Metabolic syndrome and cognitive function in the middle and older population of Novosibirsk. *Atherosclerosis = Atherosclerosis*. 2015;11(3):29–34. [In Russian].

21. Farmanfarma K.K., Kaykhaei M.A., Mohammadi M., Adineh H.A., Ansari-Moghaddam A. The Prevalence and trend of metabolic syndrome in the south-east of Iran. *J. Med. Life*. 2020;13(4):587–599. doi: 10.25122/jml-2020-0052

22. Покида А.Н., Зыбуновская Н.В., Газиева И.А. Роль высшего образования в формировании здорового образа жизни (по результатам социологического исследования). *Высшее образование в России*. 2022;31(1):72–88. doi: 10.31992/0869-3617-2022-31-1-72-88

Pokida A.N., Zybunovskaya N.V., Gazieva I.A. The role of higher education in the formation of a healthy lifestyle: results of sociological research. *Vyshee obrazovanie v Rossii = Higher Education in Russia*. 2022;31(1):72–88. [In Russian]. doi: 10.31992/0869-3617-2022-31-1-72-88

23. Pouragha H., Pouryaghoub G., Naserpour M., Mehrdad R. Disparities in the prevalence of metabolic syndrome between Iranian industrial workers and university staff. *J. Diabetes Metab. Disord*. 2023;22(1):443–453. doi: 10.1007/s40200-022-01162-5

24. Шальнова С.А., Драпкина О.М. Значение исследования ЭССЕ-РФ для развития профилактики в России. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2020;19(3):209–215. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2602

Shalnova S.A., Drapkina O.M. Contribution of the ESSE-RF study to preventive healthcare in Russia. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):209–215. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2602

Сведения об авторах:

Долич Владимир Николаевич, ORCID: 0000-0002-8980-5117, e-mail: vndolich@mail.ru

Комлева Наталия Евгеньевна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-4099-9368, e-mail: NEKomleva@yandex.ru

Мазиллов Святослав Игоревич, к.б.н., ORCID: 0000-0002-8220-145X, e-mail: smazilov@ya.ru

Заикина Инна Викторовна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4234-7056, e-mail: innaza2@mail.ru

Information about authors:

Vladimir N. Dolich, ORCID: 0000-0002-8980-5117, e-mail: vndolich@mail.ru

Nataliya E. Komleva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4099-9368, e-mail: NEKomleva@yandex.ru

Svyatoslav I. Mazilov, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-8220-145X, e-mail: smazilov@ya.ru

Inna V. Zaikina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4234-7056, e-mail: innaza2@mail.ru

Поступила в редакцию 25.09.2023

После доработки 27.03.2024

Принята к публикации 18.06.2024

Received 25.09.2023

Revision received 27.03.2024

Accepted 18.06.2024

Подписаться на журнал можно по объединенному каталогу «Пресса России»
и каталогу «Урал-Пресс», индекс 11224

Подписано в печать 26.08.2024. Выход в свет 30.08.2024. Формат 60×84/8.
Усл. печ. л. 26,04. Уч.-изд. л. 23,7. Тираж 51 экз. Заказ № 176. 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