Обзоры

Калинин Р.Е., Куликов Е.П., Веркин Н.И., Мерцалов С.А., Головкин Е.Ю., Шанаев И.Н., Зотова О.В.
Внутриартериальная химиоэмболизация как компонент неоадъювантного лечения рака прямой кишки. Обзор литературы 6

Kodidala S.R., Kaur H., Manjunath S., Akula G.R.
Unraveling the intricacies of the gut-brain axis: From physiology to psychology and obesity 19

Лесная А.С., Даренская М.А., Рычкова Л.В., Семёнова Н.В., Прохорова Ж.В., Шевчук В.А., Колесникова Л.И.
Окислительный стресс и ожирение у детей – роль биоэлементов 24

Макаревич В.В., Таганович А.Д., Миронова Т.В., Шиловский И.П., Хаитов М.Р., Кадушкин А.Г.
Роль эпителиальных аларминов и Th2-цитокинов в развитии воспалительной реакции при аллергическом рините 35

Омаров М.А., Мулюков А.Р., Бурмистров И.А., Ахмадишин Э.И., Лаптева М.С., Низамутдинова А.Н., Нуриева К.З., Ягудина Р.А., Курбанадамов М.Р.
Достижения последних лет в пренатальной генетической диагностике малых сверхчисленных маркерных хромосом 46

Патракеева В.П.
Роль внеклеточной АТФ в регуляции функциональной активности клеток 53

Тимурзиева А.Б.
О некоторых аспектах совершенствования организации медицинской помощи пациентам с патологией ЛОР-органов 61

Оригинальные исследования

Анатомия

Баландин А.А., Горобченко А.С., Баландина И.А.
Сравнительный анализ высоты верхнечелюстных пазух, толщины их верхней стенки и костной пластинки в первом периоде зрелого возраста и старческом возрасте с использованием цифровых 3D-технологий. 73

Опрышко И.А., Изранов В.А., Гордова В.С., Шушвал М.С., Степанян С.А., Абдужабборов Х.
Ультразвуковое исследование печени *post mortem*: есть ли изменения размеров после вскрытия? 80

Физиология

Елфимова А.Э., Типисова Е.В., Зябишева В.Н., Аликина В.А., Молодовская И.Н.
Показатели гипофизарно-гонадной оси и уровень кортизола в зависимости от индивидуально-типологической реактивности дофаминергической системы на смену фотопериодов года у мужчин в условиях Европейского Севера 88

Першина О.В., Узянбаев И.А., Пахомова А.В., Пан Э.С., Когай Л.В., Ермакова Н.Н., Сандрикина Л.А., Курбатов Б.К., Крупин В.А.
Стволовые и прогениторные клетки и функциональная активность печени крыс Вистар разного возраста 95

Медико-биологические науки

Бедина С.А., Мозговая Е.Э., Трофименко А.С., Спицина С.С., Мамус М.А., Зборовская И.А., Ахвердян Ю.Р., Краюшкина Н.Г.
Моноцитарные экстрацеллюлярные ловушки: особенности генерации в зависимости от стадии аутоиммунного воспаления при ревматоидном артрите 104

Ильканич А.Я., Дарвин В.В., Сатинов А.В., Оганян А.В., Рыжиков М.Г., Ремеев А.А., Крысов А.Ю., Назаров А.Н., Касьянов Д.К., Росинский А.А., Маматисламов А.А., Артамонова С.Н.
Экспериментальная модель эндоскопической аргоноплазменной коагуляции в жидкой среде 111

Reviews

Kalinin R.E., Kulikov E.P., Verkin N.I., Mertsalov S.A., Golovkin E.Yu., Shanaev I.N., Zotova O.V.
Intra-arterial chemoembolization as a component of neoadjuvant treatment of rectal cancer. Literature review 6

Кодидала С.Р., Каур Х., Манджунац С., Акула Г.Р.
Ось «кишечник – мозг»: от физиологии к психологии и ожирению 19

Lesnaya A.S., Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Semenova N.V., Prokhorova Zh.V., Shevchuk V.A., Kolesnikova L.I.
The role of bioelements – components of free radical oxidation – in the genesis of childhood obesity 24

Makarevich V.V., Taganovich A.D., Mironova T.V., Shilovskiy I.P., Khaitov M.R., Kadushkin A.G.
The role of epithelial alarmins and Th2 cytokines in the inflammatory response in allergic rhinitis 35

Omarov M.A., Mulyukov A.R., Burmistrov I.A., Akhmadishin E.I., Lapteva M.S., Nizamutdinova A.N., Nurieva K.Z., Iagudina R.A., Kurbanadamov M.R.
Recent achievements in prenatal genetic diagnosis of small supernumerary marker chromosomes 46

Patrakeeva V.P.
The role of extracellular ATP in regulating the functional activity of cells 53

Timurzieva A.B.
Some aspects of improving the organization of medical care for patients with ENT- pathology 61

Research articles

Anatomy

Balandin A.A., Gorobchenko A.S., Balandina I.A.
Comparative analysis of the height of the maxillary sinuses, the thickness of their upper wall and bone plate in the first period of adulthood and old age using 3D digital technologies..... 73

Opryshko I.A., Izranov V.A., Gordova V.S., Shushval M.S., Stepanyan S.A., Abdujabborov K.
Ultrasound examination of the liver *post mortem*: are there any changes in size after autopsy? 80

Physiology

Elfimova A.E., Tipisova E.V., Zyabisheva V.N., Alikina V.A., Molodovskaya I.N.
Indicators of the pituitary-gonadal axis and cortisol levels, depending on the individual-typological reaction of the dopaminergic system, to changes in the photoperiod of the year in males living in the European North 88

Pershina O.V., Uzyanbaev I.A., Pakhomova A.V., Pan E.S., Kogay L.V., Ermakova N.N., Sandrikina L.A., Kurbatov B.K., Krupin V.A.
The stem and progenitor cells and the functional activity of liver from age-different Wistar rats 95

Biomedical sciences

Bedina S.A., Mozgovaya E.E., Trofimenko A.S., Spitsina S.S., Mamus M.A., Zborovskaya I.A., Akhverdyan Yu.R., Krayushkina N.G.
Monocyte extracellular traps: features of generation in rheumatoid arthritis depending on the stage of autoimmune inflammation 104

Ilkanich A.Ya., Darvin V.V., Satinov A.V., Oganian A.V., Ryzhikov M.G., Remeev A.A., Krysov A.Yu., Nazarov A.N., Kasyanov D.K., Rosinskii A.A., Mamatislamov A.A., Artamonova S.N.
An experimental model of ndoscopic argon plasma coagulation in liquid medium 111

Клышников К.Ю., Онищенко П.С., Глушкова Т.В., Акентьева Т.Н., Костюнин А.Е., Резвова М.А., Овчаренко Е.А.
О постановке численного моделирования протезов клапанов сердца 119

Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Пирогова Н.А., Перельман Ю.М.
Взаимодействие фактора некроза опухоли-альфа и интерферона-гамма с фагоцитарными клетками бронхов у больных неаллергической бронхиальной астмой 129

Швецова А.М., Королев М.А., Чурин А.А., Ершов К.И., Мадонов П.Г.
Влияние пегилированной гиалуронидазы на поведенческие реакции и электрическую активность сердца 138

Клиническая медицина

Alzeeralhouseini A.F., Moisak G.I., Filimonova E.A., Rzaev J.A.
Predictors of successful microvascular decompression surgery in patients with classical trigeminal neuralgia according to the neuroimaging data 145

Герасименко О.Н., Зимина Ю.Д., Панкова И.В., Толмачева А.А., Соловьева В.И., Воевода М.И., Николаев Ю.А.
Клинико-функциональная характеристика хронической сердечной недостаточности в разных возрастных группах 155

Кивелёв Ю.В., Дубовой А.В., Кривошапкин А.Л.
Популяционный анализ коморбидностей у пациентов с неразорвавшимися артериальными аневризмами мозга с помощью метода комплексных сетей 163

Поливанова Т.В., Каспаров Э.В., Вшивков В.А.
Качество жизни детей и подростков с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в Республике Тыва 172

Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Поляков В.Я., Емельянова И.Л.
Особенности липидного обмена и гемостаза у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 181

Сулима А.Н., Беглицэ Д.А., Гунарь З.В., Яльчи А.С.
Оценка эффективности эндовидеохирургического лечения пациенток с различными формами бесплодия в условиях гинекологического стационара 187

Клинический случай

Золотарев А.А., Пыхтунова Е.А., Трифонова О.Ю., Ксенева С.И., Удут В.В.
Клинический случай бессимптомной лекарственно-индуцированной тромбоцитопении 194

Лисин О.Е., Шестаков Е.В., Андреев И.С., Медведева Е.С., Каторкин С.Е.
Мукоцеле червеобразного отростка: наш опыт лечения редкой патологии 201

Профилактическая медицина

Лазуткина А.Ю.
Определение экспозиции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги 209

Хохлова О.И., Васильченко Е.М., Верш В.А., Жестикова М.Г.
Психоэмоциональные нарушения и выгорание у медицинских сестер реабилитационных отделений для пациентов с нарушением нейромышечных, скелетных и связанных с движением функций 222

Klyshnikov K.Yu., Onishchenko P.S., Glushkova T.V., Akentyeva T.N., Kostyunin A.E., Rezvova M.A., Ovcharenko E.A.
On the setting up of numerical modeling of heart valve prostheses 119

Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Pirogova N.A., Perelman J.M.
Interaction of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma with bronchial phagocytic cells in non-allergic bronchial asthma patients 129

Shvetsova A.M., Korolev M.A., Churin A.A., Ershov K.I., Madonov P.G.
Effects of pegylated hyaloronidase on behavioural responses and cardiac electrical activity 138

Clinical medicine

Алзиралхусейни А.Ф., Мойсак Г.И., Филимонова Е.А., Рзаев Д.А.
Предикторы успешной операции микроваскулярной декомпрессии у пациентов с классической невралгией тройничного нерва по данным нейровизуализации 145

Gerasimenko O.N., Zimina Yu.D., Pankova I.V., Tolmacheva A.A., Solovyova V.I., Voevoda M.I., Nikolaev Yu.A.
Clinical and functional characteristics of chronic heart failure in different age groups 155

Kivelev Yu.V., Dubovoy A.V., Krivoshapkin A.L.
Population-based study of comorbidities in unruptured brain aneurysms using complex network analysis 163

Polivanova T.V., Kasparov E.V., Vshivkov V.A.
The impact of gastroesophageal reflux disease on the quality of life of children and adolescents in the Republic of Tyva 172

Sevostyanova E.V., Nikolaev Yu.A., Polyakov V.Ya., Emelyanova I.L.
Features of lipid metabolism and hemostasis in patients with arterial hypertension underwent a new coronavirus infection COVID-19 181

Sulima A.N., Beglitse D.A., Gunar Z.V., Yal'chi A.S.
Evaluation of the endovideosurgical treatment efficacy in patients with various forms of infertility at a gynecological hospital 187

A clinical case

Zolotarev A.A., Pykhtunova E.A., Trifonova O.Yu., Kseneva S.I., Udut V.V.
A clinical case of asymptomatic drug-induced thrombocytopenia 194

Lisin O.E., Shestakov E.V., Andreev I.S., Medvedeva E.S., Katorkin S.E.
Mucocele of the appendix: our experience in treatment of rare pathologies 201

Preventive medicine

Lazutkina A.Yu.
Determining cardiovascular disease risk factor exposure among locomotive crew workers of the Trans-Baikal Railway 209

Khokhlova O.I., Vasilchenko E.M., Versh V.A., Zhestikova M.G.
Psychoemotional disorders and burnout in nurses working in rehabilitation departments for patients with impaired neuromuscular, skeletal or movement-related functions 222

УДК 616.351-006.6-085.277.3:617-089.163 DOI: 10.18699/SSMJ20240501
Обзор литературы / Review article

Внутриартериальная химиоэмболизация как компонент неоадъювантного лечения рака прямой кишки. Обзор литературы

Р.Е. Калинин[1], Е.П. Куликов[1, 2], Н.И. Веркин[2], С.А. Мерцалов[1, 2], Е.Ю. Головкин[1, 2], И.Н. Шанаев[1, 2], О.В. Зотова[1]

[1] Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Минздрава России
390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9
[2] Рязанский областной клинический онкологический диспансер
390011, г. Рязань, ул. Спортивная, 13

Резюме

Интервенционная онкология представляет собой быстро развивающуюся область лечения рака. Минимально инвазивные методы лечения, такие как трансартериальная эмболизация химиотерапевтическими и радиоактивными агентами, являются общепринятыми и встречаются во многих руководствах по терапии первичных и метастатических поражений печени. Известно, что рост и развитие злокачественного новообразования в первую очередь определяются ангиогенезом. Быстрый рост обеспечивается там, где образование непосредственно связано с артериальным руслом. Поэтому при введении препарата в целевой сосуд, обеспечивая ишемию ткани, можно достичь высокой степени патоморфоза опухоли. Данная методика имеет преимущество для пациентов, которым в ряде случаев невозможно провести оперативное лечение, а также увеличивает эффективность химиотерапевтического воздействия. С появлением в стационарах необходимого оборудования, накоплением опыта применения малоинвазивных вмешательств появилась возможность для реализации нового метода лечения опухолей различных локализаций. В настоящем обзоре мы рассматриваем результаты разработок отечественных и зарубежных авторов, посвященные теме внутриартериальной химиоэмболизации перед оперативным лечением у пациентов с раком прямой кишки. Анализ литературы выявил небольшое количество работ, посвященных выбранной тематике, несмотря на актуальность данной проблемы для современной онкологии.

Ключевые слова: колоректальный рак, рак прямой кишки, внутриартериальная химиоэмболизация, неоадъювантная терапия, выживаемость.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Зотова О.В., e-mail: zotova.olga97@yandex.ru
Для цитирования: Калинин Р.Е., Куликов Е.П., Веркин Н.И., Мерцалов С.А., Головкин Е.Ю., Шанаев И.Н., Зотова О.В. Внутриартериальная химиоэмболизация как компонент неоадъювантного лечения рака прямой кишки. Обзор литературы. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):6–18. doi: 10.18699/SSMJ20240501

Intra-arterial chemoembolization as a component of neoadjuvant treatment of rectal cancer. Literature review

R.E. Kalinin[1], E.P. Kulikov[1, 2], N.I. Verkin[2], S.A. Mertsalov[1, 2], E.Yu. Golovkin[1, 2], I.N. Shanaev[1, 2], O.V. Zotova[1]

[1] Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov of Minzdrav of Russia
390026 Ryazan, Vysokovoltnaya st., 9
[2] Ryazan Regional Clinical Oncology Dispensary
390011, Ryazan, Sportivnaya st., 13

Abstract

Interventional oncology is a rapidly evolving field of cancer treatment. Minimally invasive techniques, such as transarterial embolization with chemotherapeutic and radioactive agents, are common treatments and are found in many guidelines for the treatment of primary and metastatic liver lesions. It is known that the growth and development of a malignant neoplasm is primarily determined by angiogenesis. Rapid growth is ensured where the formation is directly related to the arterial bed. Therefore, when the drug is injected into the target vessel and providing tissue ischemia, it is possible to achieve a high degree of tumor pathomorphosis. This technique has an advantage for patients who, in some cases, cannot be treated surgically, and also increases the effectiveness of the chemotherapeutic effect. With the advent of necessary equipment in hospitals and the accumulation of experience in the use of minimally invasive interventions, it became possible to implement a new method of treating tumors of various localizations. In this review, we consider the results of domestic and foreign authors on the topic of intra-arterial chemoembolization before surgical treatment in patients with rectal cancer. It is noted that the analysis of the literature revealed a small number of works devoted to the chosen topic, despite the relevance of this problem for modern oncology.

Key words: colorectal cancer, rectal cancer, intra-arterial chemoembolization, neoadjuvant therapy, survival.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest
Correspondence author: Zotova O.V. e-mail: zotova.olga97@yandex.ru
Citation: Kalinin R.E., Kulikov E.P., Verkin N.I., Mertsalov S.A., Golovkin E.Yu., Shanaev I.N., Zotova O.V. Intra-arterial chemoembolization as a component of neoadjuvant treatment of rectal cancer. Literature review. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(5):6–18. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240501

Колоректальный рак (КРР) по данным на 2022 г. является третьим наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием в мире и второй по значимости причиной смертности от рака. При этом частота заболеваемости раком прямой кишки находится на восьмом месте среди всех локализаций, а смертность – на десятом. В России смертность от рака прямой кишки располагается на шестом месте среди мужчин и женщин всех возрастов [1]. Кроме того, остается высоким процент местных рецидивов после оперативного лечения [2, 3].

В зависимости от стадии заболевания лечение может быть ограничено хирургическим вмешательством (I, II стадии) или сочетаться с другими противоопухолевыми методами воздействия (II стадия высокого риска, III стадия). Хирургическое вмешательство включает в себя резекцию с соответствующим лимфатическим коллектором. Другими наиболее распространенными противоопухолевыми методами воздействия являются лучевая терапия, главным образом предоперационная при раке прямой кишки, внутривенная химиотерапия (адъювантная), а также сочетания этих методов. Курс адъювантной химиотерапии начинают в течение восьми недель после проведенного оперативного вмешательства. Будучи отложенной на срок более чем 12 недель, она не оказывает положительного эффекта. В ряде работ показано снижение риска рецидивирования и смертности на 30 % при применении комбинированного лечения [4, 5].

В нашей стране и за рубежом предоперационная химиолучевая терапия является стандартом при лечении рака нижней и средней трети прямой кишки. Считается, что неоадъювантная терапия позволяет добиться выраженного патоморфоза опухоли, что улучшает абластичность операции и позволяет снизить риск метастазирования, обусловленного диссеминацией опухолевых комплексов [5]. Однако даже несмотря на использование современных методик лучевого воздействия, у пациентов нередко развиваются лучевые реакции, что увеличивает вероятность развития несостоятельности колоректальных анастомозов [6, 7]. В то же время широкое внедрение высокотехнологичных операций и техники тотального мезоректального иссечения создало определенную тенденцию к уменьшению значения предоперационной лучевой терапии [8–12].

Тем не менее Н.А. Майстренко и соавт. считают, что целесообразность использования неоадъювантной химиолучевой терапии как одного из основных компонентов комбинированного лечения больных с КРР не вызывает сомнений, так как позволяет рассчитывать на продление жизни пациентов [13]. P.D. Lorimer et al. приводят данные, что включение неоадъювантной терапии снижает частоту местных рецидивов и увеличивает общую выживаемость [14]. R. Sauer et al. [15] продемонстрировали благоприятные результаты длительного курса комбинированной терапии, лекарственного и лучевого воздействия, на неоадъювантном этапе при лечении рака прямой

кишки. В общей сложности 823 пациента с аденокарциномой прямой кишки T3/T4 были рандомизированы в группы неоадъювантной длительной химиолучевой терапии или адъювантной химиолучевой терапии. Неоадъювантная терапия включала 28 фракций общей дозой 50,4 Гр и дополнена инфузиями 5-фторурацила на первой и пятой неделях. Операцию проводили через 6 недель с последующими четырьмя циклами 5-фторурацила через месяц после операции. Пациенты с адъювантной терапией проходили ту же схему, за исключением увеличенной до 54,0 Гр дозы облучения (лучевая терапия ложа удаленной опухоли). Результаты подтвердили уменьшение частоты местных рецидивов в течение 5 лет в группе предоперационного лечения по сравнению с постоперационным (соответственно 3 и 16 %, $p = 0{,}006$) с отсутствием различий в 5-летней выживаемости (76 и 74 %, $p = 0{,}8$).

Преимущества комбинированной химиолучевой терапии также описаны G.J. Fryckholm et al. [16]. В этом исследовании 70 пациентов были разделены на группу неоадъювантной химиолучевой терапии и группу предоперационной лучевой терапии. Обе группы были прооперированы в течение 3–4 недель после завершения неоадъювантного этапа. Комбинированное неоадъювантное лечение включало лучевую терапию в дозе 40 Гр в течение 7 недель с еженедельными инфузиями химиопрепаратов. Авторы пришли к выводу, что лечение в данном режиме привело к улучшению местного контроля. Частота местных рецидивов составила 4 % в первой группе по сравнению с 35 % в группе, получившей предоперационный курс лучевой терапии. C.P. Probst et al. [17] сообщают, что у большинства пациентов с раком прямой кишки наблюдается лечебный патоморфоз, а у некоторых достигается полный ответ после неоадъювантной химиолучевой терапии; при интервале между неоадъювантной химиолучевой терапией и операцией более восьми недель увеличиваются шансы на сохранение органа. Похожие данные встречаются в работах F. Petrelli et al. и Z. Sun et al. [11, 18]: частота полного ответа увеличивается на 6 % с аналогичными исходами и осложнениями при интервале более восьми недель.

В то же время внедрение неоадъювантной терапии сопряжено с токсичностью. R. Sauer et al. [15] зарегистрировали случаи токсичности 3-й степени (диарея, слизистые или кровянистые выделения, вздутие живота) и 4-й степени (острая/подострая кишечная непроходимость, образование свищей, желудочно-кишечное кровотечение) у 27 % пациентов. А.А. Захарченко и соавт. считают, что развитие злокачественной опухоли в первую очередь определяется ее ангиогенезом. Опухоль бурно растет там, где она непосредственно связана с артериальным руслом. Как следствие – обильная периферическая васкуляризация с выраженной оксигенацией опухолевых клеток и их выраженная способность к пролиферации [19, 20].

При внутривенном или пероральном приеме химиопрепараты связываются с белками плазмы крови, что уменьшает количество биологически активного свободного вещества. Концентрация в зоне поражения становится недостаточной для эффективного уничтожения раковых клеток, что может привести к рецидиву и метастазированию в краткосрочной перспективе. Кроме того, для большинства злокачественных новообразований характерна неоднородность кровоснабжения: обильная периферическая васкуляризация сочетается с разряженной сетью сосудов капиллярного и синусоидного типов в центрально расположенных участках опухоли. В связи с этим, несмотря на процесс некроза в центральных отделах новообразования, в них длительное время сохраняют жизнедеятельность опухолевые клетки, которые остаются недосягаемыми для системной химиотерапии. Как считают авторы, данные особенности кровоснабжения злокачественных опухолей исключают возможность эффективного лечения каким-то одним методом. Поэтому актуальна разработка методов сочетанного воздействия как на периферические, хорошо васкуляризированные отделы опухоли, так и на ее центральные участки [19].

В последние годы стали широко внедряться эндоваскулярные методики диагностики и лечения [21, 22]. Прямая связь опухолевых образований с сосудистой системой сделала возможным использование эндоваскулярных методик и в онкологии, их применение в виде транскатетерной артериальной химоинфузии и химиоэмболизации считаются перспективным методом лечения в онкологии [7, 19, 23–28]. При этом противоопухолевые агенты вводятся непосредственно в целевой сосуд, где они легко достигают органа-мишени. Локальная концентрация препарата при внутриартериальном введении может быть увеличена 2–30-кратно, а лечебный эффект повышается [29].

Теоретическая основа, определяющая фармакокинетические преимущества внутриартериальных инфузий лекарственных средств, описана W.D. Eckman et al. [30]. Чтобы количественно оценить преимущество доставки препарата в рассматриваемый участок, соотношение регионального воздействия после регионарной артериальной инфузии сравнивается с таковым после внутривенной инфузии при той же дозе. Исполь-

зуя физиологически обоснованную фармакокинетическую модель, авторы продемонстрировали, что преимущество регионарного воздействия лекарственного средства (Rd) для агентов с линейной фармакокинетикой связано со скоростью его выведения из остальной части организма и скоростью перфузии крови в целевую область и выражается формулой:

$$Rd = 1 + CLЛС/Qt,$$

где CLЛС – общий клиренс лекарственного средства из остальной части тела, исключая область опухоли (мишень), а Qt – кровоток через регионарную артерию, в которую вводится препарат.

Большинство используемых препаратов имеет короткий период полувыведения и высокий общий клиренс в организме. Например, период полувыведения фторурацила составляет не более 10 минут. Расчеты, основанные на прямом определении уровня химиопрепарата в крови, указывают на 100-кратное преимущество артериальной инфузии по сравнению с внутривенным введением. Выделяют две транскатетерные методики эндоваскулярной химиотерапии: артериальную химиоэмболизацию и артериальную химиоинфузию.

Принципиальным отличием первой методики является создание механической обструкции питающих опухоль сосудов, что позволяет не только уменьшить ее питание, но и создать локальное воспаление внутри и вокруг питающих ее сосудов. При этом идет разрушение эндотелия с высвобождением воспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли-α, что способствует резорбции новообразования. Манипуляция может быть выполнена с помощью жидких эмболизирующих агентов: жидкой гемостатической губкой (оникс и филл) и контрастными маслами (например, липиодолом) или с помощью микросфер, способных насыщаться лекарственными препаратами. Стоит отметить, что использование жидких эмболизирующих агентов имеет особенность – суспензия раствора цитостатика и гемостатической губки или масляного раствора остается стабильной в опухоли непродолжительное время – около 4 ч, и ишемия опухолевых тканей является временной [4]. Это делает возможным повторение курсов лечения. Жидкие эмболизирующие агенты пользуются растущей популярностью из-за их потенциальной способности глубоко проникать в целевые ткани. Микросферы позволяют максимально удлинить контакт химиопрепарата с опухолью, одновременно с более эффективной ишемизацией ткани опухоли, так как окклюзия просвета сосудов, питающих опухоль, носит постоянный характер. Однако это часто затрудняет проведение повторных курсов. К тому же методика может применяться не на всех органах и тканях, например, есть риск развития некроза стенки кишки при использовании твердых эмболов.

Следует отметить, что использование эндоваскулярных методик позволяет до хирургической операции детально исследовать сосудистый бассейн и особенности кровоснабжения опухоли и построить индивидуальный план оперативного вмешательства с учетом возможности проведения первичного реконструктивно-восстановительного этапа [19]. Химиоэмболизация печеночных артерий является методикой, имеющей наибольшую доказательную базу при лечении гепатоцеллюлярного рака или метастазов КРР. Трансартериальная эмболизация, будь то мягкая традиционная трансартериальная химиоэмболизация в смеси с жировой эмульсией (cTACE), использование эмболических препаратов с лекарственным покрытием TACE (DEB-TACE) или радиоэмболизация, включены в различные руководства (NCCN, BCLC) в качестве вариантов лечения [31–35]. В то же время, несмотря на значительное количество публикаций относительно использования трансартериальной химиоэмболизации в онкогинекологии, ее эффективность не доказана полноценными рандомизированными исследованиями [26].

Анализ литературы показал, что тема трансартериальной химиоэмболизации при раке прямой кишки еще мало освещена в специальной литературе, и работ в этой области немного. Интересно отметить, что отечественные работы больше посвящены химиоэмболизации, в то время как зарубежные авторы предпочитают использовать химиоинфузию. А.А. Захарченко и соавт. [19] описывают целесообразность применения химиоэмболизации ректальных артерий с последующим хирургическим вмешательством при локализованном и местнораспространенном раке прямой кишки (стадии IIA-C – IIIA-B) с локализацией опухоли в верхней/средней/нижней третях ампулы прямой кишки; при общем состоянии пациентов от 0 до 2 баллов по шкале ECOG; в возрасте до 70 лет; при отсутствии предшествующей химио-, иммуно-, лучевой или гормональной терапии. Авторы сообщают об опыте внутриартериального введения 1000 мг 5-фторурацила у пациентов с раком прямой кишки: через 72 ч определялась достаточно высокая концентрация химиопрепарата в ткани опухоли – 218,7 мкг/г, флуоресцентная микроскопия показала его активное включение в цитоплазму, в структуры ядра и ДНК, что характеризует летальное повреждение опухолевых клеток. Быстрому выведению препарата препятствовала окклюзию артериального кровотока с помощью масляного раствора липи-

одола. При сравнении полученных результатов с данными пациентов, прошедших только хирургическое лечение, отмечено снижение частоты местных рецидивов до 2,6 % (при хирургическом лечении – 13,2 %) и увеличение общей (89,7 и 75,7 % соответственно) и безрецидивной 5-летней выживаемости (84,6 и 70,2 % соответственно).

В работе [20] использованы более высокие дозы 5-фторурацила, до 2000 мг; макроскопически некротические изменения в опухолевых тканях зависели от дозы препарата. При этом при химиоэмболизации в бассейне верхней брыжеечной артерии явления некроза опухоли были менее выражены, чем при проведении манипуляции в бассейне внутренней подвздошной артерии. После эндоваскулярного введения метронидазола в опухолевые сосуды с последующим лучевым воздействием разовой очаговой дозы 13 Гр наблюдались аналогичные изменения в клеточных структурах [20]. Степени химиотерапевтического и химиолучевого патоморфозов были схожи, однако в последнем случае имелись лучевые реакции, хотя и меньше, чем при стандартном химиолучевом воздействии (5 Гр, 5 фракций до суммарной очаговой дозы 25 Гр).

М.С. Ольшанский и соавт. сообщают о схожей общей и безрецидивной 5-летней выживаемости – 87,5 и 75 % соответственно [38]. Авторы поэтапно описывают свою методику проведения химиоэмболизации, при этом 250 мг 5-фторурацила разводят не менее чем в 100 мл физиологического раствора натрия хлорида во избежание индукции спазма артерии при более высокой концентрации препарата, вводимого внутриартериально. Также сообщают, что в большинстве случаев верхняя прямокишечная артерия является достаточно крупной ветвью нижней брыжеечной артерии, но существуют различные варианты деления последней на мелкие сосудистые ветви. У одного из 123 пациентов выявлены сразу три верхних ректальных артерии, отходящие отдельными стволами, у двух – два крупных ствола верхних ректальных артерий, а у четырех больных верхние ректальные артерии были тонкими и множественными. Наибольший риск развития ишемии кишечника представляют лица с рассыпным типом строения артерий [36–40].

Длительность введения 5-фторурацила в сосуды данного бассейна должна составлять во всех случаях более 45 минут, методика применяется за 72 ч до операции. Сокращение сроков между первым этапом комбинированного лечения (эндоваскулярной селективной масляной химиоэмболиации ректальных артерий) и радикальной хирургической операцией является существенным моментом профилактики метастазирования [41–44]. Метод селективной внутриартериальной масляной эмболизации прямокишечных артерий у больных раком прямой кишки, осложненным толстокишечной непроходимостью, не приводит к развитию осложнений и побочных эффектов лечения, при этом позволяет добиться существенной регрессии опухоли за счет уменьшения паратуморозного воспаления, повышая ее резектабельность. Частота снижения локорегионарных рецидивов составляет 12,2 %, отдаленных метастазов – 6,2 % [45–48].

И.П. Мошуров и соавт. исследовали результаты химиоэмболизации прямокишечных артерий у 19 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом аденокарциномы прямой кишки и обтурационной толстокишечной непроходимостью в стадии субкомпенсации [49]. Толстокишечная непроходимость разрешилась у всех пациентов в течение 1–1,5 суток после эндоваскулярной интервенции, в 73,7 % случаях через 24–48 ч после вмешательства отмечена редукция опухоли более чем на 1/3 первоначального объема. Полученные положительные результаты одномоментной селективной масляной химиоэмболизации доминантных прямокишечных артерий позволили выполнить последующие радикальные хирургические вмешательства [49].

П.Н. Зубарев и соавт. предлагают способ неоадъювантной химиоэмболизации ветвей нижней брыжеечной артерии у пациентов с раком левой половины толстой кишки и верхнеампулярного отдела прямой кишки с помощью оксалиплатина в дозировке 50–100 мкг, разведенного в 3–10 мл жировой эмульсии, и созданием в конце процедуры окклюзии питающих опухоль сосудов с помощью гемостатической губки или спиралей. Через 3–5 суток вторым этапом выполняется радикальное оперативное вмешательство (в зависимости от локализации опухоли – левосторонняя гемиколэктомия, резекция сигмовидной кишки, передняя резекция прямой кишки). По результатам проведенного исследования, перфорации опухоли или других осложнений, связанных с химиоэмболизацией, не возникало. Авторы указывают, что гистологически отмечено ишемическое повреждение опухоли с явлениями некробиоза. Также важно отметить, что ткань регионарных лимфоузлов накапливает масляный химиоэмболизат [50]. М.С. Ольшанский и соавт. также отмечают уменьшение лимфатических узлов на 2–3-и сутки после процедуры химиоэмболизации [44].

Принципиально важным моментом при проведении селективной химиоэмболизации прямокишечных артерий является использование «мягких» эмболизирующих агентов – масляного

раствора липиодола [51]. Это позволяет избежать ишемии кишечника, именно поэтому не рекомендуется использовать твердые эмболические агенты, например поливинилалкоголь. S.H. Peng et al. сообщают о возможности проведения неоадъювантной внутриартериальной терапии у пациентов с КРР стадии T1-4 N0-2 M0 [52] и считают противопоказаниями к комбинированному лечению КРР с проведением эндоваскулярной химиотерапии наличие отдаленных метастазов (M1), осложнения заболевания (критический опухолевый стеноз, абсцедирование опухоли, кровотечение), нарушения гемостаза, наличие выраженной патологии сердечно-сосудистой системы. Сравнивая результаты неоадъювантной внутривенной и внутриартериальной химиотерапии, авторы сообщают, что местная концентрация препарата при артериальной инфузии была явно выше, чем при внутривенной химиотерапии, а ее эффективность значительно улучшалась [52]. Внутривенную химиотерапию проводили по схеме: 15-минутное внутривенное введение ралтитрексида (противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов) (2,5 мг/м^2) и 180-минутная инфузия оксалиплатина (100 мг/м^2) каждые три недели. Использовали доступ через бедренную артерию. Артериография верхней или нижней брыжеечной артерии выполнялась для визуализации локализации опухоли и идентификации питающих артерий, которые затем были селективно катетеризированы перед химиоинфузией, которую проводили интервалами в 21 день и повторяли до 3 циклов, если не наблюдалось прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Оксалиплатин (100–200 мг) вводили в артерию, питающую опухоль, с последующим введением ралтитрексида (2–4 мг). Компьютерную томографию или МРТ выполняли после каждых 1–3 циклов химиотерапии для оценки первичных опухолей и метастазов в печени. В случае регресса опухоли выполнялось хирургическое вмешательство. Если первичная опухоль прогрессировала между сеансами химиотерапии, оперативно проводилось хирургическое лечение.

Среди включенных в исследование пациентов с неоадъювантной системной химиотерапией локализация опухолей была следующая: в слепой или восходящей ободочной кишке – у 14,52 % пациентов, в поперечно-ободочной кишке – 8,06 %, в нисходящей ободочной кишке – 11,29 %, в сигмовидной кишке – 45,16 % и в прямой кишке – 20,97 %. В группе внутриартериальной химиотерапии находился 21 пациент. Первичная локализация опухоли в прямой кишке встречалась в 52,38 % случаев, в сигмовидной – 38,10 %, в нисходящей ободочной – в 9,52 %. У 80,65 % пациентов в группе системной химиотерапии и у 71,43 % пациентов в группе внутриартериальной химиотерапии были стадии T3–T4N0M0, 79,03 и 71,43 % больных соответственно имели критерий N1. Полного клинического ответа не зафиксировано ни в одной группе пациентов. Частичный клинический ответ составил 51,61 % в группе внутривенной химиотерапии и 71,43 % – в группе артериальной химиотерапии (p=0,113), прогрессирование заболевания наблюдалось в 19,4 и 9,5 % случаев соответственно (p = 0,24). Авторы также сообщают, что транскатетерная артериальная инфузионная химиотерапия увеличивает концентрацию препарата в зоне поражения, относительно удлиняет продолжительность и эффективность его действия. Кроме того, снижается концентрация лекарства в периферической крови, тем самым уменьшая побочные реакции, частота которых при артериальной инфузионной химиотерапии была значительно ниже, чем в группе внутривенной химиотерапии [52].

B. Yang et al., сравнивая результаты комбинированного лечения пациентов с раком прямой кишки (предоперационной химиоэмболизации 50 мг оксалиплатина в течение 10 мин с последующей закупоркой целевых сосудов гемостатической губкой и проведением лучевого лечения в сочетании с приемом капецитабина), получили результат в виде полного (TRG 1 по системе Mandard) или частичного ответа в 60 и 33 % случаев соответственно при сопоставимой частоте осложнений [53].

G.B. Secco et al. описали отдаленные результаты предоперационного внутриартериального введения 20 пациентам митомицина при раке сигмовидной кишки [54]. С января 1980 г. по декабрь 1986 г. 20 пациентам с аденокарциномой сигмовидной кишки была проведена 6-часовая предоперационная внутриартериальная инфузия митомицина С с последующей операцией (группа А), за 18 ч до которой больным выполнена селективная артериография нижней брыжеечной артерии трансфеморальным доступом. У 20 пациентов группы А, получавших внутриартериально митомицин С, не наблюдалось ни местной токсичности, обусловленной введением препарата или положением катетера, ни системной. Во время операции не обнаружено явных макроскопических изменений тканей в анатомической области, куда вводился препарат, и не выявлено существенных нарушений гемостаза. Послеоперационный период протекал без осложнений у 16 человек, в двух случаях отмечена несостоятельность колоректального анастомоза, еще в двух – нагноение лапаротомного разреза. Все пациенты были выписаны из больницы че-

рез 12–17 дней после операции. У лиц группы B (контрольная) несостоятельность анастомоза отмечена в 8,3 % (4 из 48) случаев, а инфицирование раны – в 12,5 % (6 из 48) случаев. Общая частота рецидивов в группах A и B составила 30 и 39,6 % соответственно ($p > 0,05$), безрецидивная выживаемость – 20 (от 8 до 40) и 12 месяцев (от 3 до 59). Таким образом, отмечается преимущество проведения предоперационного внутриартериального введения химиопрепарата для улучшения контроля заболевания.

В исследовании Y. Peng et al. проанализированы отдаленные результаты регионарной артериальной инфузионной химиотерапии перед операцией при лечении КРР, описана разница 3-летней безрецидивной выживаемости у пациентов с разными стадиями заболевания [55]. Проводили химиоинфузию препаратами 5-фторурацила 750 мг/м², 20 мг митомицина и 80 мг цисплатина. Через 10 дней пациенты были радикально прооперированы. В последствии проводилась адъювантная химиотерапия в объеме 6 курсов по схеме 5-фторурацил + лейковорин. В исследовании участвовало 44 человека (20 мужчин и 24 женщины), среди которых у 23 пациентов был подтвержденный рак прямой кишки, а у остальных – заболевание вышележащих отделов толстой кишки. В группе контроля было 10 человек, лечение которых сразу начиналось с хирургического этапа. Стоит отметить неоднородность сопоставляющихся групп по локализации и численности. Однолетняя кумулятивная выживаемость пациентов в группе с неоадъювантной внутриартериальной химиоинфузией составила 93,05 %, в контрольной группе – 80,78 %, а 3-летняя – 71,80 и 40,76 % соответственно ($p = 0,023$), при этом пол, возраст, тип, размер, характер роста и степень дифференцировки опухоли на выживаемость статистически значимо не влияли.

В 2023 г. W. Huang et al. начали клиническое исследование, включающее внутриартериальную химиоинфузию в неоадъювантный этап лечения дистального рака прямой кишки с целью повышения уровня полных клинических и патоморфологических ответов [56]. В исследование будет включено 32 пациента с раком прямой кишки с T3-4 N любой M0. Все пациенты получат 1 курс внутриартериальной химиотерапии иринотеканом, ралтитрекседом и оксалиплатином, затем лучевое лечение суммарной очаговой дозой 50 Гр совместно с приемом капецитабина, а затем 6 курсов FOLFIRINOX. После оценки результатов МРТ малого таза пациенты будут находиться под динамическим наблюдением или направлены на оперативное лечение. Первичной конечной точкой является скорость полного ответа, вторичными – токсичность, соответствие требованиям, краткосрочные и отдаленные онкологические результаты, хирургическая патология и качество жизни. Авторы рассчитывают таким образом уменьшить количество экстирпаций прямой кишки для значительного повышения качества жизни больных.

Согласно действующим Клиническим рекомендациям по раку прямой кишки от 2022 г. [57], с целью улучшения локального контроля заболевания рекомендуется проводить предоперационную лучевую или химиолучевую терапию всем пациентам со следующими стадиями рака прямой кишки: cT любое N1-2M0 – рак нижне- и среднеампулярного отделов прямой кишки, cT2-4N0M0 – рак нижнеампулярного отдела прямой кишки, cT3c-4N0M0 – рак среднеампулярного отдела прямой кишки, cT любое N2M0, cT4b-N0-2M0 – рак верхнеампулярного отдела прямой кишки. Предлагается рассматривать возможность проведения тотальной неоадъювантной химиотерапии (или периоперационной) химиотерапии пациентам с раком прямой кишки cT4N любая M0 и cT любая N1-2M0 с целью достижения более выраженной регрессии опухоли, повышения возможности проведения химиотерапевтического лечения пациенту в полном объеме и увеличения безрецидивной выживаемости.

В качестве химиопрепарата рекомендуется использование внутривенной инфузии 2 курсов 5-фторурацила. После внутривенного или внутриартериального введения препарат биотрансформируется и распределяется в быстро пролиферирующих тканях, таких как костный мозг, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, ткани опухолей. Основными противопоказаниями для его применения являются выраженная лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, угнетение костномозгового кроветворения, активное кровотечение, тяжелое нарушение функции почек, тяжелое нарушение функции печени, ослабленность пациента, установленный полный дефицит активности дигидропиримидиндегидрогеназы, повышенная чувствительность к фторурацилу и/или другому компоненту препарата. Наиболее частыми и серьезными нежелательными реакциями при применении фторурацила являются гематологическая токсичность и нарушения со стороны ЖКТ [61].

Также описаны результаты применения оксалиплатина – противоопухолевого средства, производного платины. Препарат действует посредством образования аддуктов с ДНК, которые лишают опухолевые клетки необходимых строительных блоков для репликации клеток [62–67]. Также описаны сильные радиосенсибилизирую-

щие свойства оксалиплатина [68–70]. Оксалиплатин является важным компонентом химиотерапии при лечении в послеоперационном периоде рака толстой кишки III стадии [71, 72]. Его добавление к терапии снижает риск рецидива и улучшает общую выживаемость [73, 74]. В то же время L.K. Martin et al. считают, что оксалиплатин увеличивает токсичность в отсутствие дополнительного клинического эффекта и, следовательно, не должен включаться в предоперационную терапию [72]. Кроме того, добавление оксалиплатина к 5-фторурацилу не способно усилить радиосенсибилизирующий эффект последнего.

Липиодол – хорошо зарекомендовавший себя препарат, используемый при химиоэмболизации печеночных артерий. Гидрофобные свойства позволяют ему служить эмульгатором для лекарств, хорошо проникать в микроциркуляторное русло опухоли и удерживаться в нем и, что важно, служить контрастным веществом при рентгеноскопии [75–77]. Применение липиодола в качестве эмболического агента, вызывающего временное замедление кровотока, позволяет достигнуть более высокой концентрации химиопрепарата в опухолевых тканях. Кроме того, известно, что патологические опухолевые сосуды не имеют мышечной стенки, что приводит к более значительной задержке в них жирорастворимого контраста [78].

Текущие исследования липиодола направлены на расширение его клинического применения. Например, M. Dioguardi Burgio et al. продемонстрировали, что характер удержания липиодола можно использовать для прогнозирования реакции опухоли при cTACE (conventional lipiodol-based TACE). Опухоли, в которых липиодол сохранялся по всему объему, приводили к прогрессированию новообразования в 30 % случаев по сравнению с 94 % в опухолях, где сохранение липиодола было неполным [79]. H. Chen et al. успешно объединили липиодол с индоцианиновым зеленым и показали их возможность проникать в опухолевую ткань непосредственно из эмболизированной микрососудистой сети, что невозможно при использовании других эмболических агентов. Кроме того, такая высокоспецифичная маркировка пораженной ткани после cTACE может позволить провести точную хирургическую резекцию опухоли [80].

Заключение

С учетом всех вышеприведенных данных можно сделать вывод о высокой эффективности применения транскатетерной внутриартериальной химиоэмболизации для неоадъювантного лечения рака прямой кишки. Представляется целесообразным дальнейшее изучение внутриартериального введения 5-фторурацила, в том числе совместно с липиодолом. Данная процедура относительно безопасна, позволяет выполнять в дальнейшем сфинктеросохранные операции, а также является обнадеживающим вариантом лечения для пациентов, которым противопоказано оперативное лечение по соматическим показаниям.

Список литературы / References

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М., 2022. 239 с.

Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Moscow, 2022. 239 p. [In Russian].

2. Arnold M., Sierra M.S., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut.* 2017;66(4):683−691. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310912

3. O'Leary C., Soulen M.C., Shamimi-Noori S. Interventional oncology approach to hepatic metastases. *Semin. Intervent. Radiol*. 2020;37(5):484−491. doi: 10.1055/s-0040-1719189

4. Таразов П.Г. Опухоли желудка и кишечника. *В сб.: Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии).* СПб.: Фолиант, 2007. С. 275–281.

Tarazov P.G. Tumors of the stomach and intestines. *In: Interventional radiology in oncology (paths of development and technology)*. Saint-Petersburg: Foliant, 2007. P. 275−281. [In Russian].

5. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Дарьялова С.Л. Комбинированное лечение рака прямой кишки. *Рос. онкол. ж*. 1998;(6):9–12.

Chissov V.I., Vashakmadze L.A., Daryalova S.L. Combined treatment of rectal cancer. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Oncology*. 1998;(6):9−12. [In Russian].

6. Воробьев Г.И., Кузьминов А.М., Коротких Н.Н., Попов Р.В., Ольшанский М.С. Комбинированное эндоваскулярное и хирургическое лечение рака прямой кишки нижнеампулярной локализации. *Вестн. эксперим. и клин. хирургии*. 2011;4(1):162−167.

Vorobyov G.I., Kuzminov A.M., Korotkikh N.N., Popov R.V., Olshansky M.S. Combined endovascular and surgical management of low ampular rectal cancer. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii = Journal of Experimental and Clinical Surgery.* 2011;4(1):162−167. [In Russian].

7. Руководство по оперативной онкологии. Ред. Ф.К. Райт, Дж.М. Эскаллон. М.: ГеотарМедиа, 2023. 616 с.

Guide to operative oncology. Eds. F.K. Wright, J.M. Escallon. Moscow: GeotarMedia, 2023. 616 p. [In Russian].

8. Бердов Б.А., Невольских А.А., Титова Л.Н. Резектабельный рак прямой кишки и лучевая терапия. *Хирургия*. 2014;(5):84−91.

Berdov B.A., Nevolskikh A.A., Titova L.N. Resectable rectal cancer and radiation therapy. *Khirurgia = Surgery.* 2014;(5):84−91. [In Russian].

9. Kapiteijn E., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D., Putter H., Steup W.H., Wiggers T., Rutten H.J., Pahlman L., Glimelius B., van Krieken J.H., … Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N. Engl. J. Med*. 2001;345(9):638−646. doi: 10.1056/NEJMoa010580

10. van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D., Kranenbarg E.M., Putter H., Wiggers T., Rutten H.J., Pahlman L., Glimelius B., van de Velde C.J.; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(6):575−582. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70097-3

11. Petrelli F., Sgroi G., Sarti E., Barni S. Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer: a meta-analysis of published studies. *Ann. Surg*. 2016; 263(3):458−464. doi: 10.1097/SLA.0000000000000368

12. Feeney G., Sehgal R., Sheehan M., Hogan A., Regan M., Joyce M., Kerin M. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer management. *World J. Gastroenterol*. 2019;25(33):4850−4869. doi: 10.3748/wjg.v25.i33.4850

13. Майстренко Н.А., Галкин В.Н., Ерыгин Д.В., Сазонов А.А. Неоадъювантная химиолучевая терапия в комбинированном лечении больных раком прямой кишки. *Вестн. хирургии.* 2017;176(4):31−38.

Maistrenko N.A., Galkin V.N., Erygin D.V., Sazonov A.A. Neoadjuvant chemoradiotherapy in combined treatment of patients with rectal cancer. *Vestnik khirurgii imeni Ivana Ivanovicha Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery*. 2017;176(4):31−38. [In Russian].

14. Lorimer P.D., Motz B.M., Kirks R.C., Boselli D.M., Walsh K.K., Prabhu R.S., Hill J.S., Salo J.C. Pathologic complete response rates after Neoadjuvant treatment in rectal Cancer: An analysis of the National Cancer Database. *Ann. Surg. Oncol*. 2017;24(8):2095−2103. doi: 10.1245/s10434-017-5873-8

15. Sauer R., Becker H., Hohenberger W., Rödel C., Wittekind C., Fietkau R., Martus P., Tschmelitsch J., Hager E., Hess C.F., … German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004;351(17):1731−1740. doi: 10.1056/NEJMoa040694

16. Frykholm G.J., Påhlman L., Glimelius B. Combined chemo- and radiotherapy vs. radiotherapy alone in the treatment of primary, nonresectable adenocarcinoma of the rectum. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2001;50(2):427−434. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01479-1

17. Probst C.P., Becerra A.Z., Aquina C.T., Tejani M.A., Wexner S.D., Garcia-Aguilar J., Remzi F.H., Dietz D.W., Monson J.R., Fleming F.J.; Consortium for Optimizing the Surgical Treatment of Rectal Cancer (OSTRiCh). Extended intervals after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: the key to improved tumor response and potential organ preservation. *J. Am. Coll. Surg*. 2015;221(2):430−440. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.04.010

18. Sun Z., Adam M.A., Kim J., Shenoi M., Migaly J., Mantyh C.R. Optimal timing to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *J. Am. Coll. Surg*. 2016; 222(4):367−374. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.017

19. Захарченко А.А., Протопопов А.В., Винник Ю.С., Литвинюк Н.В. Эндоваскулярные вмешательства в комбинированном лечении больных раком прямой кишки. *В кн.: Интервенционная радиология в онкологии. Национальное руководство. Т. 1.* Ред. Б.И. Долгушин. М.: Видар-М, 2022. С. 703−722.

Zaharchenko A.A., Protopopov A.V., Vinnik Yu.S., Litvinyuk N.V. Endovascular interventions in combined treatment of patients with rectal cancer. *In: Interventional radiology in oncology. National guidelines. Vol. 1.* Ed. B.I. Dolgushin. Moscow: Vidar-M, 2022. P. 703−722. [In Russian].

20. Захарченко А.А. Сравнительные результаты предоперационной масляной химиоэмболизации ректальных артерий в комбинированном лечении резектабельного рака прямой кишки. *Колопроктология,* 2018;(2):59−67.

Zakharchenko A.A. Comparative results of preoperative oil chemoembolization of rectal arteries in the combined treatment of resectable rectal cancer. *Koloproktologiya = Coloproctology*, 2018;(2):59−67. [In Russian].

21. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Алферов Ю.В., Карпов А.В., Шанаев И.Н. Аневризма левой коронарной артерии: клиническое наблюдение. *Наука молодых*. 2021;9(4):605–612. doi: 10.23888/HMJ202193605-612

Kalinin R.E., Suchkov I.A., Alferov Yu.V., Karpov A.V., Shanaev I.N. Coronary artery aneurism: a clinical case. *Nauka molodykh = Eruditio Juvenium.* 2021;9(4):605–612. [In Russian]. doi: 10.23888/HMJ202193605-612

22. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Шанаев И.Н., Агапов А.Б., Хашумов Р.М. Клиническое наблюдение пациента с посттравматической артериовенозной фистулой бедренных сосудов в нижней трети бедра: особенности патогенеза и сложности ведения. *Рос. мед.-биол. вестн.* 2022;30(3):375−386. doi: 10.17816/PAVLOVJ102594

Kalinin R.E., Suchkov I.A., Shanaev I.N., Agapov A.B., Khashumov R.M. Case report of patient with posttraumatic arteriovenous fistula of femoral vessels in the lower third of thigh: peculiarities of pathogenesis and difficulties of management. *Rossiyskiy mediko-biolo-*

gicheskiy vestnik imeni akademika Ivana Petrovicha Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2022;30(3):375−386. [In Russian]. doi: 10.17816/PAVLOVJ102594

23. Song J., Chen W., Zhu X., Zhao Z., Chen M., Huang L., Tu J., Zhou H., Zhou L., Ji J. Short-term efficacy, safety, and cost-effectiveness of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads versus synchronous radiochemotherapy for cervical cancer. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2019;147(1):29−35. doi: 10.1002/ijgo.12888

24. Бабаева Н.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И. Роль селективной химиоэмболизации маточных артерий в комплексном лечении местнораспространенного рака шейки матки. *Доктор.Ру*. 2018;(2):20−25.

Babaeva N.A., Antonova I.B., Aleshikova O.I. The role of selective chemoembolization of the uterine arteries in the complex treatment of locally advanced cervical cancer. *Doktor.Ru = Doctor.Ru.* 2018;(2):20−25. [In Russian].

25. Tian Z.Z., Li S., Wang Y., Yue Y.J., Zhu X.H., Zhao R., Zhang C.L., Wei S.H. Investigation of uterine arterial chemoembolization and uterine arterial infusion chemotherapy for advanced cervical cancer before radical radiotherapy: a long-term follow-up study. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2014;290(1):155−162. doi: 10.1007/s00404-014-3166-z

26. Кучеров В.В., Даниленко С.Ю., Крикунова Л.И., Трифонов Ф.А., Петросян А.П., Надинский Д.О. Химиоэмболизация маточных артерий при раке шейки матки (обзор литературы). *Диагност. и интервенц. радиол.* 2020;14(3):46−55. doi: 10.25512/DIR.2020.14.3.05

Kucherov V.V., Danilenko S.Yu., Krikunova L.I., Trifonov F.A., Petrosyan A.P., Nadinsky D.O. Chemoembolization of uterine arteries in treatment of cervical cancer (literature review). *Diagnosticheskaya i interventsionnaya radiologiya = Diagnostic and Interventional Radiology.* 2020;14(3):46−55. [In Russian]. doi: 10.25512/DIR.2020.14.3.05

27. Петросян А.П., Кучеров В.В., Трифонов Ф.А., Надинский Д.О. Химиоэмболизация печени при гепатоцеллюлярном раке и метастазах колоректального рака. *Междунар. ж. интервенц. кардиоангиол.* 2019;(56/57):27−40.

Petrosyan A.P., Kucherov V.V., Trifonov F.A., Nadinsky D.O. Hepatic chemoembolization for hepatocellular carcinoma and metastatic colorectal cancer. *Mezhdunarodnyy zhurnal interventsionnoy kardioangiologii = International Journal of Interventional Cardioangiology*. 2019;(56/57):27−40. [In Russian].

28. Ольшанский М.С., Глухов А.А., Жданов А.И., Коротких Н.Н., Евтеев В.В. Обоснование целесообразности эндоваскулярного лечения рака прямой кишки. *Вестн. эксперим. и клин. хирургии.* 2012;5(4):644–647.

Olshansky M.S., Glukhov A.A., Zhdanov A.I., Korotkikh N.N., Evteev V.V. Rationale for the feasibility of endovascular treatment of rectal cancer. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii = Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2012;5(4):644–647. [In Russian].

29. Захарченко М.А., Кириченко А.К., Штоппель А.Э. Внутритазовая диссеминация опухолевых комплексов при комбинированном лечении ректального рака с применением рентгеноэндоваскулярных вмешательств. *Актуальные проблемы колопроктологии*: сб. тр. конф., Москва, 2–4 февраля 2005 г. М.: Медпрактика-М, 2005. С. 326–328.

Zakharchenko M.A., Kirichenko A.K., Shtoppel A.E. Intrapelvic dissemination of tumor complexes in combined treatment of rectal cancer using X-ray endovascular interventions. *Current problems of coloproctolog:* proc. conf., Moscow, February 2–4, 2005. Moscow: Medpraktika-M, 2005. P. 326–328. [In Russian].

30. Ensminger W.D., Gyves J.W. Regional chemotherapy of neoplastic diseases. *Pharmac. Ther*. 1983;21(2):277−293. doi: 10.1016/0163-7258(83)90077-3

31. Vogel A., Cervantes A., Chau I., Daniele B., Llovet J.M., Meyer T., Nault J.C., Neumann U., Ricke J., Sangro B., … ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv238−iv255. doi: 10.1093/annonc/mdy308

32. Breuer J.A., Ahmed K.H., Al-Khouja F., Macherla A.R., Muthoka J.M., Abi-Jaoudeh N. Interventional oncology: new techniques and new devices. *Br. J. Radiol*. 2022;95(1138):20211360. doi: 10.1259/bjr.20211360

33. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2018;69(1):182–236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019

34. Affonso B.B., Galastri F.L., da Motta Leal Filho J.M., Nasser F., Falsarella P.M., Cavalcante R.N., de Almeida M.D., Felga G.E.G., Valle L.G.M., Wolosker N. Long-term outcomes of hepatocellular carcinoma that underwent chemoembolization for bridging or downstaging. *World J. Gastroenterol.* 2019;25(37):5687–5701. doi: 10.3748/wjg.v25.i37.5687

35. Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B., Zhu A.X., Finn R.S., Abecassis MM., Roberts L.R., Heimbach J.K. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2018;68:723–750. doi: 10.1002/hep.29913

36. Ольшанский М.С., Коротких Н.Н. Способ эндоваскулярного лечения местнораспространенного рака прямой кишки, осложненного толстокишечной непроходимостью. Пат. 2469658 РФ; опубл. 20.12.2012.

Olshansky M.S., Korotkikh N.N. A method for endovascular treatment of locally advanced rectal cancer complicated by colonic obstruction. Patent 2469658 RF; published 12.20.2012. [In Russian].

37. Коротких Н.Н., Жданов А.И., Ольшанский М.С., Казарезов О.В. Роль сакральных артерий в кровоснабжении прямой кишки. *Врач-аспирант.* 2013;61(6.1):165−170.

Korotkikh N.N., Zhdanov A.I., Olshansky M.S., Kazarezov O.V. Role of sacral arteries in rectum blood supply. *Vrach-aspirant = Postgraduate Doctor*. 2013;61(6.1):165−170. [In Russian].

38. Жданов А.И., Казарезов О.В., Ольшанский М.С., Коротких Н.Н. Роль средних прямокишечных артерий в кровоснабжении прямой кишки. *Фундам. исслед.* 2014;10(1):70−75.

Zhdanov A.I., Kazarezov O.V., Olshansky M.S., Korotkikh N.N. Role of middle rectal artery in rectum bloods supply. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research*. 2014;10(1):70−75. [In Russian].

39. Ольшанский М.С., Коротких Н.Н., Казарезов О.В. Клиническое значение анастомозов средних прямокишечных и маточных артерий при эндоваскулярных вмешательствах. *Мед. вестн. Юга России.* 2015;(4):68−71.

Olshansky M.S., Korotkikh N.N., Kazarezov O.V. Clinical value of anastomosis between middle rectal and uterine arteries in endovascular interventions. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Herald of the South of Russia*. 2015;(4):68−71. [In Russian].

40. Коротких Н.Н., Ольшанский М.С., Казарезов О.В. Анатомо-ангиографические особенности ангиоархитектоники прямокишечных артерий и их клиническое значение. *Колопроктология*. 2016;(3):31−36.

Korotkikh N.N., Olshansky M.S., Kazarezov O.V. Anatomo-angiographic features of rectum blood supply and their clinical significance. *Koloproktologiya = Coloproctology.* 2016;(3):31−36. [In Russian].

41. Ольшанский М.С., Коротких Н.Н. Непосредственные и 5-летние результаты применения предоперационной масляной химиоэмболизации ректальных артерий в комплексном лечении местнораспространенного рака прямой кишки. *Вестн. хирургии*. 2013;172(1):34−37.

Olshansky M.S., Korotkikh N.N. Immediate and five-year results of application of preoperative oily chemoembolization of rectal arteries in complex treatment of the loco-regional rectal cancer. *Vestnik khirurgii imeni Ivana Ivanovicha Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery*. 2013;172(1):34−37. [In Russian].

42. Ольшанский М.С., Коротких Н.Н., Евтеев В.В. Ближайшие и отдаленные результаты использования селективной масляной химиоэмболизации ректальных артерий в комплексном лечении рака прямой кишки. *Фундам. исслед*. 2012;(2-2):321−324.

Olshansky M.S., Korotkikh N.N., Evteev V.V. Immediate and long term results of selective lipoidol oil chemoembolization of rectal arteries and surgery in combined management of rectal carcinomas. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research*. 2012;(2-2):321−324. [In Russian].

43. Ольшанский М.С., Коротких Н.Н., Понамарева Е.Н., Казарезов О.В. Эндоваскулярное лечение местнораспространенного рака прямой кишки с учетом особенностей ее кровоснабжения (обзор литературы и собственные наблюдения). *Онкологическая колопроктология*. 2013;(1):29−34.

Olshansky M.S., Korotkikh N.N., Ponamareva E.N., Kazarezov O.V. Endovascular treatment of locally-advanced rectal carcinoma considering specific features of blood supply of rectum (the review of literature and own observations). *Onkologicheskaya koloproktologiya = Oncological coloproctology*. 2013;(1):29−34. [In Russian].

44. Коротких Н.Н., Ольшанский М.С. Среднеотдаленные результаты комбинированного эндоваскулярного и хирургического лечения рака прямой кишки. *Рос. мед.-биол. вестн.* 2011;19(3):87−92.

Korotkikh N.N., Olshansky M.S. Mid-term results of combined endovascular and surgical treatment of cancer of the rectum. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika Ivana Petrovicha Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2011;19(3):87−92. [In Russian].

45. Коротких Н.Н., Брежнев С.Г., Коротких К.Н. Селективная эндоваскулярная масляная эмболизация в комплексном лечении осложненного рака прямой кишки. *Колопроктология*. 2019;18(S3):89−94.

Korotkikh N.N., Brezhnev S.G., Korotkikh K.N. Selective endovascular oil embolization in the complex treatment of complicated rectal cancer. *Koloproktologiya = Coloproctology*, 2019;18(S3):89−94. [In Russian].

46. Коротких Н.Н., Ольшанский М.С., Тимошин И.С. Одномоментная селективная масляная химиоэмболизация верхних, средних и нижних прямокишечных артерий в комплексном лечении рака прямой кишки. *Систем. анал. и упр. в биомед. системах*. 2009;8(4):1078−1082.

Korotkikh N.N., Olshansky M.S., Timoshin I.S. Simultaneous selective transcatheter oil chemoembolization of arteries rectalis superior, medial and inferior in the complex treatment of rectal cancer. *Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh = System Analysis and Control in Biomedical Systems*. 2009;8(4):1078−1082. [In Russian].

47. Коротких Н.Н. Первичная хирургическая реабилитация больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки. *Систем. анал. и упр. в биомед. системах.* 2009;8(4):1093−1099.

Korotkikh N.N. First line surgical rehabilitation of the patients with low ampular rectal cancer. *Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh = System Analysis and Control in Biomedical Systems*. 2009;8(4):1093−1099. [In Russian].

48. Коротких Н.Н., Ольшанский М.С., Эктов В.Н. Применение селективной химиоэмболизации прямокишечных артерий в лечении рака прямой кишки. *Вестн. нов. мед. технол.* 2011;18(2):352–355.

Korotkikh N.N., Olshansky M.S., Ektov V.N. The application of selective chemoembolization of arteries rectalis at treating rectal cancer. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies*. 2011;18(2):352–355. [In Russian].

49. Мошуров И.П., Жданов А.И., Ольшанский М.С., Казарезов О.В., Коротких Н.Н., Попов Р.В. Роль интервенционных хирургических методов в комбинированном лечении рака прямой кишки. *Колопроктология*. 2014;(S3):71−72.

Moshurov I.P., Zhdanov A.I., Olshansky M.S., Kazarezov O.V., Korotkikh N.N., Popov R.V. The role of interventional surgical methods in the combined treatment of rectal cancer. *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2014;(S3):71−72. [In Russian].

50. Зубарев П.Н., Алентьев С.А, Котив Б.Н., Литвинов О.А., Соловьев И.А., Дзидзава И.И., Лазуткин М.В., Игнатович И.Г. Способ комбинированного лечения рака левой половины толстой кишки и верхнеампулярного отдела прямой кишки. Пат. 2358660 РФ; опубл. 20.06.2009.

Zubarev P.N., Alentyev S.A., Kotiv B.N., Litvinov O.A., Soloviev I.A., Dzidzava I.I., Lazutkin M.V., Ignatovich I.G. Method of combined treatment of cancer of the left half of the colon and upper ampullary rectum. Patent 2358660 RF; published 06.20.2009. [In Russian].

51. Одарюк Т.С., Ольшанский М.С., Коротких Н.Н., Тимошин И.С., Евтеев В.В. Селективная масляная химиоэмболизация прямокишечных артерий в комплексном лечении местнораспространенного рака прямой кишки. *Диагност. и интервенц. радиол*. 2009;3(3):85−87.

Odaryuk T.S., Olshansky M.S., Korotkikh N.N., Timoshin I.S., Evteev V.V. Selective oil chemoembolization of rectal arteries in the complex treatment of locally advanced rectal cancer. *Diagnosticheskaya i interventsionnaya radiologiya = Diagnostic and Interventional Radiology*. 2009;3(3):85−87. [In Russian].

52. Peng S.H., Mbarak H.S., Li Y.H., Ma C., Shang Q.L., Chen Z., Bian D.J., Xiao E.H. Neoadjuvant intra-arterial versus intravenous chemotherapy in colorectal cancer. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(51):e28312. doi: 10.1097/MD.0000000000028312

53. Yang B., Shan J., Feng Y., Dai N., Li M., Chen C., He S., Wang G., Xiao H., Li C., Wang D. Transcatheter rectal arterial chemoembolization with oxaliplatin plus S-1 concurrent chemoradiotherapy can improve the pathological remission rate in locally advanced rectal cancer: a comparative study. *Radiat. Oncol*. 2020;15(1):94. doi: 10.1186/s13014-020-01540-4

54. Secco G.B., Fardelli R., Campora E., Sertoli M.R., de Caro G., Cariati A., Zoli S., Gianquinto D. Preoperative intra-arterial mitomycin-C in the management of sigmoid adenocarcinoma: long-term results of a pilot study. *Tumori.* 1994;80(5):339−343. doi: 10.1177/030089169408000505

55. Gu J., Peng Y., Ma Z., Leng X., Wang Y., Xu G. Long-term results of preoperative regional intraarterial chemotherapy against colorectal cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2002;40(6):404−406.

56. Huang W., Huang P., Guo H., Huang Z., Wei M., Guo J., Lin C., Li Y., Luo B., Lin J., Wang L. Single-arm, phase II study of intra-arterial chemotherapy plus total neoadjuvant therapy to optimise complete response in distal rectal cancer: a study protocol. *BMJ Open*. 2023;13(10):e075023. doi: 10.1136/bmjopen-2023-075023

57. Babaei M., Jansen L., Balavarca Y., Sjovall A., Bos A., van de Velde T., Moreau M., Liberale G., Gonçalves A.F., Bento M.J., … Brenner H. Neoadjuvant therapy in rectal cancer patients with clinical stage II to III across European countries: variations and outcomes. *Clin. Colorectal Cancer* 2018;17(1):129–142. doi: 10.1016/j.clcc.2017.09.002

58. Vodenkova S., Buchler T., Cervena K., Veskrnova V., Vodicka P., Vymetalkova V. 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future. *Pharmacol. Ther.* 2020;206:107447. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.107447

59. Sethy C., Kundu C.N. 5-Fluorouracil (5-FU) resistance and the new strategy to enhance the sensitivity against cancer: Implication of DNA repair inhibition. *Biomed. Pharmacother*. 2021;137:111285. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111285

60. Alzahrani S.M., Al-Doghaither H.A., Al-Ghafari A.B., Pushparaj P.N. 5-Fluorouracil and capecitabine therapies for the treatment of colorectal cancer (Review). *Oncol. Rep*. 2023;50(4):175. doi: 10.3892/or.2023.8612

61. Справочник Видаль 2022. Лекарственные препараты в России. *Видаль Рус*, 2022;1120.

Vidal 2022. Medicines in Russia. *Vidal Rus*, 2022;1120. [In Russian].

62. Zhu A.X., Willett C.G. Chemotherapeutic and biologic agents as radiosensitizers in rectal cancer. *Radiat. Oncol*. 2003;13(4):454−468. doi: 10.1016/S1053-4296(03)00048-1

63. Hill E.J., Nicolay N.H., Middleton M.R., Sharma R.A. Oxaliplatin as a radiosensitiser for upper and lower gastrointestinal tract malignancies: what have we learned from a decade of translational research? *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2012;83(3):353−387. doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.12.007

64. Milas L., Mason K.A., Liao Z., Ang K.K. Chemoradiotherapy: emerging treatment improvement strategies. *Head Neck*. 2003;25(2):152−167. doi: 10.1002/hed.10232

65. Amorino G.P., Freeman M.L., Carbone D.P., Lebwohl D.E., Choy H. Radiopotentiation by the oral platinum agent, JM216: role of repair inhibition. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1999;44(2):399−405. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00033-4

66. Baker D.E. Oxaliplatin: a new drug for the treatment of metastatic carcinoma of the colon or rectum. *Rev. Gastroenterol. Disord*. 2003;3(1):31−38.

67. Wilkes G.M. New therapeutic options in colon cancer: focus on oxaliplatin. *Clin. J. Oncol. Nurs*. 2002;6(3):131−137. doi: 10.1188/02.CJON.131-137

68. Cividalli A., Ceciarelli F., Livdi E., Altavista P., Cruciani G., Marchetti P., Danesi D.T. Radiosensitization by oxaliplatin in a mouse adenocarcinoma: influence of treatment schedule. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2002;52(4):1092−1098. doi: 10.1016/s0360-3016(01)02792-4

69. Hess S., Blackstock A.W. Oxaliplatin: in vitro and in vivo evidence of its radiation sensitizing activity—preclinical observations relevant to ongoing trials [abstract]. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res*. 2000;41:335.

70. Huerta S. Radiosensitizing agents for the management of rectal cancer. *Anticancer Drugs*. 2011;22(4):305−307. doi: 10.1097/CAD.0b013e328344428d

71. Huerta S., Hrom J. Oxaliplatin as a radiosensitizing agent in rectal cancer. *Anticancer Drugs*. 2011;22(4):317−323. doi: 10.1097/CAD.0b013e328343e076

72. Martin L.K., Bekaii-Saab T. Optimizing neoadjuvant therapy for rectal cancer with oxaliplatin. *J. Natl. Compr. Canc. Netw*. 2013;11(3):298−307. doi: 10.6004/jnccn.2013.0041

73. André T., Boni C., Navarro M., Tabernero J., Hickish T., Topham C., Bonetti A., Clingan P., Bridgewater J., Rivera F., de Gramont A. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J. Clin. Oncol*. 2009;27(19):3109−3116. doi: 10.1200/JCO.2008.20.6771

74. Kuebler J.P., Wieand H.S., O'Connell M.J., Smith R.E., Colangelo L.H., Yothers G., Petrelli N.J., Findlay M.P., Seay T.E., Atkins J.N., … Wolmark N. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J. Clin. Oncol*. 2007;25(16):2198−2204. doi: 10.1200/JCO.2006.08.2974

75. van Breugel J.M.M., Geschwind J.F., Mirpour S., Savic L.J., Zhang X., Duran R., Lin M., Miszczuk M., Liapi E., Chapiro J. Theranostic application of lipiodol for transarterial chemoembolization in a VX2 rabbit liver tumor model. *Theranostics*. 2019;9(13):3674−3686. doi: 10.7150/thno.32943

76. Kan Z., Ivancev K., Hägerstrand I., Chuang V.P., Lunderquist A. *In vivo* microscopy of the liver after injection of lipiodol into the hepatic artery and portal vein in the rat. *Act. Radiol.* 1989;30(4):419–425.

77. de Baere T., Dufaux J., Roche A., Counnord J.L., Berthault M.F., Denys A., Pappas P. Circulatory alterations induced by intra-arterial injection of iodized oil and emulsions of iodized oil and doxorubicin: experimental study. *Radiology*. 1995;194(1):165–170. doi: 10.1148/radiology.194.1.7997545

78. Nakakuma K., Tashiro S., Hiraoka T., Uemura K., Konno T., Miyauchi Y., Yokoyama I. Studies on anticancer treatment with an oily anticancer drug injected into the ligated feeding hepatic artery for liver cancer. *Cancer*. 1983;52(12):2193−2200. doi: 10.1002/1097-0142(19831215)52:12<2193::aid-cncr2820521203>3.0.co;2-r

79. Dioguardi Burgio M., Sartoris R., Libotean C., Zappa M., Sibert A., Vilgrain V., Ronot M. Lipiodol retention pattern after TACE for HCC is a predictor for local progression in lesions with complete response. *Cancer Imaging.* 2019;19(1):75. doi: 10.1186/s40644-019-0260-2

80. Chen H., Cheng H., Dai Q., Cheng Y., Zhang Y., Li D., Sun Y., Mao J., Ren K., Chu C., Liu G. A superstable homogeneous lipiodol-ICG formulation for locoregional hepatocellular carcinoma treatment. *J. Control Release*. 2020;323:635−643. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.04.02

Сведения об авторах:

Калинин Роман Евгеньевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-0817-9573
Куликов Евгений Петрович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4926-6646
Веркин Николай Иванович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1517-5623
Мерцалов Сергей Александрович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8804-3034
Головкин Евгений Юрьевич, к.м.н., ORCID: 0000-0001-7795-3721
Шанаев Иван Николаевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-8967-3978
Зотова Ольга Владимировна, ORCID: 0009-0009-8318-6042, e-mail: zotova.olga97@yandex.ru

Information about authors:

Roman E. Kalinin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-0817-9573
Evgenyi P. Kulikov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4926-6646
Nicolay I. Verkin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1517-5623
Sergey A. Mertsalov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8804-3034
Evgenyi Yu. Golovkin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7795-3721
Ivan N. Shanaev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8967-3978
Olga V. Zotova, ORCID: 0009-0009-8318-6042, e-mail: zotova.olga97@yandex.ru

Поступила в редакцию 09.05.2024
После доработки 06.07.2024
Принята к публикации 15.09.2024

Received 09.05.2024
Revision received 06.07.2024
Accepted 15.09.2024

УДК 612.338 DOI: 10.18699/SSMJ20240502

Обзор литературы / Review article

Unraveling the intricacies of the gut-brain axis: from physiology to psychology and obesity

S.R. Kodidala[1], H. Kaur[2], S. Manjunath[1], G.R. Akula[3]

[1] JJM Medical College and Hospital
India, 577004, Karnataka, Davangere, M.C.C 'B' Block
[2] SGT University
India, 122505, Haryana, Gurugram, Gurgaon-Badli Road
[3] Santhiram Medical College
India, 518001, Nandyala, Andhra Pradesh, FCR9+VHQ, NH40

Abstract

The human body, a marvel of complexity, operates through a network of interconnected systems that extend beyond the conventional confines of organs and tissues. Among the most intriguing and dynamic of these networks is the gut-brain axis (GBA), it was considered only for digestion, but in recent years GBA has evolved dramatically, uncovering its profound implications for both physical and mental well-being. Background: As scientific research continues to delve into the intricacies of this bidirectional pathway, a deeper understanding emerges of how the GBA impacts not only digestion and metabolism but also mental health and obesity. **Material and methods.** This article conducts a systematic review of current scientific literature to explore the intricate mechanisms and profound implications of the GBA on mental health and obesity**. Results.** Components of the GBA, including the enteric nervous system, vagus nerve, neurotransmitters, gut hormones, and gut microbiota, collectively orchestrate digestion, metabolism, mood, cognition, and behavior. Recent research elucidates the role of the GBA in neurotransmitter production, microbiota composition, immune function, stress response, and vagus nerve communication, highlighting its significance in mental well-being. Moreover, disruptions in the GBA contribute to alterations in appetite regulation, metabolism, and gut microbiota composition, linking it to the development and exacerbation of obesity. **Conclusions.** Understanding the intricate connections within the GBA provides a foundation for developing targeted interventions to promote holistic health and well-being. By recognizing the multifaceted nature of the GBA, individuals and healthcare professionals can explore innovative approaches to address mental health disorders, life style modification and obesity effectively.

Key words: gut-brain axis, obesity, gut-brain cross talk.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Kodidala S.R., e-mail: ksatyanath1989@gmail.com
Citation: Kodidala S.R., Kaur H., Manjunath S., Akula G.R. Unraveling the intricacies of the gut-brain axis: from physiology to psychology and obesity. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(5):19–23. [In Russian]. doi: 0.18699/SSMJ20240502

Ось «кишечник – мозг»: от физиологии к психологии и ожирению

С.Р. Кодидала[1], Х. Каур[2], С. Манджунац[1], Г.Р. Акула[3]

[1] JJM Медицинский колледж и больница
Индия, 577004, Карнатака, Давенгере, M.C.C 'B' блок
[2] SGT Университет
Индия, 122505, Харияна, Гуруграм, ул. Гергаон_Бадли
[3] Santhiram медицинский колледж
Индия, 518001, Нандяла, Андхра Пареж, FCR9+VHQ, NH40

Резюме

Организм человека работает через сеть взаимосвязанных систем, которые выходят за пределы обычных границ органов и тканей. Ось «кишечник–мозг» (ОКМ) – термин, используемый для описания взаимодействия между мозгом и микробиотой кишечника. Раньше этот термин рассматривали только при описании вопросов пищеварения, но в последние годы он претерпел значительную эволюцию и используется для описания последствий физического и психического состояния организма. Возникает более глубокое понимание того, как ОКМ влияет не только на пищеварение и метаболизм, но и на психическое здоровье и ожирение. **Материал и методы.** В данной статье приводится обзор современной научной литературы с целью изучения сложных механизмов и глубоких последствий влияния ОКМ на психическое здоровье и ожирение. **Результаты.** Компоненты ОКМ, включая энтеральную нервную систему, блуждающий нерв, нейротрансмиттеры, гормоны кишечника и микробиоту кишечника, в совокупности управляют пищеварением, метаболизмом, настроением и поведением. Последние исследования проясняют роль ОКМ в выработке нейротрансмиттеров, составе микробиоты, иммунитете, реакции на стресс и передаче по блуждающему нерву, подчеркивая его значение для психического состояния. Более того, нарушения в работе ОКМ способствуют изменениям в регуляции аппетита, метаболизма и состава микробиоты кишечника, связывая их с развитием и усугублением ожирения. **Заключение.** Понимание сложных связей внутри ОКМ создает основу для разработки целенаправленных мероприятий, способствующих целостному здоровью организма. Признавая многогранный характер ОКМ, можно искать инновационные подходы для эффективного решения проблем психических расстройств, модификации образа жизни и ожирения.

Ключевые слова: ось «кишечник – мозг», ожирение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Кодидала С.Р., e-mail: ksatyanath1989@gmail.com
Для цитирования: Кодидала С.Р., Каур Х., Манджунац С., Акула Г.Р. Ось «кишечник – мозг»: от физиологии к психологии и ожирению. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):19–23. doi: 10.18699/SSMJ20240502

Introduction

Understanding the GBA

The GBA encompasses a myriad of components, each contributing to the intricate dialogue between the gut and the brain. The vagus nerve, a major player in this communication system, facilitates the transmission of signals between the gut and the brain, influencing various physiological functions such as digestion, nutrient absorption, and immune responses [1]. Neurotransmitters, including serotonin and dopamine, act as messengers, relaying information between neurons in the enteric nervous system and the central nervous system [2]. Gut hormones such as ghrelin and leptin play a crucial role in regulating appetite and energy balance by signaling hunger and satiety [3]. The gut microbiota, a diverse community of microorganisms residing in the gastrointestinal tract, adds another layer of complexity, influencing both the gut and the brain through the production of bioactive compounds and metabolites [4].

Physiological foundations of the GBA

The physiological impact of the GBA extends beyond basic digestive functions. The gastrointestinal tract, often referred to as the "second brain," houses an extensive network of neurons and glial cells that operate independently of the CNS but remain in constant communication with it. The ENS, comprising over 100 million neurons, orchestrates various digestive functions, including peristalsis, secretion, and nutrient absorption, in a coordinated manner. Ghrelin, often referred to as the "hunger hormone," stimulates appetite, promoting food intake and influencing energy expenditure [5]. Leptin, on the other hand, signals satiety and plays a crucial role in regulating body weight and fat storage [6]. The gut microbiota contributes to energy homeostasis by fermenting indigestible fibers and producing short-chain fatty acids (SCFAs), which can modulate metabolism and influence adipose tissue function [7].

Recent studies have shed light on the role of gut hormones and their impact on metabolism. For example, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and peptide YY (PYY), released from the gut in response to food intake, contribute to feelings of fullness and satiety [8]. Additionally, the gut microbiota has been implicated in the regulation of glucose metabolism and insulin sensitivity, with alterations in its composition linked to insulin resistance and obesity [9].

Key Components of the GBA

The enteric nervous system (ENS), also termed the "second brain," comprises a network of neurons within the gastrointestinal tract, autonomously controlling gut functions and communicating with the central nervous system through the *vagus nerve*. Acting as the primary conduit for gut-brain communication, the vagus nerve transmits sensory information from the gut to the brain and modulates motor signals from the brain to the gut, regulating various physiological

processes including digestion and appetite. Serotonin, dopamine, gamma-aminobutyric acid, and glutamate are among the *neurotransmitters* and neuropeptides that mediate gut-brain communication, influencing mood, appetite, and gastrointestinal motility. *The gut microbiota*, a diverse ecosystem of microorganisms residing in the gut, produce metabolites such as short-chain fatty acids and neurotransmitters that modulate neural activity and immune function. *Immune system*: the gut-associated lymphoid tissue and immune cells within the gut play a crucial role in maintaining immune homeostasis and responding to microbial challenges, thereby influencing neural function and overall health.

Impact on Psychology

The intricate web of the GBA extends its profound influence into the realm of psychology, affecting mood, cognition, and behavior. This bidirectional communication pathway between the gastrointestinal tract and the central nervous system allows for intricate interactions that influence mental well-being. Here are some ways in which the GBA impacts psychological factors.

Neurotransmitter production

The gut is often referred to as the "second brain" due to its significant production of neurotransmitters, including serotonin, dopamine, and gamma-aminobutyric acid. Serotonin, a neurotransmitter primarily associated with mood regulation, is produced in significant quantities in the gut. Alterations in gut microbiota composition can influence serotonin levels, potentially contributing to mood disorders such as depression and anxiety. Serotonin plays a crucial role in regulating mood, anxiety, and depression. Approximately 90% of serotonin in the body is produced in the gut [10]. Dysregulation of serotonin levels in the gut has been linked to mood disorders, including depression and anxiety. Moreover, the gut-brain connection allows stress and emotions to impact gut function, leading to symptoms such as abdominal discomfort and changes in bowel habits [11].

Microbiota composition

The gut microbiota, comprising trillions of microorganisms, has a symbiotic relationship with the host and influences various aspects of brain function and behavior. The emerging field of psychobiotics explores the potential of certain probiotics to positively impact mental health by modulating the gut microbiota. These beneficial microorganisms may produce compounds that interact with the GBA, influencing neurotransmitter production and neuroinflammation, with potential implications for mental well-being [12]. The composition and diversity of the gut microbiota can impact neurotransmitter production, neuroinflammation, and neural signaling pathways [2]. Alterations in the gut microbiota, known as dysbiosis, have been associated with mood disorders and cognitive impairments.

Immune function

The gut microbiota plays a crucial role in regulating immune function and inflammation. Dysregulated immune responses and chronic inflammation have been implicated in the pathogenesis of psychiatric disorders, including depression and schizophrenia. Communication between the gut microbiota and the immune system can modulate neuroinflammation and neuroimmune responses, influencing psychological well-being [13].

Stress response

The GBA is intricately involved in the stress response system, including the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Chronic stress can disrupt the balance of the GBA, leading to alterations in gut microbiota composition, increased intestinal permeability, and dysregulation of neurotransmitter systems [14]. These changes may contribute to the development or exacerbation of mood disorders and anxiety.

Vagus nerve communication

The vagus nerve, a major component of the GBA, serves as a crucial conduit for communication between the gut and the brain. Vagal signaling influences emotional regulation, memory, and social behavior. Stimulation of the vagus nerve has been explored as a potential therapeutic intervention for mood disorders and anxiety [15]. The GBA represents a complex and dynamic system that influences psychological factors through multiple pathways. Understanding the intricate interplay between the gut, the brain, and the microbiota is essential for elucidating the mechanisms underlying psychiatric disorders and developing novel therapeutic strategies. By recognizing the impact of the GBA on psychological factors, researchers and clinicians can explore innovative approaches to promote mental health and well-being.

Link to Obesity

Obesity is an important aspect to consider in the context of the GBA. The link between the GBA and obesity is multifaceted and characterized by excessive accumulation of body fat, involving disruptions in appetite regulation, altered metabolism, and changes in the gut microbiota. Dysregulation of ghrelin and leptin signaling can lead to increased appetite and reduced satiety, contributing to overeating and weight gain [16]. Gut dysbiosis, characterized by an imbalance in microbial communities, has been associated with obesity, inflammation, and metabolic dysfunction [17]. The microbiome's role in appetite

and influencing adipose tissue function further contributes to the obesity puzzle [8] and also links the production of satiety hormones and neurotransmitters. Dysregulation of gut-brain communication may lead to impaired appetite regulation, predisposing individuals to overeating and weight gain [18].

Psychological factors, such as chronic stress, emotional eating, and the impact of mood disorders, also play a significant role in the development and exacerbation of obesity. Stress-induced changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis can lead to increased cortisol levels, promoting abdominal fat deposition and influencing food preference [19]. Addressing obesity requires a comprehensive approach that targets both physiological and psychological factors. Strategies aimed at restoring gut microbiota balance, promoting healthy dietary habits, and addressing underlying emotional and behavioral patterns are essential for the prevention and management of obesity [20].

Moreover, obesity is often accompanied by comorbidities such as insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease, further underscoring the complex interplay between gut health, metabolism, and psychological well-being.

Recommendations for supporting gut-brain health

Through a comprehensive exploration of the GBA, we can gain valuable insights into the intricate connections between physiology, psychology, and obesity, ultimately paving the way for more effective interventions and treatments in these areas. By implementing lifestyle modifications that support gut-brain health, individuals can optimize their vitality and resilience across the lifespan.

Dietary modifications: consumption of a balanced diet rich in fiber, prebiotics, and probiotics can promote a healthy gut microbiota and support gut-brain communication [21]. *Stress management*: chronic stress can disrupt the balance of the GBA, leading to gastrointestinal symptoms and mental health disorders; practicing stress-reduction techniques such as meditation and yoga can mitigate these effects [22]. *Regular exercise*: physical activity positively influences gut microbiota composition and promotes neuroplasticity in the brain, engaging in regular exercise enhances mood, cognition, and gut motility [23]. *Sleep hygiene*: adequate sleep is essential for maintaining the integrity of the GBA, implementing good sleep hygiene practices can optimize sleep quality and support gut health [24]. *Mindful eating*: practicing mindful eating involves paying attention to hunger cues and savoring food, which can regulate appetite, improve digestion, and enhance the mind-body connection [25].

Conclusions

The GBA emerges as a central player in the intricate dance of physiology, psychology, and obesity. Understanding the multifaceted connections within this axis provides a foundation for developing targeted interventions in the realms of mental health and weight management. obesity represents a significant public health challenge with multifaceted origins rooted in the intricate interplay between the GBA, metabolism, and psychological factors. By understanding the complex mechanisms underlying obesity, we can develop targeted interventions that promote holistic health and well-being. As research continues to unravel the complexities of the GBA, the potential for personalized approaches to address obesity and mental health disorders becomes increasingly promising.

References

1. Mayer E.A., Tillisch K., Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J. Clin. Invest.* 2015;125(3):926–938. doi: 10.1172/JCI76304

2. Cryan J.F., Dinan T.G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat. Rev. Neurosci*. 2012;13(10):701–712. doi: 10.1038/nrn3346

3. Cummings D.E., Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J. Clin. Invest.* 2007;117(1):13–23. doi: 10.1172/JCI30227

4. Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F., Hermes G.D., Hirschfield G.M., Hold G., Quraishi M.N., Kinross J., Smidt H., Tuohy K.M., … Hart A. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 2016;65(2):330–339. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309990

5. Kojima M., Hosoda H., Date Y., Nakazato M., Matsuo H., Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402(6762):656–660. doi: 10.1038/45230

6. Friedman J.M., Halaas J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395(6704):763–770. doi: 10.1038/27376

7. den Besten G., van Eunen K., Groen A.K., Venema K., Reijngoud D.J., Bakker B.M. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J. Lipid Res.* 2013;54(9):2325–2340. doi: 10.1194/jlr.R036012

8. Canfora E.E., Meex R.C.R., Venema K., Blaak E.E. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2019;15(5):261–273. doi: 10.1038/s41574-019-0156-z

9. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D., Neyrinck A.M., Fava F., Tuohy K.M., Chabo C., Waget A., … Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761–1772. doi: 10.2337/db06-1491

10. O'Mahony S.M., Clarke G., Borre Y.E., Dinan T.G., Cryan J.F. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav. Brain Res.* 2015;277:32–48. doi: 10.1016/j.bbr.2014.07.027

11. Mayer E.A., Naliboff B.D., Craig A.D. Neuroimaging of the brain-gut axis: from basic understanding to treatment of functional GI disorders. *Gastroenterology.* 2006;131(6):1925–1942. doi: 10.1053/j.gastro.2006.10.026

12. Sarkar A., Lehto S.M., Harty S., Dinan T.G., Cryan J.F., Burnet P.W.J. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends Neurosci*. 2016;39(11):763–781. doi: 10.1016/j.tins.2016.09.002

13. Rook G.A., Lowry C.A., Raison C.L. Microbial 'Old Friends', immunoregulation and stress resilience. *Evol. Med. Public Health*. 2013;2013(1):46–64. doi: 10.1093/emph/eot004

14. Foster J.A., Rinaman L., Cryan J.F. Stress and the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol. Stress*. 2017;7:124–136. doi: 10.1016/j.ynstr.2017.03.001

15. Breit S., Kupferberg A., Rogler G., Hasler G. Vagus nerve as modulator of the brain-gut axis in psychiatric and inflammatory disorders. *Front. Psychiatry*. 2018;9:44. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00044

16. Berthoud H.R. The neurobiology of food intake in an obesogenic environment. *Proc. Nutr. Soc*. 2012;71(4):478–487. doi: 10.1017/S0029665112000602

17. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022–1023. doi: 10.1038/4441022a

18. Arora T., Sharma R. Fermentation potential of the gut microbiome: implications for energy homeostasis and weight management. *Nutr. Rev.* 2011;69(2):99–106. doi: 10.1111/j.1753-4887.2010.00365.x

19. Björntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes. Rev.* 2001;2(2):73–86. doi: 10.1046/j.1467-789x.2001.00027.x

20. Ryan K.K., Woods, S.C., Seeley R.J. Central nervous system mechanisms linking the consumption of palatable high-fat diets to the defense of greater adiposity. *Cell. Metab*. 2017;15(2):137–149. doi: 10.1016/j.cmet.2011.12.013

21. Guarner F., Malagelada J.R. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003;361(9356):512–519. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12489-0

22. Rosenkranz M.A., Davidson R.J. Affective neural circuitry and mind–body influences in functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol. Motil*. 2009;21(4):381–387. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01250.x

23. Monda V., Villano I., Messina A., Valenzano A., Esposito T., Moscatelli F., Viggiano A., Cibelli G., Chieffi S., Monda M., Messina G. Exercise modifies the gut microbiota with positive health effects. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017;2017:3831972. doi: 10.1155/2017/3831972

24. Irwin M.R., Vitiello M.V. Implications of sleep disturbance and inflammation for Alzheimer's disease dementia. *Lancet Neurol.* 2019;18(3):296–306. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30450-2

25. Warren J.M., Smith N., Ashwell M. A structured literature review on the role of mindfulness, mindful eating and intuitive eating in changing eating behaviours: effectiveness and associated potential mechanisms. *Nutr. Res. Rev.* 2017;30(2):272–283. doi: 10.1017/S0954422417000154

Information about authors:
Satyanath Reddy Kodidala, ORCID: 0000-0001-7830-7211, e-mail: ksatyanath1989@gmail.com
Harminder Kaur, ORCID: 0009-0009-8172-9832
Sunitha Manjunath, ORCID: 0009-0001-8827-7543
Gangadhar Reddy Akula, ORCID: 0000-0003-0707-7476

Сведения об авторах:
Сатьянатх Редди Кодидала, ORCID: 0000-0001-7830-7211, e-mail: ksatyanath1989@gmail.com
Харминдер Каур, ORCID: 0009-0009-8172-9832
Сунита Манджунатс, ORCID: 0009-0001-8827-7543
Гангадхар Редди Акула, ORCID: 0000-0003-0707-7476

Поступила в редакцию 09.03.2024
Принята к публикации 21.06.2024

Received 09.03.2024
Accepted 21.06.2024

УДК 616-056.52 DOI: 10.18699/SSMJ20240503
Обзор литературы / Review article

Окислительный стресс и ожирение у детей – роль биоэлементов

А.С. Лесная, М.А. Даренская, Л.В. Рычкова, Н.В. Семёнова, Ж.В. Прохорова, В.А. Шевчук, Л.И. Колесникова

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16

Резюме

В настоящее время нет единого представления о состоянии биоэлементного статуса у детей и подростков, страдающих ожирением. В связи с этим нами выполнено обобщение имеющихся данных, находящихся в открытом доступе, и представлена информация о роли и содержании биоэлементов, участвующих в регуляции свободнорадикального гомеостаза, в генезе детского ожирения. В литературном обзоре описаны современные представления об ожирении как о метаболической патологии, рассмотрена многофакторность развития окислительного стресса при ожирении, в том числе у детей и подростков, раскрыта роль биоэлементов в регулировании свободнорадикального гомеостаза и показано, что они могут выступать в качестве кофакторов антиоксидантных ферментов и/или быть инициаторами окислительных реакций. Определены наиболее значимые биоэлементы, участвующие в регулировании свободнорадикальных процессов – медь, цинк, марганец, селен и железо. Анализ литературы показывает, что у детей и подростков с ожирением наблюдаются изменения в метаболизме основных биоэлементов, участвующих в регуляции редокс-гомеостаза. Содержание меди, цинка, селена, марганца и железа может варьировать в зависимости от половой принадлежности и возраста обследуемых, а также типа биоматериала.

Ключевые слова: биоэлементы, микроэлементы, свободнорадикальное окисление, окислительный стресс, ожирение, дети, подростки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Лесная А.С., e-mail: tasi121212@mail.ru
Для цитирования: Лесная А.С., Даренская М.А., Рычкова Л.В., Семёнова Н.В., Прохорова Ж.В., Шевчук В.А., Колесникова Л.И. Окислительный стресс и ожирение у детей – роль биоэлементов. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):24–34. doi: 10.18699/SSMJ20240503

The role of bioelements – components of free radical oxidation – in the genesis of childhood obesity

A.S. Lesnaya, M.A. Darenskaya, L.V. Rychkova, N.V. Semenova, Zh.V. Prokhorova, V.A. Shevchuk, L.I. Kolesnikova

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems
664003, Irkutsk, Timiryazeva st., 16

Abstract

Currently, there is no common understanding of the bioelement status of obese children and adolescents. In this regard, we have summarized the available data on open access and presented information on the role and content of bioelements involved in the regulation of free radical homeostasis in the genesis of childhood obesity. The literature review revealed modern ideas about obesity as a metabolic pathology. The multifactorial nature of the development of oxidative stress in obesity, including in children and adolescents, is considered, the role of bioelements in the regulation of free radical homeostasis is revealed and it is shown that they can act as cofactors of antioxidant enzymes and/or be initiators of oxidative reactions. The most significant bioelements involved in the regulation of free radical processes are copper, zinc, manganese, selenium and iron. The analysis of the literature shows that children and adolescents with obesity experience changes in the metabolism of the main bioelements involved in the regulation of redox homeostasis. The

content of copper, zinc, selenium, manganese and iron may vary depending on the gender and age of the subjects, as well as the type of biomaterial being studied.

Key words: bioelements, microelements, free radical oxidation, oxidative stress, obesity, children, adolescents.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Lesnaya A.S., e-mail: tasi121212@mail.ru
Citation: Lesnaya A.S., Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Semenova N.V., Prokhorova Zh.V., Shevchuk V.A., Kolesnikova L.I. The role of bioelements – components of free radical oxidation – in the genesis of childhood obesity. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(5):24–34. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240503

Современные представления о развитии свободнорадикальной патологии при ожирении

К настоящему времени распространенность ожирения приобретает масштабы неинфекционной эпидемии, что делает данную патологию одним из ведущих метаболических расстройств, характеризующимся хроническим нарушением обмена веществ и проявляющимся чрезмерным накоплением жировой ткани [1]. Особый интерес представляет изучение механизмов патогенеза ожирения в детско-юношеском возрасте, так как в этот период происходит стремительный рост и развитие организма с перестройкой основных систем регуляции. Считается, что избыточный вес в детском возрасте и метаболические нарушения, ассоциированные с ним, сохраняются и во взрослом периоде, поэтому у детей и подростков необходимо проводить своевременную коррекцию избыточного веса еще на раннем этапе развития патологии [2, 3]. Несмотря на попытки снизить количество детей и подростков, страдающих ожирением, оно с каждым годом увеличивается [4].

Долговременное нарушение метаболических путей, ассоциированных с ожирением, приводит к формированию хронических патологий, которые проявляются в виде сахарного диабета 2 типа, заболеваний сердечно-сосудистой системы, обструктивной болезни легких, подагры, ревматоидного артрита, синдрома обструктивного апноэ сна, неалкогольной жировой болезни печени, репродуктивных нарушений, метаболического синдрома и др., а на молекулярном уровне – в виде хронического системного воспаления и метаболического стресса [5]. Последний характеризуется гиперпродукцией в клетках и внеклеточной жидкости активных форм кислорода, азота, галогенов, а также карбонильных соединений, получивших общее название активированных кислородных метаболитов (АКМ) [6]. Накопление АКМ изменяет равновесие в системе свободнорадикального гомеостаза в сторону преобладания окислительных реакций, что может способствовать развитию свободнорадикальной патологии – окислительного стресса (ОС) [7]. В частности, доказана решающая роль хронического ОС в патогенезе ожирения у детей и подростков [8, 9].

ОС может иметь как положительный, так и отрицательный эффект, в связи с этим он подразделяется на эустресс и дистресс [10]. При окислительном эустрессе увеличение продукции АКМ находится под контролем механизмов регуляции ОС и обоснованно повышенной потребностью в клеточной сигнализации и активацией защитных механизмов при воздействии патогенов бактериальной и вирусной природы [11]. Окислительный дистресс, напротив, приводит к бесконтрольной гиперпродукции АКМ, что вызывает необратимую окислительную модификацию макромолекул, тем самым придавая им токсичность, мутагенность и канцерогенность [6]. При этом ОС служит неспецифическим фактором патогенеза не только ожирения, но и других социально значимых заболеваний, что делает его ключевым звеном коморбидности [12].

Не вызывает сомнений то, что системный ОС усиливается с возрастанием индекса массы тела (ИМТ) [13]. В преобладающем большинстве случаев повышение ИМТ связано с увеличением жировой массы в организме, что способствует дисфункции жировой ткани и ее биомеханическому воздействию на окружающие ее ткани с развитием метаболических последствий для здоровья. Однако исследованиями последних лет установлено, что ожирение может протекать и без метаболических нарушений, в результате чего выделяют его метаболически здоровый и метаболически нездоровый фенотип. В целом метаболически здоровое ожирение чаще встречается у женщин, молодых людей, лиц с ИМТ < 35 кг/м^2 и европеоидов [14].

В настоящее время известно несколько факторов, способствующих формированию ОС при ожирении. В первую очередь свой вклад в развитие свободнорадикальной патологии вносят процессы перекисного окисления липидов и гликолиза, в результате активации которых усиливается продукция АКМ [5]. Существенную роль в развитии свободнорадикальной патологии при

ожирении играет и сама жировая ткань. Являясь эндокринным органом, жировая ткань секретирует во внутреннюю среду организма ряд соединений, участвующих в поддержании свободнорадикального гомеостаза, в том числе провоспалительные цитокины и ароматазу. Цитокины способны стимулировать синтез АКМ, а ароматаза принимает участие в синтезе эстрогенов из андрогенов, тем самым меняя гормональный фон в сторону гиперэстрогении, при этом эстрогены могут выступать как прооксиданты, увеличивая окислительную нагрузку на организм [15]. Дополнительным фактором ОС при ожирении является вынужденная усиленная мышечная активность, сопровождающаяся прогрессией потребления кислорода, увеличением содержания гипоксантина в плазме и гиперпродукцией супероксидного анион-радикала [13].

Следует отметить, что в большинстве случаев при ожирении, формирующемся в связи с особенностями питания, нарушается баланс липидных фракций, который характеризуется дислипидемией, связанной с увеличением содержания липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижением концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [16, 17]. И те и другие липопротеины являются потенциальными субстратами окисления, но ЛПНП подвергаются окислению значительно интенсивнее, чем ЛПВП, что также вносит свой вклад в развитие ОС [18, 19].

В многофакторности развития ОС немаловажным компонентом является снижение активности системы антиоксидантной защиты (АОЗ) организма, которое служит причиной повышения интенсивности свободнорадикальных процессов в организме у людей с ожирением [20, 21]. Изменения в системе АОЗ могут происходить в результате дефицита отдельных ее компонентов, например, антиоксидантных ферментов, витаминов, высокомолекулярных белков и аминокислот, обладающих антиоксидантной активностью, а также мочевины, мочевой кислоты, глутатиона, билирубина и некоторых биоэлементов, изучение роли которых в регуляции процессов свободнорадикального гомеостаза представляется наиболее интересным [22].

Роль биоэлементов в системе свободнорадикального окисления – АОЗ

При дефиците биоэлементов в рационе человека имеет место снижение резистентности организма к неблагоприятным факторам окружающей среды, получившее название «феномен мальадаптации», который заключается в недостаточной обеспеченности организма эссенциальными веществами [23]. Применительно к процессам свободнорадикального окисления мальадаптация проявляется снижением концентрации и активности ферментов АОЗ, где биоэлементы используются в роли кофакторов антиоксидантных ферментов.

Одним из основных ферментов АОЗ является супероксиддисмутаза (СОД), снижение активности которой обнаружено при ожирении у подростков [24]. СОД представлена несколькими изоформами, различающимися типом переходного металла-кофактора в активном центре и местонахождением в клетке. Самая распространенная димерная Cu,Zn-СОД локализуется преимущественно в цитоплазме, но также может обнаруживаться в межмембранном пространстве митохондрий, пероксисомах, лизосомах и ядре [25]. Как видно из названия, Cu,Zn-СОД имеет в составе медь в качестве кофактора активного центра и цинк в качестве кофактора, стабилизирующего конформацию. Тетрамерная СОД с марганцем (Mn-СОД) локализуется в митохондриях эукариотических клеток. Во внеклеточной среде циркулирует самая крупная форма Cu,Zn-СОД, которая отличается от цитоплазматической тетрамерным строением и, соответственно, большей молекулярной массой [26, 27].

Медь и цинк способны активировать металлотионеины – белки, антиоксидантные функции которых заключаются в утилизации АКМ и активации СОД, что приводит к увеличению уровня общей антиоксидантной активности. Очевидно, активация СОД обусловлена способностью металлотионеинов высвобождать микроэлементы для формирования третичной структуры фермента [28]. Также, по мнению некоторых авторов, цинк является важным регулятором интенсивности реакций перекисного окисления липидов, путем стимуляции активности СОД, соответственно, его дефицит будет приводить к усилению повреждения клеточных мембран АКМ [29].

Не менее важным компонентом защиты от ОС является система глутатиона во главе с трипептидом глутатионом и глутатион-зависимыми ферментами [30], в том числе глутатионпероксидазами (ГПО). Существует восемь изоформ ГПО, пять из которых (ГПО1, ГПО2, ГПО3, ГПО4, ГПО6) содержат в активном центре селен в виде остатка аминокислоты селеноцистеина. ГПО катализируют восстановление пероксида водорода или органических гидропероксидов до воды и соответствующих спиртов, в связи с чем ферменты способны обезвреживать продукты перекисного окисления липидов [31]. Кроме того, ГПО, содержащие селеноцистеин, способны проявлять пероксинитритредуктазную активность, т.е. восстанавливать $ONOO^-$ до нитрит-аниона NO_2^- [32]. При дефиците Se уменьшается активность и

концентрация ГПО в сыворотке крови, что можно использовать для оценки насыщения организма селеном [33].

Селен также содержится в активном центре тиоредоксинредуктаз, известны три их изоформы – цитозольная, митохондриальная и тестикулярная. Принцип работы системы тиоредоксина сводится к восстановлению тиоредоксинами внутри- и межмолекулярных дисульфидных связей в белках и пептидах (например, в окисленном глутатионе), окисленный тиоредоксин в свою очередь восстанавливается тиоредоксинредуктазой с участием NADPH в передаче электрона. Согласно новым данным о функциях тиоредоксиновой системы, она осуществляет не только защиту от окислительного повреждения биомолекул, но и клеточный сигналинг с использованием перекиси водорода и оксида азота (NO) [34]. Также отмечено, что увеличение уровня тиоредоксинредуктазы в тканях и сыворотке крови коррелирует с повышением образования АКМ, что может свидетельствовать об активном участии этой системы в предотвращении развития процессов свободнорадикального окисления [33].

Рассматривая роль селена в поддержании редокс-статуса, необходимо отметить, что селенсодержащие ГПО и тиоредоксинредуктазы входят в группу селенопротеинов, где помимо представленных белков интерес также представляет селенопротеин P, который, в отличие от других представителей этого семейства, содержит 10 остатков селеноцистеина, что составляет около 40–50 % от общего количества селена в плазме. В связи с этим селенопротеин P рассматривают в качестве переносчика селена, но, помимо этого, его функции заключаются в регуляции активности ГПО, связывании гепарина, комплексообразовании с ионами тяжелых металлов и защите клетки от окислительного повреждения за счет его антиоксидантных свойств [35]. Важно отметить, что определение в плазме крови уровня селенопротеина P наряду с ГПО3 используют как эффективный способ оценки статуса селена в организме [36]. Некоторые селенсодержащие белки могут принимать участие в регулировании окислительно-восстановительного гомеостаза, модификации белков и стресса эндоплазматического ретикулума (например, селенопротеины K, S и T) [37].

К железосодержащим ферментам антиоксидантного звена относят каталазу, имеющую в составе трехвалентное железо. Классическая гемсодержащая каталаза, присутствующая в организме человека, разлагает пероксид водорода на кислород и воду, а также может удалять пероксинитрит и противодействовать его образованию путем окисления NO. В последнее время все больше данных указывает на то, что каталаза также участвует в регуляции других физиологических процессов, где H_2O_2 действует как вторичный мессенджер, окисляющий сигнальные молекулы. Эти процессы включают передачу сигнала между клетками, клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз [38].

Также к железосодержащим относят ферменты семейства пероксидаз: миелопероксидаза, эозинофильная пероксидаза (ЭПО), лактопероксидаза (ЛПО), тиреоидная пероксидаза, пероксидазин. Они катализируют сложные циклы реакций с участием перекиси водорода, в которых могут образовываться высокореакционные интермедиаты, в том числе активные формы галогенов, что может служить причиной формирования галогенирующего стресса – одного из вариантов развития свободнорадикальной патологии [39]. Железосодержащие NO-синтазы продуцируют другой тип АКМ – NO, который является предшественником других активных форм азота (например, вступая в реакцию с супероксидным анион-радикалом, образует токсичный для клеток пероксинитрит), в результате происходит активация цепочки реакций по пути развития нитрозирующего стресса [11].

Важно отметить, что металлы с переменной валентностью сами по себе могут выступать в роли прооксидантов и служат инициаторами свободнорадикальных реакций. Так, железо может быть инициатором в процессах перекисного окисления липидов, чрезмерное накопление продуктов которого может привести к программируемой гибели клеток по типу ферроптоза [40].

Участвовать в регуляции свободнорадикального гомеостаза биоэлементы могут не только в составе ферментов, но и в составе белков, обладающих антиоксидантными функциями. Одним из них является белок острой фазы воспаления, в котором содержится восемь атомов меди – церулоплазмин. Церулоплазмин способен инактивировать супероксидный анион-радикал, переводить железо в окисленную форму, предупреждая его прооксидантные эффекты, служить источником меди при синтезе медьзависимых ферментов, в частности Cu,Zn-СОД, участвовать в формировании дисульфидных форм цистеина и гомоцистеина. При этом церулоплазмин может оказывать и прооксидантное действие посредством окисления витамина C, катехоламинов, серотонина и ряда других соединений [31].

Окислительное повреждение биомолекул также могут ингибировать антиоксиданты, содержащие в составе серу, кобальт и магний, что предполагает включение в терапию и профилактику нарушений свободнорадикального гомеостаза при

ожирении комплекса препаратов антиоксидантного действия [41–43]. Однако анализ литературы позволяет заключить, что наиболее значимыми биоэлементами, принимающими участие в регуляции свободнорадикального гомеостаза, все же остаются медь, цинк, марганец, селен и железо.

Содержание основных биоэлементов, участвующих в регуляции свободнорадикального гомеостаза, у детей и подростков с ожирением

Анализ результатов исследований последних лет по определению содержания биоэлементов у детей и подростков с ожирением выявил характерные изменения в метаболизме основных химических элементов, участвующих в свободнорадикальном гомеостазе (таблица).

Согласно данным разных источников, ожирение у детей и подростков либо сопровождается снижением содержания меди [44, 45], либо не изменяется [46, 47]. При стратификации по полу и возрасту выявлена значимая взаимосвязь между самым высоким квартилем концентрации меди в крови детей и подростков и статусом ожирения [48], а в регрессионных моделях ожирение рассматривалось как отрицательный предиктор содержания меди в волосах [49]. Принимая во внимание то, что медь участвует в работе сердечно-сосудистой системы, можно предположить, что ее дефицит будет являться одним из факторов риска, способствующих в дальнейшем развитию сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов детско-юношеского возраста [50].

Уровень цинка в большинстве проведенных исследований был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой и отрицательно коррелировал с избыточной массой тела и ожирением [44, 48, 51]. При этом содержание цинка в сыворотке

Роль биоэлементов в регуляции свободнорадикального гомеостаза и изменение их концентрации у детей и подростков с ожирением

The role of bioelements in the regulation of free radical homeostasis and changes in their concentration in obese children and adolescents

Биоэлемент	Роль в регуляции свободнорадикального гомеостаза	Изменение при наличии ожирения
Медь (Cu)	– Активация металлотионеинов – Входит в состав церулоплазмина, цитоплазматической и внеклеточной Cu,Zn-СОД в качестве кофактора активного центра	– По типу исследуемого биоматериала: в крови – снижается или не меняется в волосах – снижается – В зависимости от гендерной принадлежности: у мальчиков – снижается у девочек – не меняется
Цинк (Zn)	– Активация металлотионеинов – Входит в состав цитоплазматической и внеклеточной Cu,Zn-СОД в качестве кофактора стабилизирующего конформацию	– По типу исследуемого биоматериала: в крови – снижается или не меняется в волосах – снижается – В зависимости от гендерной принадлежности: у мальчиков – снижается у девочек – увеличивается
Марганец (Mn)	– Входит в состав митохондриальной Mn-СОД в качестве кофактора активного центра	– По типу исследуемого биоматериала: в крови – увеличивается или не меняется в волосах – нет данных – В зависимости от гендерной принадлежности: у мальчиков – снижается у девочек – увеличивается
Селен (Se)	– Входит в состав селенопротеинов, в том числе ферментов семейства ГПО, тиоредоксинредуктаз	– По типу исследуемого биоматериала: в крови – увеличивается или не меняется в волосах – нет данных – В зависимости от гендерной принадлежности: у мальчиков – снижается у девочек – не меняется
Железо (Fe)	– Инициатор свободнорадикальных реакций – Входит в состав каталазы, пероксидаз, NO-синтаз	По типу исследуемого биоматериала: в крови – снижается или не меняется в волосах – нет данных В зависимости от гендерной принадлежности: у мальчиков – не меняется у девочек – снижается

у детей, страдающих ожирением, может не выходить за границы нормы [52], а в образцах волос – быть обратно пропорциональным выраженности ожирения [49]. В ряде других работ не установлено достоверной разницы в уровне биоэлемента у детей и подростков с нормальным ИМТ, избыточным весом и ожирением [46, 47]. Отмечается, что металлы-микроэлементы, включая цинк, непосредственно участвуют в синтезе, хранении и активности инсулина, формируя определенный фенотипический подтип инсулинорезистенстности, что может быть одним из путей патогенеза ожирения [53]. Возможно, поэтому прием цинка у данной группы пациентов может приводить к снижению ИМТ, концентрации холестерина и ЛПНП в сыворотке крови, а следовательно, и подавлению окислительных процессов [50]. Также высказано предположение, что содержание цинка в детстве и подростковом возрасте может отражаться на маркерах сердечно-сосудистых заболеваний и ожирения [54].

Изучение уровня селена у детей и подростков с ожирением без разделения по полу показало более высокие значения в группе с патологией [51], его положительную связь с концентрацией холестерина [48], при этом активность ГПО в плазме/сыворотке снижается [55]. В другой работе, наоборот, обнаружено уменьшение содержания биоэлемента, которое ассоциировано с лицами мужского пола до- и постпубертатного периода [56]. В таком случае можно предположить, что у лиц женского пола должен выявляться более высокий уровень биоэлемента. Однако во взрослом периоде у женщин с ожирением также наблюдалось снижение концентрации селена в плазме и эритроцитах параллельно с увеличением его концентрации в моче. В бинарном логистическом регрессионном анализе селен в эритроцитах считался независимым предиктором сывороточной концентрации цитокина IL-8 у женщин с ожирением, отражая противовоспалительное действие этого микроэлемента в данной группе пациентов [57]. Отсюда следует, что на уровень селена в организме могут влиять такие факторы, как пол пациента, возраст, тип исследуемого биоматериала и, в зависимости от той или иной группы представленных факторов, происходить распределение селена для регуляции углеводного и липидного обмена, участия в механизмах иммунного ответа, дифференциации адипоцитов или участия в АОЗ.

Изменения в метаболизме железа при ожирении у детей и подростков характеризуются снижением уровня сывороточного железа, индекса насыщения трансферрина и увеличением содержания ферритина и гепсидина. При этом наблюдается положительная корреляция между содержанием ферритина и прогепсидина и отрицательная – между уровнем железа в крови и гепсидина [58–60]. Увеличение концентрации ферритина может отражать развитие системного воспаления, ассоциированного с ожирением и образующегося вне зависимости от фенотипа патологии (метаболически здоровое или нездоровое ожирение) [21, 61]. Тогда основной причиной дефицита железа, связанного с ожирением, можно считать ингибирование его всасывания в результате повышенной экспрессии гепсидина в жировой ткани, что предполагает классические механизмы регулирования метаболизма данного биоэлемента [62]. Но, по-видимому, при ожирении могут формироваться и другие отношения между параметрами метаболизма железа. Например, в исследовании S. Aka et al. установлено, что, несмотря на значительно более низкий уровень сывороточного железа, общей железосвязывающей способности и процента насыщения трансферрина, содержание гепсидина и ферритина у обследованных с ожирением было таким же, как у лиц без него [63]. В других работах, наоборот, показано отсутствие разницы в содержании железа у детей с нормальным ИМТ и с лишним весом, а также ожирением от 4 до 16 лет. Авторы предполагают, что ожирение у подростков практически не изменяет статус железа, но влияет на эритропоэтическую активность [47, 64]. А при оценке гендерных особенностей биоэлементного статуса у подростков с ожирением снижение содержания железа наблюдалось только в группе девушек [65]. Исходя из этого, можно заключить, что у детей и подростков при наличии ожирения помимо физиологических взаимосвязей между параметрами метаболизма железа могут формироваться и патогенетические, ассоциированные с полом [66].

В отличие от других биоэлементов, участвующих в свободнорадикальном гомеостазе, уровень марганца у детей с ожирением выше, чем в его отсутствие, причем максимальные значения связаны с ожирением у лиц в возрасте от 6 до 19 лет [48, 51]. В другом исследовании, наоборот, не было существенных различий между группами в содержании марганца в сыворотке, что может быть следствием отсутствия разделения испытуемых по половому признаку [46]. Так, при разделении пациентов по полу у мальчиков выявлено недостаточное содержание марганца, а также меди и цинка относительно нормальных значений, в то время как у девочек старшего школьного возраста отмечался избыток марганца и цинка наряду с отсутствием различий по уровню меди [45]. О влиянии пола и пубертатного статуса на содержание эссенциальных металлов при ожирении также предполагают и другие авторы [53].

Подводя итог вышесказанному, можно заключить, что у детей и подростков с ожирением наблюдаются изменения в метаболизме основных биоэлементов, участвующих в регуляции свободнорадикального гомеостаза. Анализ литературы показывает, что содержание меди, цинка, селена, марганца и железа может варьировать в зависимости от пола и возраста испытуемых, а также типа исследуемого биоматериала.

Список литературы / References

1. Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Рамазанова З.Д., Дарсигова М.Н. Ожирение как неинфекционная эпидемия XXI века. Современные представления о патогенезе, рисках и подходах к фармакотерапии. *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*. 2019;(2):57–66. doi: 10.24411/2304-9529-2019-12007

Ametov A.S., Pashkova E.Yu., Ramazanova Z.D., Darsigova M.N. Obesity as a non-infectious epidemic of the 21st century. Modern ideas about pathogenesis, risks and approaches to pharmacotherapy. *Endokrinologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie = Endocrinology: News. Opinions. Education*. 2019;(2):57–66. [In Russian]. doi: 10.24411/2304-9529-2019-12007

2. Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Rychkova L.V., Kravtsova O.V., Semenova N.V., Kolesnikov S.I. Relationship between lipid metabolism state, lipid peroxidation and antioxidant defense system in girls with constitutional obesity. *AIMS Molecular Science*. 2021;8(2):117–126. doi: 10.3934/molsci.2021009

3. Мильнер Е.Б., Широков Д.А., Леонова И.А. Морбидное ожирение у подростков (научный обзор). *Профилакт. и клин. мед*. 2020;(1):42–50.

Milner E.B., Shirokov D.A., Leonova I.A. Morbid obesity in adolescents (review). *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina = Preventive and Clinical Medicine*. 2020;1(74):42–50. [In Russian].

4. Бочарова О.В., Теплякова Е.Д. Ожирение у детей и подростков – проблема здравоохранения XXI века. *Казан. мед. ж*. 2020;101(3):381–388. doi: 10.17816/KMJ2020-381

Bocharova O.V., Teplyakova E.D. Obesity in children and adolescents is a healthcare problem of the XXI century. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2020;101(3):381–388. [In Russian]. doi: 10.17816/KMJ2020-381

5. Лесная А.С., Даренская М.А., Семенова Н.В., Колесникова Л.И. Новый аспект метаболических нарушений при ожирении: карбонильный стресс. *Сиб. науч. мед. ж*. 2023;43(6):24–33. doi: 10.18699/SSMJ20230603

Lesnaya A.S., Darenskaya M.A., Semenova N.V., Kolesnikova L.I. A new aspect of metabolic disorders in obesity: carbonyl stress. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(6):24–33. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230603

6. Shkurat M.A., Mashkina E.V., Milyutina N.P., Shkurat T.P. The role of polymorphism of redox-sensitive genes in the mechanisms of oxidative stress in obesity and metabolic diseases. *Ecological Genetics*. 2023;21(3):261–287. doi: 10.17816/ecogen562714

7. Gutiérrez-Solis A.L., Garrido-Dzib A.G., Rochel-Pérez A., Magallón-Zertuche V., Chávez-Loría G., Medina-Vera I., Avila-Nava A. Oxidative stress biomarkers in Mexican subjects with overweight and obesity: a systematic review. *Metab. Syndr. Relat. Disord*. 2023;21(4):188–196. doi: 10.1089/met.2023.0001

8. Selvaraju V., Ayine P., Fadamiro M., Babu J.R., Brown M., Geetha T. Urinary biomarkers of inflammation and oxidative stress are elevated in obese children and correlate with a marker of endothelial dysfunction. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2019;2019:9604740. doi: 10.1155/2019/9604740

9. Поварова О.В., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С. Метаболические маркеры и окислительный стресс в патогенезе ожирения у детей. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2020;65(1):22–29. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-22-29

Povarova O.V., Gorodetskaya E.A., Kalenikova E.I., Medvedev O.S. Metabolic markers and oxidative stress in children's obesity pathogenesis. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(1):22–29. [In Russian]. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-22-29

10. Кравченко С.Д., Козлова Н.М., Тирикова О.В. Методы оценки окислительного стресса в качестве потенциальных биомаркеров при НАЖБП. *Междунар. научно-исслед. ж*. 2022;(8):58–72. doi: 10.23670/IRJ.2022.122.86

Kravchenko S.D., Kozlova N.M., Tirikova O.V. Oxidative stress evaluation methods as potential biomarkers in NAFLD. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal*. 2022;(8):58–72. [In Russian]. doi: 10.23670/IRJ.2022.122.86

11. Молдогазиева Н.Т., Мохосоев И.М., Мельникова Т.И., Завадский С.П., Кузьменко А.Н., Терентьев А.А. Двойственная природа активных форм кислорода, азота и галогенов: их эндогенные источники, взаимопревращения и способы нейтрализации. *Успехи биол. химии*. 2020;60:123–172.

Moldogazieva N.T., Mokhosoev I.M., Melnikova T.I., Zavadsky S.P., Kuzmenko A.N., Terentyev A.A. Dual character of reactive oxygen, nitrogen, and halogen species: Endogenous sources, interconversions and neutralization. *Biochemistry (Mosc.)*. 2020;85(Suppl.1):S56–S78. [In Russian]. doi: 10.1134/S0006297920140047

12. Лысенко В.И. Оксидативный стресс как неспецифический фактор патогенеза органных повреждений (обзор литературы и собственных исследований). *Мед. неотлож. состояний*. 2020;16(1):24–35. doi: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196926

Lysenko V.I. Oxidative stress as a non-specific factor of organ damage pathogenesis (review of literature and own data). *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy = Emergency Medicine*. 2020;16(1):24–35. [In Russian]. doi: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196926

13. Аникин Д.А., Демко И.В., Соловьева И.А., Собко Е.А., Гордеева Н.В., Крапошина А.Ю. Место свободнорадикального окисления в патогенезе метаболического синдрома. *Профилакт. мед*. 2022;25(11):98–104. doi: 10.17116/profmed20222511198

Anikin D.A., Demko I.V., Solovyeva I.A., Sobko E.A., Gordeeva N.V., Kraposhina A.Yu. Free radical oxidation in the pathogenesis of metabolic syndrome. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2022;25(11):98–104. [In Russian]. doi: 10.17116/profmed20222511198

14. Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., Ким О.Т., Неймарк А.Е. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. М.: Силицея-Полиграф, 2021. 180 с.

Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Starinskaya M.A., Kim O.T., Neymark A.E. Obesity: assessment and tactics of patient management. Moscow: Silicea-Poligraph, 2021. 180 p. [In Russian].

15. Дронь А.Н., Карпова И.А., Чернова А.М. Эффекты половых стероидов на свободнорадикальное окисление липидов у женщин. *Мед. наука и образ. Урала*. 2013;14(1):177–180.

Dron A.N., Karpova I.A., Chernova A.M. The effects of sex steroids on the free-radical oxidation of lipids in women. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala = Medical Science and Education of the Urals*. 2013;14(1):177–180. [In Russian].

16. Никитина О.А., Даренская М.А., Рычкова Л.В., Семёнова Н.В., Бричагина А.С., Вотинева А.С., Колесникова Л.И. Особенности липидного обмена при идиопатическом ожирении у подростков различных этнических групп. *Соврем. пробл. науки и образ*. 2022;(3):87. doi:10.17513/spno.31696

Nikitina O.A., Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Semenova N.V., Brichagina A.S., Votineva A.S., Kolesnikova L.I. Features of lipid metabolism in adolescents with idiopathic obesity of different ethnic groups. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2022;(3):87. [In Russian]. doi:10.17513/spno.31696

17. Nussbaumerova B., Rosolova H. Obesity and dyslipidemia. *Curr. Atheroscler. Rep*. 2023;25(12):947–955. doi: 10.1007/s11883-023-01167-2

18. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Косач В.Я. Сравнительная окисляемость разных классов липопротеидов плазмы крови. *Биохимия*. 2022; 87(11):1659–1666. doi: 10.31857/S0320972522110112

Lankin V.Z., Tikhase A.K., Kosach V.Ya. Comparative susceptibility to oxidation of different classes of blood plasma lipoproteins. *Biochemistry (Mosc.))*. 2022;87(11):1335–1341. doi: 10.1134/S0006297922110128

19. Даренская М.А., Рычкова Л.В., Колесников С.И., Семенова Н.В., Никитина О.А., Бричагина А.С., Михалевич И.М., Колесникова Л.И. Определение наиболее информативных показателей биохимического статуса у юношей различной этнической принадлежности с ожирением с помощью дискриминантного анализа. *Бюл. эксперим. биол. и мед*. 2022;173(4):468–473. doi: 10.47056/0365-9615-2022-173-4-468-473

Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Kolesnikov S.I., Semenova N.V., Nikitina O.A., Brichagina A.S., Mikhalevich I.M., Kolesnikova L.I. Biochemical status of obese male adolescents of different ethnicity: discriminant analysis in the identification of the most informative indicators. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2022;173(4):459–463. doi: 10.1007/s10517-022-05579-z

20. Хасанова Г.М., Агзамова Ш.А. Причины и патогенетические аспекты формирования ожирения у детей. *Евразийское научное объединение*. 2019;(6-3):204–207.

Khasanova G.M., Agzamova Sh.A. Causes and pathogenetic aspects of the formation of obesity in children. *Evraziyskoe nauchnoe obyedinenie = Eurasian Scientific Association*. 2019;(6-3):204–207. [In Russian].

21. Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Kolesnikov S.I., Kravtsova O.V., Semenova N.V., Brichagina A.S., Bliznyuk A., Yuzvak N., Rashidova M.A., Kolesnikova L.I. Oxidative stress index levels in Asian adolescents with exogenous-constitutional obesity. *Int. J. Biomed*. 2022;12(1):142–146. doi: 10.21103/Article12(1)_OA16

22. Луканина С.Н., Сахаров А.В., Просенко О.И., Жучаев К.В., Борисенко Е.А. Влияние окислительного стресса на элементный статус тканевых компартментов органов регуляции минерального гомеостаза. *Учен. зап. Казан. гос. акад. вет. мед. им. Н.Э. Баумана*. 2020;241(1):130–138. doi: 10.31588/2413-4201-1883-241-1-130-138

Lukanina S.N., Sakharov A.V., Prosenko O.I., Zhuchaev K.V., Borisenko E.A. Influence of oxidative stress on the element status of tissue of organs regulations of mineral homeostasis. *Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny imeni Nikolaya Ernestovicha Baumana = Scientific Notes. Kazan Bauman State Academy of Veterinary Medicine*. 2020;241(1):130–138. [In Russian]. doi: 10.31588/2413-4201-1883-241-1-130-138

23. Григорьев К.И., Харитонова Л.А., Григорьев А.И., Богомаз Л.В. Нутрициологические теории и практические решения к повышению здоровья детей и подростков. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* 2023;(1):117–125. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1 -117-125

Grigoriev K.I., Kharitonova L.A., Grigoriev A.I., Bogomaz L.V. Nutritional theories and practical solutions to improve the health of children and adolescents. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenter-*

ologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology. 2023;(1):117–125. [In Russian]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-117-125

24. Никитина О.А., Даренская М.А., Рычкова Л.В., Семёнова Н.В., Лесная А.С., Прохорова Ж.В., Колесникова Л.И. Антиоксидантный статус у подростков при идиопатическом ожирении. *Соврем. пробл. науки и образ*. 2023;(5):39–48. doi: 10.17513/spno.33006

Nikitina O.A., Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Semenova N.V., Lesnaya A.S., Prokhorova Zh.V., Kolesnikova L.I. Antioxidant status in adolescents with idiopathic obesity. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2023;(5):39–48. [In Russian]. doi: 10.17513/spno.33006

25. Zheng M., Liu Y., Zhang G., Yang Z., Xu W., Chen Q. The applications and mechanisms of superoxide dismutase in medicine, food, and cosmetics. *Antioxidants*. 2023;12(9):1675. doi: 10.3390/antiox12091675

26. Saxena P., Selvaraj K., Khare S.K., Chaudhary N. Superoxide dismutase as multipotent therapeutic antioxidant enzyme: Role in human diseases. *Biotechnol. Lett*. 2022;44(1):1–22. doi: 10.1007/s10529-021-03200-3

27. Islam M.N., Rauf A., Fahad F.I., Emran T.B., Mitra S., Olatunde A., Shariati M.A., Rebezov M., Rengasamy K.R.R., Mubarak M.S. Superoxide dismutase: an updated review on its health benefits and industrial applications. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 2022;62(26):7282–7300. doi: 10.1080/10408398.2021.1913400

28. Рыспекова Н.Н., Нурмухамбетов А.Н., Балабекова М.К., Аканов А.А. Металлотионеины и их роль в адаптации к действию повреждающих факторов (обзор литературы). *Вестн. КазНМУ*. 2014;(1):298–303.

Ryspekova N.N., Nurmukhambetov A.N., Balabekova M.K., Akanov A.A. Metallothioneins and their role in adaptation to the action of damaging factors (literature review). *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2014;(1):298–303. [In Russian].

29. Ахмеджанова З.И., Жиемуратова Г.К., Данилова Е.А., Каримов Д.А. Макро- и микроэлементы в жизнедеятельности организма и их взаимосвязь с иммунной системой (обзор литературы). *Журнал теоретической и клинической медицины*. 2020;(1):16–21.

Akhmedzhanova Z.I., Zhiemuratova G.K., Danilova E.A., Karimov D.A. Macro- and microelements in the vital activity of the body and their relationship with the immune system (literature review). *Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny = Journal of Theoretical and Clinical Medicine.* 2020;(1):16–21. [In Russian].

30. Бричагина А.С., Семёнова Н.В., Мадаева И.М. Система глутатиона при нарушениях сна (обзор литературы). *Acta Biomed. Sci.* 2020;5(6):133–143. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.15

Brichagina A.S., Semenova N.V., Madaeva I.M. The glutathione system in sleep disorders (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(6):133–143. [In Russian]. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.15

31. Рыбакова Л.П., Алексанян Л.Р., Капустин С.И., Бессмельцев С.С. Окислительно-антиокислительная система организма человека, роль в развитии патологического процесса и его коррекции (обзор литературы). *Вест. гематол.* 2022;18(4):26–37.

Rybakova L.P., Aleksanyan L.R., Kapustin S.I., Bessmeltsev S.S. Human oxidant-antioxidant system, role in the pathological process and its correction (literature review). *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology*. 2022;18(4):26–37. [In Russian].

32. Sies H., Klotz L.O., Sharov V.S., Assmann A., Briviba K. Protection against peroxynitrite by selenoproteins. *Z. Naturforsch. C. J. Biosci*. 1998;53(3-4):228–232. doi: 10.1515/znc-1998-3-412

33. Бубнова Н.В., Тимофеева Н.Ю., Кострова О.Ю., Стручко Г.Ю., Котёлкина А.А., Самакина Е.С. Биологическая роль селена (обзор литературы). *Acta Medica Eurasica*. 2023;(2):114–123. doi: 10.47026/2413-4864-2023-2-114-123

Bubnova N.V., Timofeeva N.Yu., Kostrova O.Yu., Struchko G.Yu., Kotelkina A.A., Samakina E.S. The biological role of selenium (literature review). *Acta Medica Eurasica*. 2023;(2):114–123. [In Russian]. doi: 10.47026/2413-4864-2023-2-114-123

34. Тасакова О.С., Голубцова Н.Н., Гунин А.Г. Биологическая роль тиоредоксин-опосредованной внутриклеточной сигнализации при физиологическом старении (обзор литературы). *Acta Medica Eurasica*. 2023;(1):139–146. doi: 10.47026/2413-4864-2023-1-139-146

Tasakova O.S., Golubtsova N.N., Gunin A.G. Biological role of thioredoxin-mediated intracellular signaling during physiological aging (literature review). *Acta Medica Eurasica*. 2023;(1):139–146. [In Russian]. doi: 10.47026/2413-4864-2023-1-139-146

35. Reeves M.A., Hoffmann P.R. The human selenoproteome: recent insights into functions and regulation. *Cell. Mol. Life Sci*. 2009;66(15):2457–2478. doi: 10.1007/s00018-009-0032-4

36. Roman M., Jitaru P., Barbante C. Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics*. 2014;6(1):25–54. doi: 10.1039/c3mt00185g

37. Handy D.E., Joseph J., Loscalzo J. Selenium, a micronutrient that modulates cardiovascular health via redox enzymology. *Nutrients*. 2021;13(9):3238. doi: 10.3390/nu13093238

38. Galasso M., Gambino S., Romanelli M.G., Donadelli M., Scupoli M.T. Browsing the oldest antioxidant enzyme: catalase and its multiple regulation in cancer. *Free Radic. Biol. Med*. 2021;172:264–272. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.06.010

39. Vlasova I.I. Peroxidase activity of human hemoproteins: keeping the fire under control. *Molecules*. 2018;23(10):2561. doi: 10.3390/molecules23102561

40. Kawabata T. Iron-induced oxidative stress in human diseases. *Cells*. 2022;11(14):2152. doi: 10.3390/cells11142152

41. Zimmerman M.T., Bayse C.A., Ramoutar R.R., Brumaghim J.L. Sulfur and selenium antioxidants: challenging radical scavenging mechanisms and developing structure-activity relationships based on metal binding. *J. Inorg. Biochem*. 2015;145:30–40. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2014.12.020

42. Glade M.J., Meguid M.M. A glance at…antioxidant and antiinflammatory properties of dietary cobalt. *Nutrition*. 2018;46:62–66. doi: 10.1016/j.nut.2017.08.009

43. Даренская М.А., Рычкова Л.В., Колесников С.И., Кравцова О.В., Семенова Н.В., Бричагина А.С., Колесникова Л.И. Изменения в системе липопероксидации при базовой терапии экзогенно-конституционального ожирения у подростков разного пола. *Вопр. дет. диетол*. 2022;20(1):5–11. doi: 10.20953/1727-5784-2022-1-5-11

Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Kolesnikov S.I., Kravtsova O.V., Semenova N.V., Brichagina A.S., Kolesnikova L.I. Changes in lipid peroxidation system during standard therapy for exogenous constitutional obesity in adolescents of different sex. *Voprosy detskoy dietologii = Pediatric Nutrition.* 2022;20(1):5–11. [In Russian]. doi: 10.20953/1727-5784-2022-1-5-11

44. Vivek S.M., Dayal D., Khaiwal R., Bharti B., Bhalla A., Singh S., Kaur H., Attri S.V. Low serum copper and zinc concentrations in North Indian children with overweight and obesity. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab*. 2020;26(2):79–83. doi: 10.5114/pedm.2020.95627

45. Петрухина Е.А., Николаева Н.А., Акопян А.А. Микроэлементный состав организма у детей при ожирении. *Бюл. мед. интернет-конф*. 2021;11(3):50.

Petrukhina E.A., Nikolaeva N.A., Akopyan A.A. The microelement composition of the body in children with obesity. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2021;11(3):50. [In Russian].

46. Tascilar M.E., Ozgen I.T., Abaci A., Serdar M., Aykut O. Trace elements in obese Turkish children. *Biol. Trace Elem. Res*. 2011;143(1):188–195. doi: 10.1007/s12011-010-8878-8

47. Castillo-Valenzuela O., Duarte L., Arredondo M., Iñiguez G., Villarroel L., Pérez-Bravo F. Childhood obesity and plasma micronutrient deficit of chilean children between 4 and 14 years old. *Nutrients*. 2023;15(7):1707. doi: 10.3390/nu15071707

48. Fan Y., Zhang C., Bu J. Relationship between selected serum metallic elements and obesity in children and adolescent in the U.S. *Nutrients*. 2017;9(2):104. doi: 10.3390/nu9020104

49. Grabeklis A.R., Skalny A.V., Ajsuvakova O.P., Skalnaya A.A., Mazaletskaya A.L., Klochkova S.V., Chang S.J.S., Nikitjuk D.B., Skalnaya M.G., Tinkov A.A. A search for similar patterns in hair trace element and mineral content in children with down's syndrome, obesity, and growth delay. *Biol. Trace Elem. Res*. 2020;196(2):607–617. doi: 10.1007/s12011-019-01938-6

50. Шарипова М.М., Ивкина М.В., Архангельская А.Н., Гуревич К.Г. Роль микроэлементов в развитии эндокринной патологии. *Экол. человека*. 2022;(11):753–760. doi: 10.17816/humeco72102

Sharipova M.M., Ivkina M.V., Arkhangelskaya A.N., Gurevich K.G. Role of microelements in the development of endocrine pathology. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2022;(11):753–760. [In Russian]. doi: 10.17816/humeco72102

51. Cayir A., Doneray H., Kurt N., Orbak Z., Kaya A., Turan M.I., Yildirim A. Thyroid functions and trace elements in pediatric patients with exogenous obesity. *Biol. Trace Elem. Res*. 2014;157(2):95–100. doi: 10.1007/s12011-013-9880-8

52. Escobedo-Monge M.F., Torres-Hinojal M.C., Barrado E., Escobedo-Monge M.A., Marugán-Miguelsanz J.M. Zinc nutritional status in a series of children with chronic diseases: a cross-sectional study. *Nutrients*. 2021;13(4):1121. doi: 10.3390/nu13041121

53. González-Domínguez Á., Millán-Martínez M., Domínguez-Riscart J., Lechuga-Sancho A.M., González-Domínguez R. Metal homeostasis and exposure in distinct phenotypic subtypes of insulin resistance among children with obesity. *Nutrients*. 2023;15(10):2347. doi: 10.3390/nu15102347

54. Nasab H., Rajabi S., Eghbalian M., Malakootian M., Hashemi M., Mahmoudi-Moghaddam H. Association of As, Pb, Cr, and Zn urinary heavy metals levels with predictive indicators of cardiovascular disease and obesity in children and adolescents. *Chemosphere*. 2022;294:133664. doi: 10.1016/j.chemosphere.2022.133664

55. Fontenelle L.C., Cardoso de Araújo D.S., da Cunha Soares T., Clímaco Cruz K.J., Henriques G.S., Marreiro D.D.N. Nutritional status of selenium in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr*. 2022;41(4):862–884. doi: 10.1016/j.clnu.2022.02.007

56. Błażewicz A., Szymańska I., Dolliver W., Suchocki P., Turło J., Makarewicz A., Skórzyńska-Dziduszko K. Are obese patients with autism spectrum disorder more likely to be selenium deficient? Research findings on pre- and post-pubertal children. *Nutrients*. 2020;12(11):3581. doi: 10.3390/nu12113581

57. Fontenelle L.C., de Paiva Sousa M., Dos Santos L.R., Cardoso B.E.P., de Sousa T.G.V., da Cunha Soares T., de Sousa Melo S.R., Morais J.B.S., da Silva Dias T.M., de Oliveira F.E., … do Nascimento Marreiro D. Relationship between selenium nutritional status and markers of low-grade chronic inflammation in obese women. *Biol. Trace Elem. Res*. 2023;201(2):663–676. doi: 10.1007/s12011-022-03209-3

58. Zhu Y., He B., Xiao Y., Chen Y. Iron metabolism and its association with dyslipidemia risk in children

and adolescents: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):50. doi: 10.1186/s12944-019-0985-8

59. Doğan G., Andiran N., Çelik N., Uysal S. Iron parameters, pro-hepcidin and soluble transferrin receptor levels in obese children. *Minerva Pediatr*. 2020;72(3):175–181. doi: 10.23736/S0026-4946.16.04273-0

60. Giannini C., Polidori N., Saltarelli M.A., Chiarelli F., Basilico R., Mohn A. Increased hepcidin levels and non-alcoholic fatty liver disease in obese prepubertal children: a further piece to the complex puzzle of metabolic derangements. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*. 2021;35(1):39–47. doi: 10.1515/jpem-2021-0070

61. Suárez-Ortegón M.F., Echeverri I., Prats-Puig A., Bassols J., Carreras-Badosa G., López-Bermejo A., Fernández-Real J.M. Iron status and metabolically unhealthy obesity in prepubertal children. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27(4):636–644. doi: 10.1002/oby.22425

62. Wei S., Zhang W., Wang C., Cao Y., Li L. Increased hepcidin expression in adipose tissue as a primary cause of obesity-related inhibition of iron absorption. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2019;33(4):1135–1141.

63. Aka S., Kilercik M., Arapoglu M., Semiz S. The hepcidin and 25-OH-vitamin D levels in obese children as a potential mediator of the iron status. *Clin. Lab*. 2021;67(5):1154. doi: 10.7754/Clin.Lab.2020.200813

64. Ortíz Pérez M., Vázquez López M.A., Ibáñez Alcalde M., Galera Martínez R., Martín González M., Lendínez Molinos F., Bonillo Perales A. Relationship between obesity and iron deficiency in healthy adolescents. *Child. Obes*. 2020;16(6):440–447. doi: 10.1089/chi.2019.0276

65. Лесная А.С., Даренская М.А., Рычкова Л.В., Семёнова Н.В., Никитина О.А., Гребенкина Л.А., Кравцова О.В., Прохорова Ж.В., Колесникова Л.И. Гендерные особенности биоэлементного статуса у подростков с ожирением, проживающих в Сибирском регионе. *Вопр. дет. диетол*. 2023;21(5):81–87. doi: 10.20953/1727-5784-2023-5-81-87

Lesnaya A.S., Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Semenova N.V., Nikitina O.A., Grebenkina L.A., Kravtsova O.V., Prokhorova Zh.V., Kolesnikova L.I. Gender-related characteristics of bioelement status in Siberian adolescents with obesity. *Voprosy detskoy dietologii = Pediatric Nutrition*. 2023;21(5):81–87. [In Russian]. doi: 10.20953/1727-5784-2023-5-81-87

66. Лесная А.С., Семёнова Н.В., Даренская М.А., Рычкова Л.В., Балжирова Д.В., Колесникова Л.И. К вопросу о нитрозативном стрессе у подростков с экзогенно-конституциональным ожирением. *Вопр. дет. диетол*. 2023;21(6):85–90. doi: 10.20953/1727-5784-2023-6-85-90

Lesnaya A.S., Semenova N.V., Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Balzhirova D.V., Kolesnikova L.I. Nitrosative stress in adolescents with exogenous constitutional obesity. *Voprosy detskoy dietologii = Pediatric Nutrition*. 2023;21(6):85–90. [In Russian]. doi: 10.20953/1727-5784-2023-6-85-90

Сведения об авторах:

Лесная Анастасия Сергеевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-1055-4608, e-mail: tasi121212@mail.ru
Даренская Марина Александровна, д.б.н., проф. РАН, ORCID: 0000-0003-3255-2013, e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru
Рычкова Любовь Владимировна, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-0117-2563, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru
Семёнова Наталья Викторовна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-6512-1335, e-mail: natkor_84@mail.ru
Прохорова Жанна Владимировна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-8236-1747, e-mail: 79148772181@yandex.ru
Шевчук Валерия Александровна, ORCID: 0009-0001-7783-2468, e-mail: vbataeva9078@yandex.ru
Колесникова Любовь Ильинична, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0003-3354-2992, e-mail: kolesnikova20121@mail.ru

Information about the authors:

Anastasiya S. Lesnaya, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-1055-4608, e-mail: tasi121212@mail.ru
Marina A. Darenskaya, doctor of biological sciences, professor of the RAS, ORCID: 0000-0003-3255-2013, e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru
Lyubov V. Rychkova, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0003-2910-0737, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru
Natalya V. Semenova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-6512-1335, e-mail: natkor_84@mail.ru
Zhanna V. Prokhorova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-8236-1747; e-mail: 79148772181@yandex.ru
Valeria A. Shevchuk, ORCID: 0009-0001-7783-2468, e-mail: vbataeva9078@yandex.ru
Lyubov I. Kolesnikova, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0003-3354-2992, e-mail: kolesnikova20121@mail.ru

Поступила в редакцию 12.03.2024
После доработки 24.04.2024
Принята к публикации 28.06.2024

Received 12.03.2024
Revision received 24.04.2024
Accepted 28.06.2024

УДК 616.211-002-056.43:577.175.14 DOI: 10.18699/SSMJ20240504
Обзор литературы / Review article

Роль эпителиальных аларминов и Th2-цитокинов в развитии воспалительной реакции при аллергическом рините

В.В. Макаревич[1], А.Д. Таганович[1], Т.В. Миронова[1], И.П. Шиловский[2], М.Р. Хаитов[2, 3], А.Г. Кадушкин[1]

[1] Белорусский государственный медицинский университет Минздрава Республики Беларусь
Республика Беларусь, 220083, г. Минск, пр. Дзержинского, 83
[2] Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России
115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24
[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

Аллергический ринит (АР) занимает лидирующие позиции среди причин заболеваемости во всем мире, на сегодняшний день он выявлен у 400 млн человек. В формировании и прогрессировании АР значимую роль отводят цитокинам, ассоциированным со вторым типом иммунного ответа, в частности, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-25, ИЛ-33, тимическому стромальному лимфопоэтину (ТСЛП). В настоящем обзоре литературы приведены сведения о влиянии перечисленных медиаторов на структурные клетки полости носа и иммунокомпетентные клетки крови (Т- и В-лимфоциты, эозинофилы, макрофаги, дендритные клетки), обсуждается их связь с проявлением симптомов, характерных для АР, и тяжестью течения заболевания. Оцениваются результаты исследований, направленных на установление уровня ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-25, ИЛ-33 и ТСЛП в биологических жидкостях (сыворотке крови, смывах полости носа) и их экспрессии в эпителиальных клетках носа у пациентов с АР по сравнению со здоровыми людьми.

Ключевые слова: аллергический ринит, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, тимический стромальный лимфопоэтин, Th2-клетки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках совместного задания Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований и Российского научного фонда (№ договора М23РНФ-021, № государственной регистрации 20230281).

Автор для переписки: Макаревич В.В., e-mail: vasilinamkrvch@gmail.com

Для цитирования: Макаревич В.В., Таганович А.Д., Миронова Т.В., Шиловский И.П., Хаитов М.Р., Кадушкин А.Г. Роль эпителиальных аларминов и Th2-цитокинов в развитии воспалительной реакции при аллергическом рините. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):35–45. doi: 10.18699/SSMJ20240504

The role of epithelial alarmins and Th2 cytokines in the inflammatory response in allergic rhinitis

V.V. Makarevich[1], A.D. Taganovich[1], T.V. Mironova[1], I.P. Shilovskiy[2], M.R. Khaitov[2, 3], A.G. Kadushkin[1]

[1] Belarusian State Medical University of Minzdrav of the Republic of Belarus
Republic of Belarus, 220083, Minsk, Dzerzhinskogo ave., 83
[2] National Research Center – Institute of Immunology of the Federal Medical-Biological Agency
115522, Moscow, Kashirskoe highw., 24
[3] N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
117997, Moscow, Ostrovityanova st., 1

Abstrast

Allergic rhinitis (AR) occupies a leading position among the causes of morbidity throughout the world, to date, it has been diagnosed in 400 million people. In the formation and progression of AR, a significant role is assigned to cytokines associated with the second type of immune response, in particular, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-25, IL-33, thymic stromal lymphopoietin (TSLP). This literature review provides information on the influence of the listed mediators on the structural cells of the nasal cavity and blood immune cells (T- and B-lymphocytes, eosinophils, macrophages, dendritic cells), and discusses their association with the manifestation of AR symptoms and the severity of the disease. The results of studies aimed at establishing the level of IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-25, IL-33 and TSLP in biological fluids (blood serum, nasal lavage) and their expression in nasal epithelial cells in patients with AR compared to healthy people are assessed.

Key words: allergic rhinitis, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, thymic stromal lymphopoietin, Th2-cells.

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

Financing. The study was carried out within the framework of a joint assignment of the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research and the Russian Science Foundation (contract No. M23RNF-021, state registration No. 20230281).

Correspondence author: Makarevich V.V., e-mail: vasilinamkrvch@gmail.com

Citation: Makarevich V.V., Taganovich A.D., Mironova T.V., Shilovskiy I.P., Khaitov M.R., Kadushkin A.G. The role of epithelial alarmins and Th2 cytokines in the inflammatory response in allergic rhinitis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(5):35–45. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240504

Введение

Аллергический ринит (АР) является одним из наиболее распространенных аллергических заболеваний. По данным ВОЗ, от 1 до 40 % населения различных стран страдают сезонным АР и от 1 до 18 % – круглогодичным АР. Такие колебания обусловлены, прежде всего, экологической ситуацией в отдельных регионах, особенностями климата и растительности, условиями труда и соотношением городского и сельского населения [1]. У большинства мужчин АР начинает проявляться в детском возрасте, в то время как у женщин – преимущественно в зрелом [2]. В России наблюдается ежегодный рост числа пациентов, имеющих респираторные аллергические заболевания, среди них около 10–24 % страдают АР [3].

Для АР характерны ежедневные заложенность и зуд в полости носа и (или) ринорея, чихание. К наиболее распространенным факторам риска развития АР относят контакт с пыльцой растений, клещами домашней пыли, эпидермальными аллергенами животных и плесневых грибов [4]. Действие данных аллергенов, опосредованное IgE, приводит к воспалению слизистой оболочки полости носа. У пациентов с АР также могут развиваться симптомы других аллергических заболеваний, таких как атопический дерматит или аллергический конъюнктивит. Показано, что АР является фактором риска развития бронхиальной астмы. Так, до 80 % пациентов с бронхиальной астмой при стабильном течении заболевания и в период обострения имеют проявления или установленный диагноз АР [2, 5]. В ряде случаев наблюдается генетическая предрасположенность к усиленной выработке IgE-антител и сенсибилизации в ответ на воздействие аллергена [4].

В формировании и прогрессировании АР значимую роль отводят цитокинам, ассоциированным со вторым типом иммунного ответа, в частности, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-25, ИЛ-33, тимическому стромальному лимфопоэтину (ТСЛП). Последние три относят к эпителиальным аларминам, тогда как ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 – к Th2-цитокинам; ИЛ-9 преимущественно продуцируется популяцией Th9-клеток. В настоящем обзоре литературы мы сконцентрировали внимание на воздействии перечисленных медиаторов на структурные клетки полости носа и иммунокомпетентные клетки крови, лежащем в основе характерных для АР симптомов и обусловливающем тяжесть его течения. Эти сведения мы дополнили оценкой результатов исследований, направленных на установление уровня указанных цитокинов в биологических жидкостях и клетках пациентов с АР по сравнению со здоровыми людьми.

Роль эпителиальных аларминов в патогенезе АР

Попадание частиц аллергена на слизистую оболочку носа приводит к выработке поврежденным эпителием таких цитокинов, как ТСЛП, ИЛ-25, ИЛ-33. Их появление во внеклеточном пространстве способно инициировать воспалительный процесс, в связи с чем они получили название аларминов (от англ. «alarm» – сигнал

тревоги). Эти цитокины участвуют в активации антигенпредставляющих дендритных клеток (ДК), которые способствуют дифференцировке Т-хелперов в проаллергические Th2-клетки, а также индуцируют пролиферацию врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (type 2 innate lymphoid cells, ILC2), что усиливает Th2-зависимый иммунный ответ [6]. Th2-клетки участвуют в активации В-лимфоцитов и формировании иммунного ответа второго типа, развитие которого может быть спровоцировано широким спектром стимулов. При этом основные иммунные реакции направлены на защиту организма от гельминтов, токсинов, регуляцию процессов заживления ран и регенерации тканей после инфекции или травмы, а также на формирование аллергического воспаления [7].

Поскольку для каждого из триады аларминов присущи свои особенности синтеза и биологического действия, ниже мы рассмотрели их по отдельности.

ТСЛП

Молекулярная масса ТСЛП составляет 17 кДа. Он является членом семейства ИЛ-2, которое также включает ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-15 и ИЛ-21. Основными продуцентами этого цитокина являются эпителиальные клетки кожи, легких, тимуса, желудочно-кишечного тракта, эндотелиоциты, нейтрофилы, макрофаги, ДК и тучные клетки [8, 9]. Рецепторный комплекс ТСЛП представляет собой гетеродимер, в состав которого входят рецептор (ТСЛП-Р), кодируемый геном *CRLF2*, и α-цепь рецептора ИЛ-7 (ИЛ-7Рα). ТСЛП-Р только на 24 % совпадает по структурной последовательности со стандартной γ-субъединицей рецептора, которая характерна для других цитокинов семейства ИЛ-2, а также для ИЛ-4 и ИЛ-9. Он имеет низкое сродство к ТСЛП, которое увеличивается в сочетании с ИЛ-7Рα [10]. ТСЛП-Р экспрессируются в эпителиальных клетках, ДК, Т- и В-клетках, моноцитах, базофилах, тучных клетках, эозинофилах, клетках тимуса, печени, костного мозга, головного мозга и других тканей [8, 9]. Внутриклеточное проведение сигнала от ТСЛП реализуется через киназы Jak1 и Jak2, с последующей димеризацией факторов транскрипции STAT5A и STAT5B и активацией транскрипции ТСЛП-зависимых генов [2, 10].

Показано, что белки аллергенов, обладающие протеазной активностью, стимулируют секрецию ТСПЛ. Так, под действием цистеиновых и сериновых протеаз плесневого гриба *Alternaria* повышалось количество ТСЛП в эпителиальных клетках бронхов, а протеазы, выделенные из клещей домашней пыли и пыльцы растений, оказывали подобный эффект за счет стимуляции рецепторов PPAR-2 (peroxisome proliferator-activated receptors type 2) [11]. ТСЛП является одним из ключевых факторов, принимающих участие в формировании Th2-клеток, что позволяет рассматривать его в качестве важного звена в патогенезе АР. ТСЛП стимулирует созревание ДК и экспрессию главного комплекса гистосовместимости 2 типа, на котором наивным $CD4^+$ Т-клеткам представляются фрагменты антигенов, тем самым способствуя их дифференцировке в Th2-клетки. Взаимодействие ДК с ТСЛП приводит к секреции ими цитокинов и вовлечению в аллергический процесс Th2-клеток, нейтрофилов, эозинофилов [12, 13].

ТСЛП стимулирует экспрессию и продукцию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13 в тучных клетках, базофилах, ILC2, Т- и В-лимфоцитах, тем самым повышая интенсивность воспалительного ответа. Он также активирует ДК, что приводит к секреции ими хемокиновых лигандов CCL22 и CCL17. Последние способствуют привлечению Th2-клеток в очаг воспаления [14]. Показано, что в смывах полости носа пациентов с АР концентрация ТСЛП выше, чем у здоровых лиц [15]. Однако сведения о концентрации ТСЛП в эпителиальных клетках носа больных АР противоречивы: продемонстрировано как ее повышение [16, 17], так и отсутствие изменений [18], что указывает на необходимость проведения дополнительных исследований, которые определили бы истинную направленность изменений содержания этого цитокина в эпителиальных клетках носа пациентов с АР (таблица).

ИЛ-25

Значение ТСЛП в развитии и поддержании аллергического воспаления при АР неотделимо от роли ИЛ-25 и ИЛ-33, которые существенно усиливают его продукцию. ИЛ-25 (ИЛ-17Е), относящийся к семейству ИЛ-17 провоспалительный цитокин, представляет собой N-гликозилированный гомодимер с молекулярной массой 17 кДа и состоит из 161 аминокислоты. По своему строению ИЛ-25 лишь на 16–20 % схож с другими представителями семейства ИЛ-17, что свидетельствует о его уникальных функциях [19, 20]. Взаимодействуя с гетеродимерным рецепторным комплексом (состоит из двух субъединиц, ИЛ-17Р-А и ИЛ-17Р-Б), расположенным на поверхности Th2-клеток, ILC2-клеток, макрофагов, ДК, эозинофилов, ИЛ-25 повышает их активность [6]. ИЛ-25 синтезируется Th2-клетками, альвеолярными макрофагами, тучными клетками, эозинофилами, базофилами, клетками слизистой оболочки кишечника [19, 20]. Вместе с тем Th17-клетки, которые продуцируют ИЛ-17А и

Результаты исследований, направленных на оценку концентрации цитокинов, вовлеченных в развитие 2-го типа иммунного ответа, в биологических жидкостях пациентов с АР

Results of studies aimed at assessing the concentration of cytokines involved in the type 2 immune response in biological fluids of patients with allergic rhinitis

Цитокин	Материал исследования	Изменение уровня относительно контрольной группы	Ссылка
ИЛ-4	Сыворотка крови	↑ (n_1 = 30, n_2 = 30)	[39]
		* (n_1 = 111, n_2 = 28)	[43]
		↑ n_1 = 24, n_2 = 15)	[40]
		↑ (n_1 = 30, n_2 = 20)	[41]
	Смыв полости носа	↑ (n_1 = 20, n_2 = 10)	[15]
		* (n_1 = 111, n_2 = 28)	[43]
		* (n_1 = 15, n_2 = 19)	[44]
	Эпителиальные клетки носа	↑ (n_1 = 16, n_2 = 11)	[17]
ИЛ-5	Сыворотка крови	↑ (n_1 = 30, n_2 = 30)	[39]
		* (n_1 = 111, n_2 = 28)	[43]
		↑ (n_1 = 14, n_2 = 16)	[52]
	Смыв полости носа	↑ (n_1 = 20, n_2 = 10)	[15]
		↑ (n_1 = 111, n_2 = 28)	[43]
		↑ (n_1 = 15, n_2 = 19)	[44]
		↑ (n_1 = 24, n_2 = 8)	[51]
ИЛ-9	Сыворотка крови	↑ (n_1 = 19, n_2 = 19)	[57]
		↑ (n_1 = 14, n_2 = 16)	[52]
		↑ (n_1 = 30, n_2 = 20)	[41]
	Смыв полости носа	* (n_1 = 15, n_2 = 19)	[44]
	Эпителиальные клетки носа	↑ (n_1 = 37, n_2 = 9)	[58]
ИЛ-13	Сыворотка крови	↑ (n_1 = 30, n_2 = 30)	[39]
		* (n_1 = 111, n_2 = 28)	[43]
	Смыв полости носа	↑ (n_1 = 20, n_2 = 10)	[15]
		↑ (n_1 = 15, n_2 = 19)	[44]
ИЛ-25	Сыворотка крови	↑ (n_1 = 94, n_2 = 23)	[22]
		↑ (n_1 = 156, n_2 = 60)	[23]
	Смыв полости носа	* (n_1 = 20, n_2 = 10)	[15]
	Эпителиальные клетки носа	↑ (n_1 = 35, n_2 = 25	[24]
		↑ (n_1 = 14, n_2 = 8)	[18]
		↑ (n_1 = 24, n_2 = 18)	[16]
ИЛ-33	Сыворотка крови	↑ (n_1 = 57, n_2 = 57)	[29]
		↑ (n_1 = 94, n_2 = 23)	[22]
		↑ (n_1 = 45, n_2 = 38)	[30]
		↑ (n_1 = 26, n_2 = 27)	[31]
	Смыв полости носа	* (n_1 = 20, n_2 = 10)	[15]
	Мокрота	↑ (n_1 = 27, n_2 = 17)	[32]
	Эпителиальные клетки носа	↑ (n_1 = 14, n_2 = 8)	[18]
ТСЛП	Смыв полости носа	↑ (n_1 = 20, n_2 = 10)	[15]
	Эпителиальные клетки носа	* (n_1 = 14, n_2 = 8)	[18]
		↑ (n_1 = 24, n_2 = 18)	[16]
		↑ (n_1 = 16, n_2 = 11)	[17]

Примечание: *n_1 и n_2 – количество пациентов с АР и в группе сравнения соответственно; ↑ – повышение уровня цитокина у пациентов с АР относительно группы сравнения, * – пациенты с АР и группа сравнения статистически значимо не различаются.*

ИЛ-17F, не способны синтезировать ИЛ-25 [16]. Взаимодействие ИЛ-25 с ILC2- и Th2-клетками приводит к выработке ими ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 [7, 21], а также к образованию IgE, повышению активности эозинофилов в крови и ткани легких, стимуляции гиперреактивности дыхательных путей после контакта с аллергеном.

Важно отметить, что ИЛ-25 интенсивно экспрессируется эпителиальными клетками дыхательных путей. Ряд экспериментов продемонстрировал повышение уровня ИЛ-25 в сыворотке крови и эпителиальных клетках носа пациентов, страдающих АР, по сравнению со здоровыми донорами (см. таблицу) [16, 18, 22–24]. Вместе с тем исследование экспрессии ИЛ-25 в смывах полости носа не выявило статистически значимых различий между больными АР и здоровыми людьми [15], что указывает на необходимость дальнейшего изучения механизмов действия данного цитокина и его значения в развитии симптомов АР (см. таблицу).

ИЛ-33

ИЛ-33 относится к семейству ИЛ-1, которое насчитывает более 11 молекул. Молекулярная масса ИЛ-33 составляет около 30 кДа. По структуре данный цитокин наиболее близок к ИЛ-18, но отличается от него и других представителей семейства ИЛ-1 своими функциями [25]. Рецептор к ИЛ-33 состоит из двух полипептидных цепей: α-цепь представлена ST2 (стимулирующий фактор роста 2), β-цепь является общей для интерлейкинов данного семейства. При этом ST2 вырабатывается Т-лимфоцитами $CD4^+$ и $CD8^+$, тучными клетками, базофилами, макрофагами, ДК, В-клетками, а также фибробластами, эндотелиальными и эпителиальными клетками [25]. ИЛ-33 секретируется эндотелиальными клетками кровеносных сосудов, эпителиальными клетками носа и кожи, фибробластами, макрофагами, тучными клетками. Значительное повышение концентрации данного цитокина отмечено при IgE-опосредованной активации клеток, что подтверждает его участие в поддержании иммунного ответа 2-го типа [26]. Показано, что ИЛ-33 усиливает функции базофилов и эозинофилов, синтез цитокинов Th2-лимфоцитами, повышает содержание IgE в плазме крови, способствует наработке Th2-цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13) и развитию аллергических процессов [6, 25].

Полностью сформированный ИЛ-33 биологически активен, при этом расщепление этого цитокина под действием протеаз нейтрофилов (катепсин G или эластаза) или тучных клеток (химаза или триптаза) приводит к усилению его действия. Ряд аллергенов, относящихся к протеазам, может таким способом усиливать активность ИЛ-33 [27]. Сообщается, что сериновые протеазы, секретируемые активированными тучными клетками при аллергических заболеваниях, стимулируют биологическую активность ИЛ-33 [28].

В последние годы набирают популярность исследования, направленные на изучение роли ИЛ-33 в развитии аллергических заболеваний, в том числе АР. Результаты этих работ свидетельствуют о повышении концентрации ИЛ-33 в сыворотке крови, эпителиальных клетках носа и мокроте пациентов, страдающих АР, по сравнению со здоровыми лицами [18, 22, 29–32]. Вместе с тем не выявлено статистически значимых различий уровня ИЛ-33 в смывах полости носа у пациентов с АР и здоровых доноров [15] (см. таблицу). Дальнейшие этапы иммунного ответа, связанного с действием аллергенов, обусловлены эффектами Th2-клеток, ILC2 и секретируемых ими цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13) [33]. Значение последних в поддержании аллергической реакции при АР рассматривается ниже.

Значение Th2-цитокинов в патогенезе АР

ИЛ-4

ИЛ-4 относится к цитокинам с плейотропными функциями, оказывающим как про-, так и противовоспалительное действие. Он представляет собой глобулярный белок, построенный из 153 аминокислот с молекулярной массой около 20 кДа. ИЛ-4 состоит их четырех α-спиралей, которые стабилизированы тремя дисульфидными связями, где первая и вторая спирали (A и B) расположены параллельно друг другу и антипараллельно третьей и четвертой (C и D). ИЛ-4 секретируется ДК, тучными клетками, цитотоксическими Т-лимфоцитами, NK-клетками [34], а также непосредственно Th2-клетками, для дифференцировки которых он сам необходим. Передача сигнала от ИЛ-4 происходит через рецепторный комплекс, состоящий из двух субъединиц, α и γ. При этом α-цепь (ИЛ-4Рα) специфична для данного рецептора, а γ-цепь (γC) является общей для ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-9, ИЛ-15, ИЛ-21 [35]. Другой тип рецептора для ИЛ-4 отличается наличием α-субъединицы 1 рецептора к ИЛ-13 (ИЛ-13Рα-1) вместо γC. Таким образом, передача сигналов через второй вариант рецепторов осуществляется как от ИЛ-4, так и от ИЛ-13 [34]. Действие ИЛ-4 на клетку начинается со связывания со специфичным к нему ИЛ-4Рα, а затем с γC или ИЛ-13Рα-1 с образованием димера. Сигнальный путь ИЛ-4 реализуется через киназы семейства Janus (Jak1 и Jak3), которые в последующем индуцируют фосфорилирование и димеризацию факторов транс-

крипции STAT6 (реже STAT5) с последующим перемещением в ядро клетки [36]. Оказавшись в ядре, STAT6 активирует транскрипцию и синтез GATA-3, которому принадлежит ведущая роль в дифференцировке Th2-клеток и индукции экспрессии генов, кодирующих ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 [37].

Важно отметить, что из-за сходства в строении рецепторов ИЛ-4 и ИЛ-13 имеют ряд общих биологических функций. Мишенями для ИЛ-4 являются макрофаги, нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, Т- и В-лимфоциты, фибробласты, ДК и клетки эндотелия. Вариант рецептора с ИЛ-13Рα-1 отсутствует на поверхности Т-лимфоцитов, поэтому ИЛ-13 не оказывает влияния на данный тип клеток [34]. ИЛ-4 подавляет синтез макрофагами провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНОα, продукцию интерферона-γ Th1-лимфоцитами. Вместе с тем ИЛ-4 способствует дифференцировке клеток Th0 в Th2, тем самым индуцируя иммунный ответ 2-го типа [38]. Сообщается о более высокой концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови и эпителиальных клетках носа пациентов с АР по сравнению со здоровыми донорами [15, 17, 39–41], что служит дополнительным обоснованием участия данного цитокина в развитии и поддержании иммунного ответа при АР.

Значение ИЛ-4 в развитии АР сводится не только к активации Th2-клеток. Совместно с ИЛ-5 и ИЛ-13 он обеспечивает привлечение и миграцию эозинофилов в очаг воспаления, повышает функциональную активность макрофагов. ИЛ-4 стимулирует процессы пролиферации В-лимфоцитов и синтеза ими IgE, регулирует экспрессию CD23-рецептора для IgE [38]. Выработка IgE и стимуляция им тучных клеток повышает синтез ряда цитокинов, в том числе ИЛ-4 и ИЛ-5 [42]. ИЛ-4 не только играет ключевую роль в индукции воспалительной реакции при АР, но и может служить диагностическим маркером для определения тяжести течения данного заболевания [39]. Измерение уровня этого цитокина в сыворотке крови и эпителиальных клетках полости носа пациентов с АР позволило выявить его статистически значимое повышение по сравнению со здоровыми донорами [15, 17, 39–41]. Вместе с тем не обнаружено различий содержания ИЛ-4 в смывах полости носа пациентов с АР и здоровых лиц [43, 44] (см. таблицу).

ИЛ-13

ИЛ-13 представляет собой плейотропный цитокин с молекулярной массой 13 кДа, образованный четырьмя α-спиралями: A, B, C и D [45]. Рецепторы к ИЛ-13 экспрессируются на поверхности В-лимфоцитов, NK-клеток, базофилов, эозинофилов, тучных клеток, эндотелиоцитов, фибробластов, моноцитов, макрофагов, гладкомышечных клеток верхних дыхательных путей [34, 37]. Рецептор для ИЛ-13 включает общую с ИЛ-4 субъединицу ИЛ-4Рα, а также специфичную для него субъединицу ИЛ-13Рα-1 с низкой аффинностью (для проведения сигнала через нее необходима высокая концентрация ИЛ-13) либо ИЛ-13Рα-2, обладающую высокой аффинностью. Важно отметить, что исходно ИЛ-13 связывается с ИЛ-13Рα-1 либо ИЛ-13Рα-2, вслед за чем происходит взаимодействие с ИЛ-4Рα [35]. В дальнейшей передаче сигнала принимают участие тирозинкиназы Jak1 и TYK2. ИЛ-4Рα взаимодействует с Jak1, тогда как ИЛ-13Рα-1 – с TYK2, что приводит к последующей димеризации STAT6 и его транслокации в ядро [34]. Результаты недавних исследований также свидетельствуют о возможном участии во внутриклеточной передаче сигнала тирозинкиназ Jak2 и STAT3 [46].

ИЛ-13Рα-2 представлен как мембранно-связанной, так и внутриклеточной формой. Полагают, что он действует как своего рода «рецептор-ловушка», изолируя ИЛ-13 от ИЛ-13Рα1/ИЛ-4Рα, без последующей передачи сигнала [34, 46]. Вместе с тем ряд исследователей допускает, что взаимодействие этого рецептора с ИЛ-13 может приводить к STAT6-независимому фосфорилированию ERK1/2 и образованию димерного фактора транскрипции АР-1; данный механизм может индуцировать выработку трансформирующего фактора роста β (TGF-β) [45, 46]. Кроме того, описан механизм передачи сигналов от ИЛ-4 и ИЛ-13 через систему субстратов инсулинового рецептора (IRS), завершающийся активацией фосфатидилинозитол-3-киназы (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) [34].

ИЛ-13 обладает широким спектром действия. Он вырабатывается тучными клетками, базофилами, эозинофилами, Th2-клетками и принимает участие в дифференцировке моноцитов и макрофагов, может подавлять продукцию ими провоспалительных цитокинов, стимулирует активность фибробластов и формирование гиперчувствительности дыхательных путей [47]. Доказано значение ИЛ-13 в воспалительных процессах, протекающих при АР. Так, при его непосредственном участии происходит переключение синтеза антител В-клетками с IgM на IgE [46], показано увеличение наработки мРНК и белка ИЛ-13 в бронхоальвеолярной лаважной жидкости мышей с АР, индуцированным аллергенами клещей домашней пыли [47]. Получены данные о повышенном уровне ИЛ-13 в сыворотке крови и смывах полости носа пациентов с АР по сравне-

нию со здоровыми людьми [15, 39, 44], не получившие подтверждения в исследовании [43] (см. таблицу).

ИЛ-5

ИЛ-5, или эозинофильный колониестимулирующий фактор, представляет собой гомодимерный белок с молекулярной массой 45–60 кДа, субъединицы которого стабилизированы дисульфидными связями. Каждая субъединица содержит четыре α-спиральных участка с небольшим β-складчатым листом, расположенным антипараллельно между каждой из спиралей [48]. ИЛ-5 синтезируется Th2-лимфоцитами, эозинофилами и тучными клетками. Этот цитокин связывается с рецептором ИЛ-5Р, который состоит из α-субъединицы (ИЛ-5Рα/CD125), специфичной для ИЛ-5, и β-субъединицы (βc/CD131), общей для ИЛ-3, ИЛ-5 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) [49, 50]. Передача сигналов от ИЛ-5 реализуется при участии киназ Jak1, Jak2 и активаторов транскрипции STAT1, STAT5 [49].

ИЛ-5 принимает участие в пролиферации В-клеток (на более поздних этапах, чем ИЛ-4) и индуцирует экспрессию рецептора к ИЛ-2 на их поверхности. Отличительной особенностью ИЛ-5 является его способность усиливать выработку IgM и IgG1 активированными клетками В2. Кроме того, ИЛ-5 обеспечивает защиту слизистых оболочек, поскольку способен индуцировать синтез IgA [37, 50]. Основные эффекты ИЛ-5 состоят в стимулировании роста, дифференцировки и повышении жизнеспособности эозинофилов. Он также обеспечивает миграцию эозинофилов, их активацию и дегрануляцию. Установлена положительная корреляционная связь между концентрацией ИЛ-5 и эозинофильного катионного белка в назальном секрете пациентов с АР, что свидетельствует об участии ИЛ-5 в развитии эозинофильного воспаления [51]. Сообщается, что уровень ИЛ-5 в сыворотке крови и смывах полости носа пациентов с АР выше, чем у здоровых людей [15, 39, 43, 51, 52] (см. таблицу). Однако в работе [43] не обнаружено статистически значимых отличий концентрации ИЛ-5 в сыворотке крови пациентов с АР и здоровых доноров (см. таблицу).

ИЛ-9

ИЛ-9, гликопротеин с молекулярной массой 14 кДа, состоит из 144 аминокислот и имеет на N-конце сигнальный пептид из 18 аминокислот. Первоначально ИЛ-9 был отнесен к категории цитокинов, продуцируемых Th2-клетками. В последующем была определена отдельная субпопуляция $CD4^+$ Т-клеток, получивших название Th9, которые вырабатывают значительное количество ИЛ-9. Данный цитокин также синтезируется тучными клетками, ILC2, Th2-клетками, регуляторными Т-лимфоцитами (Treg), NK-клетками и эпителиальными клетками тканей [53]. Его синтез повышается при контакте клеток с TGF-β, ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-12, ИЛ-21, ИЛ-25, ТСЛП [54, 55].

Рецептор ИЛ-9 состоит из двух субъединиц и является членом суперсемейства гемопоэтиновых рецепторов. Первая субъединица специфична для ИЛ-9 и представляет собой белок с молекулярной массой 64 кДа, содержащий внутри- и внеклеточные домены из 231 и 233 аминокислот соответственно. Вместе с тем передача сигнала осуществляется только после взаимодействия ИЛ-9 со второй субъединицей рецептора, образованной γ-цепью рецептора ИЛ-2. Такая цепь является общей для ТСЛП, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15 и ИЛ-21 [35]. Взаимодействие ИЛ-9 с рецептором стимулирует фосфорилирование киназ Jak1 и Jak3, что приводит к дальнейшей активации STAT1, STAT3 и STAT5. Проведение сигнала от ИЛ-9 также может осуществляться при участии IRS по PI3-киназному пути. Примечательно, что подобный механизм внутриклеточной передачи сигналов также описан для ИЛ-4 и ИЛ-13 (приводится выше), что объясняет сходство отдельных эффектов данных цитокинов [55].

Действие ИЛ-9 на клетку проявляется в усилении гемопоэза, пролиферации тучных клеток, которые играют центральную роль в воспалительных процессах и аллергических реакциях немедленного типа, ускорении регенерации тканей при участии ILC2 [55]. ИЛ-9 может потенцировать действие ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 на иммунокомпетентные клетки. Так, он увеличивает выработку IgE и IgG В-клетками, опосредованную ИЛ-4, а в сочетании с IgE повышает секрецию тучными клетками ряда цитокинов, включая ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-13. Показано, что стимуляция эозинофилов периферической крови человека с использованием ИЛ-9 приводит к усилению экспрессии ИЛ-5Рα, что позволяет предположить участие ИЛ-9 в развитии воспалительной реакции в дыхательных путях и дифференцировке эозинофилов. Кроме того, ИЛ-5, совместно с ИЛ-4 и ИЛ-13, усиливает продукцию слизи эпителиальными клетками носовой полости при АР [55, 56].

Продемонстрировано, что концентрация ИЛ-9 в сыворотке крови и экспрессия мРНК ИЛ-9 в эпителиальных клетках носа пациентов с АР повышена [41, 52, 57, 58] (см. таблицу). Вместе с тем не выявлено различий уровня ИЛ-9 в смывах полости носа пациентов с АР и здоровых людей [44] (см. таблицу).

Заключение

Анализ результатов исследований, посвященных оценке роли Th2-цитокинов в развитии и прогрессировании АР, убедительно свидетельствует об их несомненном участии в формировании и поддержании воспалительной реакции. Помимо «классических» Th2-цитокинов, таких как ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, важную роль в формировании аллергического воспаления играют эпителиальные алармины ИЛ-25, ИЛ-33 и ТСЛП, каждый из которых синтезируется в ответ на действие аллергенов и стимулирует последующие этапы аллергического воспаления. Полученные на сегодняшний день сведения о концентрации Th2-цитокинов в биологических жидкостях (сыворотке крови, смывах полости носа) и уровне мРНК этих медиаторов в эпителиальных клетках носа пациентов с АР главным образом свидетельствуют о ее повышении, что делает их потенциальными мишенями при лечении данного заболевания.

Список литературы / References

1. Знаменская Л.К., Шадчнева Н.А., Паневская Г.Н. Динамика заболеваемости аллергическим ринитом у взрослого населения Республики Крым в период с 2011 по 2015 г. *Таврич. мед.-биол. вестн*. 2017;20(3-3),75–79.

Znamenskaya L.K., Shadchneva N.A., Panevskaya G.N. Dynamics of the incidence of allergic rhinitis in the adult population of the Republic of Crimea in the period from 2011 to 2015. *Tavricheskiy medico-biologicheskiy vestnik = Tauric Medico-Biological Bulletin*. 2017;20(3-3), 75–79. [In Russian].

2. Порошина А.С., Шершакова Н.Н., Шиловский И.П., Кадушкин А.Г., Таганович А.Д., Гудима Г.О., Хаитов М.Р. Роль ИЛ-25, ИЛ-33 и TSLP в развитии кортикостероидной резистентности. *Иммунология*. 2023;44(4):500–510. doi: 10.33029/0206-4952-2023-44-4-500-510

Poroshina A.S., Shershakova N.N., Shilovskiy I.P., Kadushkin A.G., Taganovich A.D., Gudima G.O., Khaitov M.R. Role of IL-25, IL-33 and TSLP in the development of corticosteroid resistance. *Immunologiya = Immunology.* 2023;44(4):500–510. [In Russan]. doi: 10.33029/0206-4952-2023-44-4-500-510

3. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И., Карнеева О.В., Карпова Е.П., Ким И.А., Крюков А.И., … Эфендиева К.Е. Аллергический ринит. Клинические рекомендации. *Российская ринология*. 2020;28(4):246–256. doi: 10.17116/rosrino202028041246

Astafieva N.G., Baranov A.A., Vishneva E.A., Daikhes N.A., Zhestkov A.V., Ilyina N.I., Karneeva O.V., Karpova E.P., Kim I.A., Kryukov A.I., … Efendieva K.E. Allergic rhinitis. Clinical recommendations. *Rossijskaya rinologiya = Russian Rhinology*. 2020;28(4):246–256. [In Russian]. doi: 10.17116/rosrino202028041246

4. Гусниев С.А., Польнер С.А., Михалева Л.М., Ильина Н.И., Есакова А.П., Курбачева О.М., Шиловский И.П., Хаитов М.Р. Влияние экспрессии гена интерлейкина-33 на клинико-морфологические характеристики слизистой оболочки носа при аллергическом рините. *Иммунология*. 2021;42(1):68–79. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-1-68-79

Gusniev S.A., Polner S.A., Mikhaleva L.M., Ilina N.I., Esakova A.P., Kurbacheva O.M., Shilovskiy I.P., Khaitov M.R. Influence of interleukin-33 gene expression on clinical and morphological characteristics of the nasal mucosa in allergic rhinitis. *Immunologiya = Immunology*. 2021;42(1):68–79. [In Russan]. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-1-68-79

5. Азизова К.Ш., Абдурахманова Н.Р., Курбанов А.Г., Малакаева З.А., Давдиева А.А., Исмаилова Б.Н., Мирзаханов С.М., Мирзаханов А.М. Исследование коморбидности бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей. *Междунар. научно-исслед. ж.* 2023;(1):69. doi: 10.23670/IRJ.2023.127.54

Azizova K.Sh., Abdurakhmanova N.R., Kurbanov A.G., Malakaeva Z.A., Davdieva A.A., Ismailova B.N., Mirzakhanov S.M., Mirzakhanov A.M. A study of comorbidity of bronchial asthma and allergic rhinitis in children. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal*. 2023;(1):69. [In Russan]. doi: 10.23670/IRJ.2023.127.54

6. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии. *Рос. мед. ж. Мед. обозр*. 2021;5(1):32–37. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37

Simbirtsev A.S. Cytokines and their role in immune pathogenesis of allergy. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoe obozrenie = Medical Journal of the Russian Federation. Medical Review*. 2021;5(1):32–37. [In Russan]. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37

7. Lloyd C.M., Snelgrove R.J. Type 2 immunity: Expanding our view. *Sci. Immunol*. 2018;3(25):eaat1604. doi: 10.1126/sciimmunol.aat1604

8. Nagarkar D.R., Poposki J.A., Comeau M.R., Biyasheva A., Avila P.C., Schleimer R.P., Kato A. Airway epithelial cells activate Th2 cytokine production in mast cells through IL-1 and thymic stromal lymphopoietin. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2012;130(1):225–32.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2012.04.019

9. Zhang K., Shan L., Rahman M.S., Unruh H., Halayko A.J., Gounni A.S. Constitutive and inducible thymic stromal lymphopoietin expression in human airway smooth muscle cells: role in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2007;293(2):L375–L382. doi: 10.1152/ajplung.00045.2007

10. He R., Geha R.S. Thymic stromal lymphopoietin. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2010;1183:13–24. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05128.x

11. Свирщевская Е.В., Матушевская Е.В., Чудаков Д.Б., Матушевская Ю.И. Роль инфекции в патогенезе аллергодерматозов. *Клин. дерматол. и венерол*. 2015;14(2):4–10. doi: 10.17116/klinderma20151424-10

Svirshchevskaya E.V., Matushevskaya E.V., Chudakov D.B., Matushevskaya Yu.I. The role of infection in the pathogenesis of allergic dermatoses. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = The Russian Journal of Dermatology and Venereology*. 2015;14(2):4–10. [In Russan]. doi: 10.17116/klinderma20151424-10

12. Гущин И.С. Устранение неизбежности аллергического ответа. *Пульмонология*. 2010;(4):23–33. doi: 10.18093/0869-0189-2010-4-23-33

Gushchin I.S. Eliminating the inevitability of an allergic response. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2010;(4):23–33. [In Russan]. doi: 10.18093/0869-0189-2010-4-23-33

13. Реброва С.А. Аллергический ринит: патогенез, диагностика, лечение. *Consil. med.* 2023;25(3):147–151. doi: 10.26442/20751753.2023.3.202047

Rebrova S.A. Allergic rhinitis: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Consilium Medicum*. 2023;25(3):147–151. [In Russan]. doi: 10.26442/20751753.2023.3.202047

14. Whetstone C.E., Ranjbar M., Omer H., Cusack R.P., Gauvreau G.M. The role of airway epithelial cell alarmins in asthma. *Cells*. 2022;11(7):1105. doi: 10.3390/cells11071105

15. Campion N.J., Villazala-Merino S., Thwaites R.S., Stanek V., Killick H., Pertsinidou E., Zghaebi M., Toth J., Fröschl R., Perkmann T., … Eckl-Dorna J. Nasal IL-13 production identifies patients with late-phase allergic responses. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2023;152(5):1167–1178.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2023.06.026

16. Xu G., Zhang L., Wang D.Y., Xu R., Liu Z., Han D.M., Wang X.D., Zuo K.J., Li H.B. Opposing roles of IL-17A and IL-25 in the regulation of TSLP production in human nasal epithelial cells. *Allergy.* 2010;65(5):581–589. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02252.x

17. Mou Z., Xia J., Tan Y., Wang X., Zhang Y., Zhou B., Li H., Han D. Overexpression of thymic stromal lymphopoietin in allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol.* 2009;129(3):297–301. doi: 10.1080/00016480802225884

18. Kim D.W., Kim D.K., Eun K.M., Bae J.S., Chung Y.J., Xu J., Kim Y.M., Mo J.H. IL-25 could be involved in the development of allergic rhinitis sensitized to house dust mite. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:3908049. doi: 10.1155/2017/3908049

19. Xu M., Dong C. IL-25 in allergic inflammation. *Immunol. Rev*. 2017;278(1):185–191. doi: 10.1111/imr.12558

20. Бережная Н.М. Интерлейкин-25 (IL-17E): виновник аллергии и противник рака. *Цитокины и воспаление*. 2010;9(3):3–14

Berezhnaya N.M. Interleukin 25 (IL-17E) helps allergy but fights cancer. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*. 2010;9(3):3–14. [In Russian].

21. Liu D., Cao T., Wang N., Liu C., Ma N., Tu R., Min X. IL-25 attenuates rheumatoid arthritis through suppression of Th17 immune responses in an IL-13-dependent manner. *Sci. Rep*. 2016;6:36002. doi: 10.1038/srep36002

22. Fan H., Qin T.J., Ye L.S., Li F.T., Lin G.S., Liang Y.Q., Qu S.H. Expression of IL-25 and IL-33 and the count of EOS in peripheral blood of children with allergic rhinitis receiving immunotherapy. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2018;32(6):443–446. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.06.011

23. Yang G., Zheng G., Zhang L., Zhu K., Xin W., Wei J. Expression level and significance of IL-17 and IL-23 in serum and nasal secretion of patients with allergic rhinitis and non-allergrie rhinitis. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2015;29(12):1086–1090.

24. Moustafa H.S., Qotb M., Hussein M.A., Eid A., Ayad E.E., Fawzy T. Topical corticosteroids decrease IL-25 expression by immunohistochemistry. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec*. 2019;81(5-6):274–280. doi: 10.1159/000500990

25. Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Каретникова В.Н. Интерлейкин-33 и фиброз: современный взгляд на патогенез. *Мед. иммунол.* 2018;20(4):477–484. doi: 10.15789/1563-0625-2018-4-477-484

Uchasova E.G., Gruzdeva O.V., Dyleva Yu.A., Karetnikova V.N. Interleukin-33 and fibrosis: pathogenesis updated. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2018;20(4):477–484. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-2018-4-477-484

26. Cayrol C., Girard J.P. Interleukin-33 (IL-33): A critical review of its biology and the mechanisms involved in its release as a potent extracellular cytokine. *Cytokine*. 2022;156:155891. doi: 10.1016/j.cyto.2022.155891

27. Clancy D.M., Sullivan G.P., Moran H.B.T., Henry C.M., Reeves E.P., McElvaney N.G., Lavelle E.C., Martin S.J. Extracellular neutrophil proteases are efficient regulators of IL-1, IL-33, and IL-36 cytokine activity but poor effectors of microbial killing. *Cell Rep*. 2018;22(11):2937–2950. doi: 10.1016/j.celrep.2018.02.062

28. Lefrançais E., Roga S., Gautier V., Gonzalez-de-Peredo A., Monsarrat B., Girard J.P., Cayrol C. IL-33 is processed into mature bioactive forms by neutrophil elastase and cathepsin G. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012;109(5):1673–1678. doi: 10.1073/pnas.1115884109

29. Heidarzadeh Arani M., Nikafarin S., Gilasi H. The relationship between serum level of interleukin-33 and allergic rhinitis and its severity in children. *Iran. J. Pediatr*. 2022;32(1):e105094. doi: 10.5812/ijp.105094

30. Kamekura R., Kojima T., Takano K., Go M., Sawada N., Himi T. The role of IL-33 and its receptor ST2 in human nasal epithelium with allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy*. 2012;42(2):218–228. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03867.x

31. Glück J., Rymarczyk B., Rogala B. Serum IL-33 but not ST2 level is elevated in intermittent allergic rhinitis and is a marker of the disease severity. *Inflamm. Res*. 2012;61(6):547–50. doi: 10.1007/s00011-012-0443-9

32. Haccuria A., van Muylem A., Malinovschi A., Rasschaert J., Virreira M., Bruffaerts N., Hendrickx M., Michils A. Increased expression of IL-33 is found in the lower airways of patients with seasonal allergic rhinitis and is not related to natural allergen exposure. *Clin. Exp. Allergy*. 2021;51(6):845–848. doi: 10.1111/cea.13819

33. Sy C.B., Siracusa M.C. The therapeutic potential of targeting cytokine alarmins to treat allergic airway inflammation. *Front. Physiol*. 2016;7:214. doi: 10.3389/fphys.2016.00214

34. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Трофимов В.И., Нема М.А., Иванов В.А. Рецепторы к интерлейкину-4 и -13: строение, функция и генетический полиморфизм. *Пульмонология.* 2010;(3):113–119. doi: 10.18093/0869-0189-2010-3-113-119

Mineev V.N., Sorokina L.N., Trofimov V.I., Nema M.A., Ivanov V.A. Interleukin-4 and interleukin-13 receptors: structure, function and genetic polymorphism. *Pulmonologiya = Pulmonology.* 2010;(3):113–119. [In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2010-3-113-119

35. Сташкевич Д.С., Филиппова А.Л., Бурмистрова А.Л. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения. Челябинск: Цицеро, 2016. 82 с.

Stashkevich D.S., Filippova A.L., Burmistrova A.L. Actual issues of immunology: cytokine system, biological significance, genetic polymorphism, determination methods. Chelyabinsk: Tsitsero, 2016. [In Russian].

36. Gadani S.P., Cronk J.C., Norris G.T., Kipnis J. IL-4 in the brain: a cytokine to remember. *J. Immunol*. 2012;189(9):4213–4219. doi: 10.4049/jimmunol.1202246

37. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 752 с.

Yarilin A.A. Immunology. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. 752 p. [In Russian].

38. Кузубова Н.А., Титова О.Н. Т2-ассоциированные заболевания: в фокусе коморбидный пациент. *Мед. сов*. 2020;(17):57–64. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-57-64

Kuzubova N.A., Titova O.N. T2-associated diseases: focus on the comorbid patient. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(17):57–64. [In Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-57-64

39. Nur Husna S.M., Md Shukri N., Tuan Sharif S.E., Tan H.T.T., Mohd Ashari N.S., Wong K.K. IL-4/IL-13 axis in allergic rhinitis: elevated serum cytokines levels and inverse association with tight junction molecules expression. *Front. Mol. Biosci*. 2022;9:819772. doi: 10.3389/fmolb.2022.819772

40. Тюрин Ю.А., Решетникова И.Д., Шарифуллина А.А., Агафонова Е.В., Фассахов Р.С. Клинико-иммунологические особенности пациентов с различными формами аллергических ринитов при сенсибилизации микробными, бытовыми и пыльцевыми аллергенами. *Практ. мед.* 2018;16(6):211–217

Tyurin Yu.A., Reshetnikova I.D., Sharifullina A.A., Agafonova E.V., Fassakhov R.S. Clinical and immunological features of patients with various forms of allergic rhinitis under sensitization by microbial, domestic and pollen allergens. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2018;16(6):211–217. [In Russian].

41. Wang X.Q., Hu G.H., Kang H.Y., Shen Y., Ke X., Hong S.L. High frequency of T-helper type 9 cells in Chinese patients with allergic rhinitis. *Asian Pac. J. Allergy Immunol*. 2015;33(4):301–307. doi: 10.12932/AP0609.33.4.2015

42. Татаурщикова Н.С., Сидорович И.Г. Цитокиновый статус как критерий эффективности интраназальной аэрозольтерапии раствором циклоферона в лечении аллергического риносинусита. *Вестн. оториноларингол*. 2012;(3):79–82.

Tataurshchikova N.S., Sidorovich I.G. The cytokine status as a criterion for the efficacy of intranasal aerosol therapy with the use of a cycloferon solution in the patients presenting with allergic rhinosinusitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2012;(3):79–82. [In Russian].

43. Vlaykov A.N., Tacheva T.T., Vlaykova T.I., Stoyanov V.K. Serum and local IL-4, IL-5, IL-13 and immunoglobulin E in allergic rhinitis. *Postepy Dermatol. Alergol*. 2020;37(5):719–724. doi: 10.5114/ada.2020.100483

44. Badorrek P., Müller M., Koch W., Hohlfeld J.M., Krug N. Specificity and reproducibility of nasal biomarkers in patients with allergic rhinitis after allergen challenge chamber exposure. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(3):290–297. doi: 10.1016/j.anai.2017.01.018

45. Rael E.L., Lockey R.F. Interleukin-13 signaling and its role in asthma. *World Allergy Organ. J.* 2011;4(3):54–64. doi: 10.1097/WOX.0b013e31821188e0

46. Roeb E. Interleukin-13 (IL-13)-A Pleiotropic Cytokine Involved in Wound Healing and Fibrosis. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(16):12884. doi: 10.3390/ijms241612884

47. Kasaian M.T., Miller D.K. IL-13 as a therapeutic target for respiratory disease. *Biochem. Pharmacol*. 2008;76(2):147–155. doi: 10.1016/j.bcp.2008.04.002

48. Moore M.L., Peebles Jr. R.S. Interleukins Il-5. *In: Encyclopedia of respiratory medicine*, 2006. P. 359–363. doi: 10.1016/B0-12-370879-6/00476-2

49. Kusano S., Kukimoto-Niino M., Hino N., Ohsawa N., Ikutani M., Takaki S., Sakamoto K., Hara-Yokoyama M., Shirouzu M., Takatsu K., Yokoyama S. Structural basis of interleukin-5 dimer recognition by it's α receptor. *Protein Sci*. 2012;21(6):850–864. doi: 10.1002/pro.2072

50. Бекетова Т.В., Арсеньев Е.В. Интерлейкин-5 – новая мишень для терапии эозинофильного гранулематоза с полиангиитом. *Научно-практ. ревматол*. 2020;58(3):321–329. doi: 10.14412/1995-4484-2020-321-329

Beketova T.V., Arseniev E.V. Interleukin-5 is a new target in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):321–329. [In Russian]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-321-329

51. Kramer M.F., Ostertag P., Pfrogner E., Rasp G. Nasal interleukin-5, immunoglobulin E, eosinophilic cationic protein, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in chronic sinusitis, allergic rhinitis, and nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2000;110(6):1056–1062. doi: 10.1097/00005537-200006000-00031

52. Hoppenot D., Malakauskas K., Lavinskienė S., Bajoriūnienė I., Kalinauskaitė V., Sakalauskas R. Peripheral blood Th9 cells and eosinophil apoptosis in asthma patients. *Medicina (Kaunas).* 2015;51(1):10–17. doi: 10.1016/j.medici.2015.01.001

53. Zheng N., Lu Y. Targeting the IL-9 pathway in cancer immunotherapy. *Hum. Vaccin. Immunother*. 2020;16(10):2333–2340. doi: 10.1080/21645515.2019.1710413

54. Putheti P., Awasthi A., Popoola J., Gao W., Strom T.B. Human CD4 memory T cells can become CD4+IL-9+ T cells. *PLoS One*. 2010;5(1):e8706. doi: 10.1371/journal.pone.0008706

55. Yazdani R., Shapoori S., Rezaeepoor M., Sanaei R., Ganjalikhani-Hakemi M., Azizi G., Rae W., Aghamohammadi A., Rezaei N. Features and roles of T helper 9 cells and interleukin-9 in immunological diseases. *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. 2019;47(1):90–104. doi: 10.1016/j.aller.2018.02.003

56. Gounni A.S., Gregory B., Nutku E., Aris F., Latifa K., Minshall E., North J., Tavernier J., Levit R., Nicolaides N., Robinson D., Hamid Q. Interleukin-9 enhances interleukin-5 receptor expression, differentiation, and survival of human eosinophils. *Blood*. 2000;96(6):2163–2171

57. Allam A.A., Mansour S.A., Tarek A.E., Mohamed F.N., Morad E.A. The role of interleukin-9 in patients with allergic rhinitis. *Egyptian Journal of Medical Microbiology*. 2018;27(4):133–139. doi: 10.21608/ejmm.2018.285800

58. Nouri-Aria K.T., Pilette C., Jacobson M.R., Watanabe H., Durham S.R. IL-9 and c-Kit+ mast cells in allergic rhinitis during seasonal allergen exposure: effect of immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2005;116(1):73–79. doi: 10.1016/j.jaci.2005.03.011

Сведения об авторах:

Макаревич Василина Вадимовна, ORCID: 0009-0008-7623-8839, e-mail: vasilinamkrvch@gmail.com
Таганович Анатолий Дмитриевич, д.м.н., проф., ORCID: ORCID: 0000-0002-0668-2888, e-mail: taganovich@bsmu.by
Миронова Татьяна Витальевна, ORCID: 0009-0008-9884-1639, e-mail: tomanis@mail.ru
Шиловский Игорь Петрович, д.б.н., ORCID: 0000-0001-5343-4230, e-mail: ip.shilovsky@nrcii.ru
Хаитов Муса Рахимович, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0003-4961-9640, e-mail: mr.khaitov@nrcii.ru
Кадушкин Алексей Геннадьевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1620-8477, e-mail: kadushkyn@gmail.com

Information about the authors:

Vasilina V. Makarevich, ORCID: 0009-0008-7623-8839, e-mail: vasilinamkrvch@gmail.com
Anatoly D. Taganovich, doctor of medical sciences, professor, ORCID: ORCID: 0000-0002-0668-2888, e-mail: taganovich@bsmu.by
Tatiana V. Mironova, ORCID: 0009-0008-9884-1639, e-mail: tomanis@mail.ru
Igor P. Shilovskiy, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0001-5343-4230, e-mail: ip.shilovsky@nrcii.ru
Musa R. Khaitov, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0003-4961-9640, e-mail: mr.khaitov@nrcii.ru
Aliaksei G. Kadushkin, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1620-8477, e-mail: kadushkyn@gmail.com

Поступила в редакцию 30.04.2024
После доработки 05.07.2024
Принята к публикации 12.09.2024

Received 30.04.2024
Revision received 05.07.2024
Accepted 12.09.2024

УДК 616-007-053.1 DOI: 10.18699/SSMJ20240505
Обзор литературы / Review article

Достижения последних лет в пренатальной генетической диагностике малых сверхчисленных маркерных хромосом

М.А. Омаров[1], А.Р. Мулюков[2], И.А. Бурмистров[2], Э.И. Ахмадишин[2], М.С. Лаптева[3], А.Н. Низамутдинова[2], К.З. Нуриева[2], Р.А. Ягудина[2], М.Р. Курбанадамов[2]

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8
[2] Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России
450077, г. Уфа, ул. Ленина, 3
[3] Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Минздрава России
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Резюме

Малые сверхчисленные маркерные хромосомы (sSMC) представляют собой структурно-аномальные хромосомы, которые нельзя однозначно идентифицировать или охарактеризовать с помощью традиционного кариотипирования. Они могут существовать в различных формах, включая кольцевые, центрические фрагменты и другие структурные аномалии, часто обнаруживающиеся во время пренатальной диагностики. sSMC встречаются приблизительно в 0,075 % неотобранных пренатальных случаев и могут быть связаны с широким спектром фенотипических проявлений, от нормального развития до серьезных конгенитальных аномалий развития и синдромов. Понимание и интерпретация их клинического значения остаются сложными задачами в генетическом консультировании из-за высокой гетерогенности и потенциального влияния sSMC на фенотип плода. Прогресс в области молекулярной цитогенетики, включая такие методы, как флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), а также сравнительная геномная гибридизация на микрочипах (aCGH) и секвенирование нового поколения (NGS) значительно улучшили возможности точной характеристики sSMC. Данные методы позволяют определять их происхождение, размер и генетическое содержание, что критически важно для оценки рисков и принятия решений во время беременности. Таким образом, современные методы молекулярной цитогенетики играют ключевую роль в идентификации и характеристике sSMC, что обеспечивает более точное генетическое консультирование и помогает принимать обоснованные решения в отношении беременности. Однако, несмотря на технологический прогресс, sSMC продолжают представлять собой вызов для пренатальной диагностики из-за их сложности и потенциального влияния на развитие плода. В данной статье представлен общий обзор sSMC и их роли в пренатальной диагностике, а также рассмотрены клиническое значение и потенциальное влияние sSMC на исход беременности.

Ключевые слова: малые сверхчисленные маркерные хромосомы, генетические аномалии, пренатальная генетическая диагностика, генетическое консультирование, флуоресцентная гибридизация *in situ*, сравнительная геномная гибридизация на микрочипах, секвенирование нового поколения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Мулюков А.Р., e-mail: mulykov.165@mail.ru
Для цитирования: Омаров М.А., Мулюков А.Р., Бурмистров И.А., Ахмадишин Э.И., Лаптева М.С., Низамутдинова А.Н., Нуриева К.З., Ягудина Р.А., Курбанадамов М.Р. Достижения последних лет в пренатальной генетической диагностике малых сверхчисленных маркерных хромосом. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):46–52. doi:10.18699/SSMJ20240505

Recent achievements in prenatal genetic diagnosis of small supernumerary marker chromosomes

M.A. Omarov[1], A.R. Mulyukov[2], I.A. Burmistrov[2], E.I. Akhmadishin[2], M.S. Lapteva[3], A.N. Nizamutdinova[2], K.Z. Nurieva[2], R.A. Iagudina[2], M.R. Kurbanadamov[2]

[1] *Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Minzdrav of Russia*
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo st., 6-8
[2] *Bashkir State Medical University of Minzdrav of Russia*
450077, Ufa, Lenina st., 3
[3] *S.M. Kirov Military Medical Academy of Minzdrav of Russia*
194044, Saint Petersburg, Akademika Lebedeva st., 6

Abstract

Small supernumerary marker chromosomes (sSMCs) are structurally abnormal chromosomes that cannot be clearly identified or characterized by traditional karyotyping. They can appear in a variety of forms, including rings, centric fragments, and other structural abnormalities, and are often detected during prenatal diagnosis. sSMCs occur in approximately 0.075 % of unselected prenatal cases and can be associated with a wide range of phenotypic presentations, from normal development to severe congenital malformations and syndromes. Understanding and interpreting the clinical significance of sSMCs remains challenging in genetic counseling due to their high heterogeneity and potential impact on fetal phenotype. Advances in the field of molecular cytogenetics, including techniques such as fluorescence in situ hybridization (FISH), as well as microarray comparative genomic hybridization (aCGH) and next-generation sequencing (NGS), have significantly improved the ability to accurately characterize sSMCs. These methods can determine their origin, size and genetic content, which is critical for risk assessment and decision-making during pregnancy. Thus, modern molecular cytogenetics techniques play a key role in the identification and characterization of sSMC, allowing for more accurate genetic counseling and helping to make informed pregnancy decisions. However, despite technological advances, sSMCs continue to pose a challenge for prenatal diagnosis due to their complexity and potential impact on fetal development. In this article, we aim to provide a general overview of sSMCs and of their impact on prenatal diagnosis, as well as consider the clinical significance and potential impact of sSMCs on pregnancy outcome.

Key words: small supernumerary marker chromosomes, genetic abnormalities, prenatal genetic diagnosis, genetic counseling, fluorescent in situ hybridization, comparative genomic hybridization on microarrays, next generation sequencing.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Mulyukov A.R., e-mail: mulykov.165@mail.ru
Citation: Omarov M.A., Mulyukov A.R., Burmistrov I.A., Akhmadishin E.I., Lapteva M.S., Nizamutdinova A.N., Nurieva K.Z., Iagudina R.A., Kurbanadamov M.R. Recent achievements in prenatal genetic diagnosis of small supernumerary marker chromosomes. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(5):46–52. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240505

Введение

Малые сверхчисленные маркерные хромосомы (sSMC) являются уникальным классом хромосомных аберраций. Они определяются как дополнительные хромосомы, которые в размерах не превышают или равны метафазной 20-й хромосоме человека. Данная характеристика делает sSMC особенно трудно узнаваемыми при использовании стандартных методов кариотипирования, таких как G-бэндинг, поскольку они часто лишены уникальных бэндинг-паттернов, характерных для больших хромосом [1, 2].

В данной статье представлен обзор sSMC и их роли в пренатальной диагностике, а также рассматривается клиническое значение и потенциальное влияние sSMC на исход беременности. Поиск материалов для составления данного обзора осуществлен по данным отечественной и зарубежной литературы в поисковых системах PubMed, РИНЦ, Cyberleninka. Выполнен анализ научных работ по теме исследования «Достижения последних лет в пренатальной генетической диагностике малых сверхчисленных маркерных хромосом» за период с 2015 до 2024 г. Отбор литературы проводился с использованием поисковых ключевых слов: «малые сверхчисленные маркерные хромосомы», «генетические аномалии», «пренатальная генетическая диагностика», «генетическое консультирование», «флуоресцентная гибридизация *in situ*», «сравнительная геномная гибридизация на микрочипах» и «секвенирование нового поколения». Материал собран из списков литературы обзорных статей, окончательный список источников сформирован по релевантности проанализированного материала. Поскольку данная работа представляет собой повествовательный обзор, не метаанализ, мы признаем, что существует вероятность определенной предвзятости в темах, выбранных для данной работы здесь и в статьях, выбранных для включения в исследование.

sSMC могут быть классифицированы по нескольким критериям, включая их морфологию, происхождение и содержание генетического материала. Так, морфологически sSMC выделяют кольцевые sSMC, имеющие кольцевую структуру без видимых теломер, что часто приводит к стабильности в клеточных популяциях; центрические sSMC, содержащие очевидную центромеру и напоминающие миниатюрную версию стандартной хромосомы; и нецентрические sSMC, не имеющие четко выраженной центромеры, представляющие собой более сложные структуры [1, 2]. sSMC могут происходить из любой из хромосом человеческого кариотипа и классифицируются на основе хромосомы-предка, от которой они были образованы. Данная характеристика может быть установлена с помощью специализированных молекулярно-цитогенетических техник, таких как флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) или анализ сравнительной геномной гибридизации на микрочипах (aCGH). По характеру генетического материала sSMC могут содержать как эухроматиновые, так и гетерохроматиновые регионы. Эухроматиновые sSMC могут нести гены, что делает их клинически значимыми, в то время как гетерохроматиновые sSMC часто считаются генетически инертными [2].

Механизмы формирования sSMC

Механизмы формирования sSMC сложны и многообразны, что отражает разнообразие возможных структурных перестроек и аномалий в геноме. Рассмотрим наиболее распространенные из них. В процессе мейоза и митоза хромосомы должны равномерно разделяться между дочерними клетками, однако иногда этот процесс нарушается, что может привести к формированию дополнительных хромосомных структур. Данные нарушения могут возникать из-за неправильной работы веретена деления, аномалий центромеры или других дефектов клеточного деления [3, 4]. Хромосомные транслокации – это процесс, при котором сегмент одной хромосомы переносится на другую хромосому. Если такой сегмент оказывается изолированным от основных хромосом и формирует отдельную структуру, он может стать sSMC. Транслокации могут быть реципрокными (с обменом сегментами между хромосомами) или робертсоновскими (сцепление двух ацентрических хромосом) [5]. Инверсия представляет собой изменение ориентации внутри хромосомы ее сегмента. Если такие инверсии или другие структурные перестройки (делеции, дупликации) приводят к образованию изолированных хромосомных фрагментов, эти фрагменты могут стать основой для sSMC [6].

Хромоторипсис – относительно недавно описанный феномен, при котором хромосома подвергается множественным разрывам в одном или нескольких участках, а затем эти фрагменты случайным образом реассоциируются. Данный процесс может привести к сложным перестройкам, включая формирование sSMC, которые содержат генетический материал из различных хромосомных регионов. Хромоторипсис может быть вызван различными факторами, включая радиационное облучение, химическое воздействие или другие виды клеточного стресса [7, 8]. В некоторых случаях формирование sSMC может быть обусловлено не только структурными перестройками, но и генетическими или эпигенетическими изменениями, влияющими на стабильность и функцию хромосом, которые могут способствовать увеличению вероятности образования sSMC [2, 5]. sSMC могут происходить из любой хромосомы генома человека, но чаще всего они связаны с определенными хромосомами, такими как 15-я, 22-я, X и Y [5]. Идентификация происхождения sSMC критически важна для понимания их потенциального влияния на фенотип и для разработки стратегий генетического консультирования. Механизмы формирования и происхождения sSMC представляют собой сложную сеть генетических и цитогенетических событий, которые могут привести к широкому спектру фенотипических проявлений. Понимание этих механизмов имеет важное значение для генетической диагностики и консультирования.

Методы обнаружения sSMC

Кариотипирование – это традиционный метод цитогенетического анализа, который позволяет визуализировать хромосомы с помощью специального окрашивания. Данный метод может выявить наличие sSMC в кариотипе, но его разрешающая способность ограничена, и он может не обнаружить мелкие sSMC или не определить их точное происхождение [9]. FISH – молекулярно-цитогенетический метод, который использует флуоресцентные зонды, комплементарные определенным участкам хромосом, он позволяет точно локализовать sSMC и определить их происхождение. FISH особенно полезен для идентификации sSMC, происходящих из специфических хромосомных регионов, и может быть использован для анализа метафазных и интерфазных клеток [10, 11]. Сравнительная геномная гибридизация на микрочипах (aCGH) позволяет анализировать число копий всего генома и выявлять геномные приобретения или потери, включая sSMC. Метод обеспечивает высокую разрешающую способность и позволяет идентифицировать

мелкие геномные вариации, однако не может обнаружить балансированные хромосомные перестройки, такие как инверсии или транслокации, которые не влияют на число копий [11]. Секвенирование нового поколения (NGS) представляет собой современный подход к геномному анализу, который позволяет проводить последовательное секвенирование больших участков ДНК с высокой пропускной способностью. NGS может использоваться для более глубокого анализа sSMC, включая определение их точной структуры и содержания. Тем не менее высокая стоимость и сложность анализа данных могут ограничивать широкое применение NGS для обнаружения sSMC в клинической практике [9].

Каждый из этих методов имеет свои преимущества и ограничения. Кариотипирование является основным и широкодоступным методом, но его разрешающая способность ограничена. FISH предлагает высокую специфичность и разрешающую способность для определенных хромосомных регионов, но требует предварительной информации о потенциальном происхождении sSMC. aCGH позволяет провести обзор всего генома на наличие изменений числа копий, но не может обнаружить балансированные перестройки. NGS обеспечивает наибольшую детализацию и глубину анализа, но связан с высокими затратами и сложностью интерпретации данных [10, 11]. В итоге выбор метода обнаружения sSMC зависит от конкретных клинических целей, наличия доступных ресурсов и необходимой степени детализации анализа. В идеале комплексный подход, сочетающий несколько методов, может обеспечить наиболее полное понимание природы и клинического значения sSMC [1, 9–11].

Влияние sSMC на развитие плода

sSMC могут по-разному влиять на развитие плода в зависимости от их происхождения, структуры и генетического содержания: будучи фенотипически нейтральными, не оказывать заметного эффекта или, в других случаях, ассоциироваться с формированием ряда аномалий, включая задержку развития, интеллектуальные нарушения, врожденные пороки развития и другие клинические проявления [9, 12]. Риски для здоровья, связанные с наличием sSMC, варьируют и могут включать широкий ряд заболеваний, включая неврологические нарушения, такие как задержка психомоторного и умственного развития, физические аномалии – в строении лица, конечностей и др., а также аутосомные и генетические синдромы, как, например, синдром кошачьего глаза, ассоциированный с sSMC, произошедшими от 22-й хромосомы. Данная аномалия развития характеризуется колобомой радужки, анальными аномалиями, ушными деформациями и в некоторых случаях умственной отсталостью [13]. Синдром Эммануэля, обычно связанный с sSMC, возникающими в результате сложной перестройки между 11-й и 22-й хромосомами, характеризуется умственной отсталостью, микроцефалией, врожденными сердечными пороками и другими аномалиями [14]. Синдром Паллистера – Килиана (синдром спектра мозаицизма, связанный с присутствием дополнительной изохромосомы 12p (i(12p)) в качестве sSMC в некоторых клетках) характеризуется гипотонией, эпикантусом, широкими ушными раковинами, а также задержкой роста и развития [15].

Нахождение sSMC в кариотипе требует тщательной оценки и часто комплексного подхода к диагностике, включая молекулярно-цитогенетические методы для определения их происхождения, структуры и генетического содержания. Только так можно точно предсказать потенциальное клиническое значение sSMC и разработать соответствующую стратегию лечения и генетического консультирования. Пренатальная диагностика sSMC играет ключевую роль в планировании беременности и управлении рисками для будущего ребенка, обнаружение sSMC на ранних сроках беременности позволяет оценить возможность наличия генетических аномалий и синдромов. Такая информация критически важна для принятия информированных решений о беременности, включая возможность ее прерывания в случаях, когда выявленные sSMC связаны с серьезными и несовместимыми с жизнью состояниями [9, 11]. Пренатальная диагностика sSMC включает в себя различные методы, такие как амниоцентез, хорионическая биопсия и неинвазивные пренатальные тесты, которые позволяют определить наличие sSMC и оценить их структуру и происхождение. Данные методы дополняются обсуждаемыми ранее молекулярно-цитогенетическими анализами, такими как FISH, aCGH и NGS, для детальной идентификации sSMC [1, 10, 11, 16].

Проблемы и перспективы в исследовании sSMC

Разумеется, исследования подобного перспективного направления пренатальной диагностики генетических аномалий не могли не столкнуться с рядом ограничений и проблем, одной из которых является трудность точной идентификации и характеристики sSMC с использованием традиционных цитогенетических методов, таких как G-бэндинг. sSMC могут быть очень маленькими и содержать генетический материал от различных

хромосом, что затрудняет их идентификацию и анализ [5, 7]. Важной проблемой диагностики и ведения клинических случаев sSMC является определение их клинического значения. Эта задача осложнена несколькими факторами, такими как вариабельность фенотипа, выражающаяся в широком спектре проявления sSMC в клинических синдромах, от полного отсутствия симптомов до серьезных генетических расстройств и физических аномалий. Например, одна и та же sSMC может приводить к различным исходам у разных людей в зависимости от таких факторов, как ее размер, наличие или отсутствие важных генов, уровень мозаицизма и др. [7].

Другой проблемой является сложность корреляции генотипа и фенотипа. Многие sSMC содержат генетический материал, который не может быть полностью идентифицирован с помощью доступных методов диагностики. Данное явление создает сложности при попытках установить прямую связь между конкретной sSMC (генотипом) и проявляемыми симптомами (фенотипом). Даже при наличии точной информации о генетическом составе sSMC предсказать клинический исход может быть непросто из-за сложного взаимодействия генетических и окружающих факторов [10, 11]. Во многих случаях sSMC присутствует не во всех клетках организма, а только в некоторых из них, что дополнительно усложняет определение клинического значения. Помимо прочего, уровень мозаицизма может значительно варьировать, что влияет на степень проявления фенотипических признаков. Также следует упомянуть неопределенность и новизну прогнозирования врожденных аномалий путем определения sSMC. Некоторые sSMC могут содержать уникальные комбинации генетического материала, которые ранее не описывались в литературе. В этих случаях клиницисты сталкиваются с неопределенностью при попытках оценить потенциальные риски и исходы для пациента [1, 17, 18].

Направления будущих исследований и инновации в области sSMC

С развитием генетики внимание ученых все больше сосредотачивается на создании новых технологий секвенирования и геномного анализа, которые позволят с высокой точностью идентифицировать и характеризовать sSMC. Эти технологии могут значительно улучшить наше понимание структуры, происхождения и генетического содержания sSMC, что критически важно для определения их клинического значения. Примером таких инноваций является одноклеточное секвенирование, которое позволяет анализировать генетический материал на уровне отдельных клеток, что особенно важно для понимания мозаицизма при sSMC [2, 18]. Проведение масштабных мультицентровых исследований с целью сбора и анализа данных о sSMC значительно улучшит наше понимание взаимосвязи между конкретными sSMC и клиническими проявлениями. Совместное использование данных из различных источников и регионов поможет создать глобальные базы данных, которые будут способствовать более точному генетическому консультированию и управлению беременностью при обнаружении sSMC [19].

Применение алгоритмов искусственного интеллекта и машинного обучения в анализе больших объемов геномных данных может проложить путь к новым открытиям в исследовании sSMC, позволит выявить скрытые паттерны и связи между различными sSMC и фенотипическими характеристиками, предсказывать клинические исходы с более высокой точностью [20]. Разработка и усовершенствование неинвазивных методов пренатальной диагностики sSMC, таких как анализ свободной плодной ДНК в крови матери, открывает новые возможности для раннего выявления sSMC без риска для плода и матери. Эти методы могут предоставить ценную информацию о наличии sSMC еще до рождения ребенка, что важно для планирования дальнейшего ведения беременности и подготовки к рождению ребенка с потенциальными генетическими особенностями [21].

Заключение

В заключение мы хотим подчеркнуть важность исследований sSMC для современной генетической диагностики и консультирования. Несмотря на то что в некоторых случаях sSMC могут быть клинически нейтральными, их присутствие также может быть связано с формированием различных аномалий развития и заболеваний. Точная идентификация и характеристика sSMC с использованием современных молекулярно-цитогенетических методов, таких как FISH, aCGH и NGS, позволяют улучшить генетическое консультирование и ведение беременности при обнаружении sSMC. Развитие новых технологий и методов, включая неинвазивные методы пренатальной диагностики и применение искусственного интеллекта для анализа геномных данных, открывает перспективы для более эффективного выявления и понимания sSMC. Масштабные мультицентровые исследования и создание глобальных баз данных по sSMC способствуют пониманию взаимосвязи между генотипом и фенотипом, что важно для точного прогнозирования клинических

исходов и эффективного генетического консультирования. В то время как существующие исследования уже предоставляют значительный объем знаний о sSMC, продолжающиеся и будущие исследования будут способствовать более глубокому пониманию их роли в развитии генетических заболеваний, а также разработке новых стратегий для улучшения пренатальной диагностики и консультирования. Таким образом, постоянный прогресс в исследованиях sSMC обещает улучшение здравоохранения и благополучия будущих поколений.

Список литературы / References

1. Lebedev I.N., Karamysheva T.V., Elisaphenko E.A., Makunin A.I., Zhigalina D.I., Lopatkina M.E., Drozdov G.V., Cheremnykh A.D., Torkhova N.B., Seitova G.N., … Rubtsov N.B. Prenatal diagnosis of small supernumerary marker chromosome 10 by array-based comparative genomic hybridization and microdissected chromosome sequencing. *Biomedicines*. 2021;9(8):1030. doi: 10.3390/biomedicines9081030

2. Liehr T., Liehr L.B. An update on small supernumerary marker chromosomes (sSMC). *Науч. результаты биомед. исслед.* 2019;5(2):4–6. doi: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-1

Liehr T., Liehr L.B. An update on small supernumerary marker chromosomes (sSMC). *Nauchnye rezul'taty biomeditsinskikh issledovaniy = Research Results in Biomedicine*. 2019;5(2):4–6. doi: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-1

3. Klaasen S.J., Kops G.J.P.L. Chromosome inequality: causes and consequences of non-random segregation errors in mitosis and meiosis. *Cells*. 2022;11(22):3564. doi: 10.3390/cells11223564

4. Kurtas N.E., Xumerle L., Leonardelli L., Delledonne M., Brusco A., Chrzanowska K., Schinzel A., Larizza D., Guerneri S., Natacci F., … Zuffardi O. Small supernumerary marker chromosomes: A legacy of trisomy rescue? *Hum. Mutat.* 2019;40(2):193–200. doi: 10.1002/humu.23683

5. Huang M.H., Lee C., Chang J.S., Wang H.C., Lai H.L., Chang C.C., Chen T.W., Li Y.F., Lin T.T., Yang C.Y., Ho S.P. Retrospectively investigating the 12-year experience of prenatal diagnosis of small supernumerary marker chromosomes through array comparative genomic hybridization. *Taiwan. J. Obstet Gynecol*. 2019;58(1):139–144. doi: 10.1016/j.tjog.2018.11.026

6. Li W., Fang R., Shen X., Yao J., Xue J., Shen G. Prenatal diagnosis of three fetuses with small supernumerary marker chromosomes. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2020;37(12):1344–1348. doi: 10.3760/cma.j.cn511374-20190919-00481

7. Liehr T. Chromothripsis detectable in small supernumerary marker chromosomes (sSMC) using fluorescence *in situ* hybridization (FISH). *Methods Mol. Biol.* 2018;1769:79–84. doi: 10.1007/978-1-4939-7780-2_6

8. Zhang C.Z., Spektor A., Cornils H., Francis J.M., Jackson E.K., Liu S., Meyerson M., Pellman D. Chromothripsis from DNA damage in micronuclei. *Nature*. 2015;522(7555):179–184. doi: 10.1038/nature14493

9. Sun M.L., Zhang H.G., Liu X.Y., Yue F.G., Jiang Y.T., Li S.B., Liu R.Z. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of a small supernumerary marker chromosome (sSMC) inherited from her mosaic sSMC(15) mother and a literature review. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2020;59(6):963–967. doi: 10.1016/j.tjog.2020.09.030

10. Zhang J., Jiang Y., Cai M., Ge Y., Zhou Y., Wang W. Prenatal diagnosis of a fetus with two small supernumerary marker chromosomes. 2019;36(12):1222–1225. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.12.018

11. Chen C.P., Ko T.M., Chen C.Y., Chern S.R., Wu P.S., Chen S.W., Wu F.T., Pan C.W., Wang W. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of mosaicism for a small supernumerary marker chromosome derived from chromosome 3. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol*. 2019;58(6):864–868. doi: 10.1016/j.tjog.2019.09.023

12. Mohammadi R., Taheri R., Shahriyari F., Feiz F., Mohammadi Z., Shirian S., Raoofian R., Malekpour A., Pazhoomand R. Prenatal diagnosis of de novo small supernumerary marker chromosome 4q (4q11-q12): A case report. *Int. J. Reprod. Biomed.* 2021;19(5):477–482. doi: 10.18502/ijrm.v19i5.9258

13. Jedraszak G., Jobic F., Receveur A., Bilan F., Gilbert-Dussardier B., Tiffany B., Missirian C., Willems M., Odent S., Lucas J. … Morin G. Cat eye syndrome: Clinical, cytogenetics and familial findings in a large cohort of 43 patients highlighting the importance of congenital heart disease and inherited cases. *Am. J. Med. Genet. A*. 2024;194(4):e63476. doi: 10.1002/ajmg.a.63476

14. Оленникова Р.В., Рытенкова О.И., Волков А.Н. Случай синдрома сверхчисленной дериватной хромосомы 22 у ребенка. *Фундам. и клин. мед.* 2023;8(2):141–146. doi: 10.23946/2500-0764-2023-8-2-141-146

Olennikova R.V., Rytenkova O.I., Volkov A.N. A case of supernumerary derivative chromosome 22 syndrome in a child. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina = Fundamental and Clinical Medicine*. 2023;8(2):141–146. [In Russian]. doi: 10.23946/2500-0764-2023-8-2-141-146

15 Toydemir R.M., Panza E., Longhurst M.C., South S.T., Rope A.F. Seizures and cardiomyopathy in a patient with Pallister–Killian syndrome due to hexasomy 12p mosaicism. *Mol. Syndromol.* 2020;11(3):125–129. doi: 10.1159/000507598

16. Tidrenczel Z., Tardy E.P., Pikó H., Sarkadi E., Böjtös I., Demeter J., Simon J., Kósa J.P., Beke A. Pre-

natal diagnosis of 4q terminal deletion and review of the literature. *Cytogenet. Genome Res.* 2019;158(2):63–73. doi: 10.1159/000500735

17. Karamysheva T.V., Gayner T.A., Zakirova E.G. Rubtsov N.B. New sight on assessment of clinical value of human supernumerary marker chromosomes. *Russ. J. Genet*. 2020;56:530–539. doi: 10.1134/S1022795420040031

18. Li T., Sang H., Chu G., Zhang Y., Qi M., Liu X., Cui W., Zhao Y. Genotype-phenotype correlation in 75 patients with small supernumerary marker chromosomes. *Mol. Cytogenet.* 2020;13:30. doi: 10.1186/s13039-020-00494-2

19. Hu S., Kong X. Molecular delineation of de novo small supernumerary marker chromosomes in prenatal diagnosis, a retrospective study. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol*. 2023;62(1):94–100. doi: 10.1016/j.tjog.2022.06.018

20. Zingaretti L.M., Gezan S.A., Ferrão L.F.V., Osorio L.F., Monfort A., Muñoz P.R., Whitaker V.M., Pérez-Enciso M. Exploring deep learning for complex trait genomic prediction in polyploid outcrossing species. *Front. Plant. Sci*. 2020;11:25. doi: 10.3389/fpls.2020.00025

21. Breveglieri G., D'Aversa E., Finotti A., Borgatti M. Non-invasive prenatal testing using fetal DNA. *Mol. Diagn. Ther.* 2019;23(2):291–299. doi: 10.1007/s40291-019-00385-2

Информация об авторах:

Омаров Магомед Абдурахманович, ORCID: 0000-0003-1061-3006, e-mail: mmaaggaa_omarov@mail.ru
Мулюков Айрат Рамильевич, ORCID: 0000-0001-7490-3710, e-mail: mulykov.165@mail.ru
Бурмистров Иван Александрович, ORCID: 0009-0002-2087-3223, e-mail: Ivan.burmistr@yandex.ru
Ахмадишин Эдуард Ильдусович, ORCID: 0009-0000-1488-5872, e-mail: zubotedik@gmail.com
Лаптева Мария Сергеевна, ORCID: 0009-0009-0380-3136, e-mail: laptevamaria05@icloud.com
Низамутдинова Аделина Нуровна, ORCID: 0009-0004-2619-3952, e-mail: nizamutdinovaadelina278@gmail.com
Нуриева Кадрия Зуфаровна, ORCID: 0009-0008-1695-6273, e-mail: nkadria@mail.ru
Ягудина Регина Айдаровна, ORCID: 0009-0002-2064-7816, e-mail: yagudina.regina@list.ru
Курбанадамов Магомедали Рустамович, ORCID: 0009-0009-2257-3938, e-mail: mrkurbanadamov@mail.ru

Information about the authors:

Magomed A. Omarov, ORCID: 0000-0003-1061-3006, e-mail: mmaaggaa_omarov@mail.ru
Airat R. Mulyukov, ORCID: 0000-0001-7490-3710, e-mail: mulykov.165@mail.ru
Ivan A. Burmistrov, ORCID: 0009-0002-2087-3223, e-mail: Ivan.burmistr@yandex.ru
Eduard I. Akhmadishin, ORCID: 0009-0000-1488-5872, e-mail: zubotedik@gmail.com
Mariia S. Lapteva, ORCID: 0009-0009-0380-3136, e-mail: laptevamaria05@icloud.com
Adelina N. Nizamutdinova, ORCID: 0009-0004-2619-3952, e-mail: nizamutdinovaadelina278@gmail.com
Kadria Z. Nurieva, ORCID: 0009-0008-1695-6273, e-mail: nkadria@mail.ru
Regina A. Iagudina, ORCID: 0009-0002-2064-7816, e-mail: yagudina.regina@list.ru
Magomedali R. Kurbanadamov, ORCID: 0009-0009-2257-3938, e-mail: mrkurbanadamov@mail.ru

Поступила в редакцию 10.04.2024
После доработки 30.05.2024
Принята к публикации 24.07.2024

Received 10.04.2024
Revision received 30.05.2024
Accepted 24.07.2024

УДК [612.067+ 616-092.11+ 577.35](616+612) DOI: 10.18699/SSMJ20240506
Обзор литературы / Review article

Роль внеклеточной АТФ в регуляции функциональной активности клеток

В.П. Патракеева

Институт физиологии природных адаптаций
ФИЦ комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаверова УроРАН
163065, г. Архангельск, пр. Никольский, 20

Резюме

Выполнены поиск и акализ научных статей, представленных в базах данных PubMed, ScienceDirect, Elsevier, eLibrary за 2000–2024 гг. Критерием отбора служило наличие в статьях информации о концентрации внеклеточной АТФ в нормальных и патологических тканях, механизмах пуринергической регуляции функционирования клеток, экспрессии на клетках эктонуклеотидаз CD73 и CD39, регулирующих катаболизм провоспалительной внеклеточной АТФ до иммуносупрессивного аденозина. Представлены современные данные о роли внеклеточной АТФ в регуляции функционирования клеток в норме и при патологии, при воспалении, формировании клеточного и гуморального иммунного ответа, а также об изучении механизмов пуринергической передачи сигналов от внеклеточной АТФ при разработке таргетных лекарственных препаратов при различных заболеваниях, включая новообразования, нейродегенеративные и аутоиммунные патологии.

Ключевые слова: внеклеточная АТФ, аденозин, воспаление, пуринорецепторы, эктонуклеотидазы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦ комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаверова УроРАН, № гос. регистрации 122011300377-5.

Автор для переписки: Патракеева В.П., e-mail: patrakeewa.veronika@yandex.ru

Для цитирования: Патракеева В.П. Роль внеклеточной АТФ в регуляции функциональной активности клеток. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):53–60. doi: 10.18699/SSMJ20240506

The role of extracellular ATP in regulating the functional activity of cells

V.P. Patrakeeva

Institute of Physiology of Natural Adaptations
of N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of UrB RAS
163065 Arkhangelsk, Nikolsky ave., 20

Abstract

A search and analysis of scientific articles presented in the databases PubMed, ScienceDirect, Elsevier, eLibrary for 2000–2024 was carried out. The selection criterion was the presence in the articles of information on the concentration of extracellular ATP in normal and pathological tissues, the mechanisms of purinergic regulation of cell functioning, and the expression of CD73 and CD39 ectonucleotidases on cells, which regulate proinflammatory extracellular ATP catabolism to immunosuppressive adenosine. Modern data are presented on the role of extracellular ATP in the regulation of cell functioning under normal and pathological conditions, during inflammation and the formation of cellular and humoral immune responses, as well as on the study of the mechanisms of purinergic signaling from extracellular ATP in the development of targeted drugs for various diseases, including neoplasms, neurodegenerative and autoimmune pathologies.

Key words: extracellular ATP, adenosine, inflammation, purinoreceptors, ectonucleotidases.

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

Financing. The study was performed within the Program of Fundamental Scientific Research on the topic of the environmental immunology laboratory, Institute of Physiology of Natural Adaptations of N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (project № 122011300377-5).

Correspondence author: Patrakeeva V.P., e-mail: patrakeewa.veronika@yandex.ru

Citation: Patrakeeva V.P. The role of extracellular ATP in regulating the functional activity of cells. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(5):53–60. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240506

Введение

Если вначале АТФ рассматривалась только в качестве источника энергии, то позднее стало известно, что АТФ может активно регулировать межклеточные взаимодействия через пуринергические рецепторы трех семейств: рецепторы P1 (P1R), P2X (P2XR) и P2Y (P2YR). Участвуя в пуринергической передаче сигналов, АТФ и ее метаболиты играют важную роль в регуляции воспаления, мышечного сокращения, нейротрансмиссии и ноцицепции. Внеклеточная АТФ (вАТФ) является маркером тканевого повреждения, хемоаттрактантом, влияет на функциональную активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Иммунокомпетентные клетки экспрессируют различные пуринергические сигнальные компоненты, что необходимо для обеспечения регуляции паракринного и аутокринного сигналов после активации клеток. Однако повышенное поступление вАТФ в межклеточное пространство из умирающих или поврежденных тканей усиливает воспаление, подавляет реакции иммунных клеток за счет активации супрессивных рецепторов P2 либо за счет образования аденозина и активации рецепторов A_{2A}.

Выход АТФ во внеклеточное пространство может быть спонтанным и регулируемым. Спонтанный выброс АТФ происходит из поврежденных и гибнущих клеток при некрозе, лизисе и апоптозе [1, 2], в этом случае АТФ может служить сигналом опасности, который стимулирует образование инфламмасомы NLRP3, способствуя повышению секреции провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-18), каспазы-1, усилению хемотаксиса и активации иммунных клеток, которые рекрутируются в места воспаления и повреждения тканей. Регулируемый выход АТФ обеспечивается везикулярным экзоцитозом посредством везикулярного нуклеотидного транспортера VNUT, активацией анионных мембранных каналов Maxi при гипоксии и в результате осмотического сморщивания клеток, а также порообразующими коннексиновыми, аннексиновыми и паннексиновыми каналами [3, 4]. Также предполагается участие ваниллоидного канала TRPV4 в высвобождении АТФ через полуканалы паннексина Panx1. Стимулировать выход АТФ из клетки могут альдостерон, тромбин, ионы кальция, окисленные липопротеины низкой плотности и др. [5–7].

Есть данные о том, что уровень вАТФ снижается с возрастом, а физические аэробные нагрузки повышают ее метаболизм, тем самым снижая выраженность воспаления и протромботических состояний [8, 9]. Метаболизм вАТФ осуществляется эктонуклеотидазами CD39 и CD73, которые регулируют дефосфорилирование провоспалительной вАТФ до иммуносупрессивного аденозина. Эктонуклеотидазы экспрессируется на различных клетках, включая эпителиальные клетки, нейтрофилы, моноциты, Т- и В-лимфоциты, NK-клетки. Экспрессия их регулируется провоспалительными цитокинами, такими как TGF-β, интерфероны, TNFα, IL-1β и простагландин E2, окислительным стрессом и гипоксией [10, 11]. Цель обзора – обобщить результаты исследований о роли вАТФ в регуляции функциональной активности здоровых клеток и тканей, а также при патологических изменениях.

вАТФ в регуляции функциональной активности иммунокомпетентных клеток

Эффективность иммунной защиты во многом зависит от миграционной активности иммунокомпетентных клеток, возможности их поступления к месту повреждения и рециркуляции в соответствующие лимфатические органы и ткани. Миграционная активность лейкоцитов регулируется системой хемокинов, конститутивно экспрессируемых различными типами клеток или продуцируемых ими под действием соответствующих стимулов. Выделяемая во внеклеточное пространство АТФ посредством пуринергических рецепторов аутокринно и паракринно влияет на функциональную и миграционную активность Т-клеток, нейтрофилов и макрофагов. Высвобождение АТФ возможно наивными лимфоцитами в лимфоидной ткани при стимуляции их антигеном,

а также вАТФ может конститутивно продуцироваться наивными Т-клетками в ответ на лимфоидные хемокины в невоспаленных лимфатических узлах и участвовать в регуляции миграции иммунокомпетентных клеток [12]. Высвобождение вАТФ лимфоцитами через Panx1 связано с влиянием хемоаттрактантов, например, CXCL12, конститутивно экспрессируемого в Т-клеточной зоне лимфоидных органов. В свою очередь вАТФ аутокринно способствует миграции Т-клеток посредством P2XR4 и P2YR11, регулируя митохондриальную активность, инициируя поляризацию клетки, необходимую для выпячивания ложноножек и последующей миграции Т-клеток [13, 14].

При воспалении регуляция миграции Т-хелперов (Th1) обеспечивается за счет аутокринно/паракринной передачи сигнала вАТФ через экспрессируемый Th1 P2YR10 [15]. Взаимодействуя с пуринергическими рецепторами, вАТФ активирует нейтрофилы, регулирует гибель клеток, фагоцитоз, процессы воспаления, презентацию антигена, отторжение молекул клеточной поверхности, клеточное старение и миграцию клеток [16–18]. Стимулированное фактором активации тромбоцитов высвобождение митохондриального АТФ способствует образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) через пуринергический рецептор P2X1, тем самым регулируя активность врожденного иммунитета и помогая в защите от патогенных микроорганизмов [19]. В то же время гиперстимуляция нейтрофилов приводит к сосудистой дисфункции, тромбозам, разрушению тканей и усилению воспалительной реакции [20]. Лимфоциты экспрессируют на своей поверхности эктонуклеотидазы CD39 и CD73, регулирующие гидролиз АТФ, причем количество и соотношение их меняется при различных патологиях [21, 22]. Показано, что число CD73-позитивных лимфоцитов снижается с возрастом [23], у детей же наблюдается увеличение относительного количества Th17-клеток, экспрессирующих CD73, и уменьшение относительного количества Th17 и Tact, экспрессирующих CD39 [24].

вАТФ при патологических состояниях

Сигнальные пути, инициируемые посредством связывания АТФ с рецепторами P2 и аденозина с рецепторами P1, нарушаются при таких состояниях, как рак и аутоиммунные заболевания [25]. Особенностью микроокружения опухоли является повышенный уровень вАТФ, что обусловлено апоптозом и некрозом раковых клеток, экзоцитозом и высвобождением ее через Panx1 [26, 27]. Активация пуринергических рецепторов P2X7 внеклеточной АТФ усиливает рост опухолевых клеток, с увеличением числа воспалительных CD8+ Т-клеток и снижением количества Treg-клеток [28]. По данным [29, 30], ограничение калорийности питания и голодание сопровождаются повышением внеклеточной концентрации вАТФ в микроокружении опухоли и уменьшением рекрутирования иммуносупрессивных Treg-клеток.

Пуринергические рецепторы участвуют в патогенезе желудочно-кишечных заболеваний. Опосредованная вАТФ P2X7-пуринорецепторная активация связана с моторной дисфункцией кишечника, стимулированием тучных клеток к секреции провоспалительных цитокинов, хемокинов и лейкотриенов, что усиливает рекрутирование нейтрофилов и усугубляет воспаление слизистой оболочки кишечника [31]. При остром панкреатите регистрируется повышение уровня вАТФ. Длительное воздействие вАТФ вызывает P2X7-зависимое высвобождение цитохрома с митохондриями и апоптоз, и если в нормальных условиях уровень вАТФ регулируется CD39, экспрессируемым на эндотелиальных клетках, нейтрофилах, макрофагах и Treg, то при общем воспалении TNFα и окислительный стресс ингибируют активность АТФазы CD39. Особенностью поджелудочной железы является то, что CD39 присутствует на клетках протоков, но не на ацинарных клетках, что в случае гибели последних приводит к значительному увеличению концентрации вАТФ [32].

Длительное воспаление с повышенным уровнем вАТФ может привести к аберрантной аденозинергической передаче сигналов, которая поддерживает активацию воспалительных процессов и усугубляет профибротические процессы в почках. Изменения в экспрессии на регуляторных Т-клетках и макрофагах, а также на компонентах почечной сосудистой сети эктонуклеотидаз CD39 и CD73, гидролизующих вАТФ с образованием иммуносупрессивного аденозина, контролируют опосредованные пуринергическими рецепторами эффекты на ткани-мишени в почках [33].

Установлена роль вАТФ в патогенезе воспаления сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции. Под ее воздействием регистрируется снижение жесткости и потенциала поверхности гранулоцитов, увеличивается сила адгезии между эритроцитом и гранулоцитом, миграционная активность клеток [34]. вАТФ участвует в сдвиг-индуцированной регуляции сосудистого тонуса, посредством связывания с эндотелиальными P2-рецепторами, запуская синтез оксида азота, действующего как мощный вазодилататор и ингибитор агрегации тромбоцитов [35]. Высказыва-

ется мнение о протективном характере повышения уровня белков теплового шока (HSP70) при стрессе, аллергии и воспалении посредством лимитирующей активации P2X7-рецепторов, снижения уровня активационного сигнала и, таким образом, регуляции содержания вАТФ [36].

вАТФ участвует в обновлении эпителиального слоя клеток и поддержании эпителиального гомеостаза, предотвращая патологические нарушения, действуя как сигнал «выдави меня» – положительно регулируя поляризованные движения окружающих клеток в направлении выдавливания их как при клеточной конкуренции, так и при апоптотической экструзии [37]. По данным A.S. MacLeod et al., при воздействии УФ-лучей на мышей высвобождающийся из кератиноцитов вАТФ активирует резидентные Т-клетки кожи у людей и дендритные эпидермальные Т-клетки γδ, регулирующие процессы репарации ДНК в эпидермальных клетках [38].

вАТФ может функционировать как нейротрансмиттер, действуя через P2-пуринорецепторы (P2x и P2y), и вносит значительный вклад в регуляцию двунаправленных связей глии и нейронов. Связь между астроцитами и нейронами неокортекса, опосредованная пуринорецепторами P2, претерпевает ремоделирование во время старения мозга, и снижение высвобождения АТФ может способствовать возрастному нарушению синаптической передачи [39]. При активации вАТФ P2X7, который широко экспрессируется в астроцитах, олигодендроцитах, микроглии и нейронах, запускаются внутриклеточные сигнальные пути, которые стимулируют выработку провоспалительных медиаторов, таких как свободные радикалы, хемокины и цитокины, включая активацию каспазы-1. Предполагается, что этот каскад событий лежит в основе заболеваний ЦНС, включая болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, ишемию, эпилепсию и рассеянный склероз [40, 41].

Предполагается роль вАТФ в патогенезе фульминантого гепатита, характеризующегося быстрым массивным некрозом паренхимы: она индуцирует отток K^+, способствует выбросу активных форм кислорода, повреждению митохондрий, пироптозу и апоптозу, что приводит к острому повреждению клеток печени [42].

вАТФ при разработке терапевтических препаратов

вАТФ является одним из основных компонентов микроокружения опухоли, через гены рецептора P2 участвует в пролиферации и выживании клеток миелоидного лейкоза человека, клеток HL-60 и F-36P путем индукции апоптоза и контроля клеточного цикла и рассматривается как потенциальная мишень для терапии рака [43–45]. F. Mimoto et al. разработаны специфические антитела для связывания с антигеном при повышенной концентрации вАТФ, характерной для микроокружения опухоли, но не для здоровых тканей, что значительно снижает проблему внеопухолевой токсичности таргетных терапевтических антител [46]. В работе [47] представлены данные о разработке стратегии, направленной против способности опухолевых клеток усиливать метаболизм АТФ, таким образом стимулируя образование иммуносупрессивного аденозина. Авторы показали, что фотостимуляция с введением ингибитора CD39 способствует высвобождению вАТФ, которая поддерживает иммунный контроль опухолей посредством рекрутирования клеток, экспрессирующих CD39. Эффективность ингибирования роста опухоли при такой терапии для меланомы составила 96,5 %, для колоректальной аденокарциномы – 93,5 %. В обзоре [48] представлены результаты исследований взаимосвязи уровня вАТФ с развитием глаукомы и нейропатических болей. Показано, что дефицит везикулярного высвобождения АТФ может иметь положительные эффекты при данных патологических состояниях и способствует нарушению пуринергической передачи сигналов путем ингибирования активности везикулярного транспортера VNUT или подавления экспрессии его гена, что также рассматривается как многообещающая стратегия при лечении различных патологий. SARS-CoV-2 способствует высвобождению АТФ, которая посредством пуринергических рецепторов активирует иммунные клетки, инициируя физиологический провоспалительный иммунный ответ. Прогрессирование заболевания способствует длительной активации P2X7R, вызывающей гибель клеток и неконтролируемое высвобождение АТФ, что приводит к цитокиновому шторму и десенсибилизации всех других пуринергических рецепторов иммунных клеток. Исследуется избирательное ингибирование P2X7R иммунокомпетентных клеток с последующей клональной экспансией Treg в местных лимфатических узлах для подавления системного и локального гипервоспаления при COVID-19 [49, 50].

Учитывая широкую функциональную значимость АТФ в организме, предприняты попытки разработки пероральных добавок АТФ для здоровья. Однако данные исследований весьма неоднозначны. Показано, что внутривенное введение АТФ или его метаболитов повышает выживаемость пациентов с претерминальным раком, увеличивает массу тела и мышечную силу у лиц с немелкоклеточным раком легкого [51, 52]. По

данным E. Rapaport et al., внутривенное введение АТФ увеличивает пул АТФ в эритроцитах, но без значимого повышения и длительного поддержания уровня вАТФ [53]. Однако в исследованиях других ученых показано, что даже длительный ежедневный прием высоких доз АТФ (до 5 г) в виде гранул, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, не приводит к росту концентрации АТФ в плазме или крови, а также не регистрируется никаких признаков метаболической адаптации в поглощении или метаболизме АТФ [54–56].

Заключение

В настоящее время значение АТФ в организме не ограничивается только выработкой энергии, ее функции стали гораздо шире: вАТФ является важной молекулой межклеточного взаимодействия, сигнализируя о повреждении, работая как хемоаттрактант и активатор иммунокомпетентных клеток. Влияние вАТФ на микроокружение во много зависит от интенсивности ее высвобождения, а также скорости катаболизма до аденозина. Учитывая широкую распространенность пуринергических рецепторов, можно говорить о том, что вАТФ не ограничена в своем влиянии какими-то отдельными системами или популяциями клеток. Необходимо дальнейшее детальное изучение механизмов, стимулирующих выход АТФ во внеклеточное пространство, а также роли высвобождаемого АТФ в передаче сигнала в норме и при нарушениях функционирования клеток и тканей. Значимую роль играет соотношение вАТФ и аденозина при формировании про- и противовоспалительного микроокружения. При различных патологиях положительный эффект достигается регуляцией концентрации вАТФ, что можно учитывать при разработке таргетных лекарственных препаратов.

Список литературы / References

1. Eltzschig H.K., Sitkovsky M.V., Robson S.C. Purinergic signaling during inflammation. *N. Engl. J. Med*. 2012;367(24):2322–2333. doi: 10.1056/NEJMra1205750

2. Jiang L., Chen H.Y., He C.H., Xu H.B., Zhou Z.R., Wu M.S., Fodjo E.K., He Y., Hafez M.E., Qian R.C., Li D.W. Dual-modal apoptosis assay enabling dynamic visualization of ATP and reactive oxygen species in living cells. *Anal. Chem*. 2023;95(6):3507–3515. doi: 10.1021/acs.analchem.2c05671

3. Hasuzawa N., Moriyama S., Moriyama Y., Nomura M. Physiopathological roles of vesicular nucleotide transporter (VNUT), an essential component for vesicular ATP release. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr*. 2020;1862(12):183408. doi: 10.1016/j.bbamem.2020.183408

4. Moriyama Y., Hiasa M., Sakamoto S., Omote H., Nomura M. Vesicular nucleotide transporter (VNUT): appearance of an actress on the stage of purinergic signaling. *Purinergic. Signalling*. 2017;13(3):387–404. doi: 10.1007/s11302-017-9568-1

5. Gorelik J., Zhang Y., Sanchez D., Shevchuk A., Frolenkov G., Lab M., Klenerman D., Edwards C., Korchev Y. Aldosterone acts via an ATP autocrine/paracrine system: the Edelman ATP hypothesis revisited. *Pro.c Natl. Acad. Sci. USA*. 2005;102(42):15000–15005. doi: 10.1073/pnas.0507008102

6. Ismaeel S., Qadri A. ATP release drives inflammation with lysophosphatidylcholine. *Immunohorizons*. 2021;5(4):219–233. doi: 10.4049/immunohorizons.2100023

7. Seminario-Vidal L., Kreda S., Jones L., O'Neal W., Trejo J., Boucher R.C., Lazarowski E.R. Thrombin promotes release of ATP from lung epithelial cells through coordinated activation of Rho- and Ca^{2+}-dependent signaling pathways. *J. Biol. Chem*. 2009;284(31):20638–20648. doi: 10.1074/jbc.M109.004762

8. Moritz C.E., Teixeira B.C., Rockenbach L., Reischak-Oliveira A., Casali E.A., Battastini A.M. Altered extracellular ATP, ADP, and AMP hydrolysis in blood serum of sedentary individuals after an acute, aerobic, moderate exercise session. *Mol. Cell. Biochem*. 2017;426(1-2):55–63. doi: 10.1007/s11010-016-2880-1

9. Сладкова Е.А. Влияние пуринергической сигнальной системы на свойства клеток крови человека при старении организма. *Ж. мед.-биол. исслед*. 2021;9(1):51–57. doi: 10.37482/2687-1491-Z043

Sladkova E.A. Influence of the purinergic signaling system on the properties of human blood cells at ageing. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy = Journal of Medical and Biological Research.* 2021;9(1):51–57. [In Russian]. doi: 10.37482/2687-1491-Z043

10. Antonioli L., Pacher P., Vizi E.S., Hasko G. CD39 and CD73 in immunity and inflammation. *Trends Mol. Med*. 2013;19(6):355–367. doi: 10.1016/j.molmed.2013.03.005

11. Sperber H.S., Raymond K.A., Bouzidi M.S., Ma T., Valdebenito S., Eugenin E.A., Roan N.R., Deeks S.G., Winning S., Fandrey J., Schwarzer R., Pillai S. The hypoxia-regulated ectonucleotidase CD73 is a host determinant of HIV latency. *Cell Rep*. 2023;42(11):113285. doi: 10.1016/j.celrep.2023.113285

12. Kobayashi D., Umemoto E., Miyasaka M. The role of extracellular ATP in homeostatic immune cell migration. *Curr. Opin Pharmacol.* 2023;68:102331. doi: 10.1016/j.coph.2022.102331

13. Ledderose C., Bromberger S., Slubowski C.J., Sueyoshi K., Aytan D., Shen Y., Junger W.G. The purinergic receptor P2Y11 choreographs the polariza-

tion, mitochondrial metabolism, and migration of T lymphocytes. *Sci. Signal*. 2020;13(651):eaba3300. doi: 10.1126/scisignal.aba3300

14. Ledderose C., Liu K., Kondo Y., Slubowski C.J., Dertnig T., Denicoló S., Arbab M., Hubner J., Konrad K., Fakhari M., … Junger W.G. Purinergic P2X4 receptors and mitochondrial ATP production regulate T cell migration. *J. Clin. Invest.* 2018;128(8): 3583–3594. doi: 10.1172/JCI120972

15. Gurusamy M., Tischner D., Shao J., Klatt S., Zukunft S., Bonnavion R., Günther S., Siebenbrodt K., Kestner R.I., Kuhlmann T., … Wettschureck N. G-protein-coupled receptor P2Y10 facilitates chemokine-induced CD4 T cell migration through autocrine/paracrine mediators. *Nat. Commun*. 2021;12(1):6798–6814. doi: 10.1038/s41467-021-26882-9

16. Burnstock G., Boeynaems J.M. Purinergic signalling and immune cells. *Purinergic Signal.* 2014;10(4):5229–5564. doi: 10.1007/s11302-014-9427-2

17. Junger W.G. Immune cell regulation by autocrine purinergic signaling. *Nat. Rev. Immunol.* 2011;11(3):201–212. doi: 10.1038/nri2938

18. Ledderose C., Junger W.G. Mitochondria synergize with P2 receptors to regulate human T cell function. *Front. Immunol*. 2020;11:549889. doi: 10.3389/fimmu.2020.549889

19. Quiroga J., Alarcón P., Manosalva C., Taubert A., Hermosilla C., Hidalgo M.A., Carretta M.D., Burgos R.A. Mitochondria-derived ATP participates in the formation of neutrophil extracellular traps induced by platelet-activating factor through purinergic signaling in cows. *Dev. Comp. Immunol*. 2020;113:103768. doi: 10.1016/j.dci.2020.103768

20. Adrover J.M., McDowell S.A.C., He X.Y., Quail D.F., Egeblad M. NETworking with cancer: The bidirectional interplay between cancer and neutrophil extracellular traps. *Cancer Cell*. 2023;41(3):505–526. doi: 10.1016/j.ccell.2023.02.001

21. Bastid J., Cottalorda-Regairaz A., Alberici G., Bonnefoy N., Eliaou J.F., Bensussan A. ENTPD1/CD39 is a promising therapeutic target in oncology. *Oncogene*. 2013;32(14):1743–1751. doi: 10.1038/onc.2012.269

22. Nikolova M., Carriere M., Jenabian M.A., Limou S., Younas M., Kök A., Huë S., Seddiki N., Hulin A., Delaneau O., … Lévy Y. CD39/adenosine pathway is involved in AIDS progression. *PLoS Pathog*. 2011;7(7):e1002110. doi: 10.1371/journal.ppat.1002110

23. Guzman-Flores J.M., Cortez-Espinosa N., Cortés-Garcia J.D., Vargas-Morales J.M., Cataño-Cañizalez Y.G., Rodríguez-Rivera J.G., Portales-Perez D.P. Expression of CD73 and A2A receptors in cells from subjects with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Immunobiology*. 2015;220(8):976–984. doi: 10.1016/j.imbio.2015.02.007

24. Радыгина Т.В., Купцова Д.Г., Петричук С.В., Семикина Е.Л., Фисенко А.П. Экспрессия эктонуклеотидаз CD39 и CD73 в популяциях CD4+ лимфоцитов у условно здоровых детей. *Рос. иммунол. ж*. 2022; 25(3):283–290. doi: 10.46235/1028-7221-1155-EOC

Radygina T.V., Kuptsova D.G., Petrichuk S.V., Semikina E.L., Fisenko A.P. Expression of CD39 and CD73 ectonucleotidases in CD4+ lymphocyte populations in healthy children. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*. 2022;25(3):283–290. [In Russian]. doi: 10.46235/1028-7221-1155-EOC

25. Chiarella A.M., Ryu Y.K., Manji G.A., Rustgi A.K. Extracellular ATP and adenosine in cancer pathogenesis and treatment. *Trends Cancer*. 2021;7(8):731–750. doi: 10.1016/j.trecan.2021.04.008

26. Hu L.P., Zhang X.X., Jiang S.H., Tao L.Y., Li Q., Zhu L.L., Yang M.W., Huo Y.M., Jiang Y.S., Tian G.A., … Zhang Z.G. Targeting purinergic receptor P2Y2 prevents the growth of pancreatic ductal adenocarcinoma by inhibiting cancer cell glycolysis. *Clin. Cancer Res*. 2019;25(4):1318–1330. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2297

27. Virgilio F. Di, Adinolfi E. Extracellular purines, purinergic receptors and tumor growth. *Oncogene*. 2017;36(3):293–303. doi: 10.1038/onc.2016.206

28. de Marchi E., Orioli E., Pegoraro A., Sangaletti S., Portararo P., Curti A., Colombo M.P., di Virgilio F., Adinolfi E. The P2X7 receptor modulates immune cells infiltration, ectonucleotidases expression and extracellular ATP levels in the tumor microenvironment. *Oncogene*. 2019;38(19):3636–3650. doi: 10.1038/s41388-019-0684-y

29. Kepp O., Bezu L., Yamazaki T., di Virgilio F., Smyth M.J., Kroemer G., Galluzzi L. ATP and cancer immunosurveillance. *EMBO J.* 2021;40(13):e108130. doi: 10.15252/embj.2021108130

30. Pietrocola F., Pol J., Vacchelli E., Rao S., Enot D.P., Baracco E.E., Levesque S., Castoldi F., Jacquelot N., Yamazaki T., … Kroemer G. Caloric restriction mimetics enhance anticancer immunosurveillance. *Cancer Cell*. 2016;30(1):147–160. doi: 10.1016/j.ccell.2016.05.016

31. Jiang Z.F., Wu W., Hu H.B., Li Z.Y., Zhong M., Zhang L. P2X7 receptor as the regulator of T-cell function in intestinal barrier disruption. *World J. Gastroenterol*. 2022;28(36):5265–5279. doi: 10.3748/wjg.v28.i36.5265

32. Dixit A., Cheema H., George J., Iyer S., Dudeja V., Dawra R., Saluja A.K. Extracellular release of ATP promotes systemic inflammation during acute pancreatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2019;317(4):G463–G475. doi: 10.1152/ajpgi.00395.2018

33. Dwyer K.M., Kishore B.K., Robson S.C. Conversion of extracellular ATP into adenosine: a master switch in renal health and disease. *Nat. Rev. Nephrol*. 2020;16(9):509–524. doi: 10.1038/s41581-020-0304-7

34. Скоркина М.Ю., Шевченко Т.С., Феттер В.В., Черкашина О.В., Пальчиков М.Ю. Влияние внеклеточной молекулы АТФ на функциональные свойства плазмалеммы гранулоцитов. *Гены и клетки*. 2020;15(3):63–67. doi: 10.23868/202011010

Skorkina M.Yu., Shevchenko T.S., Fetter V.V., Cherkashina O.V., Palchikov M.Yu. Extracellular ATP molecules effects the functional properties of granulocyte plasma membrane. *Geny i kletki = Genes and Cells*. 2020;15(3):63–67. [In Russian]. doi: 10.23868/202011010

35. Орлов С.Н., Смаглий Л.В., Гусакова С.В., Рыдченко В.С., Бирулина Ю.Г., Байков А.Н., Васильев В.Н., Суханова Г.А., Федорова Т.С., Ласукова Т.В. Роль калиевой проводимости мембраны в механизмах действия внеклеточного АТФ на сократительную активность сосудистых гладкомышечных клеток. *Бюл. сиб. мед.* 2016;15(5):105–112. doi: 10.20538/1682-0363-2016-5-105-112.

Orlov S.N., Smaglii L.V., Gusakova S.V., Rydchenko V.S., Birulina Iu.G., Baikov A.N., Vasilev V.N., Sukhanova G.A., Fedorova T.S., Lasukova T.V. Role of potassium conductance in mechanisms of extracellular ATP impact on the contractive activity of vascular smooth muscle cells. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2016;15(5):105–112. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2016-5-105-112

36. Сервули Е.А., Постовская А.М., Сапожников А.М., Шевченко М.А Динамика изменения концентраций внеклеточных форм АТФ и белка теплового шока 70 кДа (БТШ70) при индуцированном аллергическом воспалении дыхательных путей. *Рос. иммун. ж.* 2014;8(3):398–401.

Servuli E.A., Postovskaya A.M., Sapozhnikov A.M., Shevchenko M.A. Time-dependent variation of concentrations of extracellular ATP and heat shock protein 70 kda (HSP70) in induced allergic airway inflammation. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology.* 2014;8(3):398–401. [In Russian].

37. Mori Y., Shiratsuchi N., Sato N., Chaya A., Tanimura N., Ishikawa S., Kato M., Kameda I., Kon S., Haraoka Y., Ishitani T., Fujita Y. Extracellular ATP facilitates cell extrusion from epithelial layers mediated by cell competition or apoptosis. *Curr. Biol.* 2022;32(10):2144–2159.e5. doi: 10.1016/j.cub.2022.03.057

38. MacLeod A.S., Rudolph R., Corriden R., Ye I., Garijo O., Havran W.L. Skin-resident T cells sense ultraviolet radiation-induced injury and contribute to DNA repair. *J. Immunol*. 2014;192(12):5695–702. doi: 10.4049/jimmunol.1303297

39. Lalo U., Bogdanov A., Pankratov Y. Age- and experience-related plasticity of ATP-mediated signaling in the neocortex. *Front. Cell. Neurosci*. 2019;13:242. doi: 10.3389/fncel.2019.00242

40. Gaff J., Estiasari R., Diafiri D., Halstrom S., Kamerman P., Price P. Neurocognitive outcomes in indonesians living with HIV are influenced by polymorphisms in the gene encoding purinergic P2X receptor 7. *Brain Behav. Immun. Health*. 2021;13:100220. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100220

41. Soare A.Y., Freeman T.L., Min A.K., Malik H.S., Osota E.O., Swartz T.H. P2RX7 at the host-pathogen interface of infectious diseases. *Microbiol. Mol. Biol. Rev*. 2021;85(1):e00055-20. doi: 10.1128/MMBR.00055-20

42. Xu R., Yuan L.S., Gan Y.Q., Lu N., Li Y.P., Zhou Z.Y., Hu B., Wong T.S., He X.H., Zha Q.B., Ouyang D.Y. Extracellular ATP contributes to the reactive oxygen species burst and exaggerated mitochondrial damage in D-galactosamine and lipopolysaccharide-induced fulminant hepatitis. *Int. Immunopharmacol*. 2024;130:111680. doi: 10.1016/j.intimp.2024.111680

43. Douguet L., Janho Dit Hreich S., Benzaquen J., Seguin L., Juhel T., Dezitter X. Duranton C., Ryffel B., Kanellopoulos J., Delarasse C., … Vouret-Craviari V. A small-molecule P2RX7 activator promotes anti-tumor immune responses and sensitizes lung tumor to immunotherapy. *Nat. Commun*. 2021;12(1):653. doi: 10.1038/s41467-021-20912-2

44. Kamata-Sakurai M., Narita Y., Hori Y., Nemoto T., Uchikawa R., Honda M., Hironiwa N., Taniguchi K., Shida-Kawazoe M., Metsugi S., … Igawa T. Antibody to CD137 activated by extracellular adenosine triphosphate is tumor selective and broadly effective *in vivo* without systemic immune activation. *Cancer Discov*. 2021;11(1):158–175. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0328

45. Yoon M.J., Lee H.J., Kim J.H., Kim D.K. Extracellular ATP induces apoptotic signaling in human monocyte leukemic cells, HL-60 and F-36P. *Arch. Pharm. Res*. 2006;29(11):1032–1041. doi: 10.1007/BF02969288

46. Mimoto F., Tatsumi K., Shimizu S., Kadono S., Haraya K., Nagayasu M., Suzuki Y., Fujii E., Kamimura M., Hayasaka A., … Igawa T. Exploitation of elevated extracellular ATP to specifically direct antibody to tumor microenvironment. *Cell Rep*. 2020;33(12):108542. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108542

47. Shi C., Chen M., Li X., Fu Y., Yang D., Wen T., Zhao W., Sun Y., Wang W., Lu C., … Quan G. ATP-adenosine axis regulation combined with microneedle assisted photoimmunotherapy to boost the immunotherapy efficiency. *J. Control. Release*. 2024; 367:1–12. doi: 10.1016/j.jconrel.2024.01.035

48. Miras-Portugal M.T., Menéndez-Méndez A., Gómez-Villafuertes R., Ortega F., Delicado E.G., Pérez-Sen R., Gualix J. Physiopathological role of the vesicular nucleotide transporter (VNUT) in the central nervous system: relevance of the vesicular nucleotide release as a potential therapeutic target. *Front. Cell. Neurosci*. 2019;13:224. doi: 10.3389/fncel.2019.00224

49. Hasan D., Shono A., van Kalken C.K., van der Spek P.J., Krenning E.P., Kotani T. A novel definition and treatment of hyperinflammation in COVID-19 based on purinergic signaling. *Purinergic Signal*. 2022;18(1):13–59. doi: 10.1007/s11302-021-09814-6

50. Pacheco P.A.F., Faria R.X. The potential involvement of P2X7 receptor in COVID-19 pathogenesis: A new therapeutic target? *Scand. J. Immunol*. 2021;93(2):e12960. doi: 10.1111/sji.12960

51. Agteresch H.J., Dagnelie P.C., van der Gaast A., Stijnen T., Wilson J.H. Randomized clinical trial of adenosine 5′-triphosphate in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst*. 2000;92(4):321–328. doi: 10.1093/jnci/92.4.321

52. Beijer S., Hupperets P.S., van den Borne B.E., Eussen S.R., van Henten A.M., van den Beuken-van Everdingen M., de Graeff A., Ambergen T.A., van den Brandt P.A., Dagnelie P.C. Effect of adenosine 5′-triphosphate infusions on the nutritional status and survival of preterminal cancer patients. *Anticancer Drugs*. 2009;20(7):625–633. doi: 10.1097/CAD.0b013e32832d4f22

53. Rapaport E., Salikhova A., Abraham E.H. Continuous intravenous infusion of ATP in humans yields large expansions of erythrocyte ATP pools but extracellular ATP pools are elevated only at the start followed by rapid declines. *Purineric Signal*. 2015;11(2):251–262. doi: 10.1007/s11302-015-9450-y

54. Coolen E.J., Arts I.C., Bekers O., Vervaet C., Bast A., Dagnelie P.C. Oral bioavailability of ATP after prolonged administration. *Br. J. Nutr*. 2011;105(3):357–366. doi: 10.1017/S0007114510003570

55. Kichenin K., Seman M. Chronic oral administration of ATP modulates nucleoside transport and purine metabolism in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2000;294(1):126–133.

56. Kichenin K., Decollogne S., Angignard J., Seman M. Cardiovascular and pulmonary response to oral administration of ATP in rabbits. *J. Appl. Physiol*. 2000;88(6):1962–1968. doi: 10.1152/jappl.2000.88.6.1962

Сведения об авторе:

Патракеева Вероника Павловна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-6219-5964, e-mail: patrakeewa.veronika@yandex.ru

Information about the author:

Veronika P. Patrakeeva, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-6219-5964, e-mail: patrakeewa.veronika@yandex.ru

Поступила в редакцию 19.04.2024
После доработки 02.07.2024
Принята к публикации 10.09.2024

Received 19.04.2024
Revision received 02.07.2024
Accepted 10.09.2024

УДК 61.614 DOI: 10.18699/SSMJ20240507

Обзор литературы / Review article

О некоторых аспектах совершенствования организации медицинской помощи пациентам с патологией ЛОР-органов

А.Б. Тимурзиева

Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко
105064, г. Москва, ул. Воронцово Поле, 12/1

Резюме

Заболевания ЛОР-органов часто встречаются в общей популяции взрослых и детей. Они значительно снижают качество жизни пациентов и увеличивают расходы в системе здравоохранения. Это стимулирует совершенствование нормативно-правового регулирования в данной области и улучшение организации медицинской помощи. Целью исследования было предложить способы улучшения качества медицинской помощи пациентам с заболеваниями ЛОР-органов на основе анализа данных литературы, нормативно-правовых документов по профилю «Оториноларингология». **Материал и методы.** Поиск источников проведен в базах данных Scopus, Web of Science, PubMed, CyberLeninka, eLIBRARY.RU и др., а также в справочно-информационной базе «КонсультантПлюс». **Результаты и их обсуждение.** Выполнен анализ данных литературы с точки зрения возможности совершенствования оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями ЛОР-органов. Продемонстрированы некоторые аспекты использования в клинической практике междисциплинарного подхода в оториноларингологии, а также другие важные направления, способствующие повышению качества организации медицинской помощи пациентам с упомянутой выше патологией. Проанализированы пути совершенствования клинических рекомендаций, стандартов и порядков оказания медицинской помощи. **Заключение.** Повышение качества и эффективности оказания медицинской помощи в оториноларингологии относится к важнейшим стратегическим направлениям формирования общественного здоровья и здравоохранения, учитывая широкую распространенность, возрастающую заболеваемость и смертность от острых и хронических заболеваний ЛОР-органов. Разработка новых научно-методических подходов в данной области позволит повысить качество жизни пациентов с заболеваниями уха, горла и носа, снизить количество осложнений и затраты на диагностику и лечение данной патологии, увеличить эффективность и качество оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: оториноларингология, заболевания ЛОР-органов, клинические рекомендации, стандарты медицинской помощи, эффективность в системе здравоохранения, междисциплинарный подход.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания по теме НИР FGFR-2022-0030 «Совершенствование методологии управления здравоохранением на основе информатизации, процессного подхода и математического моделирования» в 2024 году.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Тимурзиева А.Б., e-mail: alinko9977z@mail.ru

Для цитирования: Тимурзиева А.Б. О некоторых аспектах совершенствования организации медицинской помощи пациентам с патологией ЛОР-органов. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2024;44(5):61–72. doi: 10.18699/SSMJ20240507

Some aspects of improving the organization of medical care for patients with ENT pathology

A.B. Timurzieva

National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko
105064, Moscow, Vorontsovo Pole st., 12/1

Abstract

ENT diseases are widespread diseases in the general population of adults and children. They significantly reduce the quality of life of patients and increase costs of the healthcare system. This stimulates the improvement of legal regulation in this area and the organization of medical care. The aim of the study was to suggest ways to improve the quality of

medical care for patients with ENT diseases based on an analysis of literature data, regulatory documents in otorhinolaryngology. **Material and methods.** The search for sources was conducted in the Scopus, Web of Science, PubMed, MedLine, CyberLeninka, eLIBRARY.RU databases etc., as well as in the «ConsultantPlus» reference as information database. **Results and discussion.** An analysis of literature data was carried out from the point of view of the possibility of improving the provision of medical care to patients with ENT diseases. Some aspects of the use of an interdisciplinary approach in otolaryngology in clinical practice are demonstrated, as well as other important areas that contribute to improving the quality of medical care for patients with the above-mentioned pathology. Possible ways for improving clinical recommendations, standards and procedures for providing medical care are demonstrated. **Conclusions.** Improving the quality and efficiency of medical care in otorhinolaryngology is one of the most important strategic directions in public health and healthcare, because of increasing of prevalence, morbidity and mortality from acute and chronic ENT diseases. The development of new scientific and methodological approaches could improve the quality life of patients with diseases of the ear, nose and throat, reduce the number of complications from this pathology, reduce the cost of the pathology diagnosing and treatment, increase the efficiency and quality of health care delivery.

Key words: otorhinolaryngology, ENT diseases, clinical guidelines, standards of medical care, efficiency in the healthcare system, interdisciplinary approach.

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

Financing. The scientific study was carried out within the framework of the state assignment on the topic of research work FGFR-2022-0030 «Improving the methodology of healthcare management based on informatization, process approach and mathematical modeling» in 2023.

Correspondence author: Timurzieva A.B., e-mail: alinko9977z@mail.ru

Citation: Timurzieva A.B. Some aspects of improving the organization of medical care for patients with ENT pathology. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(5):61–72. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240507

Введение

Сегодня, учитывая широкую распространенность патологии ЛОР-органов в мире, следует обратить внимание на улучшение организации медицинской помощи пациентам с заболеваниями уха, горла и носа, в том числе касающиеся регламентации медицинской деятельности по профилю «Оториноларингология», отраженной в соответствующих нормативно-правовых документах [1–14]. Среди многих вопросов современной оториноларингологии отдельного внимания заслуживает междисциплинарный подход [15]. В некоторых работах исследуются вопросы качества, доступности медицинской помощи и эффективности в здравоохранении, а также разрабатываются соответствующие показатели [11–18]. При анализе доступности медицинской помощи в различных субъектах Российской Федерации следует отдельно рассмотреть использование телемедицинских технологий, в том числе в оториноларингологии [19, 20]; данное направление в настоящее время активно развивается. Обучение будущих оториноларингологов требует непрерывного совершенствования [21], при этом, разрабатывая новые подходы, следует помнить, что работа у «постели больного» и индивидуальный подход к его лечению являются ключевыми для специалиста, и ничто не может их заменить [22]. Все упомянутые выше аспекты следует принимать во внимание при анализе вопросов улучшения подготовки медицинских кадров. Помимо этого важную роль в образовании играет взаимодействие клинических баз и высших учебных заведений [23, 24], исключением не является и специальность «Оториноларингология», соответственно, имеет смысл наладить взаимосвязь как с частными, так и с государственными институтами, университетами и медицинскими организациями для повышения качества оказания медицинской помощи и эффективности системы здравоохранения, в том числе в сфере оториноларингологии.

Как известно, медицинская помощь пациентам по профилям «Оториноларингология» и «Сурдология – оториноларингология» регулируется определенными нормативными документами [1, 2]. Кроме того, существует отдельная нормативно-правовая база для регулирования медицинской помощи в смежных с оториноларингологией направлениях клинической медицины [3–6], однако в указанных документах не полностью отражены аспекты, касающиеся междисциплинарного взаимодействия в данной области [3–7]. В частности, за рубежом название профиля «Оториноларингология» звучит как «Оториноларингология – Хирургия головы и шеи»; в нем рассматриваются аспекты специальности в рамках взаимосвязанных между собой клинических дисциплин [25]. Соответственно, представляется целесообразным рассматривать такие специальности, как онкология, реконструктивная хирургия,

оториноларингология, хирургия головы и шеи в рамках одного направления, с соответствующим обучением медицинских кадров [26–28].

Целью исследования было предложить способы улучшения качества оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями ЛОР-органов на основе анализа данных литературы, нормативно-правовых документов по профилю «Оториноларингология».

Материал и методы

Поиск источников проведен в базах данных Scopus, Web of Science, PubMed, CyberLeninka, eLIBRARY.RU, «КонсультантПлюс», также представлены результаты собственного практического опыта.

Результаты и их обсуждение

Коморбидность и выполнение симультанных операций

При наличии у пациента нескольких заболеваний необходимо рассматривать наиболее оптимальный алгоритм его лечения. У больного могут быть как несколько заболеваний ЛОР-органов, так и патология других органов и систем одновременно, при этом перед врачом стоит нелегкая задача выбора наиболее рациональной схемы диагностики и лечения. Так, интересен вопрос выполнения симультанных операций в области ЛОР-органов [29]. Очень часто такой подход может быть оправдан с позиции минимизации осложнений, связанных с проведением анестезии, а также экономии времени пациента и снижения экономических затрат [30], хотя он и не лишен недостатков. В отношении лиц с сочетанной патологией целесообразно разрабатывать алгоритмы диагностики и лечения, которые могут быть использованы для актуализации современных клинических рекомендаций, стандартов и порядков оказания медицинской помощи.

Взаимодействие специалистов

Современная оториноларингология нуждается в совершенствовании нормативно-правовых документов с учетом разработанных новых подходов. Так, не до конца предусмотрено взаимодействие поликлиники и стационара при поступлении пациента на плановую госпитализацию [31]. При этом следует учитывать эффективность взаимодействия врачей из различных отделений [32], а также важность стандартизации в системе здравоохранения в целом [33–35]. Первое способно значительно повысить качество организации медицинской помощи, так как рассмотрение сложного междисциплинарного диагноза с точки зрения специалистов, занимающихся данной проблемой, поможет выбрать наиболее рациональную схему маршрутизации пациента, диагностики и лечения.

В современных условиях особенно важно учитывать индивидуальные особенности пациентов, включая коморбидность и принадлежность к определенным группам населения, таким как дети, пожилые люди, беременные и другие [36–38]; необходима разработка нормативно-правовых документов, позволяющих регламентировать данный процесс. Лечение сочетанной патологии может быть эффективным с точки зрения не только медицинской, но и экономической составляющей [39]. Исходя из этого, целесообразно предложить организаторам здравоохранения рассмотреть вопрос о нормативно-правовом регулировании проведения симультанных операций (например, при наличии у пациента аденоидных вегетаций 3-й степени и экссудативного отита можно проводить и аденоидэктомию, и шунтирование барабанной полости одномоментно).

Ранняя диагностика заболеваний ЛОР-органов и междисциплинарный подход

В оториноларингологии вопросы, связанные с развитием воспалительных и опухолевых заболеваний, относятся к одним из важнейших. Учитывая, что микробиологическое исследование, несмотря на высокие показатели информативности и точности, занимает длительное время и к моменту получения результатов может быть не актуальным [40], на сегодняшний день крайне важна разработка экспресс-диагностики заболеваний ЛОР-органов [41]. Данные заболевания могут быть как воспалительными, так и опухолевыми, соответственно, важно не только определять характер опухолевого процесса, но и оценивать вклад микробной составляющей, а также изучать антибиотико-резистентные штаммы [42]. Для решения поставленных задач интерес представляют комбинированные оптические технологии, в том числе основанные на эффектах комбинационного рассеяния света и флуоресценции [43]. Разработка методов ранней неинвазивной диагностики опухолевых заболеваний ЛОР-органов относится к важнейшим задачам практического здравоохранения [41], их решение целесообразно в рамках междисциплинарного взаимодействия врачей, физиков, инженеров и специалистов других направлений [44], в том числе позволяя оценивать проводимое лечение в динамике [45].

Часто при обращении пациента к оториноларингологу необходимо рассматривать проблему с точки зрения различных направлений клинической медицины. Так, при наличии синдрома

обструктивного апноэ сна оториноларинголог направляет больного к сомнологу и другим специалистам смежных дисциплин; данный аспект взаимодействия можно предложить к рассмотрению организаторам здравоохранения, оториноларингологам и другим специалистам в составе рабочих групп в рамках дополнения информации в нормативно-правовых документах по профилю «Оториноларингология» и другим областям знаний, в том числе «Сомнология», «Аллергология и иммунология» и др. При отсутствии в штате медицинской организации специалистов смежных с оториноларингологией направлений, в частности при диагностике у пациента аденоидных вегетаций и аллергического ринита, можно предложить к рассмотрению организаторам здравоохранения и медицинским юристам возможность регламентации взаимодействия данных врачей как внутри одной сети медицинских организаций, так и вне ее для обеспечения соответствующего качества оказания медицинской помощи.

В ходе медицинской деятельности важны оснащенность оборудованием, укомплектованность кадрами; при отсутствии соответствующих ресурсов необходимо обеспечить взаимодействие с теми медицинскими организациями, в которых пациент может получить помощь в надлежащем объеме. Так, не везде имеются ресурсы для проведения полисомнографии, передней активной риноманометрии, акустической ринометрии, стабилометрии, скарификационных проб, лучевых методов исследования и др., отсутствуют инфекционисты и эпидемиологи, соответственно, представляется целесообразным предложить возможные алгоритмы маршрутизации пациентов; так, при наличии вирусного и/или бактериального заболевания – с соблюдением эпидемиологической безопасности и без выраженной нагрузки на скорую медицинскую помощь, учитывая тяжесть состояния пациента, наличие коморбидной патологии и др. В медицинских организациях также зачастую не хватает сурдологов, фониатров, челюстно-лицевых хирургов и других специалистов, заключение которых необходимо оториноларингологу для окончательной постановки диагноза. Соответственно, для обеспечения ранней диагностики патологии ЛОР-органов, своевременной маршрутизации пациента, его лечения необходима работа в междисциплинарной команде, в которую представляется целесообразным включить как медицинских, так и немедицинских работников.

Лекарственное обеспечение и полиморбидность

В оториноларингологии недостаточно изучены и разработаны научно-методические подходы относительно применяемых препаратов. Особого внимания заслуживает использование и внесение в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) лишь средств с доказанной эффективностью. Кроме того, недостаточно изучен вопрос разработки алгоритмов ведения пациентов с несколькими заболеваниями при полиморбидности [46], а также схем оказания медицинской помощи при различных индивидуальных особенностях организма; особого внимания заслуживает категория лекарственных препаратов, используемых по показаниям, не утвержденным государственными регулирующими органами, не упомянутым в инструкции по применению («off label») в клинической практике [47]. Организаторам здравоохранения следует рассмотреть вопросы о необходимости разработки алгоритмов диагностики различных групп пациентов при сочетанной патологии с учетом доказательной медицины и профилактики полипрагмазии, так как часто им проводится лечение с использованием большого количества препаратов. Наличие подобных алгоритмов могло бы облегчить труд врача, тем не менее за специалистом необходимо оставить право выбора той или иной терапии с учетом индивидуальных особенностей больного.

Стандартизация и индивидуальный подход

В нормативно-правовых документах встречается фраза «Отсутствие осложнений на момент выписки из стационара» как критерий качества при оказании медицинской помощи [8], но при этом не во всех случаях отмечено, при каком диагнозе следует направлять пациента в стационар, а при каком – лечить в поликлинике. Разработка соответствующих алгоритмов в совокупности с критериями оценки тяжести состояния больного является важным аспектом повышения качества организации медицинской помощи. Так, в отношении различных форм наружного отита следует отметить, что экспертам можно предложить к рассмотрению различные алгоритмы – стандартные операционные процедуры при каждой из данных форм – и отметить их в нормативно-правовых документах более детально [9]. Например, при наличии у пациента фурункула наружного слухового прохода применяется один алгоритм диагностики, лечения и комплекса необходимого обследования, при наличии острого наружного диффузного отита, сопровождающегося небольшой гиперемией и/или отечностью кожи наружного слухового прохода без патологического отделяемого, – другой, в частности, без микробиологического исследования. То есть при рассмотрении каждой формы заболевания необ-

ходимо не только улучшать качество организации медицинской помощи, но и снижать затраты на проведение обследования пациента, что позволяет рационально использовать ресурсы в системе здравоохранения. При этом следует еще раз подчеркнуть, что имеет смысл предоставить оториноларингологу право индивидуального подбора методов диагностики и лечения при нестандартном течении заболевания у пациента.

Разработка инновационных технологий в оториноларингологии

Помимо раннего выявления и своевременной маршрутизации пациента, важно выбрать подходящую системную антибактериальную терапию. Ежегодно продолжает возрастать уровень антибиотикорезистентности [48], соответственно, вопрос экспресс-идентификации возбудителей микроорганизмов остается актуальным, так как микробиологическое исследование может занимать длительное время и быть уже недостаточно релевантным на соответствующей стадии заболевания, в связи с чем учеными предпринимаются попытки к разработке методов диагностики, основанных на эффектах комбинационного рассеяния света и флуоресценции [49]. Помимо этого необходима разработка методов ранней идентификации опухолевых заболеваний с использованием оптических технологий, которые могут служить вспомогательным инструментарием в клинической практике. Сочетание методов объективного осмотра, микробиологического, гистологического, иммуногистохимического исследования, ПЦР-диагностики и оптических технологий, в том числе NBI-эндоскопии, спектроскопии комбинационного рассеяния света и флуоресценции, в перспективе могут способствовать повышению качества организации медицинской помощи и служить основой инновационных разработок.

Дополнение к нормативно-правовой базе и эффективность в ходе лечебно-диагностического процесса

Проведение операций в условиях дневного стационара позволяет сократить использование круглосуточно функционирующих коек, однако в некоторых случаях отмечается повышение количества госпитализаций по поводу осложнений хронического тонзиллита, в том числе с последующим пребыванием в отделении интенсивной терапии. Помимо этого пересматриваются показания к проведению тонзиллэктомии [50], что свидетельствует о целесообразности обсуждения экспертами в данной области вопросов, касающихся четкого определения критериев нахождения пациента в дневном или круглосуточном стационаре в зависимости от особенностей течения заболевания. В действующих клинических рекомендациях достаточно полно представлена информация о диагностике и лечении паратонзиллярного абсцесса, однако, как известно, видится немаловажной разработка унифицированных шкал и опросников по тактике ведения страдающих им пациентов, так как многие из них могут обращаться к разным врачам-оториноларингологам за «вторым мнением», несмотря на эффективно проведенное лечение. Также необходима детальная проработка вопросов практической сурдологии, особенно в отношении непрерывного мониторинга состояния здоровья пациентов. Например, внимания заслуживает повышение комплаентности пожилых пациентов при ношении слухового аппарата путем проведения групповых или индивидуальных консультаций, наблюдение в реабилитационном периоде, оценка их удовлетворенности и др. [51]. Необходимо в соответствующих нормативно-правовых документах с позиций доказательной медицины рассмотреть все лекарственные препараты, которые применяются при острой тугоухости [52, 53] в отношении всех категорий пациентов. Кроме того, не рассмотрены детально алгоритмы оказания медицинской помощи пациентам с психосоматическими расстройствами при их обращении к оториноларингологу.

Вышеописанные сложности относятся лишь к некоторым аспектам, которые подлежат актуализации в отношении организации медицинской помощи по профилю «Оториноларингология» с внесением соответствующих изменений в стандарты, порядки оказания медицинской помощи, клинические рекомендации и другие нормативно-правовые документы [1–10].

Профессиональные заболевания ЛОР-органов

Помимо упомянутых выше аспектов, пристального внимания ученых заслуживает вопрос совершенствования оказания медицинской помощи при профессиональных заболеваниях ЛОР-органов, поскольку его решение относится к одной из наиболее значимых медицинских, социально-экономических и деонтологических задач. Так, важную роль играет внедрение системы управления риском развития и профилактики профессиональных заболеваний ЛОР-органов и совершенствование требований по проведению профилактических осмотров [54]. Рассматриваются меры профилактики потери слуха и программы медико-социальной реабилитации пациентов с профессиональными заболеваниями ЛОР-органов [55, 56]. Крайне важно создать благоприятную среду при осуществлении профессиональной деятельности работников, а также

укреплять здоровье на рабочем месте, соблюдать здоровый образ жизни и диету, поддерживать физическую активность на рациональном уровне [57]. Вопросы гигиены труда, улучшения его условий, повышение удовлетворенности работой играют немаловажную роль при осуществлении профессиональной деятельности [58]. Исключением в данном случае не является и оториноларингология, поскольку создание максимально благоприятного климата внутри медицинской организации для сотрудников, в том числе для врачей-оториноларингологов и других работников, принимающих участие в оказании медицинской помощи пациентам с заболеваниями ЛОР-органов, способствует повышению эффективности диагностики и лечения и предотвращению заболевания на ранней его стадии. По-видимому, решение данной задачи позволит не только избежать развития профессиональной патологии у врачей различных специальностей, включая оториноларингологов, но и существенно повысить качество организации медицинской помощи пациентам с заболеваниями ЛОР-органов и эффективность осуществления медицинской деятельности.

Представляется целесообразным предложить организаторам здравоохранения разработать комплекс мер поддержания здоровья сотрудников, обеспечения их необходимыми условиями для комфортного выполнения своих профессиональных обязанностей, а также для рационального отдыха и возможности заняться своим здоровьем еще при отсутствии заболевания. При этом уровень физической и умственной нагрузки должен быть рассчитан таким образом, чтобы это не приводило к усталости и профессиональному выгоранию сотрудников, для чего представляется необходимым создать приятную атмосферу внутри медицинской организации при взаимодействии сотрудников друг с другом при выполнении своих служебных обязанностей. Так, например, принимая во внимание сложную работу оториноларинголога, важно обеспечить его возможностью использования гибкого графика, взятия дополнительных выходных, отдыха на работе (безусловно, без риска медицинской деятельности) и др. Оториноларингологам, как и врачам других специальностей, может быть обеспечена возможность пройти плановый и внеплановый профилактический осмотр, получить санаторно-курортное лечение, при наличии симптомов усталости или профессионального выгорания – взять дополнительный отпуск и проч. Все эти условия позволят не только значительно снизить угрозу развития профессиональных заболеваний, но и повысить качество жизни, эффективность лечебно-диагностического процесса и качество организации медицинской помощи пациентам.

Что касается разработки нормативно-правовых документов, важны вопросы эффективного взаимодействия сотрудников внутри медицинской организации для своевременного обнаружения признаков развития профессиональных заболеваний ЛОР-органов. Так, необходимо разработать алгоритмы маршрутизации пациентов при появлении у них признаков профессиональных заболеваний ЛОР-органов, например, при тугоухости своевременно направить к сурдологу, а во время работы обеспечить их соответствующими условиями труда (снижение уровня производственного шума, использование противошумных наушников и др.). Представляется целесообразным разработать алгоритмы и сроки направления к сурдологу и фониатру певцов, актеров и других сотрудников голосо-речевых профессий, с возможностью внеплановых осмотров еще до формирования заболевания. Также важна разработка комплекса алгоритмов совершенствования организации медицинской помощи работникам химических отраслей промышленности и различных видов транспорта, при этом важны не только алгоритмы своевременной маршрутизации пациентов с профессиональными заболеваниями ЛОР-органов, но и профилактические меры, позволяющие избежать развития данных заболеваний. Данная задача относится к одному из важнейших стратегических направлений формирования общественного здоровья и заслуживает отдельного внимания ученых, врачей, организаторов здравоохранения и др.

Заключение

На сегодняшний день необходима разработка научно-методических подходов для совершенствования организации медицинской помощи по профилю «Оториноларингология». Одними из самых важных вопросов в данном случае являются разработка методов ранней диагностики и мониторинга проводимой терапии «в режиме реального времени»; улучшение взаимодействия структурных подразделений внутри медицинской организации; налаживание алгоритмов оказания медицинской помощи с различной патологией ЛОР-органов, в том числе сочетанной, а также схем маршрутизации пациентов; приведение в единое соответствие клинических рекомендаций, стандартов и порядков оказания медицинской помощи; совершенствование нормативно-правовых документов по данному направлению клинической медицины; рассмотрение вопросов междисциплинарного взаимодействия; пересмотр

доказательной базы при использовании различных медикаментозных средств; профилактика развития профессиональных заболеваний ЛОР-органов и др., что позволит существенно повысить качество оказания медицинской помощи и эффективность в системе здравоохранения.

Обзор литературы

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.11.2012 № 905н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "оториноларингология"». Режим доступа: https://docs.cntd.ru/document/499000919#6540IN

2. Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «сурдология–оториноларингология» (утв. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 апреля 2015 г. № 178н). Режим доступа: https://minzdrav.gov.ru/documents/9099-poryadok-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-naseleniyu-po-profilyu-surdologiya-otorinolaringologiya-utv-prikazom-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-9-aprelya-2015-g-178n

3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.02.2021 № 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях». Режим доступа: https://base.garant.ru/400533605/

4. Приказ Минздрава России от 31.05.2018 № 298н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "пластическая хирургия"». Режим доступа: https://base.garant.ru/71972580/

5. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 № 922н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "хирургия"». Режим доступа: https://www.aokpb.ru/cms/08.06.2020_11_32_44.pdf

6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14.06.2019 № 422н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "челюстно-лицевая хирургия"». Режим доступа: https://base.garant.ru/72668272/

7. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/

8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». Режим доступа: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201705170016

9. Клинические рекомендации «Наружные отиты: стандарты ведения больных для врачей-оториноларингологов». М., 2021. 37 с. Режим доступа: https://diseases.medelement.com/disease/наружные-отиты-кп-рф-2021/16955

10. Клинические рекомендации «Паратонзиллярный абсцесс: стандарты ведения больных для врачей-оториноларингологов». М., 2021. 49 с. Режим доступа: https://diseases.medelement.com/disease/паратонзиллярный-абсцесс-кп-рф-2021/16956

11. Лившиц С.А., Нагорная О.В. Совершенствование управления качеством оказания медицинской помощи детям с заболеваниями ЛОР-органов. *Соц. аспекты здоровья населения.* 2013;(2):32.

12. Синёва Е.Л., Панкова В.Б., Саранча Е.О. Распространенность и структура заболеваний ЛОР-органов у детей промышленных регионов. *Вестн. оториноларингол.* 2015;80(2):48–52. doi: 10.17116/otorino201580248-52

13. Сказатова Н.Ю., Пискунов Г.З. Распространенность болезней уха, горла и носа у городского населения. *Кремл. мед. Клин. вестн.* 2016;(1):5–10.

14. Пискунов Г.З. Основные принципы организации оториноларингологической помощи. *Рос. ринология.* 2013;21(4):38–40.

15. Daikhes N.A. The interdisciplinary approach and new technologies in the scientific and clinical development of otorhinolaryngology. *Herald of the Russian Academy of Sciences.* 2021;91(4):438–444. doi: 10.1134/S1019331621040018

16. Линденбратен А.Л. Качество организации медицинской помощи и критерии для его оценки. *Бюл. Нац. НИИ обществ. здоровья.* 2013;(2):20–23.

17. Голухов Г.Н., Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Захарова А.Ф., Соколов Г.Е., Фомина Е.В., Туровский А.Б. Концепция развития оториноларингологической службы Москвы в условиях модернизации системы здравоохранения и одноканального финансирования. *Вестн. оториноларингол.* 2014;(4):71–77.

18. Michel J.J., Schwartz S.R., Dawson D.E., Denneny J.C. 3rd, Erinoff E., Dhepyasuwan N., Rosenfeld R.M. Quality improvement in otolaryngology-head and neck surgery: developing registry-enabled quality measures from guidelines for cerumen impaction and allergic rhinitis through a transparent and systematic process. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2022;166(1):13–22. doi: 10.1177/01945998211011987

19. Seim N.B., Philips R.H.W., Matrka L.A., Locklear B., Inman M., Moberly A.C., Essig G.F. Jr. Developing a synchronous otolaryngology telemedicine clinic: prospective study to assess fidelity and diagnostic con-

cordance. *Laryngoscope.* 2018;128(5):1068–1074. doi: 10.1002/lary.26929

20. Wu C.N., Luo S.D., Lin H.C., Huang J.T., Lee C.H., Liu S.Y., Tsai M.H., Wang C.C., Fan S., Wang P.S., Lan K.C. Eligibility for live, interactive otolaryngology telemedicine: 19-Month experience before and during the COVID-19 pandemic in Taiwan. *Biomed. J.* 2021;44(5):582–588. doi: 10.1016/j.bj.2021.07.012

21. Patel B., Saeed S.R., Smith S. The provision of ENT teaching in the undergraduate medical curriculum: a review and recommendations. *J. Laryngol. Otol.* 2021;135(7):610–615. doi: 10.1017/S0022215121001389

22. Кулинчик Т.В. Фармакологическое мышление у постели больного. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2012;1(7):94–97.

23. Койков В.В., Байгожина З.А., Умбетжанова А.Т., Бекбергенова Ж.Т. Совершенствование механизмов взаимодействия организаций медицинского образования и организаций здравоохранения для обеспечения эффективной клинической подготовки медицинских кадров: аналитический обзор для формирования политики. *Journal of Health Development.* 2019;5(S34):46–58. doi: 10.32921/2225-9929-2019-34-46-58

24. Bivall A., Gustavsson M., Lindh Falk A. Conditions for collaboration between higher education and healthcare providers organising clinical placements. *Higher Education, Skills and Work-based Learning.* 2020. doi: 10.1108/HESWBL-09-2020-0201

25. Ghosh D., Khanna S., Baruah D.K. Ophthalmological manifestations of ENT diseases: an overview. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2013;65(3):197–202. doi: 10.1007/s12070-011-0348-x

26. Bendowska A., Baum E. The significance of cooperation in interdisciplinary health care teams as perceived by polish medical students. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2023;20(2):954. doi: 10.3390/ijerph20020954

27. Khetpal S., Lopez J., Steinbacher D. ENT and plastic surgeons in performing facial aesthetic procedures. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2021;9(8):e3762; doi: 10.1097/GOX.0000000000003762

28. Bansal M. Otorhinolaryngology malignancies in children: a case series. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2020;72(4):443–447. doi: 10.1007/s12070-020-01881-2

29. Shamshudinov T., Kassym L., Taukeleva S., Sadykov B., Diab H., Milkov M. Tympanoplasty and adenoidectomy in children: Comparison of simultaneous and sequential approaches. *PLoS One.* 2022;17(3):e0265133. doi: 10.1371/journal.pone.0265133

30. Шаумаров А.З., Шайхова Х.Э., Нормуродов Б.К., Ахмедов С.Э., Джураев Д.А. Роль гемостатических средств в одновременных хирургических вмешательствах в носовой полости. *Вестн. эксперим. и клин. хирургии.* 2021;14(2):175–180. doi: 10.18499/2070-478X-2021-14-2-175-180

31. Унмут С.С., Русских С.В., Тимурзиева А.Б., Тарасенко Е.А., Васильев М.Д., Орлов С.А. Системный подход к процессу подготовки взрослого населения к плановой госпитализации. *Профилакт. мед.* 2022;25(8):7–13. doi: 10.17116/profmed2022250817

32. Тимурзиева А.Б. Проблемы удовлетворенности взаимодействием пациентов и работников медицинской организации. *Пробл. соц. гигиены, здравоохр. и ист. мед.* 2022;30(6):1275–1282. doi: 10.32687/0869-866X-2022-30-6-1275-1282

33. Берсенева Е.А., Мендель С.А., Таирова Р.Т., Шкарин В.В., Кураков Д.А., Савостина Е.А. Типовая модель процесса разработки стандартных операционных процедур в медицинской организации. *Вестн. ВолгГМУ.* 2019;(2):38–41. doi: 10.19163/1994-9480-2019-2(70)-38-41

34. Вечорко В.И. Новый стандарт приемных отделений. Опыт Московской больницы. *Здравоохранение.* 2019;(9):84–94.

35. Александрова О.Ю., Полонская Л.С. Стандартизованные подходы к организации медицинской помощи по сохранению репродуктивного потенциала женщин позднего репродуктивного возраста и оценка их эффективности. *Проблемы стандартизации в здравоохранении.* 2022;(3-4):29–35. doi: 10.26347/1607-2502202203-04029-035

36. Линниченко Ю.В., Шулаев А.В., Коновалов О.Е. К вопросу о совершенствовании организации медико-социального обеспечения людей пожилого и старческого возраста. *Казан. мед. ж.* 2022;103(2):278–284; doi:10.17816/KMJ2022-278

37. Liddle M., Birkett K., Bonjour A., Risma K. A collaborative approach to improving health care for children with developmental disabilities. *Pediatrics.* 2018;142(6):e20181136. doi: 10.1542/peds.2018-1136

38. Чойнзонов Е.Л., Кульбакин Д.Е., Диль О.С., Чернышова А.Л., Черняков А.А., Федорова И.К. Клинические случаи сочетания беременности и рака полости рта. *Вопр. онкол.* 2023;69(5):923–926. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-923-926

39. Wong K.K., Enepekides D.J., Higgins K.M. Cost-effectiveness of simultaneous versus sequential surgery in head and neck reconstruction. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2011;40(1):48–53.

40. Harris M., Fasolino T., Davis N.J., Ivankovic D., Brownlee N. Multiplex detection of antimicrobial resistance genes for rapid antibiotic guidance of urinary tract infections. Microbiol. Res. 2023;14(2):591–602. doi: 10.3390/microbiolres14020041

41. Тимурзиева А.Б., Садиков И.С. Перспективы использования раман-флюоресцентных медицинских технологий в ранней диагностике воспалительных и опухолевых заболеваний головы и шеи с целью повышения качества оказания медицинской помощи: краткий обзор и результаты собственных исследований.

Мед. алфавит. 2022;(3):41–46. doi: 10.33667/2078-5631-2022-3-41-46

42. Sillanpää S., Sipilä M., Hyöty H., Rautiainen M., Laranne J. Antibiotic resistance in pathogens causing acute otitis media in Finnish children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2016;85:91–94. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.03.037

43. Тимурзиева А.Б. Использование раман-флуоресцентных технологий в ранней диагностике воспалительных и опухолевых заболеваний как часть стратегического направления формирования общественного здоровья и инструмент для повышения качества оказания медицинской помощи: обзор литературы. *Лазер. мед.* 2021;25(4):42–50. doi: 10.37895/2071-8004-2021-25-4-42-50

44. Zhang S., Qi Y., Tan S.P.H., Bi R., Olivo, M. Molecular fingerprint detection using raman and infrared spectroscopy technologies for cancer detection: a progress review. *Biosensors*. 2023;13(5):557. doi: 10.3390/ bios13050557

45. Кузнецов С.В. О роли семейного врача в реализации междисциплинарного подхода к первичной специализированной стоматологической помощи. *Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Серия: естественные и медицинские науки.* 2016;(4):17–30.

46. Маличенко С.Б., Идрисова Л.Т., Паяниди Ю.Г., Скрипникова И.А., Явися А.М., Шибилова М.У. Реабилитация лиц пожилого возраста с сочетанной соматической патологией. Современные возможности и перспективы. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация.* 2011;(2):47–48.

47. Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Бернс С.А., Булгакова Е.С., Орлов Д.О., Белкин И.А. Оценка информированности и опыт применения лекарственных препаратов off-label врачами клинических специальностей. *Кардиология.* 2021;61(5):41–50. doi: 10.18087/cardio.2021.5.n1510

48. McGough S.F., MacFadden D.R., Hattab M.W., Mølbak K., Santillana M. Rates of increase of antibiotic resistance and ambient temperature in Europe: a cross-national analysis of 28 countries between 2000 and 2016. *Euro Surveill.* 2020;25(45):1900414. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.45.1900414

49. Pandian S., Lakshmi S.A., Priya A., Balasubramaniam B., Zaukuu J.L.Z., Durgadevi R., Abe-Inge V., Sohn S.I. Spectroscopic methods for the detection of microbial pathogens and diagnostics of infectious diseases – an updated overview. *Processes.* 2023;11(14):1191. doi: 10.3390/pr11041191

50. Pankhania M., Rees J., Thompson A., Richards S. Tonsillitis, tonsillectomy, and deep neck space infections in England: the case for a new guideline for surgical and non-surgical management. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2021;103(3):208–217. doi: 10.1308/rcsann.2020.7030

51. Ng J.H., Loke A.Y. Determinants of hearing-aid adoption and use among the elderly: a systematic review. *Int. J. Audiol.* 2015;54(5):291–300. doi: 10.3109/14992027.2014.966922

52. Liang J., Xie H., Chiang H.J., Li S., Liu Z., Li J., Zeng C. Postauricular injection glucocorticoid in the treatment of sudden hearing loss: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(47):e23241. doi: 10.1097/MD.0000000000023241

53. Marx M., Younes E., Chandrasekhar S.S., Ito J., Plontke S., O'Leary S., Sterkers O. International consensus (ICON) on treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 2018;135(1S):S23-S28. doi: 10.1016/j.anorl.2017.12.011

54. Панкова В.Б. Научно-практические задачи проблемы профессиональных заболеваний ЛОР-органов. *Мед. труда и пром. экол.* 2017;(9):147.

55. Панкова В.Б., Лецкая О.А., Федина И.Н., Смирнова Н.Г. Порядок разработки и основные разделы программы реабилитации пострадавшего на производстве с профессиональными оториноларингологическими заболеваниями. *Вестн. оториноларингол.* 2023;88(4):87–92. doi: 10.17116/otorino20228804187

56. Fonseca V.R., Marques J., Panegalli F., Gonçalves C.G., Souza W. Prevention of the evolution of workers' hearing loss from noise-induced hearing loss in noisy environments through a hearing conservation program. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2016;20(1):43–47. doi: 10.1055/s-0035-1551554

57. La Torre G., Shaholli D., Colaprico C., Manai M.V., Ammirati S., Mantione G., Sernia S. Occupational medicine and prevention of chronic and infectious diseases. *J. Clin. Med.* 2023;12(16):5298. doi: 10.3390/jcm12165298

58. di Tecco C., Nielsen K., Ghelli M., Ronchetti M., Marzocchi I., Persechino B., Iavicoli S. Improving working conditions and job satisfaction in healthcare: a study concept design on a participatory organizational level intervention in psychosocial risks management. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17(10):3677. doi: 10.3390/ijerph17103677

References

1. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 12, 2012 No 905n "On approval of the Procedure for providing medical care to the population in the field of Otorhinolaryngology". Available at: https://docs.cntd.ru/document/499000919#6540IN [In Russian].

2. The procedure for providing medical care to the population in the field of Audiology-Otorhinolaryngology (approved by Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated April 9, 2015 No. 178n). Available at: https://minzdrav.gov.ru/documents/9099-

poryadok-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-naseleniyu-po-profilyu-surdologiya-otorinolaringologiya-utv-prikazom-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-9-aprelya-2015-g-178n [In Russian].

3. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of February 19, 2021 No 116n "On approval of the Procedure for providing medical care to the adult population for cancer". Available at: https://base.garant.ru/400533605/ [In Russian].

4. Order of the Ministry of Health of Russia dated May 31, 2018 No 298n "On approval of the procedure for providing medical care in the field of Plastic surgery". Available at: https://base.garant.ru/71972580/ [In Russian].

5. Order of the Ministry of Health of Russia dated November 15, 2012 No 922n "On approval of the Procedure for providing medical care to the adult population in the field of Surgery". Available at: https://www.aokpb.ru/cms/08.06.2020_11_32_44.pdf [In Russian].

6. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated June 14, 2019 No 422n "On approval of the Procedure for the provision of medical care in the field of Maxillofacial Surgery". Available at: https://base.garant.ru/72668272/ [In Russian].

7. Order of the Government of the Russian Federation dated October 12, 2019 No 2406-r "On approval of the list of vital and essential medicines, as well as lists of medicines for medical use and the minimum range of medicines necessary for the provision of medical care help". Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/ [In Russian].

8. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated May 10, 2017 No 203n "On approval of criteria for assessing the quality of medical care". Available at: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201705170016 [In Russian].

9. Clinical recommendations "External otitis: standards of patient management for otorhinolaryngologists". Moscow, 2021. 37 p. Available at: https://diseases.medelement.com/disease/наружные-отиты-кп-рф-2021/16955 [In Russian].

10. Clinical guidelines "Paratonsillar abscess]: standards of patient management for otolaryngologists". Moscow, 2021. 49 p. Available at: https://diseases.medelement.com/disease/паратонзиллярный-абсцесс-кп-рф-2021/16956 [In Russian].

11. Livshits S.A., Nagornaya O.V. Quality management improvement in the pediatric otorhinolaryngology. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya = Social Aspects of Population Health.* 2013;(4):32. [In Russian].

12. Sineva E.L., Pankova V.B., Sarancha E.O. The prevalence and structure of ENT diseases in the children residing in the industrial regions. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2015;80(2):48-52. [In Russian]. doi: 10.17116/otorino201580248-52

13. Skazatova N.Yu., Piskunov G.Z. Incidence of ear, nose and throat diseases in the urban population. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik = Kremlin Medicine. Clinical Herald.* 2016;(1):5–10. [In Russian].

14. Piskunov G.Z. Basic principles of the organization ENT. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology*. 2013;21(4):38-40. [In Russian].

15. Daikhes N.A. The interdisciplinary approach and new technologies in the scientific and clinical development of otorhinolaryngology. *Herald of the Russian Academy of Sciences.* 2021;91(4):438-444. doi: 10.1134/S1019331621040018

16. Lindenbraten A.L. The quality of medical aid organization and the criteria for its assessment. *Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko = Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health.* 2013;(2):20–23. [In Russian].

17. Golukhov G.N., Krukov A.I., Kunelskaya N.L., Zakharova A.F., Sokolov G.E., Fomina E.V., Turovskiy A.B. The concept of the development of the otorhinolaryngological service in Moscow under conditions of modernization of the healthcare system and single-channel funding. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2014;(4):71–77. [In Russian].

18. Michel J.J., Schwartz S.R., Dawson D.E., Denneny J.C. 3rd, Erinoff E., Dhepyasuwan N., Rosenfeld R.M. Quality improvement in otolaryngology-head and neck surgery: developing registry-enabled quality measures from guidelines for cerumen impaction and allergic rhinitis through a transparent and systematic process. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2022;166(1):13–22. doi: 10.1177/01945998211011987

19. Seim N.B., Philips R.H.W., Matrka L.A., Locklear B., Inman M., Moberly A.C., Essig G.F. Jr. Developing a synchronous otolaryngology telemedicine clinic: prospective study to assess fidelity and diagnostic concordance. *Laryngoscope.* 2018;128(5):1068–1074. doi: 10.1002/lary.26929

20. Wu C.N., Luo S.D., Lin H.C., Huang J.T., Lee C.H., Liu S.Y., Tsai M.H., Wang C.C., Fan S., Wang P.S., Lan K.C. Eligibility for live, interactive otolaryngology telemedicine: 19-Month experience before and during the COVID-19 pandemic in Taiwan. *Biomed. J.* 2021;44(5):582–588. doi: 10.1016/j.bj.2021.07.012

21. Patel B., Saeed S.R., Smith S. The provision of ENT teaching in the undergraduate medical curriculum: a review and recommendations. *J. Laryngol. Otol.* 2021;135(7):610–615. doi: 10.1017/S0022215121001389

22. Kulinchik T.V. Pharmacologycal thinking at the patient bed. *Meditsinskiye tekhnologii. Otsenka i vybor = Medical technologies. Evaluation and selection.* 2012;1(7):94–97. [In Russian].

23. Koikov V., Baygozhina Z., Umbetzhanova A., Bekbergenova Z. Improving the mechanisms of interaction between medical education organizations and health organizations to ensure effective clinical training

of future health workers: Policy Brief. *Zhurnal razvitiya zdravookhraneniya = Journal of Health Development.* 2019;5(S34):46–58. [In Russian]. doi: 10.32921/2225-9929-2019-34-46-58

24. Bivall A., Gustavsson M., Lindh Falk A. Conditions for collaboration between higher education and healthcare providers organising clinical placements. *Higher Education, Skills and Work-based Learning.* 2020. doi: 10.1108/HESWBL-09-2020-0201

25. Ghosh D., Khanna S., Baruah D.K. Ophthalmological Manifestations of ENT diseases: an overview. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2013;65(3):197–202. doi: 10.1007/s12070-011-0348-x

26. Bendowska A., Baum E. The significance of cooperation in interdisciplinary health care teams as perceived by polish medical students. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2023;20(2):954. doi: 10.3390/ijerph20020954

27. Khetpal S., Lopez J., Steinbacher D. ENT and plastic surgeons in performing facial aesthetic procedures. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2021;9(8):e3762; doi: 10.1097/GOX.0000000000003762

28. Bansal M. Otorhinolaryngology malignancies in children: a case series. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2020;72(4):443–447. doi: 10.1007/s12070-020-01881-2

29. Shamshudinov T., Kassym L., Taukeleva S., Sadykov B., Diab H., Milkov M. Tympanoplasty and adenoidectomy in children: Comparison of simultaneous and sequential approaches. *PLoS One.* 2022;17(3):e0265133. doi: 10.1371/journal.pone.0265133

30. Shaumarov A.Z., Shaikhova H.E., Normurodov B.K., Akhmedov S.E., Djuraev J.A. Role of hemostatic agents in simultaneous surgical interventions in the nasal cavity. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii = Journal of Experimental and Clinical Surgery.* 2021;14(2):175–180. [In Russian]. doi: 10.18499/2070-478X-2021-14-2-175-180

31. Unmut S.S., Russkikh S.V., Timurzieva A.B., Tarasenko E.A., Vasiliev M.D., Orlov S.A. A systematic approach to preparing the adult population for planned hospitalization. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health.* 2022;25(8):7–13. [In Russian]. doi: 10.17116/profmed2022250817

32. Timurzieva A.B. The satisfaction of patients and medical organization workers as one of indicators of effective interaction of participants of treatment-and-diagnostic process. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny = Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2022;30(6):1275–1282. [In Russian]. doi: 10.32687/0869-866X-2022-30-6-1275-1282

33. Berseneva E.A., Mendel S.A., Tairova R.T., Shkarin V.V., Kurakov D.A., Savostina E.A. A typical model of the process of developing standard procedures in a medical organization. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Volgograd State Medical University.* 2019;2:38–41. [In Russian]. doi: 10.19163/1994-9480-2019-2(70)-38-41

34. Vechorko V.I. The new standard of reception departments. Experience of the Moscow hospital. *Zdravookhraneniye = Healthcare.* 2019;(9):84–94. [In Russian].

35. Alexandrova O.Yu., Polonskaya L.S. Organization of obstetrics and gynecologic care for late reproductive age women. *Problemy standartizatsii v zdravookhranenii = Problems of Standardization in Healthcare.* 2022;(3-4):29–35. [In Russian]. doi: 10.26347/1607-2502202203-04029-035

36. Linnichenko Yu.V., Shulaev A.V., Konovalov O.E. On the issue of improving the organization of medical and social support for the elderly and senile people. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal.* 2022;103(2):278–284. [In Russian]. doi:10.17816/KMJ2022-278

37. Liddle M., Birkett K., Bonjour A., Risma K. A collaborative approach to improving health care for children with developmental disabilities. *Pediatrics.* 2018;142(6):e20181136. doi: 10.1542/peds.2018-1136

38. Choinzonov E.L., Kulbakin D.E., Dil O.S., Chernyshova A.L., Chernyakov A.A., Fedorova I.K Clinical cases of oral carcinoma in pregnancy. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology.* 2023;69(5):923–926. [In Russian]. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-923-926

39. Wong K.K., Enepekides D.J., Higgins K.M. Cost-effectiveness of simultaneous versus sequential surgery in head and neck reconstruction. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2011;40(1):48–53.

40. Harris M., Fasolino T., Davis N.J., Ivankovic D., Brownlee N. Multiplex detection of antimicrobial resistance genes for rapid antibiotic guidance of urinary tract infections. Microbiol. Res. 2023;14(2):591–602. doi: 10.3390/microbiolres14020041

41. Timurzieva A.B., Sadikov I.S. Prospects of Raman-fluorescent medical technologies as early detection of inflammatory and tumor head and neck diseases for improving quality of medical care: short review and original data. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet.* 2022;(3):41–46. [In Russian]. doi: 10.33667/2078-5631-2022-3-41-46

42. Sillanpää S., Sipilä M., Hyöty H., Rautiainen M., Laranne J. Antibiotic resistance in pathogens causing acute otitis media in Finnish children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2016;85:91–94. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.03.037

43. Timurzieva A.B. Raman fl uorescence technologies for early detection of infl ammatory and oncological disorders as a part of public health strategy and a tool for improving the quality of medical care: a review. *Lazernaya meditsina = Laser Medicine.* 2021;25(4):42–50. [In Russian]. doi: 10.37895/2071-8004-2021-25-4-42-50

44. Zhang S., Qi Y., Tan S.P.H., Bi R., Olivo, M. Molecular fingerprint detection using raman and infrared spectroscopy technologies for cancer detection: a progress review. *Biosensors*. 2023;13(5):557. doi: 10.3390/ bios13050557

45. Kuznetsov S.V. The role of the family physician in the implementation of the interdisciplinary approach to specialized primary dental care. *Vestnik Baltiyskogo federal'nogo universiteta imeni Immanuila Kanta. Seriya: yestestvennye i meditsinskie nauki = IKBFU's Vestnik. Series: Natural and Medical Sciences.* 2016;(4):17–30. [In Russian].

46. Malichenko S.B., Idrisova L.T., Payanidi Y.G., Skripnikova I.A., Yavisya A.M., Shibilova M.U.Rehabilitation of the elderly patients suffering from combined somatic pathology. Modern possibilities and perspectives. *Mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya = Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation*. 2011;(2):47–48. [In Russian].

47. Drapkina O.M., Shepel R.N., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Berns S.A., Bulgakova E.S., Orlov D.O., Belkin I.A. Assessment of awareness and experience of using off-label drugs by doctors of clinical specialties. *Kardiologiia= Cardiology.* 2021;61(5):41–50. [In Russian]. doi: 10.18087/cardio.2021.5.n1510

48. McGough S.F., MacFadden D.R., Hattab M.W., Mølbak K., Santillana M. Rates of increase of antibiotic resistance and ambient temperature in Europe: a cross-national analysis of 28 countries between 2000 and 2016. *Euro Surveill.* 2020;25(45):1900414. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.45.1900414

49. Pandian S., Lakshmi S.A., Priya A., Balasubramaniam B., Zaukuu J.L.Z., Durgadevi R., Abe-Inge V., Sohn S.I. Spectroscopic methods for the detection of microbial pathogens and diagnostics of infectious diseases – an updated overview. *Processes.* 2023;11(14):1191. doi: 10.3390/pr11041191

50. Pankhania M., Rees J., Thompson A., Richards S. Tonsillitis, tonsillectomy, and deep neck space infections in England: the case for a new guideline for surgical and non-surgical management. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2021;103(3):208–217. doi: 10.1308/ rcsann.2020.7030

51. Ng J.H., Loke A.Y. Determinants of hearing-aid adoption and use among the elderly: a systematic review. *Int. J. Audiol.* 2015;54(5):291–300. doi: 10.3109/14992027.2014.966922

52. Liang J., Xie H., Chiang H.J., Li S., Liu Z., Li J., Zeng C. Postauricular injection glucocorticoid in the treatment of sudden hearing loss: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(47):e23241. doi: 10.1097/ MD.0000000000023241

53. Marx M., Younes E., Chandrasekhar S.S., Ito J., Plontke S., O'Leary S., Sterkers O. International consensus (ICON) on treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 2018;135(1S):S23-S28. doi: 10.1016/j. anorl.2017.12.011

54. Pankova V.B. Scientific and practical tasks of the problem of occupational diseases of the ENT organs. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Occupational Medicine and Industrial Ecology.* 2017;(9):147. [In Russian].

55. Pankova V.B., Letskaya O.A., Fedina I.N., Smirnova N.G. The procedure for developing and the main sections of the rehabilitation program for victims at work with occupational otorhinolaryngological diseases. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2023;88(4):87–92. [In Russian]. doi: 10.17116/otorino20228804187

56. Fonseca V.R., Marques J., Panegalli F., Gonçalves C.G., Souza W. Prevention of the evolution of workers' hearing loss from noise-induced hearing loss in noisy environments through a hearing conservation program. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2016;20(1):43–47. doi: 10.1055/s-0035-1551554

57. La Torre G., Shaholli D., Colaprico C., Manai M.V., Ammirati S., Mantione G., Sernia S. Occupational medicine and prevention of chronic and infectious diseases. *J. Clin. Med.* 2023;12(16):5298. doi: 10.3390/jcm12165298

58. di Tecco C., Nielsen K., Ghelli M., Ronchetti M., Marzocchi I., Persechino B., Iavicoli S. Improving working conditions and job satisfaction in healthcare: a study concept design on a participatory organizational level intervention in psychosocial risks management. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17(10):3677. doi: 10.3390/ijerph17103677

Сведения об авторе:

Тимурзиева Алина Борисовна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1817-3228, e-mail: alinko9977z@mail.ru

Information about the author:

Alina B. Timurzieva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1817-3228, e-mail: alinko9977z@mail.ru

Поступила в редакцию 21.05.2024
После доработки 15.06.2024
Принята к публикации 07.09.2024

Received 21.05.2024
Revision received 15.06.2024
Accepted 07.09.2024

УДК 616.216.1 DOI: 10.18699/SSMJ20240508

Оригинальное исследование / Research article

Сравнительный анализ высоты верхнечелюстных пазух, толщины их верхней стенки и костной пластинки в первом периоде зрелого возраста и старческом возрасте с использованием цифровых 3D-технологий

А.А. Баландин, А.С. Горобченко, И.А. Баландина

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера
414099, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26

Резюме

Цель исследования – провести сравнительный анализ высоты верхнечелюстных пазух, толщины их верхней стенки и костной пластинки в первом периоде зрелого возраста и старческом возрасте с использованием цифровых 3D-технологий. **Материал и методы.** В основу работы положены результаты 3D-исследования лицевого отдела черепа 92 человек с нормальным строением верхнечелюстных пазух, проходивших лечение в стоматологической клинике г. Перми. Все пациенты были мезокранами, правшами. Обследуемых разделили по полу и возрасту на две группы. Первая группа состояла из 21 женщины и 27 мужчин первого периода зрелого возраста (от 22 до 35 лет), вторая была представлена 23 мужчинами и 21 женщиной старческого возраста (от 75 до 86 лет). 3D-исследование заключалось в измерении высоты верхнечелюстных пазух и определении толщины их верхней стенки и костной пластинки. Высотой пазухи считали ее наибольший вертикальный размер на фронтальном срезе. Толщину верхней стенки пазухи определяли как самую широкую часть глазничной поверхности верхнечелюстной кости по наиболее ее выступающей точке. Толщину костной пластики рассчитывали как расстояние от надкостницы корней шести зубов (от клыка до третьего моляра) до самой глубокой точки дна верхнечелюстной пазухи в проекции этих зубов. **Результаты.** Наблюдается уменьшение высоты пазух в старческом возрасте в сравнении с первым периодом зрелого возраста ($p < 0{,}01$). Динамика показателей размеров верхнечелюстных пазух проявляется в истончении верхней стенки и костной пластинки к старческому возрасту ($p < 0{,}01$). Как в первом периоде зрелого возраста, так и в старческом возрасте отмечается тенденция к анатомической асимметрии верхнечелюстных пазух с преобладанием параметров справа ($p > 0{,}05$). **Заключение.** Данные прижизненного сравнительного анализа линейных размеров правой и левой верхнечелюстных пазух у пациентов исследуемых возрастных периодов позволяют сформировать представление об особенностях их морфогенеза и в дальнейшем использовать эти знания для разработки современных методик профилактики одонтогенной патологии в стоматологической практике, а также для своевременного оказания качественной медицинской помощи.

Ключевые слова: верхнечелюстная пазуха, компьютерная томография, одонтогенный гайморит.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Баландина И.А., e-mail: balandina_ia@mail.ru

Для цитирования: Баландин А.А., Горобченко А.С., Баландина И.А. Сравнительный анализ высоты верхнечелюстных пазух, толщины их верхней стенки и костной пластинки в первом периоде зрелого возраста и старческом возрасте с использованием цифровых 3D-технологий. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):73–79. doi: 10.18699/SSMJ20240508

Comparative analysis of the height of the maxillary sinuses, the thickness of their upper wall and bone plate in the first period of adulthood and old age using 3D digital technologies

A.A. Balandin, A.S. Gorobchenko, I.A. Balandina

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner
414099, Perm, Petropavlovskaya st., 26

Abstract

Aim of the study was to carry out a comparative analysis of the height of the maxillary sinuses, the thickness of their upper wall and bone plate in the first period of adulthood and old age using 3D digital technologies. **Material and methods.** The work is based on the results of a 3D study of the facial part of the skull of 92 people with a normal maxillary sinus structure who were treated at a dental clinic in Perm. All patients were mesocrans, right-handed. The subjects were divided by gender and age into two groups. The first group consisted of 21 women and 27 men of the first period of adulthood (from 22 to 35 years old), the second group was represented by 23 men and 21 women of senile age (from 75 to 86 years old). The 3D study consisted in measuring the height of the maxillary sinuses and determining the thickness of their upper wall and bone plate. The height of the sinus was considered to be its largest vertical size on the frontal section. The thickness of the upper sinus wall was determined as the widest part of the orbital surface of the maxillary bone at its most prominent point. The thickness of the bone graft was calculated as the distance from the periosteum of the roots of six teeth (from the canine to the third molar) to the deepest point of the bottom of the maxillary sinus in the projection of these teeth. **Results.** There is a decrease in sinus height in old age compared to the first period of adulthood ($p < 0.01$). The dynamics of the maxillary sinuses size indicators is manifested in thinning of the upper wall and bone lamina by old age ($p < 0.01$). Both in the first period of adulthood and in old age there is a tendency to anatomical asymmetry of maxillary sinuses with predominance of parameters on the right side ($p > 0.05$). **Conclusions.** The data of a lifetime comparative analysis of the linear dimensions of the right and left sinuses in patients of the first adult and infantile ages, allow us to form an idea about the features of their age structure and further continue a detailed study, since new knowledge is necessary for the development of modern methods of prevention of odontogenic pathology in dental practice and timely provision of quality medical care.

Key words: maxillary sinus, computed tomography, odontogenic sinusitis.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

Correspondence author: Balandina I. A., e-mail: balandina_ia@mail.ru

Citation: Balandin A.A., Gorobchenko A.S., Balandina I.A. Comparative analysis of the height of the maxillary sinuses, the thickness of their upper wall and bone plate in the first period of adulthood and old age using 3D digital technologies. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(5):73–79. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240508

Введение

Цифровые компьютерные технологии плотно вошли во все сферы современной жизни, и практическая медицина не является исключением, доказана эффективность их применения в практике врача-стоматолога. Наиболее точным методом диагностики различных патологий верхней и нижней челюстей, а также одонтогенных заболеваний гайморовых пазух является трехмерная конусно-лучевая компьютерная томография (3D КЛКТ) [1]. Получение пространственного изображения лицевого отдела черепа помогает врачу в постановке правильного диагноза, выборе эффективных методов лечения, прогнозировании отдаленных результатов с учетом анатомических особенностей конкретного пациента. Также очевидным преимуществом использования 3D КЛКТ является возможность демонстрации анатомических структур исследуемого участка пациенту, что повышает комплаентность и доверие к врачу.

Среди пациентов стоматологических клиник отдельного внимания заслуживают люди старческого возраста. Такое внимание определено «функциональной хрупкостью» их органов, так как уже давно доказано, что процесс старения – системный, задевающий все ткани организма без исключения [2–5]. При этом возрастные морфологические и физиологические изменения не обходят стороной и челюстно-лицевую систему, приводя к инволюционным преобразованиям слизистой оболочки полости рта, потере зубов, истончению костной ткани [6, 7]. В последнее время все чаще наблюдается тенденция к профилактическому посещению врача-стоматолога, в том числе и среди лиц старческого возраста.

Первым этапом любого стоматологического лечения является прохождение 3D-исследования верхней и нижней челюстей. Именно данный вид исследования позволяет построить «правильную геометрию» ротовой полости: «заглянуть внутрь» зубов, оценить количество каналов, вычислить глубину кариозной полости, установить анатомические особенности корней, а также визуализировать взаиморасположение верхнечелюстной пазухи и корня зуба. Корни зубов жевательного отдела могут плотно прилегать к нижней стенке верхнечелюстной пазухи, что влияет на выбор стратегии при лечении заболеваний пульпы, имплантации или же удалении зубов данной группы [8]. Именно по этой причине предметом нашего исследования стали такие важные анатомические объекты, как верхнечелюстные пазухи – парные воздухоносные полости, располагающиеся в структуре верхнечелюстной кости и создающие

условия для прогревания и увлажнения вдыхаемого воздуха, что необходимо для обеспечения нормальной дыхательной функции [9].

Понимание нормальной возрастной анатомии верхнечелюстных пазух необходимо не только для стоматологов, но и для отоларингологов, терапевтов и хирургов, поскольку гаймориты одонтогенного характера занимают более 20 % от всех случаев данной патологии [10]. Именно поэтому вопрос сравнительной прижизненной морфометрии структурных компонентов этих пазух в старческом возрасте в сравнении со зрелым лег в основу нашего исследования.

Цель исследования – провести сравнительный анализ высоты верхнечелюстных пазух, толщины их верхней стенки и костной пластинки в первом периоде зрелого возраста и старческом возрасте с использованием цифровых 3D-технологий.

Материал и методы

В основу работы положены результаты 3D-исследования лицевого отдела черепа 92 человек с нормальным строением верхнечелюстных пазух, проходивших лечение в стоматологической клинике г. Перми «Честная стоматология» в период с 2021 по 2023 г. Все пациенты были мезокранами, правшами. Обследуемых разделили по полу и возрасту на две группы. Первая группа состояла из 21 женщины и 27 мужчин первого периода зрелого возраста (от 22 до 35 лет); вторая группа была представлена 23 мужчинами и 21 женщиной старческого возраста (от 75 до 86 лет) (Классификация возраста, М., 1965 г.). Исследование проводилось по показаниям, все пациенты дали согласие на участие в нем, получено разрешение локального этического комитета Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера (протокол № 10 от 27.11.2019).

Снимки получены при помощи КТ-аппарата I–CAT (Imaging Sciences International, США). Оценку снимков 3D КЛКТ проводили в программе Voxel. 3D-исследование заключалось в измерении высоты правой и левой верхнечелюстных пазух и определении толщины их верхней стенки и костной пластинки. Высотой пазухи считали ее наибольший вертикальный размер на фронтальном срезе. Толщину верхней стенки пазухи определяли как самую широкую часть глазничной поверхности верхнечелюстной кости по наиболее ее выступающей точке. Толщину костной пластики определяли как расстояние от надкостницы корней шести зубов (от клыка до третьего моляра) до самой глубокой точки дна верхнечелюстной пазухи в проекции этих зубов.

Результаты представлены в виде значений средней арифметической величины и стандартной ошибки ($M \pm m$), минимального и максимального значения, медианы, вариационного коэффициента. Для проверки на нормальность распределения вариационных рядов использовался критерий Колмогорова – Смирнова. Параметрический t-критерий Стьюдента использовали для проверки равенства средних значений в двух выборках. Достоверными считали отличия при $p < 0{,}05$.

Результаты и их обсуждение

При сравнении показателей высоты правой пазухи выявили ее уменьшение к старческому возрасту (таблица), на 6,13 % у мужчин и на 4,93 % у женщин. Высота левой пазухи сокращается на 5,63 % у мужчин ($t = 2{,}19$; $p < 0{,}01$) и не изменяется у женщин. Верхняя стенка правой пазухи к старческому возрасту истончается на 14,29 % у мужчин и на 13,64 % у женщин, левой – соответственно на 12,64 и 10,46 % (см. таблицу). Как в первом периоде зрелого возраста, так и в старческом возрасте статистического различия значений между выборками лиц обоего пола не получено ($p > 0{,}05$). С возрастом костная пластинка правой пазухи истончается на 18,67 % у мужчин и на 17,47 % у женщин, левая – соответственно на 15,09 и 12,66 % (см. таблицу, рис. 1, 2). Тенденцию к асимметрии правой и левой пазух мы можем также наблюдать и при визуальной оценке компьютерных томограмм (см. рис. 2).

Вероятно, уменьшение исследуемых размеров пазух сопряжено со следующими причинами. Главным запускающим процесс звеном являются возрастные дегенеративные изменения костной ткани лицевого черепа, что сказывается на размерах верхнечелюстных пазух. Они влекут за собой уменьшение числа остеобластов и остеоцитов за счет их ухода в апоптоз и увеличение количества адипоцитов. В клетках костной ткани происходят их качественные изменения, которые заключаются в снижении продукции коллагена I типа остеобластами. Процессы резорбции кости начинают преобладать над остеосинтезом примерно после 40 лет, достигая сенильного остеопороза к 80 годам [11, 12].

Другим фактором, ведущим к уменьшению размеров пазух, является изменение их пневматизации ввиду потери зубов верхнего зубного ряда. Гиперпневматизация влечет за собой истончение стенок верхнечелюстной пазухи. При потере зубов происходит снижение расстояния между нижним краем альвеолярного отростка и дном верхнечелюстной пазухи. Из-за процессов

Показатели верхнечелюстных пазух у мужчин и женщин в исследуемых возрастных периодах по данным КЛКТ, мм

Indicators of the upper wall of the maxillary sinuses for men and women in the studied age periods according to CBCT data, mm

Возрастной период	Пол	Высота	Толщина верхней стенки	Толщина костной пластинки
Правая верхнечелюстная пазуха				
Первый период зрелого возраста (n = 48)	м	24,11 ± 0,38	0,91 ± 0,02	1,66 ± 0,05
	ж	23,32 ± 0,41	0,88 ± 0,02	1,66 ± 0,06
Старческий возраст (n = 44)	м	22,63 ± 0,40*	0,78 ± 0,01*	1,35 ± 0,09*
	ж	22,17 ± 0,38*	0,76 ± 0,02*	1,37 ± 0,08*
Левая верхнечелюстная пазуха				
Первый период зрелого возраста (n = 48)	м	23,97 ± 0,44	0,87 ± 0,10	1,59 ± 0,07
	ж	22,85 ± 0,46	0,86 ± 0,10	1,58 ± 0,08
Старческий возраст (n = 44)	м	22,62 ± 0,43*	0,76 ± 0,10*	1,35 ± 0,08*
	ж	22,03 ± 0,39	0,7 ± 0,10*	1,38 ± 0,10*

Примечание: * – отличие от величины соответствующего показателя первого периода зрелого возраста статистически значимо при $p < 0,01$.

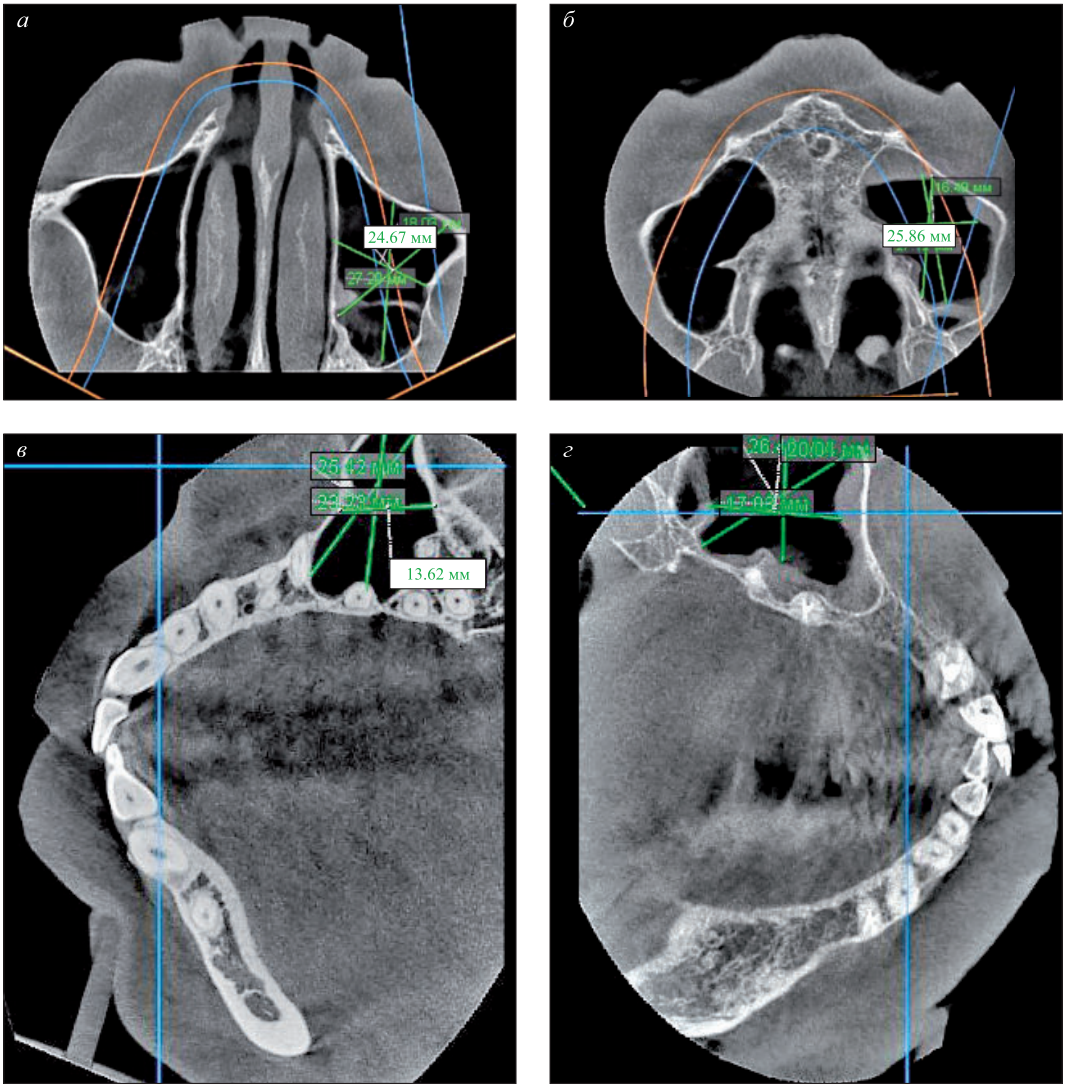


Рис 1. *Верхнечелюстные пазухи пациента в первом периоде зрелого возраста (а, в) и в старческом возрасте (б, г) в аксиальной (а, б) и в сагиттальной плоскости (в, г)*

Fig. 1. *Maxillary sinuses of the patient in the first period of adulthood (а, в) and in old age (б, г) in the axial (а, б) and in the sagittal plane (в, г)*

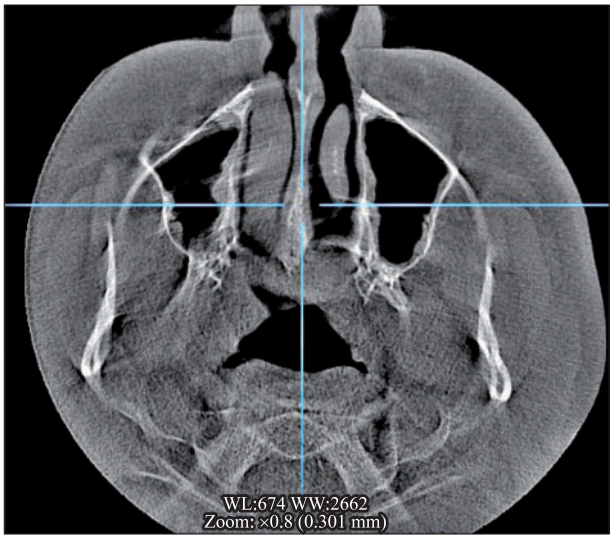


Рис. 2. *3D КЛКТ верхнечелюстных пазух мужчины 29 лет в аксиальной плоскости. Просматривается тенденция к асимметрии пазух с преобладанием анатомических параметров справа*

Fig. 2. *3D CT scan of the maxillary sinuses of a 29-year-old man in the axial plane. There is a tendency towards asymmetry of the sinuses with a predominance of anatomical parameters on the right*

гиперпневматизизации верхнечелюстной пазухи в итоге между этими анатомическими образованиями остается только тонкая пластинка компактного вещества. За счет преобладания жевательной функции на доминирующей стороне наблюдается несимметричная потеря зубов, что влечет за собой неравномерное изменение пневматизации в правой и левой пазухах [13, 14].

Во всех возрастных периодах прослеживается тенденция к анатомической асимметрии пазух с преобладанием параметров справа ($p > 0,05$). Такая морфологическая асимметрия «внутренней геометрии» тела человека необходима для правильного функционирования внутренних органов и находится под контролем, с одной стороны, генетической программы организма, проявляющейся уже в развивающемся эмбрионе, а с другой стороны – интеграции асимметричного мозга в функционирование органов. В целом стоит отметить, что тело билатеральных организмов, в том числе человека, имеет три оси симметрии: переднезаднюю, дорсовентральную и лево-правую. При этом лево-правая ось формируется значительно позже остальных, в том числе как раз под воздействием интеграции структур ЦНС в регуляцию тела [15–17].

Заключение

Наблюдается статистически значимое уменьшение высоты пазух в старческом возрасте в сравнении с первым периодом зрелого возраста. Динамика показателей размеров верхнечелюстных пазух проявляется в истончении верхней стенки и костной пластинки к старческому возрасту. Как в первом периоде зрелого возраста, так и в старческом возрасте отмечается тенденция к анатомической асимметрии верхнечелюстных пазух с преобладанием параметров справа. Данные прижизненного сравнительного анализа линейных размеров правой и левой верхнечелюстных пазух у пациентов исследуемых возрастных периодов позволяют сформировать представление об особенностях их морфогенеза и в дальнейшем использовать эти знания для разработки современных методик профилактики одонтогенной патологии в стоматологической практике, а также для своевременного оказания качественной медицинской помощи.

Список литературы

1. Карпищенко С.А., Зубарева А.А., Чибисова М.А., Шавгулидзе М.А. Цифровая объемная томография в оториноларингологии. Практическое руководство. СПб.: Диалог, 2011. 72 с.

2. Баландина И.А., Железнов Л.М., Баландин А.А., Косарева П.В., Бородулин Д.В., Амарантов Д.Г. Сравнительная органометрическая характеристика мозжечка у мужчин и женщин молодого и старческого возраста. *Успехи геронтол*. 2016;29(4):676–680.

3. Беднов И.А., Шур В.Ю., Тризно Е.В., Давыдова Д.Р., Тризно М.Н., Рстакян А.Р. Патофизиологические механизмы возрастных изменений сосудов и возможные пути коррекции. *International Journal of Medicine and Psychology*. 2023;6(2):54–67.

4. Габитова М.А., Крупенин П.М., Соколова А.А., Напалков Д.А., Фомин В.В. «Хрупкость» у пациентов старческого возраста с фибрилляцией предсердий как предиктор геморрагических осложнений на фоне лечения прямыми пероральными антикоагулянтами. *Сиб. науч. мед. ж.* 2019;39(6):70–76. doi: 10.15372/SSMJ20190609

5. Joanisse S., Nederveen J.P., Snijders T., McKay B.R., Parise G. Skeletal muscle regeneration, repair and remodelling in aging: the importance of muscle stem cells and vascularization. *Gerontology*. 2017;63(1):91–100. doi: 10.1159/000450922

6. Борисова Е.Н. Совокупность факторов, способствующих полной утрате зубов к пожилому и старческому возрасту. *Рос. стоматол. ж.* 2000;(3):22–26.

7. Allen P.F., Whitworth J.M. Endodontic considerations in the elderly. *Gerodontology.* 2004;21:185–194. doi: 10.1111/j.1741-2358.2004.00039.x

8. Morrissey D.K., Wormald P.J., Psaltis A.J. Prelacrimal approach to the maxillary sinus. *Int. Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(2):214–218. doi: 10.1002/alr.21640

9. Гайворонский И.В., Смирнова М.А., Гайворонская М.Г. Анатомические корреляции при различных вариантах строения верхнечелюстной пазухи и альвеолярного отростка верхней челюсти. *Вестн. СПбГУ. Мед.* 2008;(3):95–99.

10. Покровская Е.М. Варианты хирургических доступов при патологии верхнечелюстной пазухи. *Практ. мед*. 2018;16(5):53–58.

11. Nirmala F.S., Lee H., Kim J., Jung C.H., Ha T., Jang Y.J., Ahn J. Fermentation improves the preventive effect of soybean against bone loss in senescence accelerated mouse Prone 6. *J. Food Sci.* 2019;84(2):349–357. doi: 10.1111/1750-3841.14433

12. Gimble J.M., Z. Floyd E., Kassem M., Nuttall M.E. Aging and bone. *In: Osteoporosis in older persons. Advances in pathophysiology and therapeutic approaches*. Eds. G. Duque, D.P. Kiel. Springer, 2016. P. 23–42. doi: 10.1007/978-3-319-25976-5

13. Нуритдинов Р.М. Сохранение объема костной ткани альвеолярного отростка после удаления зуба. *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева*. 2012;(1):53–55.

14. Jung R.E., Schneider D., Ganeles J., Wismeijer D., Zwahlen M., Hämmerle C.H., Tahmaseb A. Computer technology applications in surgical implant dentistry: a systematic review. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants*. 2009;24(l):92–109.

15. Баландин А.А., Железнов Л.М., Баландина И.А. Сравнительная характеристика параметров таламусов человека в первом периоде зрелого возраста и в старческом возрасте у мезоцефалов. *Сиб. науч. мед. ж.* 2021;41(2):101–105. doi: 10.18699/SSMJ20210214

16. Катерлина И.Р., Изранов В.А., Соловьева И.Г., Рымар О.Д., Насонова Н.В., Абрамов В.В. Межполушарная асимметрия головного мозга и морфологическая асимметрия щитовидной железы. *Вестн. НГУ. Сер. Биол., клин. мед.* 2010;8(1):129–132.

17. Hamada H. Molecular and cellular basis of left–right asymmetry in vertebrates. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci*. 2020;96(7):273–296. doi: 10.2183/pjab.96.021

References

1. Karpishchenko S.A., Zubareva A.A., Chibisova M.A., Shavgulidze M.A. Digital volumetric tomography in otorhinolaryngology. Practical guide. Saint-Petersburg: Dialog, 2011. 72 p. [In Russian].

2. Balandina I.A., Zheleznov L.M., Balandin A.A., Kosareva P.V., Borodulin D.V., Amarantov D.G. Comparative organometric characteristics of the cerebellum in men and women of young and senile age. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology*. 2016;29(4):676–680. [In Russian]

3. Bednov I.A., Shur V.Yu., Trizno E.V., Davydova D.R., Trizno M.N., Rstakyan A.R. Pathophysiological mechanisms of age-related vascular changes and possible ways of correction. *International Journal of Medicine and Psychology*. 2023;6(2):54–67. [In Russian].

4. Gabitova M.A., Krupenin P.M., Sokolova A.A., Napalkov D.A., Fomin V.V. «Fragility» as a predictor of bleedings in elderly patients with atrial fibrillation taking direct oral anticoagulants. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019;39(6):70–76. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190609

5. Joanisse S., Nederveen J.P., Snijders T., McKay B.R., Parise G. Skeletal muscle regeneration, repair and remodelling in aging: the importance of muscle stem cells and vascularization. *Gerontology*. 2017;63(1):91–100. doi: 10.1159/000450922

6. Borisova E.N. The combination of factors contributing to the complete loss of teeth in old age and senility. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal = Russian Dental Journal*. 2000;(3):22–26. [In Russian].

7. Allen P.F., Whitworth J.M. Endodontic considerations in the elderly. *Gerodontology.* 2004;21:185–194. doi: 10.1111/j.1741-2358.2004.00039.x

8. Morrissey D.K., Wormald P.J., Psaltis A.J. Prelacrimal approach to the maxillary sinus. *Int. Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(2):214–218. doi: 10.1002/alr.21640

9. Gaivoronsky I.V., Smirnova M.A., Gaivoronskaya M.G. Anatomy correlations of different variants of human maxillary sinus structure and maxilla's dental process. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina = Bulletin of Saint-Petersburg University. Medicine*. 2008;(3):95–99. [In Russian].

10. Pokrovskaya E.M. Variants of surgical accesses for the pathology of maxillary sinus. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2018;16(5):53–58. [In Russian].

11. Nirmala F.S., Lee H., Kim J., Jung C.H., Ha T., Jang Y.J., Ahn J. Fermentation improves the preventive effect of soybean against bone loss in senescence accelerated mouse Prone 6. *J. Food Sci.* 2019;84(2):349–357. doi: 10.1111/1750-3841.14433

12. Gimble J.M., Z. Floyd E., Kassem M., Nuttall M.E. Aging and bone. *In: Osteoporosis in older persons. Advances in pathophysiology and therapeutic approaches*. Eds. G. Duque, D.P. Kiel. Springer, 2016. P. 23–42. doi: 10.1007/978-3-319-25976-5

13. Nuritdinov R.M. Preservation of the volume of bone tissue of the alveolar process after tooth extraction. *Vestnik Kyrgyzskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii imeni Isy Konoyevicha Akhunbayeva = Bulletin*

of the Kyrgyz State Medical Academy named after Isa Konoevich Akhunbayev. 2012;(1):53–55. [In Russian].

14. Jung R.E., Schneider D., Ganeles J., Wismeijer D., Zwahlen M., Hämmerle C.H., Tahmaseb A.. Computer technology applications in surgical implant dentistry: a systematic review. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants*. 2009;24(l):92–109.

15. Balandin A.A., Zheleznov L.M., Balandina I.A. Comparative characteristics of human thalamus parameters in the first period of mature age and in senile age in mesocephals. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(2):101–105. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210214

16. Katerlina I.R., Izranov V.A., Solovieva I.G., Rymar O.D., Nasonova N.V., Abramov V.V. Functional asymmetry of brain hemispheres and morphological asymmetry of thyroid gland. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina = Journal of the Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine*. 2010;8(1):129–132. [In Russian].

17. Hamada H. Molecular and cellular basis of left–right asymmetry in vertebrates. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci*. 2020;96(7):273–296. doi: 10.2183/pjab.96.021

Сведения об авторах:

Баландин Анатолий Александрович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3152-8380, e-mail: balandinnauka@mail.ru
Горобченко Александра Станиславовна, ORCID: 0009-0002-9828-420X, e-mail: gorobcenko.aleksandra@gmail.com
Баландина Ирина Анатольевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-4856-9066, e-mail: balandina_ia@mail.ru

Information about the authors:

Anatolii A. Balandin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3152-8380, e-mail: balandinnauka@mail.ru
Aleksandra S. Gorobchenko, ORCID: 0009-0002-9828-420X, e-mail: gorobcenko.aleksandra@gmail.com
Irina A. Balandina, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4856-9066, e-mail: balandina_ia@mail.ru

Поступила в редакцию 09.03.2024
После доработки 11.05.2024
Принята к публикации 21.06.2024

Received 09.03.2024
Revision received 11.05.2024
Accepted 21.06.2024

УДК: [611.36:616.073.43]:[616-091.5+611.08] DOI: 10.18699/SSMJ20240509
Оригинальное исследование / Research article

Ультразвуковое исследование печени *post mortem*: есть ли изменения размеров после вскрытия?

И.А. Опрышко[1], В.А. Изранов[1], В.С. Гордова[1], М.С. Шушвал[1, 2], С.А. Степанян[1, 3], Х. Абдужабборов[1, 4]

[1] Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта
236041, г. Калининград, ул. Александра Невского, 14
[2] Областная клиническая больница Калининградской области
236016, г. Калининград, ул. Клиническая, 7
[3] BostonGene Technologies LLC
Армения, 0012, г. Ереван, ул. Грачья Кочара, 2а
[4] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Резюме

Печень является органом, размеры которого важно учитывать при оценке течения и тяжести различных заболеваний, в том числе инфекционных, злокачественных и системных. При этом линейные размеры печени одного и того же пациента зависят от метода его обследования (пальпация, перкуссия, УЗИ, компьютерная томография, МРТ). Целью данного исследования было сравнение линейных размеров печени по данным УЗИ трупов до вскрытия и после извлечения печени из брюшной полости. **Материал и методы**. Все данные получены в патолого-анатомическом отделении Областной клинической больницы Калининградской области. Обследовано 25 трупов (12 женщин и 13 мужчин). Перед вскрытием проведено УЗИ с измерением линейных размеров функциональных левой и правой долей с помощью конвексного датчика портативного ультразвукового аппарата S6 (SonoScape, Китай). После извлечения печени из брюшной полости выполнено три саггитально ориентированных разреза для получения максимальных линейных измерений, аналогичных ультразвуковым. **Результаты и их обсуждение.** После извлечения печени из брюшной полости переднезадние размеры обеих долей уменьшились в среднем наполовину ($p < 0{,}001$), краниокаудальные размеры левой и правой долей, напротив, увеличились в среднем в 2 и 1,25–1,35 раза соответственно ($p < 0{,}001$). Косой краниокаудальный максимальный размер правой доли при этом увеличился («растянулся») в среднем в 1,11–1,15 раза ($p = 0{,}002$). **Заключение.** После извлечения печени из брюшной полости все ее линейные размеры изменились. Косой краниокаудальный максимальный размер правой доли является наиболее «стабильным», ориентируясь на который можно получить представление о прижизненном размере печени.

Ключевые слова: УЗИ, печень, линейные размеры, трупы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Выражаем благодарность врачам патолого-анатомического отделения Областной клинической больницы Калининградской области за помощь в проведении нашего исследования.

Автор для переписки: Опрышко И.А., e-mail: lublumedicinu@mail.ru

Для цитирования: Опрышко И.А., Изранов В.А., Гордова В.С., Шушвал М.С., Степанян С.А., Абдужабборов Х. Ультразвуковое исследование печени *post mortem*: есть ли изменения размеров после вскрытия? *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):80–87. doi: 10.18699/SSMJ20240509

Ultrasound examination of the liver *post mortem*: are there any changes in size after autopsy?

I.A. Opryshko[1], V.A. Izranov[1], V.S. Gordova[1], M.S. Shushval[1, 2], S.A. Stepanyan[1, 3], K. Abdujabborov[1, 4]

[1] *Immanuel Kant Baltic Federal University*
236041, Kaliningrad, Aleksandra Nevskogo st., 14
[2] *Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region*
236016, Kaliningrad, Klinicheskaya st., 74
[3] *BostonGene Technologies LLC*
Armenia, 0012, Yerevan, Hrachya Kochara st., 2a
[4] *Peoples' Friendship University of Russia*
117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya st., 6

Abstract

The liver size is important to take into account when it is necessary to assess the course and severity of various diseases, including infectious, malignant and systemic diseases. The liver linear dimensions of the same patient depend on the method of examination (palpation, percussion, sonography, computed tomography, magnetic resonance imaging). The objective of this investigation was to compare the linear diameters of the liver according to ultrasound data of cadavers before autopsy and liver linear diameters after extraction of it from the abdominal cavity. **Material and methods.** All data were obtained in the pathology department of the Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region. We examined 25 cadavers (12 females and 13 males). Before the autopsy we performed the ultrasound examination with measuring of the linear diameters of the functional left and right lobes with a convex transducer of a portable S6 ultrasound system (SonoScape, China). After the autopsy we did 3 sagitally oriented incisions for maximum linear measurements similar to previous ultrasound ones. **Results and discussion.** After extraction of the liver from the abdominal cavity the anteroposterior diameters of both lobes decreased on average by half after autopsy ($p < 0.001$), the craniocaudal diameters of the left and right lobes, on the contrary, increased on average 2 times and 1.25–1.35 times respectively ($p < 0.001$). The oblique craniocaudal maximum diameter of the right lobe increased ("stretches") by an average of 1.11–1.15 times ($p = 0.002$). **Conclusions.** After extraction of the liver from the abdominal cavity all the linear diameters changed. The oblique craniocaudal maximum diameter of the right lobe is the most "stable", due to which it possible to imagine the intravital diameter of the liver.

Key words: ultrasound examination, liver, linear diameters, cadavers.

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

Acknowledgments. We gratefully thank the enthusiastic collaboration of forensic pathologists of Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region throughout the data collection process.

Correspondence author: Opryshko I.A., e-mail: lublumedicinu@mail.ru

Citation: Opryshko I.A., Izranov V.A., Gordova V.S., Shushval M.S., Stepanyan S.A., Abdujabborov K. Ultrasound examination of the liver *post mortem*: are there any changes in size after autopsy? *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(5):80–87. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240509

Введение

Размеры печени являются важным биомаркером при оценке многих заболеваний, включая сосудистые, инфекционные, неопластические, дегенеративные, интоксикационные, врожденные, аутоиммунные, травматические, эндокринные [1–3]. А с появлением трансплантации печени стало понятным, что существует большая потребность в точном определении размера данного органа [2, 4]. По мере развития методов исследования печени предпринимались попытки выяснить, какой же из них точнее. Известно, что разные методы обследования одного пациента (пальпация, перкуссия, УЗИ, компьютерная томография (КТ), МРТ) могут дать разные значения линейных размеров печени. К примеру, данные пальпации позволяют оценить только положение нижнего края печени относительно реберной дуги без оценки положения верхнего края органа, что делает невозможным правильную интерпретацию общего размера печени [5]. В большинстве случаев печень при отсутствии патологии не пальпируется [4], и пальпируемый край ниже реберной дуги часто указывает на наличие ее заболевания [6].

Известно, что перкуссия точнее пальпации [4, 7]. Интересно, что у одного и того же пациента при тихой перкуссии размеры печени заметно больше, чем при глубокой ($p < 0,01$) [8]. «Перкуссионные» размеры печени, меньше «рентгенологических» [9], «радиоизотопных» [10] и «ультразвуковых» [6, 11–13], и перкуссия становится еще менее точной при избыточном весе пациента [11]. Для увеличения точности определения линейных размеров печени при перкуссии может быть использован скретч-тест [14]. Максимально совпадают между собой линейные размеры пе-

чени, полученные при УЗИ и КТ [15]. В нашем исследовании, проведенном ранее [16], показано, что большинство размеров печени при сравнении данных УЗИ и МРТ сопоставимы, за исключением переднезаднего размера (ПЗР) левой доли у женщин, ПЗР правой доли у женщин по средней ключичной линии (СКЛ) и ПЗР правой доли у мужчин по СКЛ и по передней подмышечной линии (ППЛ), которые при УЗИ были статистически значимо меньше, чем при МРТ ($p < 0,05$).

Хотя оценка размеров печени с помощью КТ или МРТ точна, она является дорогостоящей и времязатратной, а КТ, кроме того, подвергает пациента лучевой нагрузке. УЗИ по-прежнему служит первой линией визуализации печени благодаря доступности, стоимости и отсутствию ионизирующего излучения [3, 17]. Еще в 1981 г. B.B. Gosink et al. [18] сравнивали продольный размер печени у живых лиц при УЗИ с ее массой после аутопсии через месяц у тех же пациентов и отметили положительную корреляцию между ними. Однако линейные размеры печени после вскрытия не изучались. С.В. Левенец с соавт. [19] пишут (без представления значений), что ультразвуковые размеры печени у 11 трупов (до вскрытия) и морфометрические размеры (после вскрытия) отличаются, что авторы связывают с невозможностью измерения органа в одних и тех же точках двумя методами.

Согласно исследованию B.L. Riestra-Candelaria et al. [20], краниокаудальный размер (ККР) правой доли, измеренный при УЗИ по средней подмышечной линии, более тесно коррелирует с ККР правой доли ($r = 0,97$) при вскрытой грудобрюшной стенке, чем измеренный по СКЛ ($r = 0,22$). Однако авторы сравнивали размеры, не извлекая печень из брюшной полости, и метод измерения в этом случае не был описан детально. Единичные исследования указывают, что после вскрытия печень изменяет свою конфигурацию, но авторы не ставили задачу исследовать, как это отражается на ее линейных размерах [21, 22].

Целью нашего исследования явилось сопоставление линейных размеров печени по данным УЗИ трупов до вскрытия и по данным аутопсии после извлечения органа из брюшной полости. Иными словами, насколько могут быть сопоставимыми данные линейных размеров печени, полученные врачом ультразвуковой диагностики и патологоанатомом?

Материал и методы

Все данные получены на базе патолого-анатомического отделения ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области». Исследование одобрено этическим комитетом Центра клинических исследований ФГАО ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» (протокол № 11 от 13.05.2020). Исследовали 25 трупов (12 женщин и 13 мужчин) в возрасте от 55 лет до 91 года (71,1 ± 9,2 года) в течение первых двух суток после смерти. Трупы с наличием очаговых и диффузных заболеваний печени не включались в исследование.

Согласно анатомической классификации, печень разделяется на правую и левую доли серповидной связкой [23, 24]. Для врачей ультразвуковой диагностики нужны конкретные ориентиры для измерений, а данная связка не визуализируется при УЗИ в норме, поэтому в наших исследованиях применяется функциональная классификация печени, которая основана на взаимосвязях сосудов и желчевыводящих путей, а не на анатомии внешней поверхности. Согласно этой классификации истинной границей между правой и левой функциональными долями является плоскость вдоль средней печеночной вены, проведенная между нижней полой веной и продольной осью желчного пузыря [11, 24–30]. Что касается хвостатой доли, то мы ее включали в измерение толщины левой доли в качестве надежного анатомического ориентира для увеличения воспроизводимости ультразвуковых измерений и для максимального соответствия с линейными измерениями после вскрытия.

УЗИ проводили до вскрытия при положении трупа на спине с измерением линейных размеров печени по методике, описанной нами раннее [17], конвексным датчиком переносного ультразвукового аппарата S6 (SonoScape, Китай). Во всех случаях эхографическая картина была достаточно качественной для проведения точных измерений. Выполнено шесть измерений правой доли – косой краниокаудальный максимальный размер (КККР max), ККР, ПЗР по двум линиям – при продольном положении датчика по СКЛ и по ППЛ (рис. 1).

В левой доле были измерены ПЗР и ККР при продольном положении датчика без визуализации нижней полой вены (рис. 2). При этом в зависимости от анатомо-конституциональных особенностей измерения проводились по двум линиями (по правой окологрудинной линии для лиц гиперстенического телосложения, по срединной линии для лиц астенического и нормостенического телосложения).

После вскрытия по Шору и извлечения печени из брюшной полости выполняли три саггитально

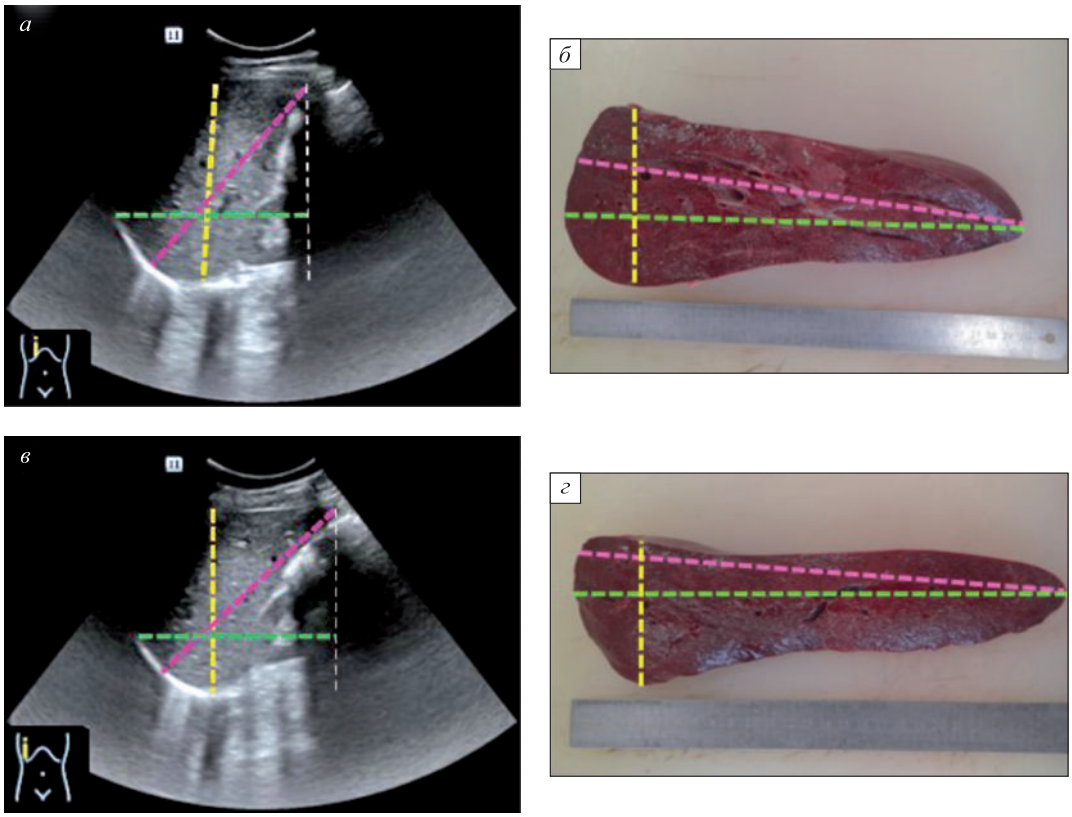


Рис. 1. *Сопоставление измерений правой функциональной доли печени при УЗИ при продольном положении датчика по правой СКЛ и по разрезу после вскрытия, максимально ему соответствующему (1, 2), и при положении датчика по правой ППЛ и по разрезу после вскрытия, максимально ему соответствующему (3, 4). Желтым цветом обозначен ПЗР, зеленым – ККР, розовым – КККР max. На эхограммах белым пунктиром показана вспомогательная линия для измерения ККР*

Fig. 1. *Comparison of measurements of the liver right functional lobe during ultrasound examination when the transducer situated longitudinally in the right midclavicular line (MCL) and according to the incision after autopsy, which matching to it as much as possible (1, 2) and when the transducer situated longitudinally in the right anterior axillary line (AAL) and according to the incision after autopsy, which matching to it as much as possible (3, 4). The anteroposterior (AP) diameter is marked in yellow, the craniocaudal (CC) diameter in green, and the oblique craniocaudal maximum in pink. The white dotted line on the echograms shows an auxiliary line for measuring CC diameter*

ориентированных разреза и металлической линейкой с ценой деления 1 мм проводили максимальные линейные измерения, аналогичные ультразвуковым до вскрытия (рис. 3). Первый разрез печени выполняли посередине максимального расстояния между наружным краем правой доли печени и серповидной связкой (данный разрез максимально соответствует СКЛ, по которому проводилось УЗИ). Так, по данным B.B. Gosink et al. [18], среднепеченочная линия является эквивалентом правой средней ключичной линии при УЗИ. Второй разрез делали посередине максимального расстояния между наружным краем печени и первым разрезом (максимально соответствует ППЛ, по которому проводилось УЗИ), третий – посередине расстояния между левым краем желчного пузыря и серповидной связкой, а на задней поверхности печени он пересекал хвостатую долю посередине (разрез максимально соответствует срединной линии или правой парастернальной линии по УЗИ).

Переменные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Me [Q1; Q3]), для оценки различий между группами использовали критерий Уилкоксона. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

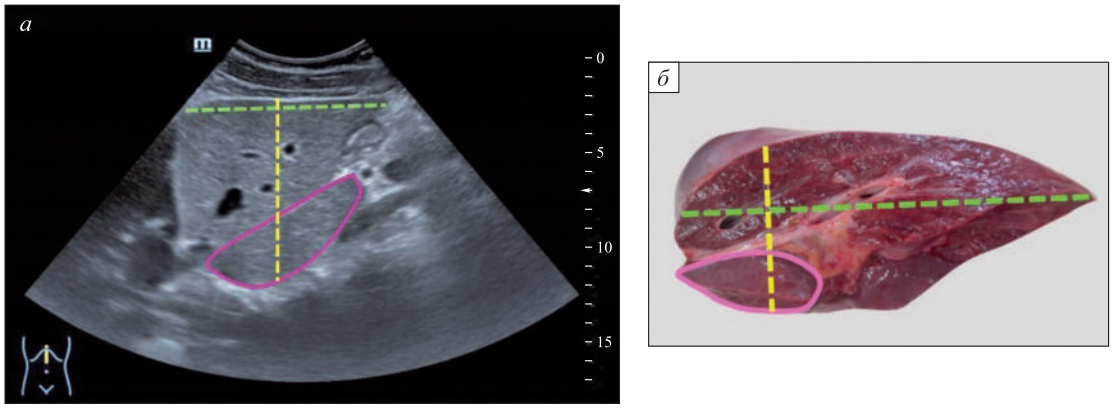


Рис. 2. *Сопоставление измерений левой функциональной доли печени при УЗИ (1) и после вскрытия (2). Желтым цветом обозначен ПЗР, зеленым – ККР, розовым обведена хвостатая доля*

Fig. 2. *Comparison of measurements of the liver left functional lobe. 1 – during ultrasound examination. 2 – after autopsy. The AP diameter is marked in yellow, the CC diameter is marked in green, and the caudate lobe is marked in pink*

Результаты и их обсуждение

Мы не обнаружили существенных отличий эхографической картины печени в В-режиме у трупов до вскрытия от эхокартины живых лиц, за исключением отсутствия пульсации сосудов. У трупов, так же как и у живых людей, связочный аппарат визуализируется лишь частично – четко различимы круглая и венозная связки печени, но не лоцируются серповидная и венечная связки, которые обнаруживаются только при наличии асцита. Решив узнать, насколько сопоставимы линейные размеры, полученные врачом ультразвуковой диагностики и патологоанатомом после извлечения печени из брюшной полости, мы предполагали, что будут выявлены различия, однако полученные результаты превзошли наши ожидания. После извлечения печени из брюшной полости визуально обратило на себя внимание то, что она стала более уплощенной и удлиненной формы, что подтвердилось дальнейшими измерениями и довольно наглядно представлено (см. рис. 1, 2). Мы сравнили измерения левой и правой долей печени при УЗИ и после вскрытия (таблица).

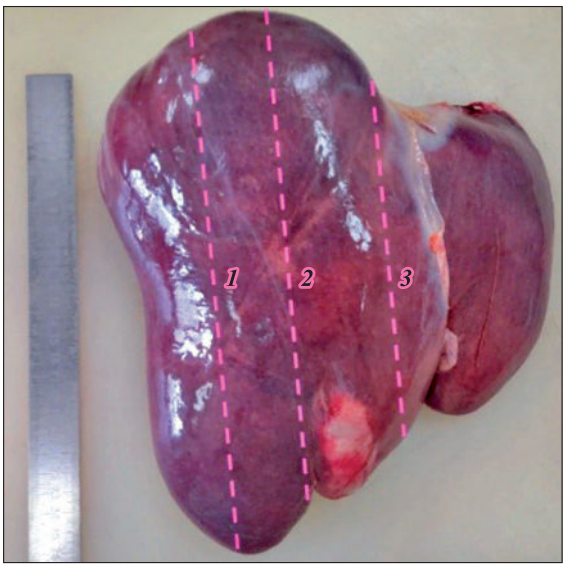


Рис. 3. *Саггитально ориентированные разрезы печени: максимально соответствующий правой СКЛ при УЗИ (1), правой ППЛ при УЗИ (2), срединной или правой окологрудинной линиям при УЗИ (3)*

Fig. 3. *Sagitally oriented liver incisions: mostly matching the ultrasound once along the right MCL (1), along the right AAL (2), along the median or right parasternal lines (3)*

Сравнивая линейные размеры, можно заметить, что ПЗР как левой, так и правой долей после вскрытия уменьшается в среднем вдвое. В отличие от ПЗР, ККР левой и правой долей после вскрытия, наоборот, увеличивается. Причем увеличение ККР левой доли наблюдается в большей степени (в среднем в 2 раза), чем ККР правой доли (в среднем в 1,25–1,35 раза). ККР левой и правой доли по СКЛ и по ППЛ, так же как и ККР max правой доли, статистически значимо различались до и после вскрытия (см. таблицу). После вскрытия ККР max правой доли увеличивается в 1,11–1,15 раза, и поэтому его можно считать наиболее «стабильным» размером, который изменяется в меньшей степени при извлечении печени из брюшной полости. При этом ранее нами установлено, что ККР max правой доли является одним из самых воспроизводимых размеров при УЗИ [17].

Значения ПЗР, ККР и ККР max левой и правой функциональных долей до и после вскрытия

Values of the AP, CC and OCC max diameters of the left and right functional lobes before and after autopsy

Размеры печени	Линейные размеры, мм (Me [Q1; Q3], Min–Max)		*p*
	До вскрытия (УЗИ)	После вскрытия	
ПЗР левой доли	78 [60–88], 47–145	40 [30–40], 20–75	< 0,001
ПЗР правой доли по СКЛ	124 [112–139], 87–189	65 [60–72], 45–95	< 0,001
ПЗР правой доли по ППЛ	118 [106–130], 85–166	65 [60–75], 40–100	< 0,001
ККР левой доли	72 [61–83], 38–139	145 [120–160], 105–220	< 0,001
ККР правой доли по СКЛ	129 [117–155], 86–182	180 [160–195], 130–240	< 0,001
ККР правой доли по ППЛ	144 [120–165], 89–200	180 [165–196], 130–240	< 0,001
ККР max по СКЛ	151 [135–162], 99–186	175 [155–195], 125–230	0,002
ККР max по ППЛ	158 [142–168], 100–199	175 [160–185], 130–235	0,002

Заключение

Наше исследование показало, что после извлечения печени из брюшной полости все линейные размеры органа существенно изменяются, при этом самым «стабильным» размером является ККР max правой доли, ориентируясь на который можно получить представление о прижизненном размере печени. Разделяя взгляды С.В. Левенец и соавт. [19] относительно невозможности измерения органа в одних и тех же точках двумя методами, мы также связываем различия линейных размеров печени до вскрытия и после извлечения ее из брюшной полости как минимум с двумя причинами. Во-первых, они происходят из-за изменения конфигурации печени вследствие потери фиксирующего аппарата (диафрагмы в области *area nuda* и венечной связки, нижней полой вены, плотно врастающей в печень и принимающей печеночные вены, внутрибрюшного давления) и поддерживающей функции ниже расположенных органов, в особенности кишечника и желудка. Во-вторых, после извлечения из брюшной полости печень теряет часть заполняющей ее крови.

Список литературы / References

1. Esmeal M.A., Khalid N.H. Correlation between size of left lobe of the liver and body characteristic among sudanese patients 2018–2019. *International Journal of Research – GRANTHAALAYAH*. 2019;7(11):19–27. doi: 10.29121/granthaalayah.v7.i11.2020.330

2. Seppelt D., Ittermann T., Kromrey M.L., Kolb C., vWahsen C., Heiss P., Völzke H., Hoffmann R.T., Kühn J.P. Simple diameter measurement as predictor of liver volume and liver parenchymal disease. *Sci. Rep.* 2022;12(1):1257. doi: 10.1038/s41598-022-04825-8

3. Surasi D.S.S., Jazbeh S., Nicek Z.S., Zanabria R.S., Wells R.T., Patel A., Alhyari L., Wagner J.W. Utility of longitudinal measurement of the liver with ultrasound in comparison to computed tomography liver volume in assessing hepatomegaly. *Ultrasound Q.* 2019;37(2):198–203. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000472

4. Wolf D.C. Evaluation of the size, shape, and consistency of the liver. *In: Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations.* 3rd ed. Boston: Butterworths, 1990.

5. Naftalis J., Leevy C.M. Clinical estimation of liver size. *Am. J. Dig. Dis.* 1963;8:236–243. doi: 10.1007/BF02232322

6. Loloi J., Patel A., McDevitt P., Bruno M.A., Riley T. How strongly do physical examination estimates and ultrasonographic measurements of liver size correlate? A prospective study. *Am. J. Med.* 2019;132(1):103–108. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.09.012

7. Peternel W.W., Schaefer J.W., Schiff L. Clinical evaluation of liver size and hepatic scintiscan. *Am. J. Dig. Dis*. 1966;11(5):346–350. doi: 10.1007/BF02233628

8. Castell D.O., O'Brien K.D., Muench H., Chalmers T.C. Eastimation of liver size by percussion in normal individuals. *Ann. Intern. Med*. 1969;70(6):1183–1189. doi: 10.7326/0003-4819-70-6-1183

9. Blendis L.M., McNeilly W.J., Sheppard L., Williams R., Laws J.W. Observer variation in the clinical and radiological assessment of hepatosplenomegaly. *Br. Med. J*. 1970;1(5698):727–730. doi: 10.1136/bmj.1.5698.727

10. Sullivan S., Krasner N., Williams R. The clinical estimation of liver size: a comparison of techniques and an analysis of the source of error. *Br. Med. J*. 1976;2(6043):1042–1043. doi: 10.1136/bmj.2.6043.1042

11. Silva R.M., Pereira R.B., Siqueira M.V. Correlation between clinical evaluation of liver size versus ultrasonography evaluation according to body mass index (BMI) and biotypes. *Rev. Med. Chil*. 2010;138(12):1495–1501.

12. Mouratev G., Howe D., Hoppmann R., Poston M.B., Reid R., Varnadoe J., Smith S., McCallum B., Rao V., DeMarco P. Teaching medical students ultrasound to measure liver size: comparison with experienced clinicians using physical examination alone. *Teach. Learn. Med*. 2013;25(1):84–88. doi: 10.1080/10401334.2012.741535

13. Singh T., Singla B. Clinical and sonographic estimation of liver span in normal healthy adults. *Int. J. Med. Res. Health Sci*. 2017;6(1):94–97.

14. Gupta K., Dhawan A., Abel C., Talley N., Attia J. A re-evaluation of the scratch test for locating the liver edge. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:35. doi: 10.1186/1471-230X-13-35

15. Borchert D., Schuler A., Muche R., Haenle M.M., Akinli A.S., Arnold F., Kratzer W., Pauls S. Vergleich von Panoramasonografie, konventioneller B-Bild-Sonografie und Computertomografie zur Bestimmung der Lebergröße. *Ultraschall Med.* 2010;31(1):31–36. doi: 10.1055/s-2008-1109309

15. Borchert D., Schuler A., Muche R., Haenle M.M., Akinli A.S., Arnold F., Kratzer W., Pauls S. Comparison of panorama ultrasonography, conventional B-mode ultrasonography, and computed tomography for measuring liver size. *Ultraschall in der Medizine = Ultrasound in Medicine.* 2010;31(1):31–36. [In German]. doi: 10.1055/s-2008-1109309

16. Stepanyan I., Izranov V., Gordova V., Rohwein R., Stepanyan S. Magnetic resonance and ultrasound imaging: do the linear liver measurements differ in men and women? *Archiv Euromedica*. 2020;10(3):48–50. doi: 10.35630/2199-885X/2020/10/3.11

17. Степанян И.А., Изранов В.А., Гордова В.С., Белецкая М.А., Степанян С.А. Внутри- и межисследовательская воспроизводимость показателей линейных размеров печени при ультразвуковом исследовании. *Луч. диагност. и терапия*. 2020;11(3):73–81. doi: 10.22328/2079-5343-2020-11-3-73-81

Stepanyan I.A., Izranov V.A., Gordova V.S., Beletskaya M.A., Stepanyan S.A. Intra- and inter-research reproducibility of linear liver measurementsby ultrasound examination. *Luchevaya diagnostika i terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2020;11(3):73–81. [In Russian]. doi: 10.22328/2079-5343-2020-11-3-73-81

18. Gosink B.B., Leymaster C.E. Ultrasonic determination of hepatomegaly. *J. Clin. Ultrasound*. 1981;9(1):37–44. doi: 10.1002/jcu.1870090110

19. Левенец С.В., Андреева И.В., Виноградов А.А. Возможности изучения ультразвуковой анатомии органов брюшной полости и воротной вены на трупах. *Укр. морфол. альм*. 2008; 6(3):43–45.

Levenets S.V., Andreeva I.V., Vinogradov A.A. Possibilities of study of ultrasound anatomy of abdominal organs and portal veins in cadavers. *Ukrayins'kiy morfolohichniy al'manakh = Ukrainian Morphological Almanac*. 2008; 6(3):43–45. [In Russian].

20. Riestra-Candelaria B.L., Rodríguez-Mojica W., Vázquez-Quiñones L.E., Jorge J.C. Ultrasound accuracy of liver length measurement with cadaveric specimens. *J. Diagn. Med. Sonogr*. 2016;32(1):12–19. doi: 10.1177/8756479315621287

21. Bismuth H. Surgical specialization. *Br. J. Surg*. 2013;100(12):1545–1546. doi: 10.1002/bjs.9171_1

22. Castaing D., Veilhan, L.-A. Anatomie du foie et des voies biliaires. *EMC.* 2006;1(3):1–12. doi: 10.1016/s0246-0424(06)43346-x

Castaing D., Veilhan, L.-A. Anatomy of the liver and bile ducts. *EMC.* 2006;1(3):1–12. [In French]. doi: 10.1016/s0246-0424(06)43346-x

23. Mahadevan V. Anatomy of the liver. *Surgery (Oxford)*. 2014;38:427–431. doi: 10.1016/j.mpsur.2014.10.004

24. Skandalakis J.E., Skandalakis L.J., Skandalakis P.N., Mirilas P. Hepatic surgical anatomy. *Surg. North. Am*. 2004;84(2):413–435. doi: 10.1016/j.suc.2003.12.002

25. Couinaud C. Anatomie du foie. *Ann. Ital. Chir*. 1992;63(6):693–697.

Couinaud C. The anatomy of the liver. *Ann. Ital. Chir*. 1992;63(6):693–697. [In French].

26. Abdel-Misih S.R., Bloomston M. Liver anatomy. *Surg. Clin. North. Am.* 2010;90(4):643–653. doi: 10.1016/j.suc.2010.04.017

27. Dietrich C.F., Serra C., Jedrzejczyk M. Ultrasound of the liver. *EFSUMB – European Course Book.* 2010:1–90

28. Juza R.M., Pauli E.M. Clinical and surgical anatomy of the liver: a review for clinicians. *Clin. Anat.* 2014;27(5):764–769. doi: 10.1002/ca.22350

29. Majno P., Mentha G., Toso C., Morel P., Peitgen H.O., Fasel J.H. Anatomy of the liver: an outline with three levels of complexity – a further step towards tailored territorial liver resections. *J. Hepatol.* 2014;60(3):654–662. doi: 10.1016/j.jhep.2013.10.026

30. Healey J.E. Jr., Schroy P.C. Anatomy of the biliary ducts within the human liver: analysis of the prevailing pattern of branchings and the major variations of the biliary ducts. *AMA Arch. Surg*. 1953; 66:599–616. doi: 10.1001/archsurg.1953.01260030616008

Сведения об авторах:

Опрышко Ирина Андраниковна, ORCID: 0000-0002-5450-6272, e-mail: lublumedicinu@mail.ru
Изранов Владимир Александрович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-6440-5889, e-mail: izranov@mail.ru
Гордова Валентина Сергеевна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5109-9862, e-mail: crataegi@rambler.ru
Шушвал Михаил Сергеевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-4449-1794, e-mail: football.shusha23@mail.ru
Степанян Степан Андраникович, ORCID: 0000-0002-9653-0959, e-mail: nomen.medici@mail.ru
Абдужабборов Хуршед, ORCID: 0000-0003-3086-067X, e-mail: abduzhabbarov@gmail.com

Information about the authors:

Irina A. Opryshko, ORCID: 0000-0002-5450-6272, e-mail: lublumedicinu@mail.ru
Vladimir A. Izranov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-6440-5889, e-mail: izranov@mail.ru
Valentina S. Gordova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5109-9862, e-mail: crataegi@rambler.ru
Mikhail S. Shushval, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4449-1794, e-mail: football.shusha23@mail.ru
Stepan A. Stepanyan, ORCID: 0000-0002-9653-0959, e-mail: nomen.medici@mail.ru
Khurshed Abdujabborov, ORCID: 0000-0003-3086-067X, e-mail: abduzhabbarov@gmail.com

Поступила в редакцию 20.03.2024
После доработки 03.04.2024
Принята к публикации 09.07.2024

Received 20.03.2024
Revision received 03.04.2024
Accepted 09.07.2024

УДК [612.616.31-055.1:577.175:612.8:159](470.1/.2)(045) DOI: 10.18699/SSMJ20240510
Оригинальное исследование / Research article

Показатели гипофизарно-гонадной оси и уровень кортизола в зависимости от индивидуально-типологической реактивности дофаминергической системы на смену фотопериодов года у мужчин в условиях Европейского Севера

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

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

Резюме

Цель работы – сравнение реактивности гипофизарно-гонадной системы и содержания кортизола при двух типах реакций дофаминергической системы у мужчин – жителей г. Архангельска на смену фотопериода года. **Материал и методы.** В течение одного года проводили четырехкратное обследование (в марте, июне, сентябре, декабре) 20 практически здоровых мужчин г. Архангельска (средний возраст 33,3 ± 5,3 года). В плазме крови определяли концентрацию дофамина, в сыворотке – компонентов гипофизарно-гонадной системы и кортизола. На основании анализа индивидуальных реакций выборка была разделена на две группы: 1 – концентрация дофамина у обследуемых повышается в декабре по сравнению с сентябрем (n = 10); 2 – концентрация дофамина снижается или не изменяется в декабре по сравнению с сентябрем (n = 10). **Результаты.** В группе 1 в декабре по сравнению с сентябрем выявлено снижение уровня тестостерона как общих (соответственно 18,16 и 25,20 нмоль/л), так и свободных (соответственно 3,77 и 4,29 пг/мл) фракций. При этом отмечено более высокое содержание кортизола в декабре у первой группы по сравнению со второй (соответственно 574,22 и 502,69 нмоль/л). В группе 2 наблюдалось значительное уменьшение концентрации эстрадиола (соответственно 0,13 и 0,31 нмоль/л) при увеличении индекса тестостерон/эстрадиол (соответственно 173,82 и 54,01 усл. ед.). **Заключение.** Индивидуально-типологическая вариабельность дофаминергической системы на смену фотопериодов у мужчин Европейского Севера может оказывать опосредованный эффект на гипофизарно-гонадную ось через параллельную активацию коры надпочечников и усиление активности ароматазы. Мы предполагаем, что повышение содержания дофамина в период минимальной продолжительности светового дня играет значительную роль в компенсаторном адаптационном увеличении уровня эстрадиола у мужского населения Севера.

Ключевые слова: дофамин, кортизол, половые гормоны, ароматаза, фотопериод, продолжительность светового дня, Европейский Север, мужчины, индивидуальные реакции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Госзадания 122011800392-3.
Автор для переписки: Елфимова А.Э., e-mail: a.elfimova86@mail.ru
Для цитирования: Елфимова А.Э., Типисова Е.В., Зябишева В.Н., Аликина В.А., Молодовская И.Н. Показатели гипофизарно-гонадной оси и уровень кортизола в зависимости от индивидуально-типологической реактивности дофаминергической системы на смену фотопериодов года у мужчин в условиях Европейского Севера. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):88–94. doi: 10.18699/SSMJ20240510

Indicators of the pituitary-gonadal axis and cortisol level, depending on the individual-typological reaction of the dopaminergic system, to changes in the photoperiod of the year in males living in the European North

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

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

Abstract

The aim of the work is to compare the reaction of the pituitary-gonadal system and the cortisol content in two types of dopaminergic system reactions in male residents of Arkhangelsk at the change of the photoperiod during the year. **Material and methods.** During one year, a four-time examination was conducted (in March, June, September, December) of 20 practically healthy males in Arkhangelsk (average age 33.3 ± 5.3 years). The concentration of dopamine was determined in blood plasma, the components of the pituitary-gonadal system and cortisol level were studied in serum. Based on the analysis of individual reactions, the sample was divided into two groups: 1 – the concentration of dopamine in the subjects increases in December compared with September (n = 10); 2 – the concentration of dopamine decreases or does not change in December compared with September (n = 10). **Results.** In group 1, a decrease in testosterone levels was revealed: both total (18.16 nmol/l in December and 25.20 nmol/l in September) and free (3.77 and 4.29 pg/ml, respectively) fractions. At the same time, a higher cortisol content was noted in December in the first group compared with the second (574.22 and 502.69 nmol/l, respectively). In group 2, there was a significant decrease in estradiol levels (0.13 nmol/L in December versus 0.31 nmol/L in September) with an increase in the testosterone/estradiol index (173.82 and 54.01 units, respectively). **Conclusions.** The individual-typological variability of the dopaminergic system in the replacement of photoperiods in males living in the European North may have an indirect effect on the pituitary-gonadal axis through parallel activation of the adrenal cortex and increased aromatase activity. We assume that an increase in dopamine content during the period of minimum daylight hours plays a significant role in the compensatory adaptive increase in estradiol levels in the male population of the North.

Key words: dopamine, cortisol, sex hormones, aromatase, photoperiod, daylight duration, European North, males, individual reactions.

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

Financing. The study was supported by State Assignment 122011800392-3.

Correspondence author: Elfimova A.E., e-mail: a.elfimova86@mail.ru

Citation: Elfimova A.E., Tipisova E.V., Zyabisheva V.N., Alikina V.A., Molodovskaya I.N. Indicators of the pituitary-gonadal axis and cortisol levels, depending on the individual-typological reaction of the dopaminergic system, to changes in the photoperiod of the year in males living in the European North. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(5):88–94. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240510

Введение

Данная работа является продолжением исследования фотопериодических изменений дофаминергической, гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-гонадной систем у жителей арктических территорий. В условиях изменения климата и улучшения социальных условий жизни некоторые погодные условия высоких широт (например, температура или относительная влажность воздуха) могут в настоящее время оказывать не такое сильное воздействие на организм человека, как раньше. В то же время контрастная продолжительность светового дня остается специфическим фактором, несомненно, влияющим на здоровье человека в условиях Севера.

Как известно, гормональная система, наряду с симпатоадреналовой, является важнейшим звеном в адаптационных процессах. Несмотря на то что адаптивная реакция развивается по одной и той же схеме, независимо от вида воздействий, ее индивидуальные особенности определяются множеством эндогенных и экзогенных факторов: гено- и фенотипических, конституциональных, социально-экологических [1]. Поскольку люди имеют разную чувствительность к циркулирующим гормонам, необходимы разные титры гормонов для поддержания одного и того же уровня физиологической функции. В предыдущей работе нами показано параллельное изменение уровня периферического дофамина и активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у мужчин г. Архангельска в динамике фотопериодов года с нарастанием в периоды увеличения и максимальной продолжительности светового дня и снижением в период уменьшения продолжительности светового дня. В период минимального светового дня отмечено два типа реакций со стороны дофаминергической и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем с параллельным повышением и снижением их активности [2].

Известно также о некоторых эффектах дофамина в модулировании функции половых желез, которые в основном касаются его влияния на синтез и секрецию пролактина, а также на изменение уровня ароматазы – фермента, конвертирующего андрогены в эстрогены [3, 4]. Таким образом, целью данной работы является сравнение реактивности гипофизарно-гонадной системы и уровня кортизола при двух типах реакций дофаминергической системы у мужчин – жителей г. Архангельска на смену фотопериода года.

Материал и методы

В течение одного года проводили четырехкратное обследование (в марте, июне, сентябре, декабре) 20 практически здоровых мужчин г. Архангельска (средний возраст 33,3 ± 5,3 года), в ходе которого осуществляли анкетирование и сбор крови. Критериями включения являлись постоянное проживание в г. Архангельске, возраст от 22 до 44 лет, отсутствие эндокринной патологии и кардиоваскулярных жалоб, а также обострений хронических заболеваний, если таковые имелись в анамнезе. Ни один из обследованных не проходил лечения от бесплодия. Исследование проводилось с условием добровольного информированного письменного согласия, одобрено Комитетом по биомедицинской этике ФГБУН ФИЦ комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаверова УрО РАН (протокол № 1 от 15.03.2018) и выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., ред. 2013 г.). Выбор месяцев для обследования определялся наиболее значимыми изменениями продолжительности светового дня.

Образцы крови для измерения содержания гормонов были взяты между 08:00 и 10:00 ч. Концентрацию дофамина, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, прогестерона, кортизола, общего и свободного тестостерона, эстрадиола, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) и сексстероидсвязывающего глобулина (СССГ) определяли в крови методом ИФА на автоматическом планшетном анализаторе ELISYS Uno (Human GmbH, Германия) с использованием тест-систем ООО «Компания АлкорБио» (Россия), DRG Instruments GmbH (ФРГ), Labor Diagnostika Nord GmbH & Co. KG (ФРГ). За нормативные показатели принимали диапазон референсных значений используемых тест-наборов. Также были рассчитаны индексы тестостерон/эстрадиол, тестостерон/ЛГ, ЛГ/ФСГ.

Статистическая обработка выполнена с использованием STATISTICA v.10.0. Для проверки нормальности данных использовали тест Шапиро – Уилка, по результатам которого применялись непараметрические методы анализа. Результаты представлены в виде Me (min; max), где Me – медиана, min – минимальное значение, min – максимальное значение. Сравнение показателей между зависимыми выборками проводили с помощью критерия Вилкоксона, между независимыми – с помощью критерия Манна – Уитни, при этом значимыми считались значения при $p < 0,05$. Взаимосвязи между значениями признаков определяли с помощью критерия ранговой корреляции Спирмена (ρ).

Результаты

По результатам наших наблюдений уровень дофамина у всех обследуемых минимален в сентябре (период уменьшения продолжительности светового дня) [5]. На основании анализа индивидуальных реакций выборка была разделена на две группы: 1 – концентрация дофамина у обследуемых повышается в декабре по сравнению с сентябрем ($n = 10$); 2 – концентрация дофамина снижается или не изменяется в декабре по сравнению с сентябрем ($n = 10$). Выбор основывался на расчете изменения уровня дофамина от сентября к декабрю в пределах годового значения Me × C_V, где C_V – коэффициент вариации показателя в пределах постановки, который, согласно инструкциям производителя, составляет 29,8 % (0,1 нмоль/л).

В группе 1 на фоне повышения уровня дофамина в декабре отмечены снижение концентрации общего и свободного тестостерона, индекса тестостерон/ЛГ и, кроме того, тенденция к уменьшению содержания СССГ (табл. 1). В то же время у обследуемых из группы 2 значимых изменений уровня тестостерона не выявлено, однако показано существенное снижение концентрации эстрадиола, СССГ и значения индекса ЛГ/ФСГ (табл. 2). При этом отмечено повышение значений индексов тестостерон/эстрадиол и тестостерон/ЛГ. Сравнение двух групп в декабре показало различия между ними по содержанию кортизола ($p = 0,037$) и эстрадиола ($p = 0,023$), которые значимо выше у лиц с нарастанием концентраций дофамина, а также по уровню ФСГ ($p = 0,082$) и значениям индекса тестостерон/эстрадиол ($p = 0,054$), которые, напротив, имеют тенденцию к более низким значениям, чем в группе 2.

Также нами рассмотрены корреляционные взаимоотношения между содержанием гормонов в период минимального светового дня, когда выявлены наибольшие индивидуальные различия в концентрации дофамина (рисунок). В группе 1 (рисунок, а) в качестве центрального звена можно выделить комплекс «тестостерон – кортизол», через который связаны остальные показатели гипофизарно-гонадной системы. В то же время в группе 2 (рисунок, б) уровень тестостерона связан только с содержанием свободного тестостерона и СССГ, а большее значение приобретают такие показатели, как прогестерон и эстрадиол.

Обсуждение

Анализируя полученные данные о параллельном изменении дофаминергической и гипофизарно-тиреоидной осей в выявленных типах реакции на изменение фотопериода, мы полагали, что схожие изменения будут выявлены и в системе «ги-

Таблица 1. *Содержание дофамина, кортизола и компонентов гипофизарно-гонадной оси в группе 1*

Table 1. *Contents of dopamine, cortisol and components of the pituitary-gonadal axis in group 1*

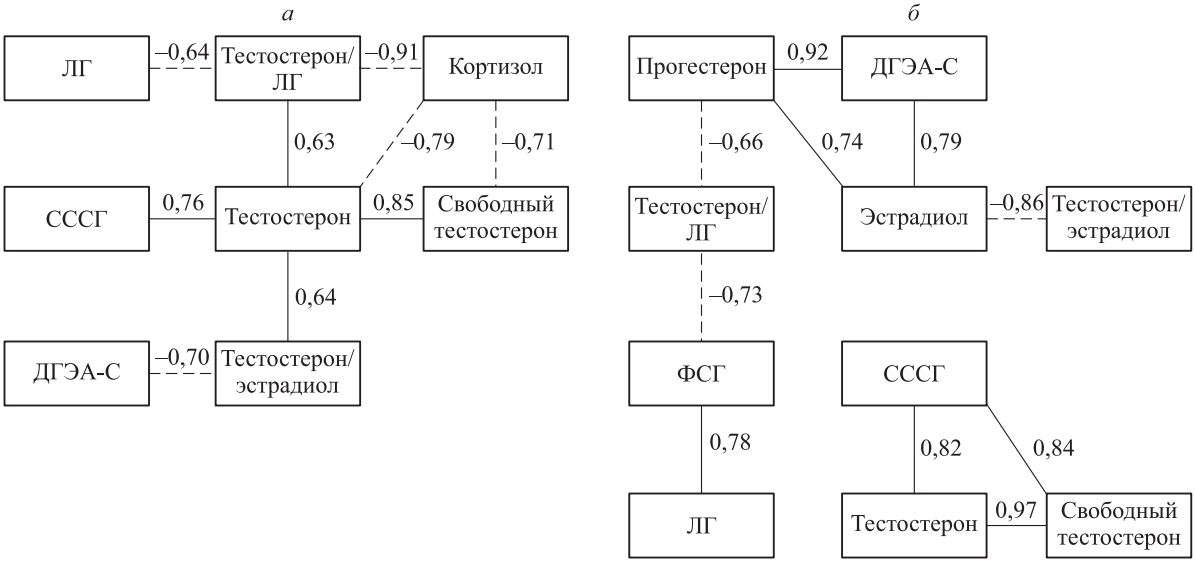
Содержание гормона	Референсный диапазон	Сентябрь	Декабрь	*p*
Дофамин, нмоль/л	< 0,653	0,232 (0,000; 0,371)	0,480 (0,30; 0,71)	0,004
Кортизол, нмоль/л	150–660	535,51 (336,00; 785,71)	574,22 (480,38; 751,12)	> 0,05
ФСГ, МЕ/л	1,0–11,8	3,36 (1,91; 5,22)	3,60 (1,36; 5,71)	> 0,05
ЛГ, МЕ/л	0,8–8,4	2,65 (0,97; 4,92)	3,11 (0,97; 4,30)	> 0,05
Прогестерон, нмоль/л	0,5–5,2	6,87 (5,16; 15,08)	7,16 (4,80; 9,55)	> 0,05
ДГЭА-С, мкмоль/л	2,7–11,34	11,87 (7,46; 14,98)	11,49 (6,40; 16,06)	> 0,05
Тестостерон, нмоль/л	12,1–38,3	25,20 (12,76; 37,99)	18,16 (12,48; 33,38)	0,037
Свободный тестостерон, пг/мл	1,00–28,28	4,29 (3,59; 30,70)	3,77 (3,48; 22,14)	0,013
Эстрадиол, нмоль/л	0,11–0,25	0,31 (0,24; 0,42)	0,23 (0,13; 0,41)	> 0,05
СССГ, нмоль/л	12,4–78,4	24,62 (12,84; 48,98)	23,62 (12,58; 39,64)	0,059
Пролактин, нг/мл	5,0–23,6	13,80 (6,61; 18,37)	13,51 (6,69; 23,09)	> 0,05
Тестостерон/эстрадиол, усл. ед.		70,58 (34,58; 133,22)	84,11 (44,28; 153,59)	> 0,05
Тестостерон/ЛГ, усл. ед.		8,22 (2,87; 21,46)	6,44 (3,10; 14,16)	0,022
ЛГ/ФСГ, усл. ед.		0,93 (0,30; 1,78)	0,80 (0,28; 2,00)	> 0,05

поталамус – гипофиз – гонады», тем более что ранее нами также получены данные о максимальной активности анализируемых систем в период увеличения светового дня. Однако в группе лиц, у которых уровень дофамина возрастает от сентября к декабрю, напротив, происходит снижение концентрации общего и свободного тестостерона. Возможно, это объясняется более высоким содержанием кортизола в данной группе, которое, в свою очередь, имеет отрицательную корреляцию с уровнем общих и свободных фракций тестостерона. Другими исследователями также обнаружена отрицательная связь между содержанием кортизола и тестостерона после физической нагрузки и стресса, что авторы связывают с ингибированием секреции тестостерона путем

Таблица 2. *Содержание дофамина, кортизола и компонентов гипофизарно-гонадной оси в группе 2*

Table 2. *Contents of dopamine, cortisol and components of the pituitary-gonadal axis in group 2*

Содержание гормона	Референсный диапазон	Сентябрь	Декабрь	*p*
Дофамин, нмоль/л	< 0,653	0,246 (0,083; 0,539)	0,232 (0,01; 0,41)	> 0,05
Кортизол, нмоль/л	150–660	483,00 (254,63; 626,07)	502,69 (311,06; 627,38)	> 0,05
ФСГ, МЕ/л	1,0–11,8	4,21 (3,07; 7,69)	4,58 (2,95; 9,33)	> 0,05
ЛГ, МЕ/л	0,8–8,4	3,40 (1,74; 6,34)	3,40 (1,83; 5,70)	> 0,05
Прогестерон, нмоль/л	0,5–5,2	6,54 (4,59; 11,53)	6,70 (4,00; 10,41)	> 0,05
ДГЭА-С, мкмоль/л	2,7–11,34	11,44 (6,11; 18,35)	11,33 (5,40; 18,90)	> 0,05
Тестостерон, нмоль/л	12,1–38,3	14,48 (6,29; 39,61)	18,36 (12,36; 34,74)	> 0,05
Свободный тестостерон, пг/мл	1,00–28,28	3,73 (2,49; 17,02)	3,88 (3,35; 19,50)	> 0,05
Эстрадиол, нмоль/л	0,11–0,25	0,31 (0,24; 0,43)	0,13 (0,05; 0,28)	0,005
СССГ, нмоль/л	12,4–78,4	33,72 (17,79; 69,62)	30,18 (15,70; 63,42)	0,022
Пролактин, нг/мл	5,0–23,6	16,86 (5,55; 24,73)	15,31 (6,12; 32,62)	> 0,05
Тестостерон/эстрадиол, усл. ед.		54,01 (14,77; 118,24)	173,82 (51,09; 434,25)	0,004
Тестостерон/ЛГ, усл. ед.		4,29 (2,06; 7,56)	5,94 (3,86; 15,36)	0,037
ЛГ/ФСГ, усл. ед.		0,80 (0,40; 1,72)	0,64 (0,48; 1,08)	0,059



Статистически значимые (p < 0,05) корреляционные взаимосвязи между уровнями гормонов в группах 1 (а) и 2 (б) в период минимальной продолжительности светового дня (декабрь); p < 0,05

Statistically significant (p < 0.05) correlation relationships between hormone level in groups 1 (a) and 2 (б) during the period of minimum daylight hours (December)); p < 0,05

прямого воздействия кортизола на яички [6, 7]. Таким образом, активизация надпочечников у обследуемых в группе 1 может приводить к снижению содержания андрогенов. Кроме того, в данной группе можно отметить достаточно высокий уровень эстрадиола как в сентябре, так и в декабре. Такое смещение диапазона колебаний содержания гормона в сторону повышения у мужчин Европейского Севера отмечено и ранее [8]. Несмотря на имеющиеся данные о неблагоприятном влиянии увеличения концентрации эстрогенов на здоровье мужчин [9, 10], известно, что эстрадиол в мужском организме является важным гормоном для обеспечения репродуктивной функции, регуляции уровня глюкозы, инсулиноподобного фактора роста-1, обмена веществ, роста костей и поддержания здоровья скелета [11, 12]. Мы полагаем, что повышение содержания эстрадиола может быть также компенсаторной адаптационной реакцией в условиях высоких широт, способствующей поддержанию оптимальной работы щитовидной железы [13]. Возможное вовлечение в адаптивные перестройки гормонов с анаболическим действием, в том числе эстрадиола, показано также у российских мужчин-космонавтов в ранний послеполетный период [14].

В то же время в группе мужчин, уровень дофамина у которых не возрастает зимой, выявлено значительное снижение концентрации эстрадиола и, соответственно, повышение индекса тестостерон/эстрадиол, что подтверждается отрицательной взаимосвязью данных показателей. При этом содержание эстрадиола в группе 2 значимо ниже, а величина индекса значимо выше, чем в группе 1. Учитывая влияние дофамина на активность ароматазы, можно предположить, что в группе 1 более высокое содержание дофамина в декабре может быть причиной усиления ароматизации тестостерона, обеспечивающего необходимый уровень эстрадиола, в то время как в группе 2 повышение индекса тестостерон/эстрадиол на фоне снижения концентрации эстрадиола свидетельствует о снижении конвертации тестостерона. Таким образом, роль увеличения содержания дофамина в период минимальной продолжительности светового дня может заключаться в необходимости поддержания достаточно высокого уровня эстрадиола у мужчин.

Обращает на себя внимание тот факт, что в декабре в обеих группах концентрация тестостерона практически одинакова, однако в сентябре в группе 1 она в 1,7 раза больше, чем в группе 2. Возможно, на содержание тестостерона оказывают влияние другие факторы или существует иная индивидуально-типологическая вариабельность данного андрогена на смену фотопериодов, что также следует рассмотреть более подробно.

Заключение

Анализ фотопериодической динамики уровня дофамина показал два типа реакций дофаминергичесой системы мужчин г. Архангельска при переходе от сентября к декабрю: повышение его

содержания в крови либо снижение (или отсутствие изменений). В группе с первым типом реакций выявлено снижение концентрации общих и свободных фракций тестостерона, что может быть связно с более высоким уровнем кортизола. Кроме того, мы предполагаем, что повышение содержания дофамина в период минимальной продолжительности светового дня играет значительную роль в компенсаторном адаптационном увеличении уровня эстрадиола у мужского населения Севера, что находит подтверждение в группе со вторым типом реакций, где отмечено значительное снижение концентрации эстрадиола при увеличении индекса тестостерон/эстрадиол.

Таким образом, индивидуально-типологическая вариабельность дофаминергической системы на смену фотопериодов у мужчин Европейского Севера может оказывать опосредованный эффект на гипофизарно-гонадную ось через параллельную активацию коры надпочечников и усиление активности ароматазы.

Список литературы / References

1. Муртазина Е.П., Коробейникова И.И., Поскотинова Л.В., Каратыгин Н.А., Перцов С.С. Анализ когнитивных функций и нейрофизиологических процессов при адаптации человека к условиям Арктики. *Рос. мед.-биол. вестн.* 2023;31(С):293–304. doi: 10.17816/PAVL0VJ109581

Murtazina E.P., Korobeynikova I.I., Poskotinova L.V., Karatygin N.A., Pertsov S.S. Analysis of cognitive functions and neurophysiological processes in adaptation of human to conditions of the Arctic Region. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika Ivana Petrovicha Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2023;31(2):293–304. [In Russian]. doi: 10.17816/PAVL0VJ109581

2. Зябишева В.Н., Типисова Е.В., Елфимова А.Э., Молодовская И.Н., Аликина В.А. Типологические изменения уровней дофамина, кортизола и тиреоидных гормонов у мужчин г. Архангельска в динамике фотопериодов года. *Сиб. науч. мед. ж.* 2023;43(6):63–69. doi: 10.18699/SSMJ20230607

Zyabisheva V.N., Tipisova E.V., Elfimova A.E., Molodovskaya I.N., Alikina V.A. Typological changes in the level of dopamine, cortisol and thyroid hormones in males of Arkhangelsk in the dynamics of year photoperiods. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(6):63–69. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230607

3. Kirsch P., Kunadia J., Shah S., Agrawal N. Metabolic effects of prolactin and the role of dopamine agonists: A review. *Front. Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1002320. doi: 10.3389/fendo.2022.1002320

4. Xing L., Esau C., Trudeau V.L. Direct regulation of aromatase b expression by 17β-estradiol and dopamine D1 receptor agonist in adult radial glial cells. *Front. Neurosci.* 2015;9:504. doi: 10.3389/fnins.2015.00504

5. Типисова Е.В., Зябишева В.Н., Аликина В.А., Елфимова А.Э., Молодовская И.Н. Исследование фотопериодической динамики содержания периферического дофамина в сопоставлении с тиреоидным профилем у различных групп мужчин Европейского Севера. *Пробл. эндокринол.* 2024; 70(2):85–96. doi: 10.14341/probl13286

Tipisova E.V., Zyabisheva V.N., Alikina V.A., Elfimova A.E., Molodovskaya I.N. Study of the photoperiodic dynamics of the peripheral dopamine content in comparison with the thyroid profile in various groups of men from the European North. *Problemy endocrinologii = Problems of Endocrinology.* 2024;70(2):85–96. [In Russian]. doi: 10.14341/probl13286

6. Khan S.U., Jannat S., Shaukat H., Unab S., Tanzeela, Akram M., Khan Khattak M.N., Soto M.V., Khan M.F., Ali A., Rizvi S.S.R. Stress induced cortisol release depresses the secretion of testosterone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin. Med. Insights. Endocrinol. Diabetes.* 2023;16:11795514221145841. doi: 10.1177/11795514221145841

7. Anderson T., Lane A.R., Hackney A.C. Cortisol and testosterone dynamics following exhaustive endurance exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2016;116(8):1503–1509. doi: 10.1007/s00421-016-3406-y

8. Киприянова К.Е., Типисова Е.В., Горенко И.Н. Эндокринные аспекты репродуктивной функции у мужчин 22–35 лет – постоянных жителей Крайнего Севера и г. Архангельска. *Вестн. Томск. гос. ун-та. Биол.* 2017;(40):150–162. doi: 10.17223/19988591/40/9

Kipriyanova K.E., Tipisova E.V., Gorenko I.N. Endocrine aspects of reproductive function in men (aged 22-35 years) – residents of the Far North and Arkhangelsk. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya = Tomsk State University Journal of Biology.* 2017;(40):150–162. [In Russian]. doi: 10.17223/19988591/40/9

9. Chen T., Wu F., Wang X., Ma G., Xuan X., Tang R., Ding S., Lu J. Different levels of estradiol are correlated with sexual dysfunction in adult men. *Sci. Rep.* 2020;10(1):12660. doi: 10.1038/s41598-020-69712-6

10. Schroeder M., Schaumburg B., Mueller Z., Parplys A., Jarczak D., Roedl K., Nierhaus A., de Heer G., Grensemann J., Schneider B., … Gabriel G. High estradiol and low testosterone levels are associated with critical illness in male but not in female COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *Emerg. Microbes. Infect.* 2021;10(1):1807-1818. doi: 10.1080/22221751.2021.1969869

11. Russell N., Grossmann M. Mechanisms in endocrinology: Estradiol as a male hormone. *Eur. J. Endocrinol*. 2019;181(1):R23–R43. doi: 10.1530/EJE-18-1000

12. Hammes S.R., Levin E.R. Impact of estrogens in males and androgens in females. *J. Clin. Invest.* 2019;129(5):1818–1826. doi: 10.1172/JCI125755

13. Кубасов Р.В. Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды. *Вестн. РАМН*. 2014;69(9-10):102–109.

Kubasov R.V. Hormonal changes in response to extreme environment factors. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;(9-10):102–109. [In Russian].

14. Ничипорук И.А., Чистоходова С.А. Влияние длительных космических полетов на репродуктивную систему мужчин и ее взаимосвязи с составом тела. *Междунар. научно-исслед. ж.* 2023;(1):76. doi: 10.23670/IRJ.2023.127.64

Nichiporuk I.A., Chistokhodova S.A. The effects of long term spaceflight on the male reproductive system and its relationship to body composition. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal.* 2023;(1):76. [In Russian] doi: 10.23670/IRJ.2023.127.64

Сведения об авторах:

Елфимова Александра Эдуардовна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-2519-1600, e-mail: a.elfimova86@mail.ru
Типисова Елена Васильевна, д.б.н., ORCID: 0000-0003-2097-3806, e-mail: tipisova@rambler.ru
Зябишева Валентина Николаевна, ORCID: 0000-0001-6133-8249, e-mail: razvalush@yandex.ru
Аликина Виктория Анатольевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-3097-9427, e-mail: victoria-popcova@yandex.ru
Молодовская Ирина Николаевна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-6133-8249, e-mail: pushistiy-86@mail.ru

Information about the authors:

Aleksandra E. Elfimova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2519-1600, e-mail: a.elfimova86@mail.ru
Elena V. Tipisova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2097-3806, e-mail: tipisova@rambler.ru
Valentina N. Zyabisheva, ORCID: 0000-0001-6133-8249, e-mail: razvalush@yandex.ru
Victoria A. Alikina, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-3097-9427, e-mail: victoria-popcova@yandex.ru
Irina N. Molodovskaya, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-6133-8249, e-mail: pushistiy-86@mail.ru

Поступила в редакцию 05.05.2024
После доработки 03.06.2024
Принята к публикации 14.09.2024

Received 05.05.2024
Revision received 03.06.2024
Accepted 14.09.2024

УДК 612.015.3:616-056.52:616.69-008.6 DOI: 10.18699/SSMJ20240511
Оригинальное исследование / Research article

Стволовые и прогениторные клетки и функциональная активность печени крыс Вистар разного возраста

О.В. Першина[1], И.А. Узянбаев[1], А.В. Пахомова[1], Э.С. Пан[1], Л.В. Когай[1], Н.Н. Ермакова[1], Л.А. Сандрикина[1], Б.К. Курбатов[2], В.А. Крупин[1]

[1] НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра РАН 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3
[2] НИИ кардиологии – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра РАН 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

Резюме

Печень имеет огромный потенциал к самовосстановлению, однако с возрастом активность процессов регенерации снижается. Происходят изменения, в том числе в функциональной активности различных клеточных популяций печени, изучение особенностей которой может стать основой для разработки новых терапевтических подходов в лечении заболеваний печени у пожилых людей. **Цель исследования –** изучить различия в содержании стволовых и прогениторных клеток и функциональной активности печени крыс разного возраста. **Материал и методы.** Эксперименты проведены на крысах Вистар в возрасте 6 и 12 месяцев. Морфологические изменения оценивали с помощью ультразвукового и гистологического исследования печени. Биохимическими методами определяли липидный спектр сыворотки крови. Цитометрическими методами исследовали поверхностные и внутриклеточный антигены стволовых и прогениторных клеток, выделенных из костного мозга, артериальной крови и печени крыс. **Результаты и их обсуждение.** У 12-месячных самцов крыс Вистар по сравнению с 6-месячными выявлено избыточное образование компонентов внеклеточного матрикса, нарушение тканевой архитектуры, развитие портальной гипертензии, а также увеличение концентрации холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности. Обнаружены статистически значимые возрастные различия в содержании гемопоэтических и мезенхимальных стволовых клеток, эпителиальных клеток ($CD45^-CD326^+$) в костном мозге, крови и печени. В паренхиме печени 12-месячных крыс оказались статистически значимо снижены популяции бипотентных предшественников гепатоцитов ($CD45^-CD326^+CD133^+$), овальных клеток ($CD45^-CD326^+CD133^+CD90^+$) относительно животных в возрасте 6 месяцев. В то же время уровень всех клеточных популяций в паренхиме печени крыс, экспрессирующих внутриклеточный маркер Sox9, был статистически значимо выше у годовалых животных по сравнению с более молодыми, независимо от фенотипа клеток. **Заключение.** В печени 12-месячных крыс по сравнению с 6-месячными увеличивается количество клеток, экспрессирующих Sox9, лимфоцитов с воспалительным фенотипом, уменьшается число стволовых клеток и различных популяций эпителиальных и эндотелиальных клеток, что приводит к снижению регенераторной способности печени, нарушению тканевой архитектуры органа и изменению липидного обмена. Эти изменения во многом определяют повышенную предрасположенность к развитию хронических заболеваний печени с возрастом.

Ключевые слова: возрастные особенности, крысы Вистар, ультразвуковое исследование печени, гепатоциты, прогениторные клетки печени, Sox9.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Узянбаев И.А., e-mail: wertyg233@gmail.com
Для цитирования: Першина О.В., Узянбаев И.А., Пахомова А.В., Пан Э.С., Когай Л.В., Ермакова Н.Н., Сандрикина Л.А., Курбатов Б.К., Крупин В.А. Стволовые и прогениторные клетки и функциональная активность печени крыс Вистар разного возраста. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):95–103. doi: 10.18699/SSMJ20240511

The stem and progenitor cells and the functional activity of liver from age-different Wistar rats

O.V. Pershina[1], I.A. Uzyanbaev[1], A.V. Pakhomova[1], E.S. Pan[1], L.V. Kogay[1], N.N. Ermakova[1], L.A. Sandrikina[1], B.K. Kurbatov[2], V.A. Krupin[1]

[1] *Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine E.D. Goldberg of Tomsk National Research Medical Center of RAS*
634028, Tomsk, Lenina ave., 3
[2] *Cardiology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of RAS*
634012, Tomsk, Kievskaya st., 111a

Abstract

The liver has a big potential for self-healing, but the activity of regeneration decreases with age. Changes are occurring, including in the functional activity of various liver cell populations, the study of the characteristics of which can become the basis for the development of new therapeutic approaches to the liver diseases treatment at older people. The aim of this research was to study the level of stem and progenitor cells and the functional activity of the healthy liver from age-different rats. **Material and methods.** Experiments were carried out on Wistar rats aged 6 and 12 months. Ultrasound and histological examination of the liver from rats was used to assess morphological changes. The lipid profile of blood serum was evaluated by biochemical methods. Cytometric methods were used to study the surface and intracellular antigens of stem and progenitor cells isolated from the bone marrow, arterial blood and liver of rats. **Results and discussion.** In 12-month-old male Wistar rats, compared with 6-month-old rats, excessive formation of extracellular matrix components, disruption of tissue architecture, development of portal hypertension, as well as an increase in the concentration of cholesterol, triglycerides, high- and low-density lipoproteins were revealed. We identified age-related differences in the content of hematopoietic and mesenchymal stem cells, epithelial cells ($CD45^{-}CD326^{+}$) in the bone marrow, blood and liver of rats. In the liver parenchyma, the populations of hepatocyte precursors ($CD45^{-}CD326^{+}CD133^{+}$), oval cells ($CD45^{-}CD326^{+}CD133^{+}CD90^{+}$). At the same time, the level of all cell populations in the liver parenchyma of rats expressing the intracellular marker Sox9 was higher in one-year-old animals compared to younger ones, regardless of the cell phenotype. **Conclusions.** In the liver of 12-month-old rats, compared to 6-month-old rats, the number of cells expressing Sox9, lymphocytes with an inflammatory phenotype increases, the number of stem cells and various populations of epithelial and endothelial cells decreases, which leads to a decrease in the regenerative capacity of the liver, disruption of the tissue architecture of the organ and changes in lipid metabolism. These changes largely determine the increased susceptibility with age to the development of chronic liver diseases.

Key words: age-related features, Wistar rats, liver ultrasound examination, hepatocytes, liver progenitor cells, Sox9.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Uzyanbaev I.A., e-mail: wertyg233@gmail.com
Citation: Pershina O.V., Uzyanbaev I.A., Pakhomova A.V., Pan E.S., Kogay L.V., Ermakova N.N., Sandrikina L.A., Kurbatov B.K., Krupin V.A. The stem and progenitor cells and the functional activity of liver from age-different Wistar rats. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(5):95–103. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240511

Введение

Количество пожилых людей, в том числе с различными патологиями, постоянно увеличивается. В настоящее время активно исследуется взаимосвязь между старением и риском развития заболеваний. В частности, показано, что с возрастом в организме накапливаются как молекулярные и клеточные повреждения, так и повреждающие агенты, такие как продукты перекисного окисления липидов [1]. Печень – важнейший орган с широким спектром функций: метаболизм ксенобиотиков, синтез большого количества белков и прочих соединений и т.д. Несмотря на огромные регенераторные способности и устойчивость органа к старению, со временем даже в нем обнаруживаются признаки старения и нарушения регенерации, что в конечном итоге приводит к развитию хронических заболеваний печени [2]. До сих пор неизвестно, за счет каких механизмов и почему на фоне уменьшения с возрастом объема печени на 20–40 % основные ее функции сохраняются на прежнем уровне. Предполагают, что у лиц старше 50 лет оно может происходить за счет уменьшения объема крови [3]. Изменения затрагивают и биохимические показатели крови, отражающие функцию органа; так, с возрастом повышается активность сывороточной γ-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы, а содержание сывороточного билирубина постепенно снижается [4].

Активно исследуются маркеры клеточного старения печени, такие как накопление продуктов перекисного окисления липидов, нарушение путей апоптоза, а также способность «стареющих» гепатоцитов продуцировать провоспалительные цитокины: ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-8 [5]. С возрастом увеличивается количество клеток Ито с измененной морфологией [6], наблюдается утолщение и дефенестрация эндотелиальных синусоидаль-

ных клеток и изменение экспрессии некоторых эндотелиальных антигенов [7]. Существование взаимосвязи между старением и риском развития фибротических изменений паренхимы печени в настоящее время также активно исследуется. Доказано, что возраст часто является независимым фактором плохого исхода при ее заболеваниях [2]. В то же время известно, что с возрастом снижается количество гепатоцитов, вступающих в S-фазу клеточного цикла, что ведет к уменьшению способности органа к регенерации [8].

Известно, что клетки-предшественники печени представляют собой гетерогенные бипотентные стволовые клетки, которые экспрессируют маркеры желчных протоков и гепатоцитов взрослого организма, антигены эпителиальных, эндотелиальных и гемопоэтических клеток. Разница между печеночными стволовыми клетками, гепатобластами и зрелыми гепатоцитами может проявляться в содержании антигенов. Многие из широко используемых маркеров, таких как молекула адгезии эпителиальных клеток (CD326), CD133, Sox9 и остеопонтин, обнаружены как на прогениторных клетках поврежденной печени, так и на холангиоцитах и/или непаренхиматозных клетках здорового органа [9]. Еще одним потенциальным кандидатом маркеров бипотенциальных клеток-предшественников печени взрослого человека называют CD90 (Thy-1), совместная экспрессия которого с CD34, c-kit, OV6, CD326 и другими маркерами выявляет популяцию клеток-предшественников, участвующую в ее регенерации [10]. В настоящее время исследования возрастных особенностей клеточных популяций печени носят преимущественно фрагментарный характер. Понимание того, как различные клеточные популяции изменяются с возрастом и как это соотносится с изменениями в печени, может помочь в разработке более эффективных подходов к терапии ее заболеваний у пожилых людей. Таким образом, цель настоящего исследования – изучить различия в содержании стволовых и прогениторных клеток и функциональной активности печени крыс Вистар разного возраста.

Материал и методы

Эксперименты проводились на самцах крыс Вистар (n = 20), полученных из питомника отдела экспериментальных биологических моделей НИИ фармакологии и регенеративной медицины (НИИФиРМ) им. Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра (ТНИМЦ) РАН. Возраст крыс составлял 6 (n = 10) и 12 месяцев (n = 10) и был выбран на основе продолжительности жизни крыс Вистар [11]. Животные находились в стандартных условиях вивария НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН. Эвтаназию выполняли передозировкой CO_2. Все работы с животными проведены в строгом соответствии с уставом Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целях [12]. Содержание животных и дизайн исследования одобрены комитетом по биоэтике НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН (протокол № 167А032020 от 18.05.2020).

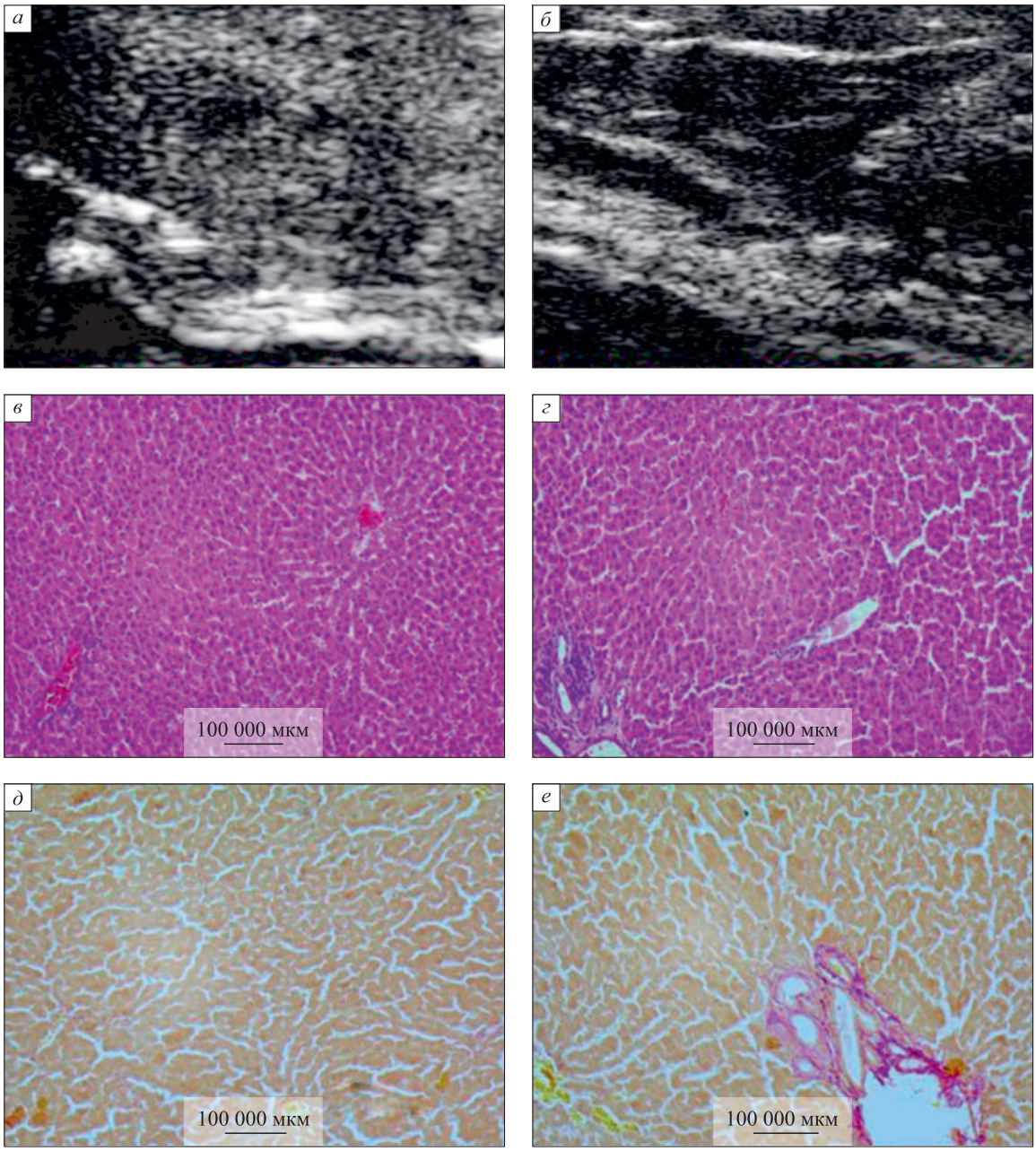
УЗИ печени крыс выполнено на высокочастотной ультразвуковой платформе для работы с мелкими лабораторными животными *in vivo* VEVO 3100 LT (VisualSonics, Канада), его результаты анализировали в соответствии с критериями A.S. Lessa et al. [13]. После забора материалов проводили биохимическое исследование сыворотки крови с использованием автоматического биохимического анализатора AU480 (Beckman Coulter, США) и стандартных наборов фирмы Beckman Coulter. Гистологическое исследование ткани печени выполняли согласно стандартной методике [14]. Для оценки структуры органа подготовленные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, для оценки содержания соединительной ткани препараты – по Ван Гизону с определением ее относительной площади [15].

Кровь из общей сонной артерии забирали у наркотизированных животных через катетер, стабилизировали 2%-м К2ЭДТА (Sigma-Aldrich, Германия) в соотношении 20 мкл антикоагулянта на 1 мл крови. Стандартными методами получали мононуклеары из костного мозга, крови и паренхимы печени. Оценку экспрессии маркеров на мононуклеарах проводили с использованием проточного цитофлуориметра FACS Canto II с программным обеспечением FACS Diva (BD Biosciences, США). Изучали экспрессию поверхностных маркеров CD45 APC-Cy, CD90 APC (Becton Dickinson, США), CD133 Alexa Fluor® 405, CD326 Alexa Fluor® 488 (Abcam, Великобритания), OV-6 Alexa Fluor 700 (R&D Systems, США) согласно стандартным протоколам для цитометрии (разведение 1:50). После окрашивания поверхностными маркерами проводили окрашивание внутриклеточным антигеном Sox9 Alexa Fluor® 647 (Becton Dickinson) согласно инструкции производителя.

Нормальность распределения полученных данных оценивали с использованием W-теста Шапиро – Уилка. Вычисляли среднее арифметическое (M), ошибку среднего арифметического (SEM) и представляли в виде $M \pm SEM$. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

При выполнении УЗИ выявлены визуальные различия в эхоструктуре печени у животных разных возрастных групп: у более молодых крыс (6 месяцев) она была мелкозернистой (рисунок, *а*), тогда как у более старших (12 месяцев) – среднезернистой (рисунок, *б*), у которых также наблюдалась диффузно повышенная эхогенность печени по сравнению с молодыми животными. У крыс обеих групп край печени был ровный и четко выраженный, изоэхогенные, гиперэхогенные и гипоэхогенные узлы не обнаруживались. Вместе с тем у 12-месячных животных диаметр портальной вены был статистически значимо больше,



Результаты исследования печени 6-месячных (а, в, д) и 12-месячных самцов крыс Вистар (б, г, е): ультразвуковое изображение поперечного среза (а, б), гистологическая картина при окрашивании гематоксилином и эозином (в, г), пикрофуксином по Ван Гизону (д, е), ×100

Results of a study of the liver of 6-month-old (а, в, д) and 12-month-old male Wistar rats (б, г, е): ultrasound image of a cross section (а, б), histological picture when stained with hematoxylin and eosin (в, г), picrofuchsin according to van Gieson (д, е), ×100

чем у 6-месячных (1,8 ± 0,07 и 1,2 ± 0,06 мм соответственно).

Печень животных независимо от возраста характеризовалась единообразием ацинарного строения во всех полях зрения (рисунок, *в*, *г*). Однако у 12-месячных крыс отмечались отдельные перипортальные лимфогистиоцитарные инфильтраты, преимущественно в центре дольки встречались единичные гепатоциты в состоянии мелкокапельной жировой дистрофии (рисунок, *г*). Количество и относительная плотность синусоидных капилляров статистически значимо не различались. Гистологическое исследование препаратов печени, окрашенных по Ван Гизону, показало, что у 12-месячных животных (рисунок, *е*) по сравнению с 6-месячными (рисунок, *д*) отмечалось незначительное отложение фиброзной ткани вокруг портальных трактов, в отдельных случаях наблюдались тонкие междольковые соединительнотканные перегородки, при этом площадь соединительной ткани была достоверно больше (соответственно 6,7 и 0,76 %, $p = 0{,}000001$).

Концентрация холестерина (в 1,6 раза), триглицеридов (в 2,1 раза), липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой плотностей (ЛПНП, в 1,6 и 1,4 раза соответственно) у 12-месячных крыс была статистически значимо больше, чем у 6-месячных, а активность щелочной фосфатазы – в 2 раза меньше (табл. 1). При анализе популяций гемопоэтических и мезенхимальных стволовых клеток (ГСК, $CD45^-CD326^-CD133^+CD90^+$; МСК, $CD45^-CD326^-CD133^-CD90^+$ соответственно) выявлено статистически значимое снижение у 12-месячных крыс содержания гемопоэтических стволовых клеток (ГСК, $CD45^-CD326^-CD133^+CD90^+$) в костном мозге (в 235,5 раза) по сравнению с 6-месячными (табл. 2). Тотальное истощение ГСК в костном мозге привело к их отсутствию в артериальной крови и паренхиме печени у 12-месячных крыс. Количество мезенхимальных стволовых клеток (МСК, $CD45^-CD326^-CD133^-CD90^+$) у 12-месячных крыс было достоверно меньше в костном мозге (в 2,5 раза) и в паренхиме печени (в 24 раза) относительно более молодых животных. Подобная тенденция была характерна и для популяции эпителиальных клеток ($CD45^-CD326^+$), их уровень в костном мозге, в артериальной крови и паренхиме печени у 12-месячных крыс оказался соответственно в 5,0, 61,3 и 6,6 раза ниже, чем у 6-месячных, а также для циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток ($CD45^{dim}CD133^+$) (в 8 раз меньше) (см. табл. 2). Исследование популяции лимфоцитов $CD45^{hi}$ с воспалительным фенотипом выявило ее статистически значимое увеличение у 12-месячных крыс в костном мозге (в 1,8 раза), в паренхиме печени и артериальной крови значимых различий не наблюдалось (см. табл. 2).

В паренхиме печени 12-месячных крыс содержание бипотентных предшественников гепатоцитов ($CD45^-CD326^+CD133^+$) и овальных клеток ($CD45^-CD326^+CD133^+CD90^+$) было соответственно в 43 и 2 раза меньше, чем у животных в возрасте 6 месяцев (табл. 3). Обращает на себя внимание тот факт, что размер всех клеточных популяций в паренхиме печени, экспрессирующих внутриклеточный маркер Sox9, был статистически значимо больше у 12-месячных животных по сравнению с 6-месячными независимо от фенотипа клеток: популяции клеток Ито ($CD45^-CD133^+Sox9^+$) – в 18,7 раза, $CD326^+CD133^+Sox9^+$ – в 10 раз, клеток каналов Геринга ($CD45^-CD326^+CD133^+Sox9^+$) – в 13 раз, диплоидных гепатоцитов перипортальной зоны $Sox9^+CD45^-$ – в 13,7 раза, незрелых холангиоцитов ($CD45^-CD326^+CD133^-Sox9^+$) – в 10 раз, синусоидальных эндотелиальных клеток печени ($CD133^+CD45^+Sox9^+$) – в 6 раз (см. табл. 3). Исключение составила общая популяция гепатоцитов и холангиоцитов ($CD45^-CD326^-CD133^-Sox9^-$), уровень этих клеток также был статистически значимо выше у 12-месячных, чем у 6-месячных крыс (в 1,3

Таблица 1. *Биохимические показатели крови 6- и 12-месячных самцов крыс Вистар*

Table 1*. Biochemical blood parameters of 6- and 12-month-old male Wistar rats*

Показатель	6-месячные крысы	12-месячные крысы	*p*
Активность АлАТ, ед/л	33,0 ± 7,5	44,0 ± 3,95	0,21
Активность АсАТ, ед/л	140,0 ± 10,5	125,2 ± 3,4	0,19
Активность щелочной фосфатазы, ед/л	95,1 ± 9,2	47,9 ± 2,03	0,00011
Содержание билирубина общего, мкмоль/л	1,9 ± 0,7	1,2 ± 0,1	0,28
Содержание билирубина прямого, мкмоль/л	0,5 ± 0,09	0,5 ± 0,03	0,91
Содержание холестерина, ммоль/л	1,9 ± 0,2	3,0 ± 0,1	0,00021
Содержание триглицеридов, ммоль/л	0,5 ± 0,06	1,03 ± 0,04	0,000001
Содержание ЛПВП, ммоль/л	1,1 ± 0,10	1,8 ± 0,08	0,000036
Содержание ЛПНП, ммоль/л	0,7 ± 0,09	0,9 ± 0,09	0,04

Таблица 2. *Содержание популяций стволовых и прогениторных клеток в костном мозге, артериальной крови и паренхиме печени 6- и 12-месячных самцов крыс Вистар, % от всех окрашенных мононуклеаров*

Table 2. *Contents of stem and progenitor cells populations in the bone marrow, arterial blood and liver parenchyma of 6- and 12-month-old male Wistar rats, % of all stained mononuclears*

Популяция	6-месячные крысы	12-месячные крысы	*p*
Костный мозг			
МСК	14,62 ± 0,52	5,83 ± 2,32	0,0018
Эпителиальные клетки	12,31 ± 1,67	2,39 ± 1,32	0,0002
ГСК	4,71 ± 0,54	0,02 ± 0,001	0,000001
Циркулирующие эндотелиальные прогениторные клетки	0,58 ± 0,09	0,69 ± 0,15	0,53
Лимфоциты $CD45^{hi}$	0,17 ± 0,04	0,31 ± 0,05	0,04
Артериальная кровь			
МСК	13,06 ± 5,14	13,16 ± 10,76	0,99
Эпителиальные клетки	18,49 ± 5,52	0,30 ± 0,14	0,004
ГСК	0,04 ± 0,01	0	0,000001
Циркулирующие эндотелиальные прогениторные клетки	0,87 ± 0,37	0,11 ± 0,04	0,05
Лимфоциты $CD45^{hi}$	0,51 ± 0,21	0,99 ± 0,55	**0,42**
Паренхима печени			
МСК	3,38 ± 1,59	0,14 ± 0,01	0,05
Эпителиальные клетки	3,54 ± 3,44	0,53 ± 0,08	0,000001
ГСК	0,01 ± 0,005	0	0,000001
Лимфоциты $CD45^{hi}$	0,17 ± 0,05	0,11 ± 0,06	**0,45**

раза), в то же время популяция промежуточных гепатоцитов $CD45^{-}CD326^{+}CD133^{-}Sox9^{-}$ – достоверно меньше (в 9,3 раза) (см. табл. 3).

Обсуждение

Старение является важным фактором риска наиболее распространенных заболеваний. Доказано, что восприимчивость к заболеваниям печени (в частности, к циррозу), а также смертность от них увеличиваются с возрастом [2]. Следует отметить, что в современной литературе практически нет данных о комплексном исследовании здоровых добровольцев или изучении на животных моделях возрастных изменений на разных уровнях одномоментно (УЗИ и гистологическая картина печени, биохимические параметры, содержание различных популяций клеток в крови, костном мозге и паренхиме печени). Нами на основании данных гистологии и УЗИ показано наличие у более старших животных изменений в печени, характерных для начала фибротического процесса: избыточное образование и отложение компонентов внеклеточного матрикса, наруше-

Таблица 3. *Содержание популяций клеток в паренхиме печени 6- и 12-месячных самцов крыс Вистар, % от всех окрашенных мононуклеаров*

Table 3. *Content of cell populations in the liver parenchyma of 6- and 12-month-old male Wistar rats, % of all stained mononuclears*

Популяция	6-месячные крысы	12-месячные крысы	*p*
Бипотентные предшественники гепатоцитов	6,47 ± 3,88	0,15 ± 0,02	0,006
Овальные клетки	0,02 ± 0,001	0,01 ± 0,001	0,03
Клетки Ито	0,013 ± 0,004	0,243 ± 0,03	0,000001
$CD326^{+}CD133^{+}Sox9^{+}$	0,12 ± 0,06	1,21 ± 0,67	0,0014
Клетки каналов Геринга	0,02 ± 0,004	0,26 ± 0,02	0,000001
Диплоидные гепатоциты перипортальной зоны	0,22 ± 0,034	3,01 ± 1,44	0,05
Незрелые холангиоциты	0	0,10 ± 0,01	0,000001
Синусоидальные эндотелиальные клетки печени	0,13 ± 0,04	0,79 ± 0,24	0,01
Общая популяция гепатоцитов и холангиоцитов	61,23 ± 1,81	81,05 ± 3,92	0,0002
Популяция промежуточных гепатоцитов	4,81 ± 2,38	0,52 ± 0,09	0,000001

ние тканевой архитектуры, развитие портальной гипертензии. Биохимический анализ крови подтвердил наличие возрастных особенностей: у 12-месячных крыс был выше уровень холестерина, триглицеридов, ЛПВП и ЛПНП, что свидетельствует о начинающихся в зрелом возрасте нарушениях жирового обмена. Следует отметить, что подобные изменения биохимических параметров отмечаются в работах, касающихся исследований более пожилых животных, в возрасте 20 месяцев и более [16]. Уменьшение активности щелочной фосфатазы у 12-месячных крыс может быть связана с ее особенностями – у молодых крыс большая часть фермента представлена костной изоформой, способствующей активному образованию костной ткани [17].

Связанные с возрастом изменения включают клеточное старение, нарушение восприятия питательных веществ, изменение функции митохондрий [18]: так, у самцов крыс Вистар с возрастом увеличивается текучесть митохондриальной мембраны гепатоцитов в области белок-липидных контактов [19]. Подобные нарушения могут приводить к истощению стволовых клеток и изменению межклеточной коммуникации. Нами показано, что у 12-месячных животных наблюдалось сокращение популяций ГСК и МСК в костном мозге и паренхиме печени, а также эпителиальных прогениторных клеток в артериальной крови, костном мозге и паренхиме печени по сравнению с более молодыми животными. Кроме того, с возрастом усиливаются морфологические и функциональные изменения МСК. В частности, МСК, выделенные из костного мозга 15-месячных животных, определяются как более распластанные и уплощенные клетки со сниженной эффективностью их активации ростовыми факторами [20].

Циркулирующие эндотелиальные прогениторные клетки играют важную роль в процессах восстановления эндотелия сосудов, занимая важную нишу в этапах регенерации тканей, в том числе ткани печени. У 12-месячных крыс количество циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток снижалось. В нормальной печени с интактной паренхимой и сосудистой сетью образование новых сосудов или ангиогенные сигналы опосредуются синусоидальными и эндотелиальными клетками [21], количество которых у 12-месячных крыс было больше, чем у 6-месячных. Исследователи давно предположили наличие в костном мозге мультипотентного эпителиального предшественника. Выявленное снижение количества стволовых предшественников эпителиальных клеток в костном мозге 12-месячных крыс относительно 6-месячных животных сопровождалось уменьшением их количества как в артериальной крови, так и в паренхиме печени. Помимо этого, выявлено повышение в костном мозге 12-месячных крыс числа лимфоцитов с воспалительным фенотипом $CD45^{hi}$, что характерно для клеток, экспрессирующих CD4 и CD8 [22]. Некоторые популяции эндотелиальных клеток и циркулирующие лимфоциты $CD45^{hi}$ способны паракринно участвовать в секреции медиаторов воспаления, провоцируя системное провоспалительное состояние [21]. Можно предположить, что выявленные в крови изменения содержания ГСК, эпителиальных и эндотелиальных клеток могут быть предикторами развития заболеваний у пожилых людей.

При анализе количества стволовых клеток, клеток-предшественников и пролиферирующих клеток непосредственно в паренхиме печени установлено уменьшение популяции овальных клеток и бипотентных предшественников гепатоцитов у 12-месячных крыс. В литературе существуют данные о снижении с возрастом их активации в ответ на повреждение, что также уменьшает способность печени к регенерации [23]. У 12-месячных крыс популяции клеток, экспрессирующих Sox9, были больше, чем у 6-месячных. Sox9, будучи ключевым фактором транскрипции, регулирующим множественные компоненты внеклеточного матрикса во время нормального развития, играет важную роль в развитии желчных протоков, в регенерации печени [24] и поврежденных органов, в опухолеобразовании, эмбриогенезе [25]. Экспрессия транскрипционного фактора увеличивается во время активации звездчатых клеток печени профибротическими сигнальными факторами, Sox9 способствует выработке компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген I типа и остеопонтин [23]. Более того, в ряде исследований предлагается использовать потенциал Sox9 и зависимых от него путей в качестве биомаркеров или мишеней для уменьшения цирроза печени, снижения хронического воспаления печени [19]. Возрастное увеличение содержания клеток Ито и эндотелиальных клеток синусоидов печени также связывают с активацией процессов фиброзирования с возрастом [26, 27]. В частности, показано, что у крыс в возрасте 20 месяцев наряду со снижением количества и активности гепатоцитов наблюдалась псевдокапилляризация синусоидных эндотелиальных клеток печени и увеличение количества клеток Ито [28].

В совокупности полученные результаты об изменении как клеточного состава костного мозга, крови и печени, так и особенностей работы печени подтверждают данные, согласно которым с возрастом активируются процессы воспаления и фиброзирования. В конечном итоге возрастные изменения накладывают отпечаток на функционирование печени, что хорошо прослеживается

по показателям биохимического анализа крови. Показатели клеточного состава позволяют говорить о высоком риске развития заболеваний печени, связанных с заменой нормальной паренхимы органа на соединительную ткань и ее терминальной стадии – цирроза. Поэтому лечение пожилых людей с хроническими заболеваниями печени является сложной задачей и требует индивидуального подхода, а также новых исследований, которые позволят выявить другие безопасные и эффективные методы лечения. В частности, наши данные подтверждают активацию экспрессии Sox9 в печени и позволяют предложить Sox9 в качестве биомаркера или антифиброзной мишени при разработке новых методов лечения хронических заболеваний печени у возрастных пациентов.

Заключение

В печени 12-месячных крыс по сравнению с 6-месячными увеличивается количество клеток, экспрессирующих Sox9, лимфоцитов с воспалительным фенотипом, снижается число ГСК, МСК и различных популяций эпителиальных и эндотелиальных клеток, что приводит к уменьшению регенераторной способности печени, нарушению тканевой архитектуры органа и липидного обмена. Эти изменения во многом определяют повышенную предрасположенность с возрастом к развитию хронических заболеваний печени.

Список литературы / References

1. Fraser H.C., Kuan V., Johnen R., Zwierzyna M., Hingorani A.D., Beyer A., Partridge L. Biological mechanisms of aging predict age-related disease co-occurrence in patients. *Aging Cell.* 2022;21(4):e13524. doi: 10.1111/acel.13524

2. Radonjić T., Dukić M., Jovanović I., Zdravković M., Mandić O., Popadić V., Popović M., Nikolić N., Klašnja S., Divac A., Todorović Z., Branković M. Aging of liver in its different diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(21):13085. doi: 10.3390/ijms232113085

3. Moon C.M., Kim S.K., Heo S.H., Shin S.S. Hemodynamic changes in the portal vein with age: evaluation using four-dimensional flow MRI. *Sci. Rep*. 2023;13(1):7397. doi: 10.1038/s41598-023-34522-z

4. Helmersson-Karlqvist J., Ridefelt P., Lind L., Larsson A. Reference values for 34 frequently used laboratory tests in 80-year-old men and women. *Maturitas*. 2016;92:97–101. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.07.015

5. Lasry A., Ben-Neriah Y. Senescence-associated inflammatory responses: aging and cancer perspectives. *Trends Immunol.* 2015;36(4):217–228. doi: 10.1016/j.it.2015.02.009

6. Zhao Y., Yang Y., Li Q., Li J. Understanding the unique microenvironment in the aging liver. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022;9:842024. doi: 10.3389/fmed.2022.842024

7. Antwi M.B., Dumitriu G., Simón-Santamaria J., Romano J.S., Li R., Smedsrød B., Vik A., Eskild W., Sørensen K.K. Liver sinusoidal endothelial cells show reduced scavenger function and downregulation of Fc gamma receptor IIb, yet maintain a preserved fenestration in the Glmpgt/gt mouse model of slowly progressing liver fibrosis. *PLoS One*. 2023;18(11):e0293526. doi: 10.1371/journal.pone.0293526

8. Wang W., Xu K., Shang M., Li X., Tong X., Liu Z., Zhou L., Zheng S. The biological mechanism and emerging therapeutic interventions of liver aging. *Int. J. Biol. Sci*. 2024;20(1):280–295. doi: 10.7150/ijbs.87679

9. Tanimizu N., Ichinohe N., Ishii M., Kino J., Mizuguchi T., Hirata K., Mitaka T. Liver progenitors isolated from adult healthy mouse liver efficiently differentiate to functional hepatocytes in vitro and repopulate liver tissue. *Stem Cells*. 2016;34(12):2889–2901. doi: 10.1002/stem.2457/

10. Yamazaki T., Enosawa S., Kasahara M., Fukuda A., Sakamoto S., Shigeta T., Nakazawa A., Tokiwa T. Isolation of hepatic progenitor cells from human liver with cirrhosis secondary to biliary atresia using EpCAM or Thy-1 markers. *Cell. Med*. 2012;15(1–3):121–126. doi: 10.3727/215517912X639441

11. Fernández A., Mazuecos L., Pintado C., Rubio B., López V., de Solís A.J., Rodríguez M., Andrés A., Gallardo N. Effects of moderate chronic food restriction on the development of postprandial dyslipidemia with ageing. *Nutrients.* 2019;11(8):1865. doi: 10.3390/nu11081865

12. Guillén J., Robinson S., Decelle T., Exner C., van Vlissingen M.F. Approaches to animal research project evaluation in Europe after implementation of Directive 2010/63/EU. *Lab. Anim. (NY).* 2015;44(1):23–31. doi: 10.1038/laban.604

13. Lessa A.S., Paredes B.D., Dias J.V., Carvalho A.B., Quintanilha L.F., Takiya C.M., Tura B.R., Rezende G.F., Campos de Carvalho A.C., Resende C.M., Goldenberg R.C. Ultrasound imaging in an experimental model of fatty liver disease and cirrhosis in rats. *BMC Vet. Res.* 2010;6:6. doi: 10.1186/1746-6148-6-6

14. Cardiff R.D., Miller C.H., Munn R.J. Manual hematoxylin and eosin staining of mouse tissue sections. *Cold Spring Harb. Protoc.* 2014;2014(6):655–658. doi: 10.1101/pdb.prot073411

15. Pan E.S., Pakhomova A.V., Ermakova N.N., Afanas'ev S.A., Rebrova T.Y., Zhukova M.A., Sandrikina L.A., Putrova O.D., Kogai L.V., Pershina O.V., Dygai A.M., Skurikhin E.G. Age-related features of ketanserin effects in experimental liver cirrhosis. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2022;174(2):205–209. doi: 10.1007/s10517-023-05674-9

16. Gholami Bahnemiri M., Mirabedini S., Mohammadi P., Barmaki H., Qaffaripour Z., Rezapour M., Alijanpour M. Determination of serum alkaline phosphatase reference in healthy children aged 1-18 years. *Caspian J. Intern. Med.* 2022;13(4):749–756. doi: 10.22088/cjim.13.4.749

17. Maeso-Díaz R., Ortega-Ribera M., Lafoz E., Lozano J.J., Baiges A., Francés R., Albillos A., Peralta C., García-Pagán J.C., Bosch J., Cogger V.C., Gra-

cia-Sancho J. Aging influences hepatic microvascular biology and liver fibrosis in advanced chronic liver disease. *Aging Dis*. 2019;10(4):684–698. doi: 10.14336/AD.2019.0127

18. Pinto C., Ninfole E., Benedetti A., Maroni L., Marzioni M. Aging-related molecular pathways in chronic cholestatic conditions. *Front. Med. (Lausanne).* 2020;6:332. doi: 10.3389/fmed.2019.00332

19. Skurikhin E.G., Afanas'ev S.A., Zhukova M.A., Rebrova T.Y., Muslimova E.F., Pan E.S., Ermakova N.N., Pershina O.V., Pakhomova A.V., Putrova O.D., … Dygai A.M. Age-related features of the viscosity of plasma and mitochondrial membranes of hepatocytes in liver cirrhosis. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021;171(6):707–712. doi: 10.1007/s10517-021-05300-6

20. Asumda F.Z., Chase P.B. Age-related changes in rat bone-marrow mesenchymal stem cell plasticity. *BMC Cell Biology*. 2011;12:44. doi: 10.1186/1471-2121-12-44

21. Kaur S., Sehgal R., Shastr S.M., McCaughan G., McGuire H.M., Fazekas St. de Groth B., Sarin S., Trehanpati N., Seth D. Circulating endothelial progenitor cells present an inflammatory phenotype and function in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Front. Physiol.* 2018;9:556. doi: 10.3389/fphys.2018.00556

22. Lazarevic I., Soldati S., Mapunda J.A., Rudolph H., Rosito M., de Oliveira A.C., Enzmann G., Nishihara H., Ishikawa H., Tenenbaum T., Schroten H., Engelhardt B. The choroid plexus acts as an immune cell reservoir and brain entry site in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Fluids Barriers CNS*. 2023;20(1):39. doi: 10.1186/s12987-023-00441-4

23. Qian L., Zhang H., Gu Y., Li D., He S., Wang H., Cheng Y., Yang W., Yu H., Zhao X., … Zhang Y. Reduced production of laminin by hepatic stellate cells contributes to impairment in oval cell response to liver injury in aged mice. *Aging (Albany NY).* 2018;10(12):3713–3735. doi: 10.18632/aging.101665

24. Athwal V.S., Pritchett J., Martin K., Llewellyn J., Scott J., Harvey E., Zaitoun A.M., Mullan A.F., Zeef L.A.H., Friedman S.L., … Piper Hanley K. SOX9 regulated matrix proteins are increased in patients serum and correlate with severity of liver fibrosis. *Sci. Rep*. 2019;9(1):11547. doi: 10.1038/s41598-019-47715-2

25. Ming Z., Vining B., Bagheri-Fam S., Harley V. SOX9 in organogenesis: shared and unique transcriptional functions. *Cell. Mol. Life Sci*. 2022;79(10):522. doi: 10.1007/s00018-022-04543-4

26. Marcos R., Lopes C., Malhão F., Correia-Gomes C., Fonseca S., Lima M., Gebhardt R., Rocha E. Stereological assessment of sexual dimorphism in the rat liver reveals differences in hepatocytes and Kupffer cells but not hepatic stellate cells. *J. Anat.* 2016;228(6):996–1005. doi: 10.1111/joa.12448

27. DeLeve L.D. Liver sinusoidal endothelial cells in hepatic fibrosis. *Hepatology.* 2015;61(5):1740–1746. doi: 10.1002/hep.27376

28. Maeso-Díaz R., Ortega-Ribera M., Fernández-Iglesias A., Hide D., Muñoz L., Hessheimer A.J., Vila S., Francés R., Fondevila C., Albillos A., … Gracia-Sancho J. Effects of aging on liver microcirculatory function and sinusoidal phenotype. *Aging Cell*. 2018;17(6):e12829. doi: 10.1111/acel.12829

Сведения об авторах:

Першина Ольга Викторовна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0468-0272, e-mail: ovpershina@gmail.com
Узянбаев Ильдар Ахметович, ORCID: 0000-0003-1878-4993, e-mail: wertyg233@gmail.com
Пахомова Ангелина Владимировна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-0725-1323, e-mail: angelinapakhomova2011@gmail.com
Пан Эдгар Сергеевич, к.б.н., ORCID: 0000-0002-2163-7647, e-mail: artifexpan@gmail.com
Когай Лена Владимировна, к.м.н., ORCID: 0009-0004-3332-6194, e-mail: kogay-lena@mail.ru
Ермакова Наталия Николаевна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-6268-2938, e-mail: nejela@mail.ru
Сандрикина Любовь Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5775-0353, e-mail: ermolaeva_la@mail.ru
Курбатов Борис Константинович, ORCID: 0000-0001-9603-822X, e-mail: bobersanker@gmail.com
Крупин Вячеслав Андреевич, д.м.н., ORCID: 0000-0001-8263-7184, e-mail: vakrupin88@gmail.com

Information about the authors:

Olga V. Pershina, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0468-0272, e-mail: ovpershina@gmail.com
Ildar A. Uzyanbaev, ORCID: 0000-0003-1878-4993, e-mail: wertyg233@gmail.com
Angelina V. Pakhomova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0725-1323, e-mail: angelinapakhomova2011@gmail.com
Edgar S. Pan, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-2163-7647, e-mail: artifexpan@gmail.com
Lena V. Kogay, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0004-3332-6194, e-mail: kogay-lena@mail.ru
Natalia N. Ermakova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6268-2938, e-mail: nejela@mail.ru
Lyubov A. Sandrikina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5775-0353, e-mail: ermolaeva_la@mail.ru
Boris K. Kurbatov, ORCID: 0000-0001-9603-822X, e-mail: bobersanker@gmail.com
Vyacheslav A. Krupin, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8263-7184, e-mail: vakrupin88@gmail.com

Поступила в редакцию 15.03.2024
После доработки 07.06.2024
После повторной доработки 02.08.2024
Принята к публикации 02.08.2024

Received 15.03.2024
Revision received 07.06.2024
Second revision received 02.08.2024
Accepted 02.08.2024

УДК 612.112.91; 612.112.95; 616-008.1; 616-092.4 DOI: 10.18699/SSMJ20240512

Оригинальное исследование / Research article

Моноцитарные экстрацеллюлярные ловушки: особенности генерации в зависимости от стадии аутоиммунного воспаления при ревматоидном артрите

С.А. Бедина[1, 2], Е.Э. Мозговая[1], А.С. Трофименко[1], С.С. Спицина[1, 2], М.А. Мамус[1], И.А. Зборовская[1, 2], Ю.Р. Ахвердян[1, 2], Н.Г. Краюшкина[2]

[1] НИИ клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского
400138, г. Волгоград, ул. Землячки, 76
[2] Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России
4000066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Резюме

Исследования последних лет демонстрируют участие нейтрофилов и генерируемых ими экстрацеллюлярных ловушек (NETs) в инициации и прогрессировании аутоиммунного воспаления у больных ревматоидным артритом (РА). В то же время ключевая роль в иммунном ответе в результате нарушения процессинга и презентации антигена принадлежит макрофагам/моноцитам, являющимся основными антигенпрезентирующими клетками. Поэтому изучение роли моноцитов и образуемых ими внеклеточных ловушек (METs) в патогенезе РА перспективно и представляет определенный интерес. Цель исследования – изучить особенности основных параметров генерации экстрацеллюлярных ловушек циркулирующими моноцитами у больных РА в зависимости от фазы аутоиммунного воспаления. **Материал и методы.** В исследование включены 37 больных РА и 35 практически здоровых людей. Циркулирующие моноциты выделяли одноэтапным центрифугированием в градиенте йогексола с плотностью 1068 кг/м^3. Идентификацию клеток проводили гистохимически, выраженность их активации оценивали с помощью теста с нитросиним тетразолием. Стимулировали образование METs раствором форбол-12-миристат-13-ацетата (ФМА), визуализировали методом флуоресцентной микроскопии с SYBR зеленым. **Результаты и их обсуждение.** У больных неактивным РА число моноцитов, находящихся в состоянии генерации как спонтанных, так и ФМА-индуцированных METs, больше по сравнению с реферативной группой. Трансформация аутоиммунного воспаления при РА из ремиссии в активную фазу сопровождалась дальнейшим увеличением доли моноцитов, образующих METs спонтанно и в присутствии ФМА (соответственно на 114,7 и 44,2 % относительно группы сравнения); об активации РА свидетельствует увеличение числа моноцитов, находящихся в процессе спонтанного образования METs, более чем на 17,8 %. **Заключение.** Полученные данные дают основание предположить возможное участие METs, наряду с NETs, являющихся источником цитруллиновых неоэпитопов, в инициации и поддержании аутоиммунного воспаления при РА, что дает возможность рассматривать METs в качестве нового биомаркера в диагностике РА.

Ключевые слова: моноциты, ревматоидный артрит, внеклеточные ловушки моноцитов, ETosis, аутоиммунное воспаление.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания «Проведение фундаментальных научных исследований» ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского».

Автор для переписки: Бедина С.А., e-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru

Для цитирования: Бедина С.А., Мозговая Е.Э., Трофименко А.С., Спицина С.С., Мамус М.А., Зборовская И.А., Ахвердян Ю.Р., Краюшкина Н.Г. Моноцитарные экстрацеллюлярные ловушки: особенности генерации в зависимости от стадии аутоиммунного воспаления при ревматоидном артрите. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):104–110. doi: 10.18699/SSMJ20240512

Monocyte extracellular traps: features of generation in rheumatoid arthritis depending on the stage of autoimmune inflammation

S.A. Bedina[1, 2], E.E. Mozgovaya[1], A.S. Trofimenko[1], S.S. Spitsina[1, 2], M.A. Mamus[1], I.A. Zborovskaya[1, 2], Yu.R. Akhverdyan[1, 2], N.G. Krayushkina[2]

[1] Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky
400138, Volgograd, Zemlyachki st., 76
[2] Volgograd State Medical University of Minzdrav of Russia
400066, Volgograd, Pavshikh Bortsov sq., 1

Abstract

Recent investigations have demonstrated the involvement of neutrophils and neutrophil extracellular traps (NETs) in the initiation and progression of autoimmune inflammation in rheumatoid arthritis (RA) patients. Simultaneously, macrophages/monocytes, which are the main antigen-presenting cells, play a key role in the immune response as a result of disruption of antigen processing and presentation. Studying the role of monocytes and monocyte extracellular traps (METs) in RA pathogenesis is promising and is of particular interest. The aim of the research was to study the features of the main parameters of monocyte extracellular generation traps in RA patients depending on the stage of autoimmune inflammation. **Material and methods.** 37 RA patients and 30 healthy individuals were enrolled in study. Circulating monocytes were purified with centrifugation procedure using iohexol with a 1068 kg/m^3 density gradient. Cells were identified histochemically, and the extent of monocyte activation was assessed using common nitroblue tetrazolium test. The generation of METs was stimulated by phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA), and visualized using fluorescence microscopy with SYBR green. **Results and discussion**. In patients with inactive RA, the number of monocytes in a state of generating both spontaneous and PMA-induced METs is higher compared to the reference group. The transformation of autoimmune inflammation from remission to the active phase was accompanied by a further increase in the proportion of monocytes that form METs spontaneously and in the presence of PMA (by 114.7 % and 44.2 %, respectively, relative to the comparison group). The growth rate of spontaneous METs formation is 2.6 times higher than induced METs; RA activation is evidenced by an increase in the number of monocytes in the process of spontaneous formation of METs by more than 17.8 %. **Conclusions.** The obtained data suggest METs participation in the initiation and maintenance of RA autoimmune inflammation along with NETs presumably through exhibition their citrulline neoepitopes. METs could probably be considered as a new potential diagnostic biomarker.

Key words: monocytes, rheumatoid arthritis, METs, ETosis, autoimmune inflammation.

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

Financing. The study was carried out within the framework of the state assignment “Conducting fundamental scientific research” of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after. A.B. Zborovsky”

Correspondence author: Bedina S.A., e-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru

Citation: Bedina S.A., Mozgovaya E.E., Trofimenko A.S., Spitsina S.S., Mamus M.A., Zborovskaya I.A., Akhverdyan Yu.R., Krayushkina N.G. Monocyte extracellular traps: features of generation in rheumatoid arthritis depending on the stage of autoimmune inflammation. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(5):104–110. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240512

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — многофакторное системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, ассоциированное с хроническим воспалительным процессом, преимущественно поражающим суставы, с последующим вовлечением внутренних органов и развитием внесуставных проявлений. Благодаря достижениям медицины в диагностике и доступности новых терапевтических подходов в лечении РА, позволяющим контролировать активность заболевания и предотвращать системные осложнения, клинический статус больных в последние годы улучшился [1, 2]. В то же время на современном этапе остаются сложности в диагностике РА, а проводимая терапия не во всех случаях оказывается эффективной, и заболевание прогрессирует. Обусловлены эти трудности тем, что несмотря на предложенные в последние годы биомолекулярные механизмы возникновения и развития РА, этиопатогенез заболевания, особенно на ранних стадиях, полностью еще не выяснен [2, 3].

Ситуация осложняется еще и тем, что потеря функциональности суставов сопровождается инвалидностью, а вовлечение в процесс внутренних органов является основной причиной высокого риска летальности и сокращает продолжительность жизни на несколько лет. Более того, исследования в области экономики здравоохранения продемонстрировали, что РА несет значительное финансовое бремя. В то же время затраты на профилактику РА путем модификации факторов риска или лечение заболевания на начальных этапах намного ниже, чем затраты, связанные с госпитализацией и хирургическим вмешательством [2]. Наряду с этим в ряде работ показано наличие окна терапевтических возможностей – короткого периода времени для эффективного терапевтического вмешательства на ранних стадиях РА. Поэтому в настоящее время все больше исследований сосредоточено на изучении патологических процессов, происходящих в раннем периоде РА, до появления клинических симптомов заболевания, и поиске возможных антигенов и эпитопов, запускающих процесс аутоиммунного воспаления. Текущая гипотеза заключается в том, что нарушение регуляции цитруллинирования приводит к выработке антител к цитруллинированным пептидам (АЦЦП): гистоны, виментин, α-енолаза и др. [2, 3]. В настоящее время многочисленными исследованиями демонстрируется, что основным источником цитруллинированных аутоантигенов являются внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs), и, следовательно, вовлечение NETs в патогенез аутоиммунного воспаления у больных РА не вызывает сомнения [4]. Кроме того, указывается возможная роль NETs в качестве биомаркера активации нейтрофилов и активности воспалительного процесса при РА [5, 6].

В то же время ключевая роль в иммунном ответе в результате нарушения функции процессинга и презентации антигена принадлежит макрофагам/моноцитам, являющимся основными антигенпрезентирующими клетками и источником воспалительных цитокинов. В последние годы появляются работы, демонстрирующие способность макрофагов/моноцитов генерировать внеклеточные ловушки (METs) при различных заболеваниях, таких как атеросклероз, ожирение, муковисцидоз, хроническая обструктивная болезнь легких, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы [7]. Впервые о том, что макрофаги могут продуцировать METs, сообщалось в 2010 г. Считается, что METs обездвиживают и убивают микроорганизмы, а также играют важную роль в повреждении тканей, прогрессировании иммунного и аутоиммунного воспаления. Структура METs аналогична структуре NETs, они включают гистоны, двухцепочечную ДНК, эластазу и миелопероксидазу. В то же время исследований, посвященных изучению METs при аутоиммунных заболеваниях, немного, а роль METs при РА только начинает изучаться. Появились работы, демонстрирующие способность METs, генерируемых активированными макрофагами, вносить вклад в пул цитруллинированных аутоантигенов, стимулирующих образование антител к АЦЦП у больных РА и у мышей с коллаген-индуцированным артритом, подобно NETs [8, 9]. Поскольку компоненты и структура METs аналогичны компонентам и структурам NETs, METs также могут играть значительную роль в аутоиммунных заболеваниях, в том числе и в развитии РА. Поэтому изучение роли моноцитов и генерируемых ими METs при РА актуально и перспективно в плане улучшения диагностики на ранних этапах развития, прогнозирования течения и прогрессирования аутоиммунного воспаления, а также с целью разработки современных методов лечения, направленных на новые мишени, что требует дальнейших исследований. Цель исследования – изучить особенности основных параметров генерации экстрацеллюлярных ловушек циркулирующими моноцитами у больных РА в зависимости от фазы аутоиммунного воспаления.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 37 больных РА (31 женщина и 6 мужчин), возраст 42,7 (42,3–43,1) года (среднее арифметическое (95%-й доверительный интервал)), продолжительность болезни 1,5 (1,3–1,7) года. Наблюдение за пациентами осуществлялось на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25» и ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского». Критерии включения в исследование: диагноз РА, верифицированный по критериям ACR/EULAR (2010 г.), активность РА ≤ 2,6 балла по шкале DAS28, длительность РА ≤ 2 лет, подписанное информированное согласие. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, возраст менее 18 и более 70 лет, наличие иных системных аутоиммунных заболеваний, злокачественных новообразований, декомпенсированных соматических заболеваний. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского» (протокол № 1 от 29.04.2021).

Перед включением в исследование проводилось клинико-лабораторное обследование пациентов с оценкой активности РА. У всех включенных в исследование больных осуществлялся забор крови для получения моноцитарной фракции и изучения основных параметров генерации METs. На следующем этапе пациентов приглашали на контрольные визиты в течение года с четырехмесячными интервалами, на которых выполнялась повторная клинико-лабораторная оценка активности РА. В случае увеличения активности РА (более 3,2 балла по шкале DAS28) вновь отбирали образец крови. От момента включения в исследование (нулевой визит) состоялось три контрольных визита: первый – через 4 месяца, второй – через 8 и третий – через 12 месяцев. В референтную группу вошли 30 здоровых доноров (21 женщина и 9 мужчин, средний возраст 37,2 года).

Циркулирующие нейтрофилы и моноциты получали методом одноэтапного центрифугирования в ступенчатом градиенте йогексола, который имел верхний, средний и нижний слой с плотностью 1068, 1080 и 1090 кг/м^3 соответственно. В силиконированные центрифужные пробирки наслаивали последовательно градиенты, а затем сверху вносили кровь, предварительно разбавленную 0,02М трис-HCl буфером с pH 7,4. Центрифугирование проводили при 400g и 20 ± 1 °C в течение 40 мин. На верхней интерфазе собирали моноцитарную фракцию, на нижней – нейтрофильную, после чего клетки двукратно отмывали от градиента в стандартном фосфатно-солевом буферном растворе, центрифугируя их при 3000 об/мин в течение 10 мин в силиконированных пробирках. До нужной концентрации суспензию доводили средой RPMI-1640. Конечный этап очистки моноцитов выполняли методом адгезии – холодовой десорбции на поверхности, предварительно обработанной коллагеном. Идентифицировали клетки и оценивали их жизнеспособность гистохимическим методом, степень активации определяли тестом с нитросиним тетразолием, стимулировали генерацию METs форбол-12-миристат-13-ацетатом (ФМА). Визуализировали METs флуоресцентной микроскопией с SYBR зеленым (длина волны возбуждения 485 нм, эмиссии – 535 нм). За METs принимали четко определяемые, расположенные внеклеточно структуры, превышающие размер интактных клеток. Результат выражали как долю моноцитов, образующих METs, при визуализации не менее 200 клеток. АЦЦП определяли с помощью ИФА с использованием коммерческих наборов (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия).

Тип распределения анализировали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Результаты выражали как среднее арифметическое и 95%-й доверительный интервал) (*M* и 95 % ДИ). Для сопоставления центральных тенденций использовали парный и непарный критерии Стьюдента, статистически значимыми считали их различия при неперекрывающихся 95 % ДИ и при уровне значимости $p < 0,05$. Расчет темпа прироста спонтанного и индуцированного образования METs при увеличении активности РА (более 3,2 балла по шкале DAS28) производился по формуле: (конечное значение – исходное значение)/исходное значение × 100 %.

Результаты и их обсуждение

Из 37 больных РА, включенных в исследование на нулевом визите, пятеро отказались от дальнейшего участия в эксперименте (2 – на втором и 3 – на третьем визите). Кроме того, 16 (15 %) пациентов, у которых отмечалась активация заболевания (DAS28 > 3,2 балла) (4 – на первом, 5 – на втором, 7 – на третьем визите), также выбыли из исследования. Всего в процессе динамического наблюдения клинико-лабораторное обследование с определением активности РА на первом визите прошли все отобранные больные (37 человек), на втором – 31, на третьем – 23. У 29 (78 %) человек с неактивным РА и у 12 (75 %) с активным РА выявлены АЦЦП.

Метод одноэтапного центрифугирования в ступенчатом градиенте йогексола в нашей модификации позволил получить моноцитарные фракции высокой чистоты с большим содержанием жизнеспособных неактивированных клеток. Здоровые люди и больные активным и неактивным РА были сопоставимы по показателям выхода и жизнеспособности клеток, наличия примесей и неактивированных моноцитов ($p > 0,05$). Доля моноцитов со спонтанным образованием METs у здоровых лиц составила 5,5 (4,3–6,7) %, у больных неактивным РА при включении в исследование – 8,7 (8,3–9,1) %. В результате стимуляции моноцитов доля клеток, генерирующих METs, составила 18,1 (15,4–20,8) % в группе здоровых и 26,2 (24,5–27,9) % в группе с неактивным РА. При последующих визитах больных существенных различий в показателях образования METs при условии отсутствия активации РА не обнаружено. Таким образом, число моноцитов, находящихся в состоянии ETosis, у больных с неактивным РА было больше, чем у здоровых лиц, как в случае спонтанного образования METs, так и при использовании индукторов ($p < 0,0001$ для всех случаев).

При увеличении активности РА (DAS28 > 3,2 балла) по сравнению с неактивным РА наблюдался рост количества моноцитов со спонтанным

и индуцированным образованием METs: 18,1 (17,8–18,4) и 38,2 (38,0–38,4) % соответственно (p < 0,0001 для всех случаев), повышение составило 114,7 и 44,2 % соответственно, т. е. темп прироста спонтанного ETosis больше, чем стимулированного, в 2,6 раза. Частота спонтанного и индуцированного образования METs у больных РА, позитивных по АЦЦП, составила 18,5 (17,4–19,6) и 40,9 (38,5–43,3) % соответственно, у пациентов, негативных по АЦЦП – 17,8 (16,6–19,0) и 37,3 (34,8–39,8) % соответственно.

В последние десятилетия все большее число пациентов достигает ремиссии. Такое значительное улучшение исходов обусловлено комбинацией различных факторов: улучшением ранней диагностики, наличием «окна возможностей», изменениями в парадигмах лечения. В то же время многие пациенты с РА не «отвечают» на современную терапию. Учитывая патофизиологическую гетерогенность РА и неоднородность клеточных субпопуляций, вовлеченных в патологический процесс на разных стадиях РА (Т- и В-лимфоцитов, плазматических клеток, нейтрофилов, макрофагов/моноцитов и др.), становится очевидным, почему у некоторых пациентов с РА наблюдается плохой ответ на лечение или он вовсе отсутствует, что в итоге приводит к общему неблагоприятному прогнозу [1, 10–12].

По сравнению с NETs, изучение потенциальной роли METs в патогенезе РА находится на начальном этапе. Возрастающий интерес обусловлен тем, что циркулирующие активированные моноциты вносят значительный вклад в прогрессирование РА за счет продукции провоспалительных агентов, усиливающих воспаление и способствующих разрушению хряща и потере костной массы сустава, а также инфильтрации синовиальной оболочки, где моноциты дифференцируются в макрофаги [10, 13, 14]. Это свидетельствует о важной роли моноцитов/макрофагов в патогенезе РА. Наше исследование демонстрирует способность циркулирующих моноцитов генерировать METs при РА как спонтанно, так и при стимуляции ФМА. Переход заболевания из стадии ремиссии к активному РА сопровождался ростом числа моноцитов, находящихся в состоянии ETosis, и достоверным увеличением спонтанного и индуцированного образования METs, при этом скорость прироста первой больше, чем последней. Полученные данные демонстрируют возможное участие моноцитов и генерируемых ими METs в патогенезе РА и не противоречат результатам немногочисленных зарубежных исследований, проводимых в этой области в последние годы [8, 9]. В то же время роль нейтрофилов и генерируемых ими NETs в инициации и прогрессировании воспалительного процесса при РА доказана в исследованиях последних лет и не вызывает сомнений [6].

Ранее нами продемонстрировано увеличение при РА доли нейтрофилов, находящихся в состоянии NETosis [15–17], данные соответствуют результатам, полученным другими учеными. Кроме того, мы провели сравнительный анализ способности нейтрофилов и моноцитов к генерации ловушек при неактивном РА, а также в случае активации РА и выявили, что темп прироста спонтанного образования METs в 1,6 раза меньше, чем NETs (соответственно 114,7 и 183,8 %), а ФМА-индуцированного – одинаков (соответственно 44,2 и 46,2 %). В целом, на фоне активации РА наблюдается достоверное увеличение спонтанного и индуцированного образования внеклеточных ловушек как моноцитов, так и нейтрофилов по сравнению с показателями пациентов без существенного прироста активности РА. Таким образом, наряду с NETs, важную роль в патогенетических механизмах аутоиммунного воспаления при РА, по-видимому, играют и METs.

Заключение

Настоящая работа демонстрирует увеличение доли циркулирующих моноцитов, находящихся в состоянии как спонтанного, так ФМА-индуцированного ETosis у больных РА и на стадии ремиссии, и на стадии активного аутоиммунного воспаления по сравнению с контрольной группой. На фоне трансформации неактивной фазы РА в активную наблюдается статистически значимое увеличение числа моноцитов, образующих спонтанные и стимулированные METs; об активации РА свидетельствует увеличение числа моноцитов, находящихся в процессе спонтанного образования METs, более чем на 17,8 %. Несмотря на то что при активации аутоиммунного воспалительного процесса у больных РА прирост количества циркулирующих моноцитов, находящихся в состоянии ETosis, несколько меньше, чем числа нейтрофилов, полученные данные дают основание предположить возможное участие METs, наряду с NETs, в инициации и поддержании аутоиммунного воспаления при РА. Дальнейшие исследования, направленные на понимание гетерогенности клеточных и молекулярных особенностей РА, вероятно, будут способствовать более точному определению роли моноцитов и генерируемых ими METs в патогенезе РА и разработке новых безопасных и эффективных методов лечения, локально направленных на определенные патологические звенья иммунного ответа, нейтрализующие нежелательное отрицательное действие METs и позволяющие уменьшить бремя

болезни с минимальными побочными эффектами, а возможное использование показателя METs в качестве биомаркера открывает новые горизонты в диагностике РА на ранних стадиях развития.

Список литературы / References

1. Shimizu Y., Ntege E.H., Azuma C., Uehara F., Toma T., Higa K., Yabiku H., Matsuura N., Inoue Y., Sunami H. Management of rheumatoid arthritis: possibilities and challenges of mesenchymal stromal/stem cell-based therapies. *Cells.* 2023;12(14):1905. doi: 10.3390/cells12141905

2. Radu A.F., Bungau S.G. Management of rheumatoid arthritis: an overview. *Cells*. 2021;10(11):2857. doi: 10.3390/cells10112857

3. Kurowska W., Kuca-Warnawin E.H., Radzikowska A., Maśliński W. The role of anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Cent. J. Immunol.* 2017;42(4):390–398. doi: 10.5114/ceji.2017.72807

4. Holmes C.L., Shim D., Kernien J., Johnson C.J., Nett J.E., Shelef M.A. Insight into neutrophil extracellular traps through systematic evaluation of citrullination and peptidylarginine deiminases. *J. Immunol. Res.* 2019;2019:2160192. doi: 10.1155/2019/2160192

5. de Bont C.M., Stokman M.E.M., Faas P., Thurlings R.M., Boelens W.C., Wright H.L., Ger Pruijn J.M. Autoantibodies to neutrophil extracellular traps represent a potential serological biomarker in rheumatoid arthritis. *J. Autoimmun*. 2020;113:102484. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102484

6. Frade-Sosa B., Sanmartí R. Neutrophils, neutrophil extracellular traps, and rheumatoid arthritis: An updated review for clinicians. *Reumatol. Clin. (Engl. Ed.).* 2023;19(9):515–526. doi: 10.1016/j.reumae.2023.10.002

7. Weng W., Hu Z., Pan Y., Macrophage extracellular traps: current opinions and the state of research regarding various diseases. *J. Immunol. Res*. 2022;2022:7050807. doi: 10.1155/2022/7050807

8. El Shikh M.E., El Sayed R., Nerviani A., Goldmann K., John C.R., Hands R., Fossati-Jimack L., Lewis M.J., Pitzaliset C. Extracellular traps and PAD4 released by macrophages induce citrullination and auto-antibody production in autoimmune arthritis. *J. Autoimmun.* 2019;105:102297. doi: 10.1016/j.jaut.2019.06.008

9. Bashar S.J., Holmes C.L., Shelef M.A Macrophage extracellular traps require peptidylarginine deiminase 2 and 4 and are a source of citrullinated antigens bound by rheumatoid arthritis autoantibodies. *Front. Immunol*. 2024;15:1167362. doi: 10.3389/fimmu.2024.1167362

10. Zhao J., Guo S., Schrodi S.J., He D. Molecular and cellular heterogeneity in rheumatoid arthritis: mechanisms and clinical implications. *Front. Immunol*. 2021;12:790122. doi: 10.3389/fimmu.2021.790122

11. Aletaha D. Precision medicine and management of rheumatoid arthritis. *J. Autoimmun*. 2020;110:102405. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102405

12. Jang S., Kwon E.J., Lee J.J. Rheumatoid arthritis: pathogenic roles of diverse immune cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(2):905. doi: 10.3390/ijms23020905

13. Rana A.K., Li Y., Dang Q., Yang F. Monocytes in rheumatoid arthritis: Circulating precursors of macrophages and osteoclasts and their heterogeneity and plasticity role in RA pathogenesis. *Int. Immunopharmacol*. 2018;65:348–359. doi: 10.1016/j.intimp.2018.10.016

14. Yoon B.R., Yoo S.J., Choi Yh., Chung Y.H., Kim J., Yoo I.S., Kang S.W., Leeal W.W. Functional phenotype of synovial monocytes modulating inflammatory T-cell responses in rheumatoid arthritis (RA). *PLoS One*. 2014;9(10):e109775. doi: 10.1371/journal.pone.0109775

15. Бедина С.А., Мозговая Е.Э., Трофименко А.С., Мамус М.А., Спицина С.С., Зборовская И.А. Внеклеточные ловушки нейтрофилов: динамика образования, ассоциированная с переходом от ремиссии к активному ревматоидному артриту. *Сиб. мед. обозрение.* 2022;(6):86–92. doi: 10.20333/25000136-2022-6-86-92

Bedina S.A., Mozgovaya E.E., Trofimenko A.S., Mamus M.A., Spitsyna S.S., Zborovskaya I.A. Neutrophil extracellular traps: formation dynamics associated with the transition from remission to active rheumatoid arthritis. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review.* 2022;(6):86–92. [In Russian]. doi: 10.20333/25000136-2022-6-86-92

16. Бедина С.А., Мозговая Е.Э., Трофименко А.С., Спицина С.С., Мамус М.А. Внеклеточные ловушки нейтрофилов: особенности образования при ревматоидном артрите и остеоартрите. *Мед. иммунол.* 2024;26(1):175–180. doi: 10.15789/1563-0625-NET-2672

Bedina S.A., Mozgovaya E.E., Trofimenko A.S., Spitsina S.S., Mamus M.A. Neutrophil extracellular traps: features of their formation in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology.* 2024;26(1):175–180. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-NET-2672

17. Бедина С.А., Мозговая Е.Э., Трофименко А.С., Спицина С.С., Мамус М.А. Образование внеклеточных ловушек нейтрофилами и моноцитами периферической крови больных ревматоидным артритом: изучение нового цитруллинсодержащего аутоантигена. *Мед. иммунол.* 2021;23(5):1165–1170. doi: 10.15789/1563-0625-FOE-2301

Bedina S.A., Mozgovaya E.E., Trofimenko A.S., Spitsyna S.S., Mamus M.A. Formation of extracellular traps by circulating neutrophils and monocytes in rheumatoid arthritis patients: a study of new citrullinated autoantigen. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2021;23(5):1165–1170. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-FOE-2301

Сведения об авторах:

Бедина Светлана Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5316-0185, e-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru
Мозговая Елена Эдуардовна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-0373-5072, e-mail: nauka@pebma.org
Трофименко Андрей Степанович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-1627-8483, e-mail: a.s.trofimenko@mail.ru
Спицина Светлана Сергеевна, ORCID: 0000-0001-5127-611X, e-mail: svetlanahime@yandex.ru
Мамус Мария Анатольевна, ORCID: 0000-0002-5488-1451, e-mail: m.mamus@yandex.ru
Зборовская Ирина Александровна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-3898-7667, e-mail: pebma@pebma.org
Ахвердян Юрий Рубенович, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8010-6777, e-mail: doctor_2001@mail.ru
Краюшкина Наталья Геннадьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8916-3030, e-mail: natalyk75@bk.ru

Information about the authors:

Svetlana A. Bedina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5316-0185, e-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru
Elena E. Mozgovaya, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0373-5072, e-mail: nauka@pebma.org
Andrey S. Trofimenko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1627-8483, e-mail: a.s.trofimenko@mail.ru
Svetlana S. Spitsina, ORCID: 0000-0001-5127-611X, e-mail: svetlanahime@yandex.ru
Maria A. Mamus, ORCID: 0000-0002-5488-1451, e-mail: m.mamus@yandex.ru
Irina A. Zborovskaya, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-3898-7667, e-mail: pebma@pebma.org
Yurij R. Akhverdyan, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8010-6777, e-mail: doctor_2001@mail.ru
Natal`ya G. Krayushkina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8916-3030, e-mail: natalyk75@bk.ru

Поступила в редакцию 21.04.2024
После доработки 29.05.2024
Принята к публикации 29.07.2024

Received 21.04.2024
Revision received 29.05.2024
Accepted 29.07.2024

УДК 616.33-005.1 DOI: 10.18699/SSMJ20240513
Оригинальное исследование / Research article

Экспериментальная модель эндоскопической аргоноплазменной коагуляции в жидкой среде

А.Я. Ильканич[1], В.В. Дарвин[1], А.В. Сатинов[2], А.В. Оганян[2], М.Г. Рыжиков[2], А.А. Ремеев[2], А.Ю. Крысов[2], А.Н. Назаров[2], Д.К. Касьянов[2], А.А. Росинский[2], А.А. Маматисламов[2], С.Н. Артамонова[2]

[1] Сургутский государственный университет
628400, г. Сургут, пр. Ленина, 1
[2] Нижневартовская окружная клиническая больница
628606, г. Нижневартовск, ул. Ленина, 18

Резюме

Целью данного исследования явилось изучение воздействия аргоноплазменной коагуляции на стенку пищеварительного тракта в эксперименте. **Материал и методы.** Разработан метод эндоскопической аргоноплазменной коагуляции в жидкой среде с целью устранения недостатков стандартной технологии. В качестве экспериментальных животных использованы кролики, которые были разделены на две группы: в основной группе применяли разработанную технологию аргоноплазменной коагуляции в жидкой среде, в контрольной – стандартную технологию аргоноплазменной коагуляции. Животным выполнялась гастроскопия с точечным воздействием и дальнейшим морфологическим исследованием соответствующих участков желудка через 1 час, на первые, третьи и пятые сутки. **Результаты.** Анализ морфологических срезов указывает, что при применении аргоноплазменной коагуляции в жидкой среде уменьшается глубина коагуляционного воздействия на биологические ткани и выраженность воспалительных изменений, за счет чего репаративные изменения наступают быстрее. Полученные результаты могут быть интересны для дальнейших клинико-экспериментальных исследований и внедрения в клиническую практику модификаций эндоскопической аргоноплазменной коагуляции.

Ключевые слова: язвенные кровотечения, аргоноплазменная коагуляция, эндоскопический гемостаз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы благодарят Уляшеву Ольгу Владимировну, старшую медицинскую сестру эндоскопического отделения БУ ХМАО – Югры «Нижневартовская окружная клиническая больница», за помощь на всех этапах проведения эксперимента, подготовку помещений и оборудования к исследованию.

Автор для переписки: Оганян А.В., e-mail: niak1994@mail.ru

Для цитирования: Ильканич А.Я., Дарвин В.В., Сатинов А.В., Оганян А.В., Рыжиков М.Г., Ремеев А.А., Крысов А.Ю., Назаров А.Н., Касьянов Д.К., Росинский А.А., Маматисламов А.А., Артамонова С.Н. Экспериментальная модель эндоскопической аргоноплазменной коагуляции в жидкой среде. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):111–118. doi: 10.18699/SSMJ20240513

An experimental model of endoscopic argon plasma coagulation in liquid medium

A.Ya. Ilkanich[1], V.V. Darvin[1], A.V. Satinov[2], A.V. Oganian[2], M.G. Ryzhikov[2], A.A. Remeev[2], A.Yu. Krysov[2], A.N. Nazarov[2], D.K. Kasyanov[2], A.A. Rosinskii[2], A.A. Mamatislamov[2], S.N. Artamonova[2]

[1] Surgut State University
628400, Surgut, Lenina st., 1
[2] Nizhnevartovsk District Clinical Hospital
628606, Nizhnevartovsk, Lenina st., 18

Abstract

The aim of the research was to investigate the effect of argon plasma coagulation on the wall of the gastrointestinal tract in experiment. **Material and methods.** A method of endoscopic argon plasma coagulation in a liquid medium was developed to eliminate the shortcomings of the standard technology. Rabbits, divided into two groups, were used as experimental animals; the developed technology of argon plasma coagulation in a liquid medium was applied in the treatment group, while the standard technology of argon plasma coagulation was used in the control group. Gastroscopy, with focal application of argon plasma coagulation followed by morphological examination of the coagulation zones after 1 hour, 1 day, 3 days, and 5 days, was performed. **Results.** Analysis of morphological sections indicates that when using argon plasma coagulation in a liquid medium, the depth of coagulation impact on biological tissues decreases, as well as the severity of inflammatory changes, resulting in faster reparative changes. The obtained results may be of interest for further clinical-experimental research and implementation into clinical practice of modifications of endoscopic argon plasma coagulation.

Key words: peptic ulcer bleeding, argon plasma coagulation, endoscopic hemostasis.

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

Acknowledgments. Authors thank Ulyasheva Olga Vladimirovna, senior medical sister of the endoscopic department of the Healthcare Institution of Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra “Nizhnevartovsk District Clinical Hospital”, for assistance at all stages of the experiment, preparation of premises, and equipment for the study.

Correspondence author: Oganian A.V., e-mail: niak1994@mail.ru

Citation: Ilkanich A.Ya., Darvin V.V., Satinov A.V., Oganian A.V., Ryzhikov M.G., Remeev A.A., Krysov A.Yu., Nazarov A.N., Kasyanov D.K., Rosinskii A.A., Mamatislamov A.A., Artamonova S.N. An experimental model of endoscopic argon plasma coagulation in liquid medium. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(5):111–118. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240513

Введение

Кровотечения из язв желудка и двенадцатиперстной кишки являются одной из наиболее опасных патологий в экстренной хирургии, занимая ведущее место в структуре кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (26–50,8 %) [1–3]. Основным методом лечения пациентов с язвенными гастродуоденальными кровотечениями служит эндоскопический гемостаз, в том числе аргоноплазменная коагуляция (АПК) [4]. С момента первого описания в 1994 г. [5, 6] метод стал широко применяться в медицинской практике. В результате ионизации аргона под действием электрического поля струя аргоновой плазмы становится электропроводящей и направляется на участки с наименьшим электрическим сопротивлением, оказывая коагулирующее действие. К преимуществам АПК относятся следующие: глубина коагуляционного струпа составляет менее 3 мм, что позволяет применять процедуру при кровотечениях из глубоких язв и в органах с тонкой стенкой; температура не превышает 100–110 °C благодаря охлаждающему действию аргона; возможность воздействовать на источник кровотечения на расстоянии предотвращает прилипание струпа к АПК-зонду.

Несмотря на высокую эффективность, метод АПК имеет свои недостатки. Хотя он и бесконтактный, иногда невозможно избежать приваривания тканей к электроду с последующим отхождением струпа при отведении инструмента, что может привести к усилению кровотечения и невозможности его дальнейшей остановки методом коагуляции. АПК требует работы на «сухом поле», что вызывает необходимость постоянного отмывания поверхности язвенного дефекта и аспирации содержимого желудка. В связи с этим разработка более совершенных технологий эндоскопической АПК является актуальной задачей.

Цель исследования – изучить воздействие эндоскопической АПК на стенку пищеварительного тракта в жидкой среде в эксперименте.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе БУ ХМАО – Югры «Нижневартовская окружная клиническая больница» в соответствии с Директивой Совета Европейских сообществ 86/609/EEC от 24.11.1986, Хельсинкской декларацией, «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» [7], с одобрения локального комитета по этике научных исследований БУ ВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет» и согласия администрации БУ ХМАО – Югры «Нижневартовская окружная клиническая больница». В эксперименте задействованы 8 самцов кроликов Калифорнийской породы возрастом 6 месяцев с массой тела 4–4,5 кг. Животные были разделены на две группы по 4 кролика в каждой. В основной группе выполнялась эндоскопическая АПК в жидкой

среде, в контрольной – АПК по стандартной методике в воздушной среде. Для премедикации использовался метоклопрамид в дозе 1 мг/кг внутримышечно за 30 минут до операции, для анестезии – кетамин в дозе 40 мг/кг внутримышечно. После пробуждения кроликов кормление и питье проводилось в обычном режиме.

Гастроскопию выполняли в положении животного на левом боку одноразовыми бронхоскопами Ambu® aScope™ 4 Broncho Regular (Ambu, Дания) с рабочим каналом 2,2 мм. АПК проводили с помощью одноразовых аргоноплазменных гибких зондов (BOWA Medical, ФРГ) с тупым закругленным керамическим кончиком диаметром 2,3 мм, осуществлялось точечное воздействие на слизистую оболочку желудка мощностью 30 Вт и продолжительностью около 2 с, расстояние от кончика зонда до слизистой оболочки желудка составляло 1–2 мм. В основной группе в качестве жидкой среды использовали 0,9%-й раствор хлорида натрия. В послеоперационном периоде животным не вводили никаких лекарственных препаратов, режим кормления обычный. Из каждой группы по одному кролику выводили из эксперимента в разные сроки: через 1 час после операции, через 1–3 и 5 суток. После эвтаназии из брюшной полости животного извлекали желудок.

В условиях патолого-анатомического отделения выполнялось макроскопическое исследование желудков: оценивали цвет и форму серозной оболочки, описывали очаг повреждения в слизистой оболочке (по Парижской классификации поражений желудочно-кишечного тракта, форме, размеру, цвету и наличию конвергенции складок к краю очага). Далее исследуемые участки вырезали, с использованием автоматизированных технологий подготавливали микропрепараты. Затем врач-патологоанатом проводил исследование с помощью прямого универсального микроскопа Axio Lab.A1 (Carl Zeiss AG, ФРГ) с увеличением 20×/0,45 и 40×/0,65. Оценивались наличие некротических изменений поверхностного железистого эпителия, наличие и глубина некротических изменений собственной пластинки слизистой оболочки и подслизистой оболочки, наличие деформаций желудочных ямок, нарушений структуры желез собственной пластинки слизистой оболочки, дистрофических изменений (субнуклеарная вакуолизация, циторексис, кариорексис) клеток желез собственной пластинки слизистой оболочки с указанием глубины поражения, выраженность отека собственной пластинки слизистой оболочки, наличие эритропедеза в слизистой и подслизистой оболочке, наличие и соотношение нейтрофильной и лимфоплазмоцитарной инфильтрации, глубина воспалительной инфильтрации оболочек стенки желудка, наличие дистрофических изменений соединительнотканных волокон подслизистой оболочки и дистрофических изменений мышечной оболочки. Затем выполнялось дополнительное окрашивание по Ван Гизону и оценивались наличие репаративных изменений за счет разрастания соединительной ткани, давность формирования коллагеновых волокон. Окрашивание микропрепаратов по Ван Гизону выполнялось только у кроликов, выведенных из эксперимента на первые, третьи и пятые сутки.

Результаты

Оценка морфологических срезов позволила определить различия в динамике заживления посткоагуляционных дефектов. Через 1 час после воздействия АПК при макроскопическом исследовании в контрольной группе на серозной оболочке желудка визуализировались очаги округлой формы темно-вишневого цвета, у части из них – с просветами бледно-желтого цвета. На слизистой оболочке среди складок желудка определялось несколько очагов по типу язвенных дефектов, округлой формы диаметром до 5 мм, края были приподняты над слизистой оболочкой, образуя вал. Дно язвенных дефектов темно-вишневого цвета, местами с бледно-желтыми островками в центральной части. При микроскопическом исследовании поверхностный однослойный цилиндрический железистый эпителий слизистой оболочки был некротизирован, желудочные ямки расширены. Отмечались нарушения структуры желез собственной пластинки слизистой оболочки с небольшим кистозным расширением, где в полости свободно плавали 1–3 клетки среди обломков других клеток этой железы. По периферии очага железы собственной пластинки с субнуклеарной вакуолизацией клеток с частичным их разрушением. Собственная пластинка слизистой оболочки отечна с пропитыванием эритроцитарными массами. Процесс патологических изменений в глубину доходил до собственной пластинки слизистой оболочки. Подслизистая основа представлена нежноволокнистой соединительной тканью с наличием сосудов (вена и артерии), мышечная оболочка – гладкими миоцитами (рис. 1, *а*).

В основной группе со стороны серозной оболочки желудка визуализировались очаги округлой формы темно-вишневого цвета. На слизистой оболочке среди складок желудка отмечались два мелких очага темно-красного цвета диаметром 2 и 3 мм. При микроскопическом исследовании поверхностный однослойный цилиндрический железистый эпителий слизистой оболочки некротизирован, желудочные ямки не определя-

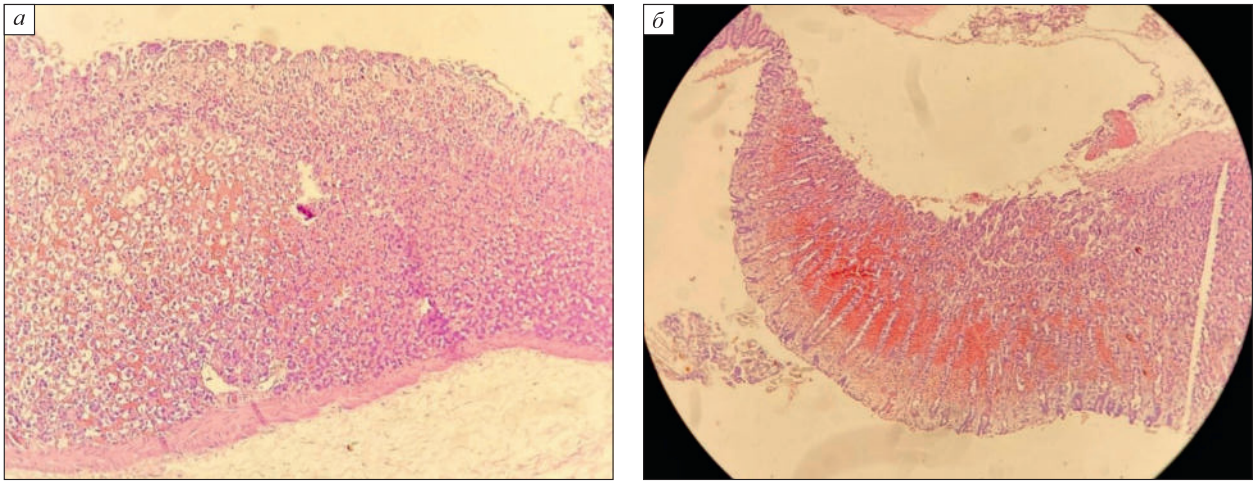


Рис. 1. *Микроскопический вид стенки желудка кролика через 1 час после воздействия АПК в контрольной (а) и основной (б) группе. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение (40×/0,65)*

Fig. 1. *Microscopic view of the rabbit stomach wall after 1 hour of argon plasma coagulation exposure in control (a) and treatment group (б). Hematoxylin and eosin staining. Magnification (40×/0.65)*

лись. Железы собственной пластинки частично сохранены с небольшими изменениями формы, часть желез с наличием разрушения клеток без кистозного расширения полости. Собственная пластинка слизистой оболочки с выраженным отеком, в наибольшей степени в поверхностных слоях, с пропитыванием эритроцитарными массами, отмечалась диффузная слабовыраженная инфильтрация эозинофилами. Патологические изменения в глубину доходили до собственной пластинки слизистой оболочки. Подслизистая основа представлена нежноволокнистой соединительной тканью с наличием сосудов, мышечная оболочка – гладкими миоцитами на поперечном и на продольном срезе (рис. 1, *б*).

Спустя сутки после воздействия АПК в контрольной группе макроскопически со стороны серозной оболочки желудка визуализировались очаги округлой формы темно-вишневого цвета. На слизистой оболочке желудка определялось несколько очагов по типу язвенных дефектов округлой и овальной формы диаметром до 10 мм, края были слегка приподняты над слизистой оболочкой, отмечалась конвергенция складок к краю очага. Дно язвенных дефектов темно-вишневого цвета. Микроскопически дефект слизистой оболочки представлен острой язвой до мышечной пластинки, стягивающей на себя слизистую оболочку. Собственная пластинка отечна, определяется воспалительная инфильтрация (наличие эозинофилов и нейтрофилов). В глубину процесс доходит до мышечной пластинки слизистой оболочки (рис. 2, *а*). При окраске по Ван Гизону в участке патологических изменений и по перифе-

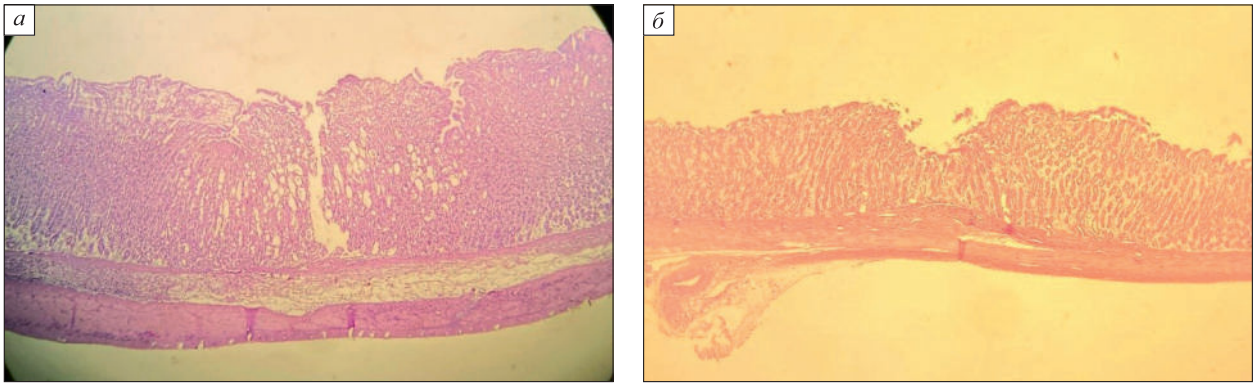


Рис. 2. *Микроскопический вид стенки желудка кролика спустя сутки после воздействия АПК в контрольной (а) и основной (б) группе. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение (40×/0,65)*

Fig. 2. *Microscopic view of the rabbit stomach wall after 24 hours of APC exposure in the control (a) and treatment group (б). Hematoxylin and eosin staining. Magnification (40×/0.65)*

рии определялись бледные красно-розовые очаги без четких границ, диффузно инфильтрирующие вокруг желез.

В основной группе макроскопически со стороны серозной оболочки желудка слабо визуализировались очаги округлой формы светло-коричневого цвета. На слизистой оболочке желудка определялись несколько очагов округлой формы диаметром от 2 до 3 мм светло-коричневого цвета, вокруг очага отмечалась бледность слизистой оболочки на расстоянии 1–2 мм. Микроскопически отмечались признаки начала эпителизации дефекта, атрофия слизистой оболочки с формированием ямки в очаге поражения. Собственная пластинка слизистой оболочки в очаге и по периферии отечна (рис. 2, *б*). При окраске по Ван Гизону в участке патологических изменений и по периферии окраска на соединительную ткань отсутствовала, рядом с очагом в собственной пластинке слизистой оболочке отмечалось бледно-розовое окрашивание рыхлой соединительной ткани. Подслизистая оболочка окрашивалась в ярко-розовый цвет, что свидетельствовало о наличии соединительнотканных волокон.

Через трое суток после воздействия АПК в контрольной группе макроскопически со стороны серозной оболочки желудка визуализировались два очага округлой формы красно-коричневого цвета диаметром до 3 мм и два очага бледно-желтого цвета округлой формы диаметром до 2 мм. На слизистой оболочке желудка определялись несколько очагов по типу язвенных дефектов округлой формы диаметром до 5 мм, края слегка приподняты над слизистой оболочкой, отмечалась конвергенция складок к краю очага. Дно язвенных дефектов красно-коричневого цвета. При микроскопии дефект представлен в виде линейного разрыва в глубину до собственной пластинки слизистой оболочки, стягивающего на себя слизистую оболочку по периферии. По периферии от линейного разрыва железы собственной пластинки сохранены, отек собственной пластинки в большей степени в поверхностных слоях с очагами гемолиза стромы. Собственная пластинка в месте линейного разрыва некротизирована с выраженной полиморфно-клеточной воспалительной инфильтрацией до мышечной оболочки, по периферии очага подслизистая оболочка с миксоматозной дистрофией и диффузно-очаговой лимфоплазмоцитарной инфильтрацией (рис. 3, *а*). При окраске по Ван Гизону в собственной пластинке слизистой оболочки рыхлая волокнистая соединительная ткань окрашена в бледно-розовый цвет, очаг некроза в подслизистой оболочке – в ярко-оранжевый с наличием единичных волокнистых структур ярко-розового цвета.

В основной группе макроскопически со стороны серозной оболочки желудка слабо визуализировались очаги округлой формы светло-коричневого цвета. На слизистой оболочке определялось несколько очагов округлой формы диаметром до 2 мм светло-коричневого цвета. Микроскопически на месте дефекта отмечались фовеолярная гиперплазия и гипермукоидизация поверхностного однослойного цилиндрического железистого эпителия слизистой оболочки, на поверхности – слизь. Часть желез собственной пластинки с репаративными изменениями железистого эпителия. Собственная пластинка слизистой оболочки в очаге и по периферии сла-

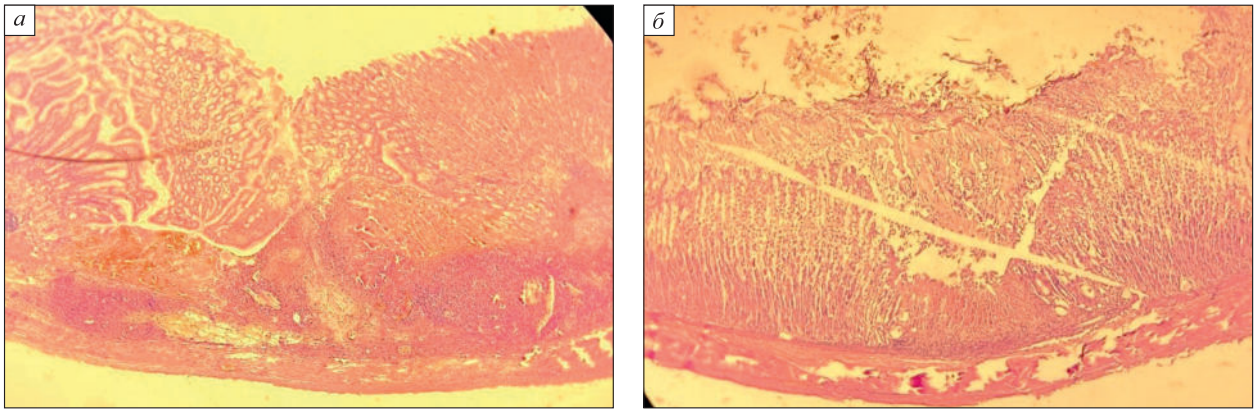


Рис. 3. *Микроскопический вид стенки желудка кролика спустя трое суток после воздействия АПК в контрольной (а) и основной (б) группе. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение (40×/0,65)*

Fig. 3. *Microscopic view of the rabbit stomach wall three days after of APC exposure in the control (a) and treatment group (б). Hematoxylin and eosin staining. Magnification (40×/0.65)*

бо отечна, в глубоких слоях слизистой оболочки в собственной мышечной пластинке слизистой оболочки и подслизистой оболочки наблюдалась слабо выраженная диффузная экссудативно-воспалительная инфильтрация (рис. 3, *б*). При окраске по Ван Гизону в участке патологических изменений и по периферии собственная пластинка окрашена в бледно-розовый, подслизистая оболочка – в ярко-розовый цвет, что свидетельствовало о наличии соединительнотканных волокон.

Последним этапом выполнялось морфологическое исследование желудков спустя пять суток после воздействия АПК. В контрольной группе макроскопически со стороны серозной оболочки желудка визуализировались очаги округлой формы, один красного цвета, другие бледно-вишневого цвета диаметром до 4 мм. На слизистой оболочке желудка определялось несколько очагов по типу язвенных дефектов округлой формы диаметром до 3 мм, края слегка приподняты над слизистой оболочкой, отмечалась конвергенция складок к краю очага. Дно язвенных дефектов светло-коричневого цвета. Микроскопически на месте дефекта отмечались фовеолярная гиперплазия и гипермукоидизация поверхностного однослойного цилиндрического эпителия слизистой оболочки, соединяющиеся между собой над очагом с некротическими изменениями и воспалительным инфильтратом, который располагался в базальной части слизистой оболочки. По периферии от очага железы собственной пластинки сохранены, отек собственной пластинки в большей степени в поверхностных слоях. Собственная мышечная оболочка ниже очага истончена с диффузной инфильтрацией клетками продуктивного воспаления. Подслизистая оболочка с умеренным отеком со слабовыраженной диффузной продуктивно-воспалительной инфильтрацией (рис. 4, *а*). При окраске по Ван Гизону в месте очага с некрозом и продуктивным воспалением отмечалась рыхлая соединительная ткань с участками фиброэпителиальной ткани, окрашенная розовым цветом, ярко-розовым окрашены отдельные единичные волокна соединительной ткани. В подслизистой оболочке соединительнотканные волокна ярко-розового цвета.

В основной группе макроскопически со стороны серозной оболочки желудка слабо визуализировались очаги округлой формы бледно-коричневого цвета диаметром до 1 мм. На слизистой оболочке определялось несколько бледных очагов округлой формы диаметром до 1 мм. При микроскопии отмечалось истончение слизистой оболочки. Фундальные железы собственной пластинки с минимальными репаративными изменениями. Более глубокие железы собственной пластинки не отличались от нормальных соседних желез. В базальном слое собственной пластинки слизистой оболочки наблюдалась очаговая лимфоцитарная инфильтрация. Собственная пластинка слизистой оболочки и более глубокие слои без патологических изменений (рис. 4, *б*). При окраске по Ван Гизону в собственной пластинке слизистой оболочки ближе к поверх-

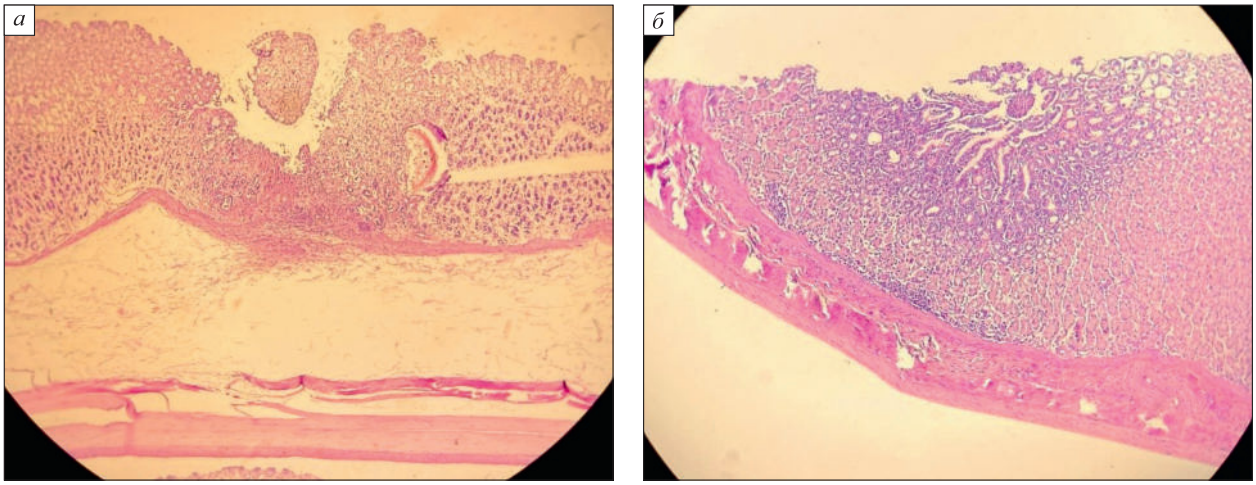


Рис. 4. *Микроскопический вид стенки желудка кролика спустя пять суток после воздействия АПК в контрольной (а) и основной (б) группе. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение (40×/0,65)*

Fig. 4. *Microscopic view of the rabbit stomach wall five days after APC exposure in the control (a) and treatment group (б). Hematoxylin and eosin staining. Magnification (40×/0.65)*

ностному слою отмечалась прослойка между железами собственной пластинки розового цвета. Подслизистая оболочка окрашивалась в ярко-розовый цвет, что свидетельствовало о наличии соединительнотканных волокон.

По результатам экспериментального исследования глубина коагуляционного некроза после разработанного способа аргоноплазменной коагуляции в жидкой среде при одинаковых времени и мощности воздействия меньше, чем глубина некроза при аргоноплазменной коагуляции по стандартной методике. Заживление дефекта происходило быстрее, протекало с меньшими воспалительными изменениями. На пятые сутки после воздействия АПК на месте воздействия воспалительные изменения в основной группе менее выраженные, чем в контрольной.

Обсуждение

Необходимо отметить, что экспериментальные исследования по применению жидкой среды при эндоскопической АПК в литературе не представлены. Уменьшение глубины коагуляционного воздействия за счет поглощения энергии жидкой средой может способствовать формированию коагуляционного струпа меньшей глубины. Это, в свою очередь, снижает риск развития рецидива кровотечения при его отхождении без потери эффективности эндоскопического гемостаза. Помимо этого, проведение эндоскопической АПК в жидкой среде сокращает сроки заживления дефектов за счет уменьшения воспалительной реакции. Полученные нами результаты указывают на возможность применения данного метода в клинической практике, что позволит улучшить результаты лечения пациентов с язвенными гастродуоденальными кровотечениями. Ограничением данной модификации АПК является обязательное применение раствора электролита (изотонический раствор хлорида натрия и т.д.) в качестве жидкой среды, так как дистиллированная вода ограничивает формирование аргоноплазменной дуги, в связи с чем достижение эндоскопического гемостаза может быть затруднено.

Ограничением настоящего исследования является малое количество экспериментальных животных (малая выборка) для проведения сравнительного анализа с помощью статистических методов.

Заключение

Изменение технологии эндоскопической АПК является актуальной задачей. При применении жидкой среды уменьшается глубина коагуляционного воздействия на биологические ткани и выраженность воспалительных изменений, за счет чего репаративные изменения наступают быстрее. Полученные результаты могут быть интересны для дальнейших клинико-экспериментальных исследований и внедрения в клиническую практику модификаций эндоскопической АПК.

Список литературы / References

1. Валеев М.В., Тимербулатов Ш.В. Гастродуоденальные кровотечения. Анализ результатов лечения в условиях районной больницы. *Вестн. Нац. мед.-хирург. центра им. Н.И. Пирогова*. 2020; 15(1):39–42. doi: 10.25881/BPNMSC.2020.61.63.007

Valeev M.V., Timerbulatov Sh.V. Gastroduodenal bleedings. Upper gastrointestinal bleeding. analysis of the results of treatment in a district hospital. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra imeni Nikolaya Ivanovicha Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center.* 2020;15(1):39–42. [in Russian]. doi: 10.25881/BPNMSC.2020.61.63.007

2. González-González J.A., García-Compean D., Vázquez-Elizondo G., Garza-Galindo A., Jáquez-Quintana J.O., Maldonado-Garza H. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis. Clinical features, outcomes and predictors of in-hospital mortality. A prospective study. *Ann. Hepatol*. 2011;10(3):287–295.

3. Siau K., Chapman W., Sharma N., Tripathi D., Iqbal T., Bhala N. Management of acute upper gastrointestinal bleeding: an update for the general physician. *J. R. Coll. Physicians. Edinb.* 2017;47(3):218–230. doi: 10.4997/JRCPE.2017.303

4. Kim J.W., Jang J.Y., Lee C.K., Shim J.J., Chang Y.W. Comparison of hemostatic forceps with soft coagulation versus argon plasma coagulation for bleeding peptic ulcer–a randomized trial. *Endoscopy*. 2015;47(8):680–687. doi: 10.1055/s-0034-1391565

5. Grund K. E., Storek D., Farin G. Endoscopic argon plasma coagulation (APC) first clinical experiences in flexible endoscopy. *Endosc. Surg. Allied Techno*. 1994;2(1):42–46.

6. Farin G., Grund K. E. Technology of argon plasma coagulation with particular regard to endoscopic applications. *Endosc. Surg. Allied Techno*. 1994;2(1):71–77.

7. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;27;310(20):2191–2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053

Сведения об авторах:

Ильканич Андрей Яношевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-2293-136X, e-mail: ailkanich@yandex.ru
Дарвин Владимир Васильевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-1121-9636, e-mail: dvv@mf.surgu.ru
Сатинов Алексей Владимирович, ORCID: 0009-0002-5106-2511, e-mail: adm@okbnv.ru
Оганян Армен Валерьевич, ORCID: 0000-0003-0917-9994, e-mail: niak1994@mail.ru
Рыжиков Михаил Григорьевич, ORCID: 0000-0003-2192-8396, e-mail: orcchief@yandex.ru
Ремеев Артем Аликович, ORCID: 0009-0007-5519-9255, e-mail: remeev1992@mail.ru
Крысов Артем Юрьевич, ORCID: 0009-0002-0470-1413, e-mail: artem_kadet1993@mail.ru
Назаров Александр Николаевич, ORCID: 0009-0000-1089-3242, e-mail: patolog-nv@mail.ru
Касьянов Дмитрий Константинович, ORCID: 0000-0001-7495-8244, e-mail: dkkasyanov@icloud.com
Росинский Алексей Алексеевич, ORCID: 0009-0009-3957-5569, e-mail: dr.roseinsky@mail.ru
Мамастисламов Абдували Абдукадырович, ORCID: 0009-0003-8873-215X, e-mail: mamatislamovabduvali1991@mail.ru
Артамонова Светлана Николаевна, ORCID: 0009-0005-2267-1643, e-mail: i-tihiro@mail.ru

Information about the authors:

Andrey Ya. Ilkanich, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-2293-136X, e-mail: ailkanich@yandex.ru
Vladimir V. Darvin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-1121-9636, e-mail: dvv@mf.surgu.ru
Aleksei V. Satinov, ORCID: 0009-0002-5106-2511, e-mail: adm@okbnv.ru
Armen V. Oganian, ORCID: 0000-0003-0917-9994, e-mail: niak1994@mail.ru
Mikhail G. Ryzhikov, ORCID: 0000-0003-2192-8396, e-mail: orcchief@yandex.ru
Artem A. Remeev, ORCID: 0009-0007-5519-9255, e-mail: remeev1992@mail.ru
Artem Yu. Krysov, ORCID: 0009-0002-0470-1413, e-mail: artem_kadet1993@mail.ru
Alexandr N. Nazarov, ORCID: 0009-0000-1089-3242, e-mail: patolog-nv@mail.ru
Dmitriy K. Kasyanov, ORCID: 0000-0001-7495-8244, e-mail: dkkasyanov@icloud.com
Aleksei A. Rosinskii, ORCID: 0009-0009-3957-5569, e-mail: dr.roseinsky@mail.ru
Abduvali A. Mamatislamov, ORCID: 0009-0003-8873-215X, e-mail: mamatislamovabduvali1991@mail.ru
Svetlana N. Artamonova, ORCID: 0009-0005-2267-1643, e-mail: i-tihiro@mail.ru

Поступила в редакцию 23.04.2024
После доработки 01.07.2024
Принята к публикации 29.08.2024

Received 23.04.2024
Revision received 01.07.2024
Accepted 29.08.2024

УДК 519.6 DOI: 10.18699/SSMJ20240514

Оригинальное исследование / Research article

О постановке численного моделирования протезов клапанов сердца

К.Ю. Клышников, П.С. Онищенко, Т.В. Глушкова, Т.Н. Акентьева, А.Е. Костюнин, М.А. Резвова, Е.А. Овчаренко

НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, б-р им. Академика Л.С. Барбараша, 6

Резюме

Цель работы – сравнение сценариев численного моделирования работы биопротезов клапана сердца, идентификация их преимуществ и ограничений. **Материал и методы.** Численное моделирование проводили в среде инженерного анализа Abaqus/CAE (Dassault Systèmes, Франция) в условиях имитации двух циклов работы створчатого аппарата. Всего исследовано три различных компьютерных модели, каждая из которых предоставляла разные уровни детализации и сложности биопротеза «ЮниЛайн». Модель № 1 была наиболее упрощенной и рассматривала только геометрию створки, модель № 2 имела упругие соединители с изменяемой жесткостью, модель № 3 включала композитный опорный каркас. Качественную валидацию результатов моделирования проводили при сравнении с натурными данными, полученными на гидродинамическом стенде (ViVitro Labs, Канада) при испытаниях клинической модели соответствующего биопротеза «ЮниЛайн». **Результаты.** Одна из постановок, модель № 2, продемонстрировала искусственную концентрацию напряжения по Мизесу в области крепления коннекторов, достигающую 2,695 МПа, что близко к пределу прочности биоматериала. Для других постановок обнаружено более умеренное распределение напряжения – до 0,803 и 0,529 МПа. При этом показано, что только модель № 2 и модель № 3 воспроизводят ключевой эффект работы биопротеза, подвижность комиссуральных стоек, за счет чего обеспечивают качественное совпадение с работой в стендовых условиях. **Заключение.** Предложена методика, которая может быть полезна для проведения дальнейших *in silico* исследований биопротезов клапанов сердца. Описаны граничные условия, методы связывания компонентов протеза и возможности для масштабных поисковых исследований на примере упрощенных моделей. Результаты работы подтверждают необходимость включения всех компонентов протеза в численный расчет для более полного и реалистичного представления его биомеханики. Такая детализация способствует более точной оценке безопасности и эффективности устройства, а также может служить основой для дальнейшей оптимизации устройства.

Ключевые слова: биопротез клапана сердца, численное моделирование, напряженно-деформированное состояние, оптимизация медицинских протезов, гидродинамический удар.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках фундаментальной темы № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонифицированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».

Автор для переписки: Акентьева Т.Н., e-mail: t.akentyeva@mail.ru

Для цитирования: Клышников К.Ю., Онищенко П.С., Глушкова Т.В., Акентьева Т.Н., Костюнин А.Е., Резвова М.А., Овчаренко Е.А. О постановке численного моделирования протезов клапанов сердца. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):119–128. doi: 10.18699/SSMJ20240514

On the setting up of numerical modeling of heart valve prostheses

K.Yu. Klyshnikov, P.S. Onishchenko, T.V. Glushkova, T.N. Akentyeva, A.E. Kostyunin, M.A. Rezvova, E.A. Ovcharenko

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
650002, Kemerovo, Academika Barbarasha blvd., 6

Abstract

The aim of the study was to compare scenarios of numerical modeling of the operation of a heart valve bioprosthesis, identifying their advantages and limitations. **Material and methods.** Numerical modeling was conducted in the Abaqus/CAE (Dassault Systèmes, France) engineering analysis environment, simulating two cycles of the valve apparatus's operation. In total, three different computer models were studied, each providing different levels of detail and complexity of the "UniLine" bioprosthesis. Model No.1 was the most simplified and considered only the geometry of the flap; Model No. 2 incorporated elastic connectors with variable stiffness; Model No. 3 included a composite support frame. Qualitative validation of the modeling results was conducted by comparing with the bench tests data obtained on the hydrodynamic stand (ViVitro Labs, Canada) during tests of the corresponding clinical model of the "UniLine" bioprosthesis. **Results.** One of the setups, Model No. 2, displayed an artificial stress concentration according to Von Mises in the connector attachment area, reaching 2.695 MPa, which is close to the material's strength limit. Other setups showed a more moderate stress distribution – up to 0.803 and 0.529 MPa. Moreover, it was demonstrated that only Model No. 2 and Model No. 3 reproduce the key effect of the bioprosthesis operation, the mobility of the commissural posts, ensuring a qualitative match with the work in bench conditions. **Conclusions.** A methodology is proposed that may be useful for conducting further in silico studies of heart valve bioprostheses. Boundary conditions, methods for linking prosthetic components, and opportunities for large-scale "exploratory" studies based on using simplified models are described. The study results confirm the necessity of including all prosthesis components in the numerical model for a more comprehensive and realistic representation of its biomechanics. Such detail contributes to a more accurate safety and effectiveness assessment of the device and can also serve as a foundation for its further optimization.

Key words: bioprosthetic heart valve, numerical modeling, stress-strain, optimization of medical prostheses, hydrodynamic load.

Conflict of interest. The authors do not declare a conflict of interest.

Financing. This work was carried out within the framework of the fundamental topic No. 0419-2022-0001 "Molecular, cellular and biomechanical mechanisms of the pathogenesis of cardiovascular diseases in the development of new methods of treatment of cardiovascular diseases based on personalized pharmacotherapy, the implementation of minimally invasive medical devices, biomaterials and tissue-engineered grafts".

Correspondence author: Akentyeva T. N., e-mail: t.akentyeva@mail.ru

Citation: Klyshnikov K.Yu., Onishchenko P.S., Glushkova T.V., Akentyeva T.N., Kostyunin A.E., Rezvova M.A., Ovcharenko E.A. On the setting up of numerical modeling of heart valve prostheses. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(5):119–128. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240514

Введение

Сегодня численное моделирование занимает центральное место в процессе проектирования и оптимизации медицинских устройств и, в частности, биопротезов клапанов сердца. Данный метод, находящийся на переднем крае инженерных технологий [1–4], уже внес значительный вклад в увеличение продолжительности сроков функционирования протезов. Основной целью работ по оптимизации биопротезов является изменение характера распределения и амплитуд напряжений в материале их створчатого аппарата, для которых показана прямая связь с развитием патологической минерализации и усталостным разрушением [5, 6]. Таким образом, именно данный аспект подчеркивает критическую важность оптимизации этих параметров. Кроме того, численное моделирование может выявить элементы и подходы для улучшения гемодинамических характеристик протезов [1, 2, 7], т.е. эффективности их работы – увеличения площади открытия, снижения транспротезного градиента и уменьшения объема регургитации. Возможность быстро оценивать *in silico* различные дизайны створок без необходимости исследования на ранних стадиях прототипов протезов позволяет отбраковывать различные их варианты, выбирая только наиболее производительные [1, 7].

Однако стоит отметить, что в численном моделировании неизбежно приходится вводить некоторые допущения, относящиеся к моделям материалов, граничным условиям и геометрии, для того чтобы производить расчеты за разумное время [8, 9]. Именно поэтому описанные в литературе подходы к моделированию биопротезов [1, 2, 7, 10] не всегда в полной мере учитывают все сложные биомеханические аспекты работы таких устройств: в частности, демпфирование гидродинамического удара в диастолической фазе, которое характерно для некоторых моделей биопротезов. Многие из работ не предусматривают возможность обратимой деформации опорного каркаса во время закрытия протеза, используют упрощенные модели материалов, в целом не включают в расчеты критически важные компоненты устройства – например, опорный каркас.

Совокупность таких упрощений способна приводить к неверным результатам моделирования и, следовательно, выводам, которые делают исследователи на основании таких расчетов и оптимизации.

Настоящая работа описывает сравнение ряда постановок численного исследования биопротеза клапана сердца с целью максимально точного воспроизведения биомеханики его работы, а также демонстрацию валидности с помощью *in vitro* эксперимента. Такие точные методы исследования могут стать отправной точкой для создания более продвинутых конструкций биопротезов благодаря развитию новых подходов моделирования, что в свою очередь приведет к улучшению результатов хирургических вмешательств на клапанах сердца.

Материал и методы

В качестве объекта исследования использовали биопротез «ЮниЛайн» 23 типоразмера аортальной модификации. Конструкция устройства позволяет демпфировать гидродинамический удар за счет гибких участков комиссуральных стоек опорного каркаса. Именно данный эффект и связанные с ним деформации створчатого аппарата необходимо воспроизвести для детального анализа напряжений в биоматериале. Для получения точной геометрической модели клинический образец устройства сканировали с помощью компьютерной микротомографии высокого разрешения (2,54 мкм/пикс) по методике, описанной нами ранее [11].

Оценку особенностей биомеханики работы створчатого аппарата исследуемого биопротеза осуществляли в среде инженерного анализа Abaqus/CAE (Dassault Systèmes, Франция). На основании детального микротомографического сканирования создавали три объемные сборки, которые в зависимости от сложности постановки *in silico* эксперимента были представлены:

1. Тремя створками, которые ограничены от перемещения по контуру «пришивания» створчатого аппарата (рис. 1, *а*). Такую постановку использовали в качестве варианта сравнения по аналогии с описанными в литературе, без возможности комиссуральных стоек перемещаться [7, 12, 13].

2. Тремя створками, которые зафиксированы от перемещения в основании, однако имеют возможность ограниченно перемещаться в области комиссуральных стоек за счет введения «нитей-коннекторов». Реализованы данные элементы в виде эластичных коннекторов типа Radial-thrust, одним концом фиксированные с управляющими точками, другим – с узлами сетки створчатого аппарата. Таким образом, коннекторы позволяют контролируемо обеспечить радиальную и продольную подвижность (рис. 1, *б*).

3. Тремя створками, которые дополнены двухкомпонентным композитным опорным каркасом протеза и соединены за счет связки друг с другом (рис. 1, *в*). Элементы связаны последовательно, формируя цельную сборку – нижний край створчатого аппарата присоединен к проволочному контуру с помощью связки Tie по типу «узлы – поверхности». Проволочный компонент, в свою очередь,

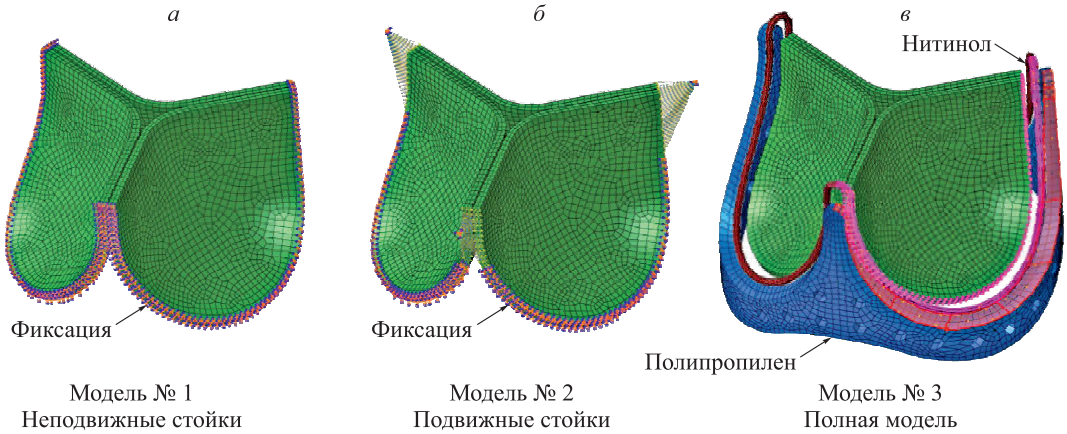


Рис. 1. *Исследуемые постановки численного моделирования работы створчатого аппарата: а – наиболее упрощенная сборка, не предполагающая перемещение комиссуральных стоек; б – модель с частично подвижными стойками, реализованная за счет введения эластичных «нитей-коннекторов»; в – детальная модель, включающая двухкомпонентный опорный каркас*

Fig. 1. *Investigated setups of numerical modeling of the valve apparatus operation: a – the most simplified assembly, not implying the movement of commissural posts; б – Model with partially movable posts, implemented by introducing elastic "thread-connectors"; в – detailed Model, including a two-component support frame.*

связан с полипропиленовым каркасом также связкой Tie, однако по типу «поверхность – поверхность» (рис. 2). Оба варианта предполагают передачу степеней свободы, в том числе вращения.

На основании всех сборок строили объемную сетку конечных элементов, которая для случаев № 1 и № 2 составила 7224 шт. C3D8-типа. Для случая № 3 с учетом включения новых компонентов элементов было 13675. Для всех описанных сборок придавали одинаковые нагрузки – давление, соответствующее двум циклам «систола–диастола», каждый из которых длился 0,857 с, аналогично частоте сердечных сокращений 70 ударов в минуту [14]. Первый цикл расчета служил для стабилизации модели, второй – для получения собственно количественных и качественных данных о биомеханике протеза. Давление прикладывали для обеих аортальной и желудочковой поверхностей створок.

В качестве описания свойств для биоматериала использовали литературные данные, соответствующие тестированию ксеноперикардиальных лоскутов крупного рогатого скота [15]. Литературные коэффициенты использовали для полиномиальной модели второго порядка (reduced polynomial). Описание для никелидтитанового компонента опорного каркаса также проводили на основе литературных данных (используемых в Abaqus/CAE) [16]. Модель материала для полипропиленового компонента получена на основе технических документов на материал (линейная модель с модулем упругости 1440 МПа, предел пластичности 32,9 МПа, плотность 900 кг/м^3).

Учитывая, что каждый из вариантов постановки эксперимента предполагал взаимодействие створок, контакт между ними описывали попарно с использованием модели трения Колумба (кинематический контакт с конечным проскаль-

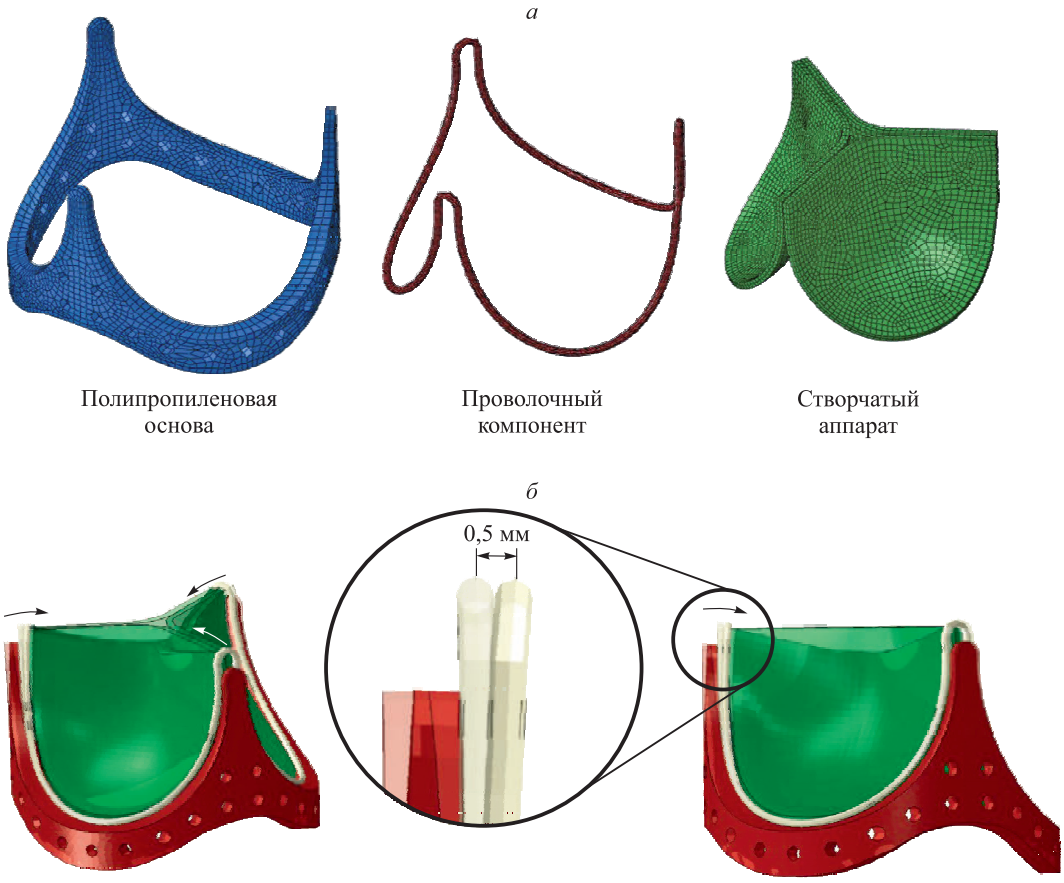


Рис. 2. *Детализация модели № 3: а – компоненты протеза, которые определяют его биомеханику: полипропиленовая основа (каркас), проволочный компонент из сверхэластичного никелида титана (нитинола), моделируемый створчатый аппарат; б – визуализация возможности комиссуральной стойки двигаться, обеспечивая таким образом демпфирование гидродинамического удара*

Fig. 2. *Detailing of Model No. 3: a – prosthesis components that determine its biomechanics: polypropylene base (frame), wire component made of superelastic nickel-titanium alloy, modeled valve apparatus; б – visualization of the commissural post's ability to move, thereby providing damping of the hydrodynamic impact*

зыванием). Характеристики контактного взаимодействия: в касательном направлении методом штрафов («penalty») с коэффициентом трения 0,2; в нормальном направлении – линейный тип с коэффициентом жесткости 0,2. Тип определения контактных пар – «поверхность–поверхность».

Отдельным этапом, обеспечивающим сравнение результатов и обоснование применяемого подхода к моделированию, выступает валидация – детальное качественное сопоставление показателей биомеханики протеза с результатами испытаний на стенде. Для проверки *in silico* расчетов экземпляр биопротеза «ЮниЛайн» 23 типоразмера, который был преобразован в цифровой формат, исследовали на установке гидродинамического тестирования (Vivitro Labs, Канада), имитируя нормальные условия работы аортального клапана. Ударный объем составил 5 литров в минуту, частота «сокращений» – 70 ударов в минуту, давление в аорте – 120/80 мм рт. ст. Работу биопротеза записывали с помощью видеокамеры Fastvideo-250 (Fastvideo, Россия) со скоростью 250 кадров в секунду. Сравнение результатов численного моделирования и эксперимента на стенде проводили качественно при анализе максимального открытия и максимального закрытия створок.

Результаты

В ходе численного моделирования показано, что поведение моделей принципиально различается в зависимости от степени детализации постановки. Так, модель № 1 с неподвижными стойками обеспечила ожидаемое распределение напряжения в областях фиксации – видно, что основные амплитуды напряжения по Мизесу распределены в пришивной зоне створки и в области комиссуральных стоек, т.е. в областях фиксации. Максимум напряжения, полученный в данных регионах, достигает 0,803 МПа (рис. 3). Однако данная модель не позволила качественно воспроизвести основной эффект работы – подвижность комиссур и скручивание створчатого аппарата, которое возникает вследствие такой подвижности. При этом данная особенность является характерной для работы протеза в стендовых условиях.

Модель № 2, напротив, успешно демонстрирует эффект закручивания створки, что ожидаемо, так как в расчете реализована подвижность комиссур, обеспеченная эластичными «нитями-коннекторами» (см. рис. 2, *б*). Смещение стойки вызывает искусственный избыток ткани створки, и они перекручиваются в местах прилегания друг к другу, обеспечивая плотное запирание протеза

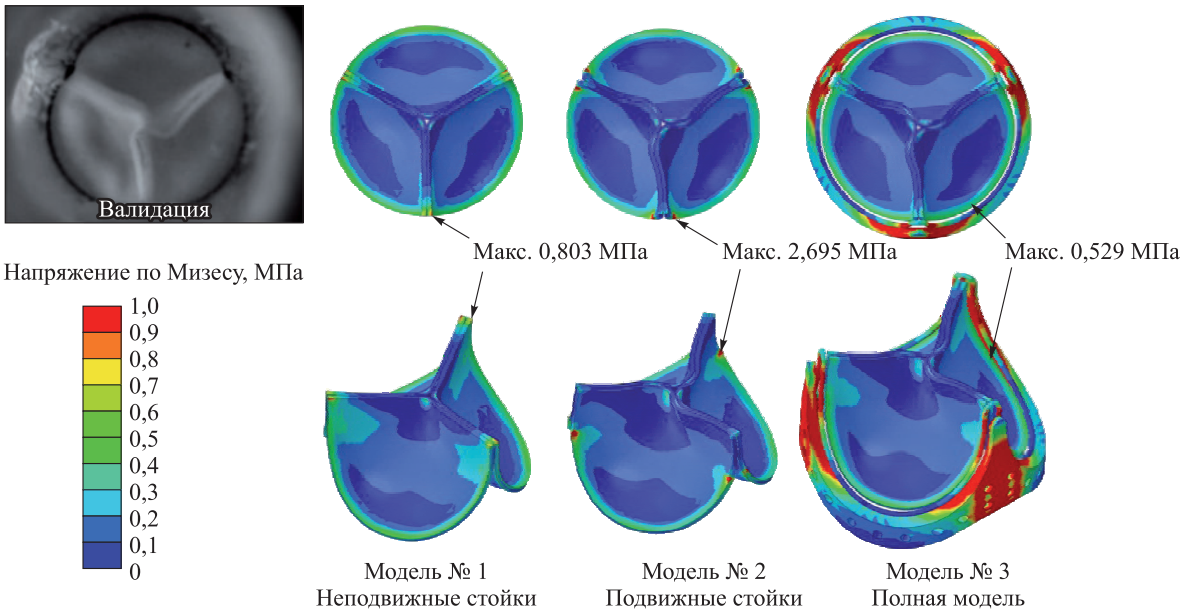


Рис. 3. *Результаты численного моделирования исследованных постановок работы створчатого аппарата: эпюры напряжения по Мизесу для закрытого состояний створок. Все эпюры для удобства сравнения масштабированы в единой шкале 0–1,00 МПа. Приведены максимальные значения напряжения и их локализация*

Fig. 3. *Results of numerical modeling of the investigated setups of the valve apparatus operation: stress distribution curves according to Von Mises for the closed state of the flaps. All curves are scaled for comparison convenience on a unified scale of 0–1.00 MPa. The maximum stress values and their localization are provided*

(см. рис. 3). Однако вследствие особенностей приложения данных коннекторов наблюдаются чрезмерные концентрации напряжения в основании комиссур, которые достигают 2,695 МПа. Такие высокие значения близки к критическим – предел прочности материала створки такого протеза согласно литературным данным составляет 15,92 ± 1,77 МПа для продольного направления (вдоль волокон коллагена) и 4,94 ± 2,06 МПа для поперечного (перпендикулярно к волокнам коллагена) [15]. Таким образом, при случайном ориентировании лоскута ксеноперикарда с учетом вариативности свойств в условиях такой постановки моделирования стоит ожидать разрушения материала, однако в реальной клинической практике этого не наблюдается. Кроме того, вследствие таких особенностей распределение напряжения в целом по створке более неравномерное. Мы также наблюдали высокие амплитуды в области пришивного края, однако без роста показателя в комиссуральной зоне.

Модель № 3 позволила сочетать обе описанные особенности: равномерное и умеренное распределение напряжения в материале с воспроизведением эффекта закручивания створки. Видно (см. рис. 3–5), что напряжения распределены в области стоек комиссур и вдоль пришивного края створки. При этом эффект закручивания выражен так же, как и в модели № 2. Амплитуды напряжения умеренные и достигают максимума в 0,529 МПа. Следует отметить, что стойки опорного каркаса (оба компонента – и полипропиленовый, и проволочный) активно вовлечены в работу протеза при закрытии – изгиб комиссуральных стоек вызывает рост напряжения по Мизесу в данных материалах, «окрашивая» их на эпюрах (см. рис. 3).

Схожую картину мы наблюдаем и для открытого состояния протеза. Так, модели № 1 и № 3 демонстрируют более равномерное распределение напряжения в материале створки со схожими максимумами, до 1,624 и 1,379 МПа соответственно. В модели с искусственной подвижностью комиссур (№ 2) условия применения коннекторов приводят к значительному росту напряжения (до 3,710 МПа), что еще «ближе» к пределу прочности, чем в закрытом состоянии. При этом, безусловно, эффекта закручивания створки мы не наблюдаем ни для одной модели, так как это особенность закрытого состояния. Однако качественный анализ работы створки провести необходимо. Так, видно, что разные постановки экспериментов приводили к разному поведению створок (см. рис. 5): модели № 1 и № 3 обеспечивали умеренное раскрытие в пределах геометрических границ «протеза», а модель № 2 – за счет коннекторов – перерастягивала створки, приводя к выходу их за пределы, что, безусловно, является мало реализуемым в реальности. Сравнение с фотографиями протеза при работе в стендовых условиях наглядно демонстрирует данное различие (см. рис. 5).

Помимо качественных и количественных характеристик моделирования необходимо оценить время, потраченное на расчет в каждой из постановок. Так, на *in silico* исследование двух циклов «открытие–закрытие» для модели № 1 (наиболее «простой» сборки) потрачено 5,53 ч, для модели № 2 – 6,68 ч, для наиболее детальной модели № 3 – 10,43 ч. Данные результаты вполне ожидаемы, так как сложность модели напрямую

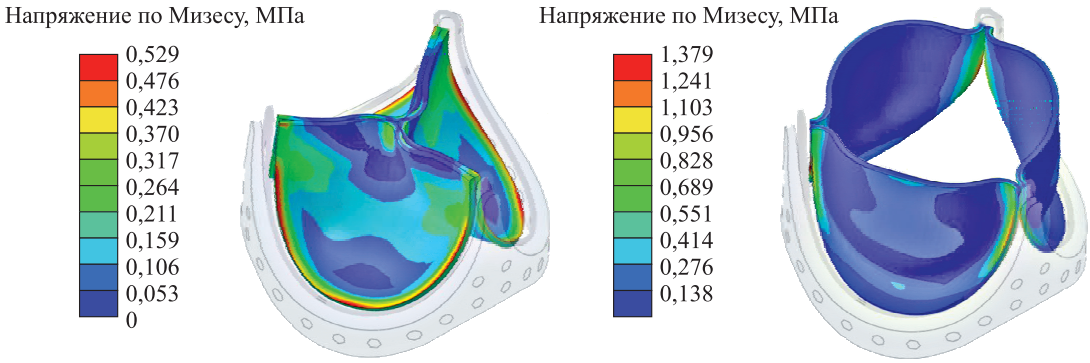


Рис. 4. *Детальное представление результатов работы для открытого и закрытого состояния модели № 3. Показана изолированная визуализация эпюр напряжения по Мизесу для створчатого аппарата, опорный каркас исключен из представления*

Fig. 4. *Detailed representation of the performance results for the open and closed states of Model №3. An isolated visualization of von Mises stress diagrams for the leaflets is shown, the supporting frame is excluded from the presentation*

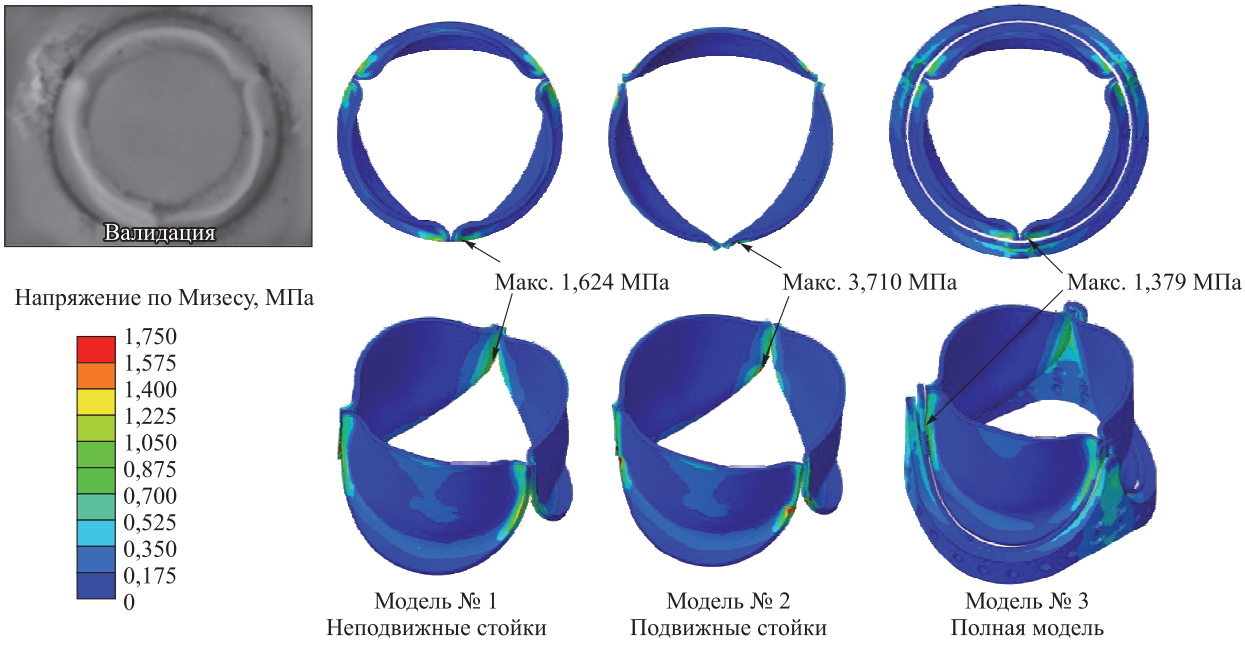


Рис. 5. *Результаты численного моделирования исследованных постановок работы створчатого аппарата: эпюры напряжения по Мизесу для открытого состояния створок. Все эпюры для удобства сравнения масштабированы в единой шкале 0–1,00 МПа. Приведены максимальные значения напряжения и их локализация*

Fig. 5. *Results of numerical modeling of the investigated setups of the valve apparatus operation: stress distribution curves according to Von Mises for the open state of the flaps. All curves are scaled for comparison convenience on a unified scale of 0–1.00 MPa. The maximum stress values and their localization are provided*

обусловливает длительность расчета, при вовлечении в механический ответ большего количества объектов (модель № 3) вычислительные затраты увеличиваются.

Обсуждение

Численное моделирование является мощным инструментом для исследования имплантируемых медицинских устройств, в том числе биологических протезов клапанов сердца. Но важно помнить, что его результаты могут значительно варьировать в зависимости от конкретных настроек *in silico* исследования и глубины детализации исследуемого объекта [17]. Особое значение данный факт принимает в случаях, когда результаты моделирования используются для оценки безопасности и эффективности медицинских изделий, для которых недостаточная валидация и подробность численного эксперимента могут привести к искажению результатов и выводов, а также опасности для пациента. Поэтому процесс моделирования биопротезов клапанов сердца – комплексная задача, требующая учета многих факторов. В научной литературе описаны различные подходы к *in silico* изучению таких систем, которые включают в себя моделирование сложных мультифизичных взаимодействий, такие как «жидкость–твердое тело», предполагая подробное описание материалов и имитацию поведения крови [18, 19]. Однако в данных исследованиях не всегда сопоставляются полученные результаты с данными стендовых испытаний или иногда даже опускаются важные эффекты, отмеченные в экспериментах *in vitro* [20, 21], при возникновении нетиповых характеристик работы биопротезов. К примеру, в протезе, который мы исследуем в настоящей работе, опорный каркас способен «смягчать» (демпфировать) гидродинамические удары за счет подвижности его комиссуральных стоек. Это явление подтверждено в ряде исследований для некоторых устройств [22] и представляет собой ответ на проблему отрыва створки протеза в данной области при использовании жесткого каркаса [23]. Вопреки этому, большинство существующих постановок численного моделирования, описанных в литературе, не предоставляет возможности для воспроизведения такого уникального эффекта, за исключением двух *in silico* исследований [22, 24], авторы которых применили различные сценарии отклонения комиссуральных стоек в биопротезе Carpentier-Edwards Perimount, хотя и без валидации такого поведения. Оба ис-

следования демонстрируют схожую картину распределения напряжений – в области пришивания створки к потенциальному опорному каркасу и в комиссуральной области, при этом достигаемые максимальные напряжения находятся в аналогичных диапазонах (0,648–1,916 МПа), что в целом дополнительно свидетельствует о состоятельности предложенной методики.

Помимо описанных выше результатов, следует отметить, что с позиций прикладного использования (для инженеров, разрабатывающих подобные протезы клапанов сердца) мы демонстрируем методику численного моделирования таких устройств, которую можно применять для *in silico* исследований. Нами подробно представлены граничные условия, методы связывания отдельных компонентов в единое устройство и характеристики таких «связок». Безусловно, первичные тесты и масштабные «поисковые» работы по оптимизации створчатого аппарата протеза могут быть проведены и на более простых постановках – модели № 1 или № 2, так как такие расчеты можно выполнять значительно быстрее и использовать «массированно». Однако стоит учитывать некоторые особенности работы с коннекторами, обеспечивающими подвижность комиссур, их применение позволяет получить искусственные концентраторы напряжения и значительный его рост, который в действительности может не наблюдаться. При этом качественное воспроизведение эффектов работы створки значительно больше соответствует реальному (при валидации), чем в простых моделях. Тем не менее теперь возможно дополнить такие упрощенные «поисковые» исследования отдельными более длительными экспериментами по типу случая № 3 для наиболее интересных вариантов геометрий створки с включением в расчет всех компонентов протеза. Такой многоэтапный процесс проектирования и оптимизации позволяет более полно и реалистично представить биомеханику изделия, чтобы сделать вывод о безопасности и функционировании медицинского устройства.

Помимо методологических выводов, представленных в работе, следует отметить, что проведенное исследование может стать основой для дальнейшей оптимизации изучаемого нами протеза «ЮниЛайн», которая должна быть направлена на снижение амплитуды напряжений в области свободного края. Этот протез уже показал свою эффективность в клинической практике [25], но, тем не менее, имеет возможности для дальнейшего улучшения. Мы предполагаем, что наша постановка *in silico* эксперимента может оказаться ценным инструментом для исследования эффективности таких улучшений с использованием детального *in silico* анализа.

Заключение

Представлена сравнительная характеристика подходов к моделированию сложных эффектов работы створчатого аппарата биопротеза клапана сердца, учитывающих подвижность комиссуральных стоек и демпфирование гидродинамического удара. Данный подход реализован посредством интеграции в модель упругих соединителей с изменяемой жесткостью или полноценной модели опорного каркаса. Установлено, что использованные методы значительно улучшают точность численного моделирования с точки зрения определения напряженно-деформированного состояния в материале створчатого аппарата. Кроме того, такие постановки качественно и количественно воспроизводят результаты валидации в условиях тестового стенда, имитирующего работу протеза клапана. Применение предложенных методов к моделированию биопротеза «ЮниЛайн» показало, что подвижность стоек каркаса сердечного клапана играет важную роль в формировании конечной геометрии створчатого аппарата и его напряженно-деформированного состояния, поэтому должно быть использовано для оценки и обоснования предполагаемых вариантов оптимизации.

Список литературы / References

1. Abbasi M., Azadani A.N. A geometry optimization framework for transcatheter heart valve leaflet design. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater*. 2020;102:103491. doi: 10.1016/j.jmbbm.2019.103491

2. Dabiri Y., Ronsky J., Ali I., Basha A., Bhanji A., Narine K. Effects of leaflet design on transvalvular gradients of bioprosthetic heart valves. *Cardiovasc. Eng. Technol*. 2016;7(4):363–373. doi: 10.1007/s13239-016-0279-5

3. Li K., Sun W. Simulated transcatheter aortic valve deformation: A parametric study on the impact of leaflet geometry on valve peak stress. *Int. J. Numer. Method. Biomed. Eng*. 2017;33(3):e02814. doi: 10.1002/cnm.2814

4. de Gaetano F., Bagnoli P., Zaffora A., Pandolfi A., Serrani M., Bruberrt J., Stasiak J., Moggridge G.D., Constantino M.L. A newly developed tri-leaflet polymeric heart valve prosthesis. *J. Mech. Med. Biol*. 2015;15(2):1540009. doi: 10.1142/S0219519415400096

5. Глушкова Т.В., Овчаренко Е.А., Батранин А.В., Клышников К.Ю., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Клинический случай дисфункции биопротеза клапана сердца в трикуспидальной

позиции у пациента дошкольного возраста: оценка вклада паннуса и кальцификации. *Вестн. трансплантол. и искусств. органов*. 2018;20(3):45–53. doi: 10.15825/1995-1191-2018-3-45-53

Glushkova T.V., Ovcharenko E.A., Batranin A.V., Klyshnikov K.Yu., Kudryavtseva Yu.A., Barbarash L.S. A case report of bioprosthetic valve dysfunction after tricuspid valve replacement in a preschool patient: the contribution of pannus and calcification. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2018;20(3):45–53. [In Russian]. doi: 10.15825/1995-1191-2018-3-45-53

6. Глушкова Т.В., Овчаренко Е.А., Рогулина Н.В., Клышников К.Ю., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Дисфункции эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца. *Кардиология*. 2019;59(10):49–59. doi: 10.18087/cardio.2019.10.n327

Glushkova T.V., Ovcharenko E.A., Rogulina N.V., Klyshnikov K.Yu., Kudryavtseva Yu.A., Barbarash L.S. Dysfunction patterns of epoxy-treated tissue heart valves. *Kardiologiya = Cardiology.* 2019;59(10):49–59. [In Russian]. doi: 10.18087/cardio.2019.10.n327

7. Balu A., Nallagonda S., Xu F., Krishnamurthy A., Hsu M.C., Sarkar S. A deep learning framework for design and analysis of surgical bioprosthetic heart valves. *Sci. Rep.* 2019;9(1):18560. doi: 10.1038/s41598-019-54707-9

8. Abbasi M., Qiu D., Behnam Y., Dvir D., Clary C., Azadani A.N. High resolution three-dimensional strain mapping of bioprosthetic heart valves using digital image correlation. *J. Biomech.* 2018;76:27–34. doi: 10.1016/j.jbiomech.2018.05.020

9. Abbasi M., Barakat M.S., Vahidkhah K., Azadani A.N. Characterization of three-dimensional anisotropic heart valve tissue mechanical properties using inverse finite element analysis. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater*. 2016;62:33–44. doi: 10.1016/j.jmbbm.2016.04.031

10. Abbasi M., Barakat M., Dvir D., Azadani A. Detailed stress analysis of Edwards-SAPIEN and medtronic corevalve devices. Is leaflet stress comparable to surgical Carpentier–Edwards PERIMOUNT magna bioprosthesis? *Struct. Hear.* 2019;3(sup1):192–192. doi: 10.1080/24748706.2019.1591103

11. Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Глушкова Т.В., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Метод неинвазивной оценки структуры биопротеза клапана сердца. *Сиб. науч. мед. ж.* 2022;42(4):87–95. doi: 10.18699/SSMJ20220408

Klyshnikov K.Yu., Ovcharenko E.A., Glushkova T.V., Kudryavtseva Yu.A., Barbarash L.S. Method for non-invasive assessment of the structure of a heart valve bioprosthesis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2022;42(4):87–95. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220408

12. Mao W., Li K., Sun W. Fluid–structure interaction study of transcatheter aortic valve dynamics using smoothed particle hydrodynamics. *Cardiovasc. Eng. Technol*. 2016;7(4):374–388. doi: 10.1007/s13239-016-0285-7

13. Zakerzadeh R., Hsu M.-C., Sacks M.S. Computational methods for the aortic heart valve and its replacements. *Expert. Rev. Med. Devices*. 2017;14(11):849–866. doi: 10.1080/17434440.2017.1389274

14. Hall J.E. Guyton and Hall: textbook of medical physiology. 12th ed. R. Gruliow Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011. 1112 p.

15. Онищенко П.С., Глушкова Т.В., Костюнин А.Е., Резвова М.А., Акентьева Т.Н., Барбараш Л.С. Компьютерные модели биоматериалов, применяемых для изготовления створчатого аппарата протезов клапанов сердца. *Материаловедение.* 2023;(7):30–39. doi: 10.31044/1684-579X-2023−0−7-30-39

Onishchenko P.S., Glushkova T.V., Kostyunin A.E., Rezvova M.A., Akentyeva T.N., Barbarash L.S. Computer models of biomaterials used for the manufacture of flap apparatus of prosthetic heart valves. *Materialovedenie= Materials Science.* 2023;(7):30–39. [In Russian]. doi: 10.31044/1684-579X-2023−0−7-30-39

16. Morganti S., Brambilla N., Petronio A.S., Reali A., Bedogni F., Auricchio F. Prediction of patient-specific post-operative outcomes of TAVI procedure: The impact of the positioning strategy on valve performance. *J. Biomech*. 2016;49(12):2513–2519. doi: 10.1016/j.jbiomech.2015.10.048

17. Macron A., Pillet H., Doridam J., Rivals I., Sadeghinia M.J., Verney A., Rohan P.Y. Is a simplified finite element model of the gluteus region able to capture the mechanical response of the internal soft tissues under compression? *Clin. Biomech*. 2020;71:92–100. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2019.10.005

18. Soares J.S., Feaver K.R., Zhang W., Kamensky D., Aggarwal A., Sacks M.S. Biomechanical behavior of bioprosthetic heart valve heterograft tissues: characterization, simulation, and performance. *Cardiovasc. Eng. Technol*. 2016;7(4):309–351. doi: 10.1007/s13239-016-0276-8

19. Hsu M.C., Kamensky D., Xu F., Kiendl J., Wang C., Wu M.C.H., Mineroff J., Reali A., Bazilevs Y., Sacks M.S. Dynamic and fluid–structure interaction simulations of bioprosthetic heart valves using parametric design with T-splines and Fung-type material models. *Comput. Mech*. 2015;55(6):1211–1225. doi: 10.1007/s00466-015-1166-x

20. Serrani M., Brubert J., Stasiak J., de Gaetano F., Zaffora A., Costantino M.L., Moggridge G.D. A computational tool for the microstructure optimization of a polymeric heart valve prosthesis. *J. Biomech. Eng.* 2016;138(6):061001. doi: 10.1115/1.4033178

21. Abbasi M., Barakat M.S., Dvir D., Azadani A.N. A non-invasive material characterization framework for bioprosthetic heart valves. *Ann. Biomed.*

Eng. 2019;47(1):97–112. doi: 10.1007/s10439-018-02129-5

22. Martin C., Sun W. Comparison of transcatheter aortic valve and surgical bioprosthetic valve durability: A fatigue simulation study. *J. Biomech.* 2015;48(12):3026–3034. doi: 10.1016/j.jbiomech.2015.07.031

23. Vriesendorp M.D., de Lind van Wijngaarden R.A.F., Rao V., Moront M.G., Patel H.J., Sarnowski E., Vatanpour S., Klautz R.J.M. An *in vitro* comparison of internally versus externally mounted leaflets in surgical aortic bioprostheses. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg*. 2020;30(3):417–423. doi: 10.1093/icvts/ivz277

24. Martin C., Sun W. Simulation of long-term fatigue damage in bioprosthetic heart valves: effects of leaflet and stent elastic properties. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 2014;13(4):759–770. doi: 10.1007/s10237-013-0532-x

25. Халивопуло И.К., Евтушенко А.В., Шабалдин А.В., Трошкинев Н.М., Стасев А.Н., Кокорин С.Г., Барбараш Л.С. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения дисфункции биологических протезов митрального клапана классическим методом и методом «протез-в-протез» с использованием propensity score matching. *Комплекс. пробл. серд.-сосуд. заболев.* 2023;12(2):57–69. doi: 10.17802/2306-1278- 2023-12-2-57-69

Khalivopulo I.K., Evtushenko A.V., Shabaldin A.V., Troshkinev N.M., Stasev A.N., Kokorin S.G., Barba-rash L.S. Comparison of propensity scores for surgical treatment of bioprosthetic mitral valve dysfunction using traditional and “valve-in-valve” methods. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2023;12(2):57–69. [In Russian]. doi: 10.17802/2306-1278- 2023-12-2-57-69

Сведения об авторах:

Клышников Кирилл Юрьевич, к.м.н, ORCID: 0000-0003-3211-1250, e-mail: klyshku@kemcardio.ru
Онищенко Павел Сергеевич, ORCID: 0000-0003-2404-2873, e-mail: onisps@kemcardio.ru
Глушкова Татьяна Владимировна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-4890-0393, e-mail: glushtv@kemcardio.ru
Акентьева Татьяна Николаевна, ORCID: 0000-0002-0033-9376, e-mail: akentn@kemcardio.ru
Костюнин Александр Евгеньевич, к.б.н., ORCID: 0000-0001-6099-0315, e-mail: kostae@kemcardio.ru
Резвова Мария Александровна, ORCID: 0000-0002-4405-8904, e-mail: rezma@kemcardio.ru
Овчаренко Евгений Андреевич, к.т.н., ORCID: 0000-0001-7477-3979, e-mail: ovchea@kemcardio.ru

Information about the authors:

Kirill Yu. Klyshnikov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3211-1250, e-mail: klyshku@kemcardio.ru
Pavel S. Onishchenko, ORCID: 0000-0003-2404-2873, e-mail: onisps@kemcardio.ru
Tatyana V. Glushkova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-4890-0393, e-mail: glushtv@kemcardio.ru
Tatyana N. Akentyeva, ORCID: 0000-0002-0033-9376, e-mail: akentn@kemcardio.ru
Alexander E. Kostyunin, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-6099-0315, e-mail: kostae@kemcardio.ru
Maria A. Rezvova, ORCID: 0000-0002-4405-8904, e-mail: rezma@kemcardio.ru
Evgeny A. Ovcharenko, candidate of technical sciences, ORCID: 0000-0001-7477-3979, e-mail: ovchea@kemcardio.ru

Поступила в редакцию 05.02.2024
После доработки 08.05.2024
После повторной доработки
Принята к публикации

Received 05.02.2024
Revision received 08.05.2024
Second revision received
Accepted

УДК 576.54:616-002.4(612.6.054+578.245):611.018.53/.233]616.248 DOI: 10.18699/SSMJ20240515
Оригинальное исследование / Research article

Взаимодействие фактора некроза опухоли-альфа и интерферона-гамма с фагоцитарными клетками бронхов у больных неаллергической бронхиальной астмой

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

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

Резюме

Вклад иммунорегуляторных цитокинов в формирование холодовой гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой (БА) важен для понимания подходов к терапии. Цель исследования – изучить взаимодействие фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α) и интерферона-гамма (IFN-γ) с фагоцитами бронхов у больных неаллергической БА в зависимости от реакции дыхательных путей на холодный воздух. **Материал и методы.** У 41 больного БА выполняли стандартный мониторинг клинических симптомов заболевания с оценкой уровня контроля над БА по вопроснику Asthma Control Test (ACT), базовую спирометрию, сбор индуцируемой и спонтанно продуцируемой мокроты, а также конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ), проведение бронхопровокационной пробы изокапнической гипервентиляции холодным (–20 ºС) воздухом (ИГХВ), анализировали содержание TNF-α, IFN-γ в КВВ и клеточный состав мокроты. **Результаты.** У 15 больных выявлена холодовая гиперреактивность дыхательных путей (группа 1), у 26 человек (группа 2) реакция бронхов на ИГХВ отсутствовала. По уровню контроля над астмой (17,1 ± 0,89 и 18,7 ± 0,63 баллов ACT; $p > 0,05$) и показателям вентиляционной функции легких (ОФВ$_1$ 91,2 ± 4,07 и 98,8 ± 2,61 % соответственно; $p > 0,05$) не было межгрупповых различий. В ответ на ИГХВ в мокроте больных группы 1 значимо увеличивалось количество нейтрофилов, снижалось число макрофагов, структурно целостных эпителиальных клеток, пропорционально чему в КВВ достоверно увеличивался уровень IFN-γ, содержание TNF-α не изменялось. **Заключение.** Реакция на ИГХВ у больных неаллергической БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей характеризуется повышением в конденсате выдыхаемого воздуха уровня IFN-γ при отсутствии достоверных изменений содержания TNF-α. Увеличение доли нейтрофилов в мокроте под влиянием холодового стимула сопровождается уменьшением количества макрофагов и структурно целостных эпителиальных клеток в результате воспалительного повреждения, деструкции и цитолиза.

Ключевые слова: бронхиальная астма неаллергического фенотипа, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, фактор некроза опухоли-альфа, интерферон-гамма, M1-макрофаги, нейтрофилы бронхов, Th1-иммунный ответ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Перельман Ю.М., e-mail: jperelman@mail.ru
Для цитирования: Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Пирогова Н.А., Перельман Ю.М. Взаимодействие фактора некроза опухоли-альфа и интерферона-гамма с фагоцитарными клетками бронхов у больных неаллергической бронхиальной астмой. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):129–137. doi: 10.18699/SSMJ20240515

Interaction of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma with bronchial phagocytic cells in non-allergic bronchial asthma patients

A.B. Pirogov, A.G. Prikhodko, N.A. Pirogova, J.M. Perelman

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration
675000, Blagoveshchensk, Kalinina st., 22

Abstract

The contribution of immunoregulatory cytokines to the formation of cold airway hyperresponsiveness in asthma patients is important for understanding approaches to therapy. Aim of the study was to investigate the interaction of tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) and interferon-gamma (IFN-γ) with bronchial phagocytes in non-allergic asthma patients depending on the airway response to cold air. **Material and methods**. In 41 patients with asthma, standard monitoring of clinical symptoms of the disease was performed with assessment of the level of asthma control using the Asthma Control Test (ACT) questionnaire, basic spirometry, collection of induced and spontaneously produced sputum, as well as exhaled breath condensate (EBC), and a bronchoprovocation test of isocapnic hyperventilation with cold (–20 ºC) air (IHCA), the content of TNF-α, IFN-γ in EBC and cellular composition of sputum. **Results.** Cold airway hyperresponsiveness was revealed in 15 patients (group 1), and in 26 patients (group 2) bronchial reaction to IHCA was absent. There were no intergroup differences in the level of asthma control (17.1 ± 0.89 and 18.7 ± 0.63 ACT points, respectively; $p > 0.05$) and indices of lung function (FEV1 91.2 ± 4.07 and 98.8 ± 2.61 %, respectively; $p > 0.05$). In response to IHCA in sputum of group 1 patients, the number of neutrophils significantly increased, the number of macrophages, structurally integral epithelial cells decreased, proportionally to this, the level of IFN-γ increased significantly in EBC, TNF-α content did not change. **Conclusions.** The response to isocapnic hyperventilation with cold air in non-allergic asthma patients with cold airway hyperresponsiveness is characterized by an increase in the level of IFN-γ in the exhaled breath condensate with no significant changes in the content of TNF-α. The increase in the proportion of neutrophils in sputum under the influence of cold stimulus is accompanied by a decrease in the number of macrophages and structurally integral epithelial cells because of inflammatory damage, destruction and cytolysis.

Key words: asthma of non-allergic phenotype, cold airway hyperresponsiveness, tumor necrosis factor-alpha, interferon-gamma, M1 macrophages, bronchial neutrophils, Th1 immune response.

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

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

Citation: Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Pirogova N.A., Perelman J.M. Interaction of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma with bronchial phagocytic cells in non-allergic bronchial asthma patients. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(5):129–137. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240515

Введение

Фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α) и интерферон-гамма (IFN-γ) являются ключевыми цитокинами, стимулирующими поляризацию макрофагов в классически активированный фенотип M1 [1–6], а также индуцирующими респираторный взрыв и фагоцитоз в нейтрофилах. Активация последних сопровождается усилением синтеза нейтрофилокинов (GM-CSF, TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8), участвующих в кооперативном взаимодействии клеток фагоцитарной системы [7].

В настоящее время внимание исследователей сосредоточено на появлении нейтрофилии у больных бронхиальной астмой (БА), формирующей смешанный паттерн бронхиального воспаления [8–10], который зачастую ассоциируется с неаллергическим фенотипом заболевания у пациентов с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП) [11]. Астма у пациентов с ХГДП, как правило, отличается тяжестью клинических симптомов в зимнее время года, отсутствием контроля над болезнью и резистентностью к кортикостероидной терапии [11], а на клеточно-молекулярном уровне сопровождается увеличением содержания провоспалительных цитокинов, инициирующих каскад воспалительных реакций и активацию интерстициальных макрофагов бронхов по классическому M1-фенотипу [4, 12, 13].

Как известно, M1-поляризация макрофагов координируется влиянием провоспалительных стимулов. Так, при взаимодействии IFN-γ с соответствующим рецептором IFN-γR в макрофагах активируются IRF/STAT-зависимые канонические пути передачи сигналов [5], при этом прямая активация эффекторного гена посредством STAT1 (сигналинг IFN-γ/JAK/STAT1) рассматривается лишь одним из механизмов IFN-γ-опосредованной дифференцировки фагоцитов [1]. Помимо стимуляции IRF/STAT, поляризация макрофагов в состояние M1 детерминируется активацией фактора транскрипции NF-κB, связанной с воздействием на Toll-подобные рецепторы (TLR) TNF-α или распознаванием TLR микробных продуктов. Это приводит к экспрессии генов провоспалительных цитокинов и хемокинов, в том числе самого TNF-α, а также активации данным цитокином сигнальных путей MAPK и AP-1 [2, 5, 6, 14]. В иммунном ответе астматиков M1-макрофаги эффективно активируют клетки Th1, секретируя обширное количество различных про- и противовоспалительных цитокинов, а также оксид азота (NO, за счет стимуляции активности iNOS) и активные формы кислорода (ROS) [3–5, 12, 13].

Настоящее исследование предпринято ввиду очевидной причастности к патогенезу неаллергической формы БА Th1-зависимых иммунных

реакций, в инициации которых активно участвуют макрофаги классического функционального фенотипа. Последние стимулируют иммунные ответы Th1, а также продукцию ROS, воспалительных медиаторов и токсических метаболитов фагоцитирующими гранулоцитами (нейтрофилами), которые, как и макрофаги M1, базируются на механизмах респираторного взрыва и контролируются провоспалительными цитокинами.

Цель исследования заключалась в определении взаимодействия иммунорегуляторных TNF-α и IFN-γ с макрофагами и нейтрофилами воспалительного инфильтрата бронхов у пациентов с БА и ХГДП.

Материал и методы

Обсервационное исследование проводилось с участием 41 пациента обоего пола с персистирующей БА легкой и средней степени тяжести, неаллергического фенотипа [15]. Критериями включения определены возраст 18–60 лет, установленный диагноз БА, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) > 75 % должной величины, базисная терапия в соответствии со степенью тяжести заболевания [15], подписанное информированное согласие на добровольное участие. Критерии невключения в исследование: наличие холодовой аллергии при накожной пробе с кубиком льда (методика Дугласа), отек Квинке и острые вирусные инфекции в течение предыдущих 2 мес., тяжелое течение БА, прием системных глюкокортикостероидов, клинически значимые заболевания других органов и систем, отсутствие заинтересованности в исследовании, злоупотребление алкоголем и другими токсическими веществами, беременность.

Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.) и разрешением Комитета по биомедицинской этике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (протокол № 149 от 19.03.2024).

План обследования пациентов включал: 1-й день – стандартный мониторинг клинических симптомов заболевания с оценкой уровня контроля над БА по вопроснику Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002), базовую спирометрию на спирографе Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария) с анализом параметров поток–объем форсированного выдоха до и после бронходилатационной пробы с β_2-агонистом короткого действия (сальбутамол, 400 мкг), сбор индуцируемой мокроты; 2-й день – сбор спонтанно продуцируемой мокроты, конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ), проведение бронхопровокационной пробы изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (ИГХВ, 3 мин, –20 °C) [16]. Изменение $ОФВ_1$ после пробы ИГХВ регистрировали на первой и пятой минутах восстановительного периода ($\Delta ОФВ_{1игхв}$, %). Синдром холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП) считали верифицированным при снижении $ОФВ_1$ на 10 % и более от исходной величины [16]. Процедура забора биологического материала была стандартизована по времени и последовательности выполнения. Все пациенты с бронхоконстрикцией в ответ на пробу ИГХВ и солевые растворы при сборе мокроты оставались под наблюдением медицинского персонала не менее 2–4 ч и могли покинуть лабораторию при условии восстановления $ОФВ_1$ до значений > 90 % от исходного с рекомендациями необходимых действий в случае появления рецидива бронхоспазма в последующие 24 ч после тестирования.

Сбор индуцированной мокроты осуществляли под спирометрическим контролем, оценивая $ОФВ_1$ по завершении каждой ингаляции 3%-, 4%- и 5%-ми растворами NaCl [17]. Спонтанно продуцируемую мокроту пациенты откашливали в стерильный контейнер (25 мл). Перед забором мокроты во всех случаях рот ополаскивали дистиллированной водой. Изучение образцов полученной от больного мокроты проводили не позднее 1,5–2 ч после ее сбора. Перед анализом мазки мокроты подготавливали стандартным образом, высушивали (5–10 мин, 37 °C) в термостате ТМ-2, фиксировали в парах 40%-го раствора формалина (10 мин), окрашивали в водном красителе Романовского – Гимзы (4–5 %, pH 6,8). Используя светооптический иммерсионный микроскоп, оценивали клеточный состав с подсчетом не менее 400 клеток в полях зрения (центральная и периферические области), число клеточных элементов выражали в процентах от общего их содержания.

КВВ собирали с помощью аппарата ECoScreen II (VIASUS Healthcare GmbH, Германия) до и после пробы ИГХВ в течение 20 мин при спокойном дыхании ртом [18]. Перед исследованием ротовую полость ополаскивали дистиллированной водой. Полученный биологический материал аликвотировали в полипропиленовые пробирки объемом 1,5 мл, замораживали (–80 °C). Перед анализом образцы КВВ размораживали, концентрировали (в 15 раз), применяя вакуумный концентратор Savant SpeedVac SPD120P2 (Thermo Fisher Scientific, США). Определяли содержание TNF-α и IFN-γ в КВВ, проводя мультиплексный анализ на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II (BD, США) с наборами LEGENDplex HU Essential Immune Response Panel (BioLegend, США) по протоколу производителя.

Для обработки полученного материала использовали программу «Автоматизированная

система диспансеризации» [19]. Проверку на соответствие количественных значений признака закону нормального распределения проводили по критериям Колмогорова – Смирнова, Пирсона – Мизеса. Для сравнения рядов при нормальном распределении применяли непарный и парный критерий t Стьюдента (при условии гомогенности дисперсий групп сравнения по критерию Фишера); при распределении параметров, отличных от нормального, использовали критерий Манна – Уитни (U) и парный критерий Уилкоксона (W). Количественные параметры представлены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение ($M \pm \sigma$) или как медиана и межквартильный размах (Me [Q1; Q3]). Связь между двумя случайными величинами оценивали путем проведения корреляционного анализа по Спирмену. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

По совокупности статистических критериев анализируемая выборка больных по основным клинико-физиологическим параметрам и показателям базовой спирометрии соответствовала нормальному распределению. Численные значения параметров приведены в таблице. В зависимости от изменений индивидуальных значений $ОФВ_1$ после бронхопровокационной пробы ИГХВ выборка была разделена на две группы. В группу 1 вошли 15 больных с ХГДП, у которых провокация сопровождалась бронхоконстрикцией с падением $ОФВ_1$ более чем на 10 % от начально зарегистрированной величины (таблица), в группу 2 – 26 человек без ХГДП, у которых изменение $ОФВ_1$ после ИГХВ не превышало предельно допустимой границы установленной нормы [16]. Сопоставление базовых клинико-функциональных параметров не выявило значимых межгрупповых различий, реакция дыхательных путей в ответ на ингаляцию сальбутамола ($\Delta ОФВ_{1\beta}$), солевые растворы ($\Delta ОФВ_{1NaCl}$) при сборе мокроты также существенно не отличалась (см. таблицу).

Анализируя мокроту больных группы 1 в ответ на пробу ИГХВ, мы наблюдали достоверное увеличение доли нейтрофилов при отсутствии изменений в количестве эозинофилов, достоверное уменьшение содержания макрофагов и снижение числа структурно целостных эпителиальных клеток как результат воспалительного повреждения, деструкции и цитолиза паренхимы (рис. 1, 2). Следует подчеркнуть, что сдвиг в клеточном составе мокроты с активацией нейтрофильного сегмента происходил на фоне уже существовавшего смешанного паттерна воспаления в бронхах больных с ХГДП.

В свою очередь, прирост количества нейтрофилов в мокроте больных группы 1 после пробы ИГХВ был сопряжен с достоверно большей концентрацией IFN-γ в КВВ по сравнению с группой 2 (рис. 3). Уровень TNF-α после пробы ИГХВ у больных группы 1 претерпевал меньшие изменения, примерно соответствуя базовому уровню, у больных группы 2 бронхопровокация вызывала значимое падение его концентрации в КВВ в сравнении с исходной. В группе 2 также регистрировалась тенденция к увеличению процентного содержания нейтрофилов после ИГХВ, меняя характер клеточного воспаления; количество макрофагов, как и в группе 1, достоверно снижалось (см. рис. 2). Несмотря на существующие

Антропометрические и клинико-физиологические параметры, изменение $ОФВ_1$ у больных БА

Anthropometric, clinical and physiologic parameters, change in forced expiratory volume in patients with asthma

Показатель	Общая группа	Группа 1	Группа 2	p
Возраст, лет	41,5 ± 12,27	39,8 ± 15,56	41,9 ± 12,30	0,66
Рост, см	170,9 ± 10,64	170,2 ± 13,31	171,1 ± 11,10	0,72
Масса тела, кг	78,2 ± 15,07	75,0 ± 15,33	79,9 ± 15,40	0,37
АСТ, баллы	17,7 ± 2,65	17,1 ± 3,33	18,7 ± 3,21	0,38
ЖЕЛ, % долж.	103,7 ± 13,77	101,1 ± 12,27	108,2 ± 10,90	0,08
$ОФВ_1$, % долж.	94,1 ± 15,91	91,2 ± 15,22	98,8 ± 13,33	0,11
$ОФВ_1$ / ЖЕЛ, %	74,5 ± 7,92	74,6 ± 9,24	75,6 ± 7,70	0,71
$СОС_{25-75}$, % долж.	69,8 ± 25,89	65,2 ± 28,98	75,2 ± 27,12	0,70
$\Delta ОФВ_{1\beta}$, %	7,0 [3,0; 10,5]	9,0 [4,0; 12,5]	7,0 [4,0; 10,0]	0,82
$\Delta ОФВ_{1игхв}$, %	–8 [–14,3; –4,0]	–13,6 [–18,0; –11,0]	–3,7 [–7,0; –0,5]	0,002
$\Delta ОФВ_{1NaCl}$,%	0,23 [–1,8; 2,8]	–0,52 [–3,4; 0,3]	0,62 [–1,0; 4,0]	0,46

Примечание. ЖЕЛ – жизненная емкость легких, $СОС_{25-75}$ – средняя объемная скорость выдыхаемого воздуха на уровне 25–75 % форсированной ЖЕЛ.

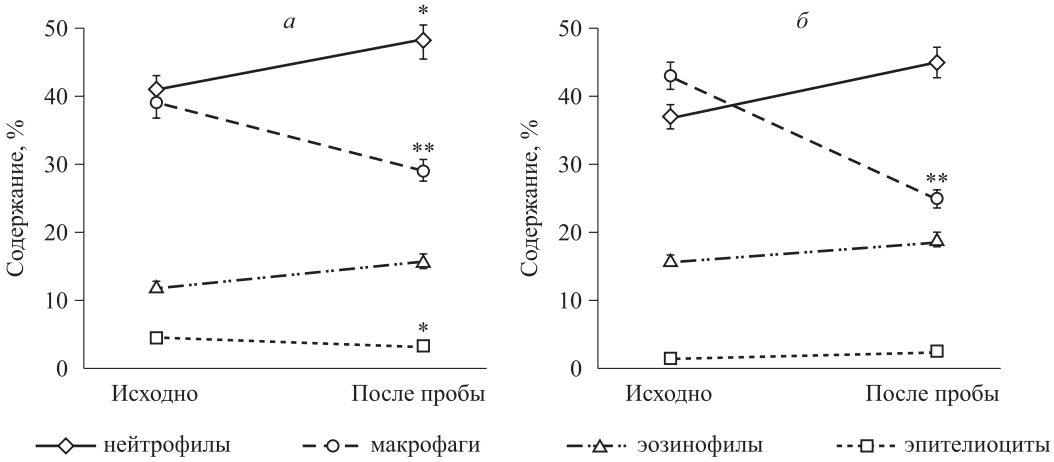


Рис. 1. *Доля клеток мокроты больных группы 1 (а) и группы 2 (б) до и после пробы ИГХВ (M±σ); обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих исходных значений: * – при p < 0,05, ** – при p < 0,01*

Fig. 1. *Proportion of sputum cells of patient group 1 (a) and 2 (б) before and after the ICAH (M±σ); * – p < 0,05, ** – p < 0,01 compared to the initial value (by paired t test)*

тенденции в увеличении числа нейтрофилов после пробы ИГХВ, мы не получили в данной группе существенного изменения IFN-γ в ответ на провокацию по отношению к исходной величине. В то же время содержание IFN-γ в КВВ после ингаляции холодного воздуха у них было достоверно ниже, чем у лиц с ХГДП (см. рис. 3). В общей группе больных прослеживалась тесная корреляционная связь (R_s = –0,68; p < 0,05) между исходным содержанием IFN-γ в КВВ и ответом мелких бронхов на холодовой триггер ($\Delta МОС_{75}$, %).

Обсуждение

По всей видимости, изменение содержания TNF-α и IFN-γ в КВВ после холодовой провокации можно рассматривать в качестве маркеров

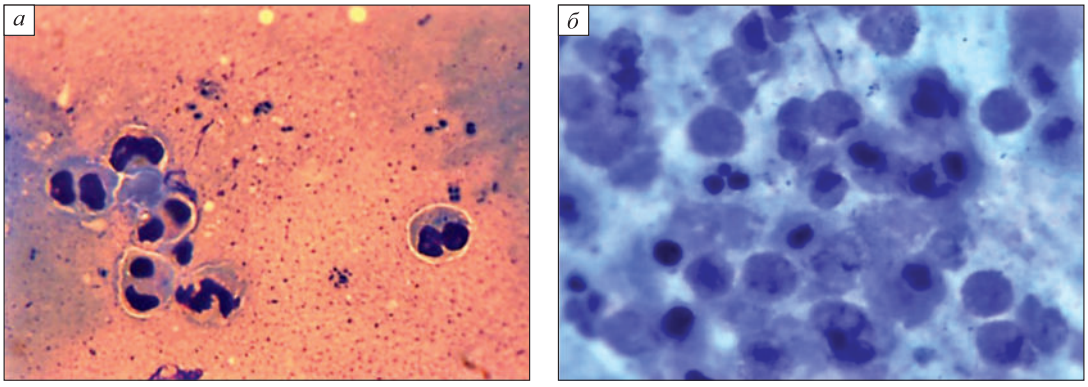


Рис. 2. *Мазки индуцированной мокроты больного БА с ХГДП. а – полиморфно-ядерные нейтрофилы с частичным (не более 1/2 объема) деструктивным повреждением цитоплазмы и сохранением структурной целостности ядра. Окраска по Романовскому – Гимзе. Увеличение 1250. б – значительная (более 1/2 объема) и полная деструкция цитоплазмы, частичное и значительное повреждение ядер макрофагов. На фоне деформации цитоплазмы пикноз ядерного хроматина в отдельных макрофагах и нейтрофилах. Многие макрофаги полностью разрушены с распадом цитоплазмы и ядра, признаками цитолиза. Окраска по Романовскому – Гимзе. Увеличение 1250*

Fig. 2. *Smears of induced sputum of asthma patient with cold airway hyperresponsiveness. a – polymorphonuclear neutrophils with partial (not more than 1/2 volume) destructive damage of cytoplasm and preservation of the structural integrity of the nucleus. Romanovsky-Giemsa staining. Magnification 1250. б – significant (more than 1/2 volume) and complete destruction of cytoplasm, partial and significant damage of macrophage nuclei. Against the background of cytoplasm deformation, there is nuclear chromatin pycnosis in some macrophages and neutrophils. Many macrophages are completely destroyed, with disintegration of cytoplasm and nucleus, signs of cytolysis. Magnification 1250*

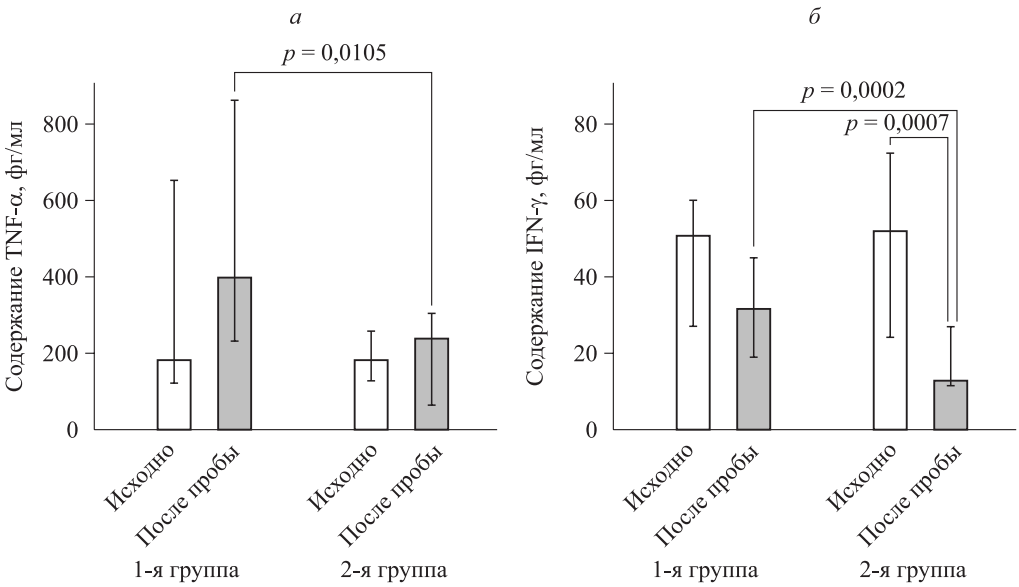


Рис. 3. *Концентрация TNF-α (а) и IFN-γ (б) (Me [Q1; Q3]) в КВВ больных БА до и после пробы ИГХВ*

Fig. 3. *Concentration of TNF-α (a) and IFN-γ (б) (Me [Q1; Q3]) in exhaled breath condensate of asthma patients before and after the isocapnic hyperventilation with cold air*

Th1-зависимого иммунного ответа при неаллергическом фенотипе БА, относящемся к не-Т2-эндотипу или Th1-, или Th1/Th17-эндотипам [2, 20, 21]. Стимуляция Th1-ответа, определяющая смешанный характер воспаления у астматиков, связана с ослаблением апоптоза хелперных Т-клеток, продуцирующих IFN-γ (Th1), и усилением апоптоза Т-лимфоцитов, синтезирующих IL-4 (Th2) [2, 20, 21]. Прежде всего, неаллергический фенотип астмы ассоциирован с персистенцией хронического воспаления дыхательных путей вследствие повреждения тканей вирусными и/или бактериальными патогенами [21], напряженностью противоинфекционного иммунитета, увеличением выживаемости нейтрофилов в бронхах, активацией нейтрофильного компонента воспаления [11, 20] и сопровождается нейтрофильным паттерном бронхиального воспаления с повышением активности ряда цитокинов (IL-17, IL-8, TNF-α, IFN-γ и др.), действующих синергично, что приводит к стероидорезистентности [7, 11, 20, 22].

С большой вероятностью общность проявлений болезни в исследованных нами группах с неаллергическим фенотипом БА определяют молекулярные механизмы, в основе которых лежит изменение в секреции TNF-α- и IFN-γ-зависимых Th1-цитокинов. Развитие бронхоспазма в ответ на ингаляционное холодовое воздействие связано с усилением синтеза IFN-γ и поддержанием продукции TNF-α. Th1-зависимый иммунный ответ усиливается мобилизацией нейтрофилов, потенцирующих образование TNF-α, нейтрофилией бронхиального инфильтрата и высоким потенциалом M1-поляризации макрофагов. Регуляция воспалительных сигналов, осуществляемая TNF-α и IFN-γ, может являться движущей силой эскалации воспаления, в неполной мере корригируемой стандартным объемом базисной терапии, который был рекомендован пациентам.

Следует подчеркнуть, что применение у больных неаллергической формой БА традиционной терапии высокими дозами глюкокортикостероидов и/или некоторыми таргетными фармацевтическими средствами, направленными на ингибирование сигнальных путей TNF-α и IFN-γ с целью получения максимального противовоспалительного эффекта, в реальной клинической практике не всегда достижимо. Прежде всего это связано с существующим разнообразием клеточных ответов, опосредованных плейотропным действием цитокинов в ответ на бронхопровокационные триггеры, что вызывает необходимость избирательного подхода к антицитокиновой терапии. Один из таких подходов представляет собой применение рецептор-специфичных биопрепаратов, блокирующих рецептор TNFR1, который индуцирует воспалительные сигналы, регулирующие большинство биологических эффектов TNF-α, в сочетании с использованием агонистов рецептора TNFR2, ограничивающего активность воспаления и стимулирующего тканевой иммунитет [2, 23, 24].

Связывание TNF-α с рецепторами TNFR1 и TNFR2 формирует активный сигнальный комплекс, ассоциированный с внутриклеточным доменом рецепторов, который состоит из мно-

гочисленных адаптеров, киназ и регуляторов убиквитинирования, благодаря чему обеспечиваются такие важные функции TNF-α, как регуляция пролиферации, воспалительной активности и апоптоза макрофагов [2, 6]. Адаптерные белки организуют последовательное привлечение дополнительных киназ, которые активируют основные сигнальные пути, регулирующие провоспалительные функции TNF-α: NF-κB и MAPK [2, 3]. В макрофагах TNF-α запускает классический NF-κB-путь через активацию киназы IKKβ из киназного комплекса IκB IKK, что приводит к фосфорилированию, убиквитинированию и протеасомной деградации IκB с последующими активацией и перемещением в ядро субъединиц NF-κB и опосредованной NF-κB транскрипцией генов провоспалительных цитокинов и хемокинов [2, 6]. Взаимодействие сигналов TNF-α и IFN-γ создает аутокринную петлю иммунного ответа: стимуляция макрофагов TNF-α ведет к продолжительной выработке низких доз IFN-γ, который связывается со специфическим рецептором на поверхности клеток и активирует JAK/STAT-сигнал [2, 6]. Активные гомодимеры STAT1 транслоцируются в ядро, где связываются с промоторными элементами сайта активации IFN-γ и инициируют транскрипцию генов-мишеней STAT1, регулируемых IFN-γ [25, 26].

IFN-γ противодействует эффектам IL-10 как за счет ослабления продукции цитокина, так и за счет супрессии передачи его сигнала. Так как действие IL-10 преимущественно опосредуется STAT3, IFN-γ перекрестно регулирует передачу сигнала IL-10 путем смещения баланса активации STAT IL-10 со STAT3 на STAT1, вызывая подавление экспрессии генов-мишеней STAT3 и индукцию с помощью IL-10 генов-мишеней STAT1 [1, 6]. Путь T-bet, индуцированный IFN-γ, потенцирует сигналы активатора транскрипции Th1 STAT4, подавляя дифференцировку клеток Th2 путем ингибирования экспрессии и/или функции фактора транскрипции Th2 GATA-3 [1, 27]. Также он ингибирует передачу сигнала, связанного с активацией STAT6 и ассоциированного с действием IL-13 и/или IL-4, играющих ведущую роль в перепрограммировании макрофагов в альтернативный M2-фенотип [1, 27]. После связывания IL-13/IL-4 с трансмембранными рецепторами активированные JAK1, JAK3 и TYK2 фосфорилируют неактивный STAT6-мономер, превращая его в активный pSTAT6-димер, транслоцирующийся в ядро [5, 28, 29] и индуцирующий экспрессию GATA-3 – активатора секреции Th2-цитокинов, ингибирующего специфичные факторы транскрипции Th1-типа [27, 29]. В свою очередь, это обусловливает аллергическое воспаление и такие компоненты БА, как гиперреактивность и ремоделирование бронхов.

Ингибирование GATA-3 способствует увеличению экспрессии T-bet и IFN-γ, что приводит к ослаблению аллергического фенотипа астмы [21, 29]. IFN-γ подавляет в клетках Th2 секрецию IL-4, супрессирующего IFN-γ-опосредованную активацию эффекторных функций макрофагов, и противодействует IL-4-зависимой индукции в макрофагах низкоаффинного рецептора к IgE FcεRII [25, 26]. Таким образом, у больных неаллергической формой БА прицельная фармакотерапевтическая блокада IFN-γ и сигнального пути IFN-γ/STAT1, центральных регуляторов Th1-зависимого иммунного ответа дыхательных путей, может способствовать смещению баланса иммунных реакций Th1/Th2 в сторону Th2, усугублению стимулируемого Th2-цитокинами аллергического эозинофильного воспаления и связанных с ним клинических проявлений болезни.

Выявленные в нашем исследовании изменения содержания цитокинов в КВВ больных БА группы 1 после пробы ИГХВ сопряжены с мобилизацией нейтрофилов и макрофагов в мокроте и базируются на взаимодействии IFN-γ и TNF-α, поляризующих иммунный ответ по Th1-типу, с фагоцитарными клетками – эффекторами Th1-инициированного воспаления и продуцентами Th1-цитокинов, включая вышеуказанные. Уменьшение содержания макрофагов у больных с ХГДП при воздействии холода, очевидно, связано с активацией респираторного взрыва в клетках, что сопровождается внутриклеточной лабилизацией мембран и матрикса лизосом, дегрануляцией макрофагов, нарастающей в процессе холодового бронхоспазма. Деструктивное повреждение цитоплазмы и ядра присущи и дегранулирующим нейтрофилам, высвобождающим при респираторном взрыве ROS, высокореакционноспособные галогенсодержащие соединения и провоспалительные цитокины, депонированные в гранулах. Нельзя исключить, что произошедшее в результате холодового бронхоспазма увеличение количества нейтрофилов в мокроте больных с ХГДП (см. рис. 1) направлено на компенсацию возможных потерь от функционального истощения клеток активированного нейтрофильного пула, мобилизованного в воспалительном инфильтрате бронхов под влиянием холодового стимула.

Заключение

Реакция на изокапническую гипервентиляцию холодным воздухом у больных неаллергической БА с ХГДП характеризуется повышением в КВВ уровня IFN-γ при отсутствии достоверных изменений содержания TNF-α. Увеличение доли

нейтрофилов в мокроте под влиянием холодового стимула сопровождается уменьшением количества макрофагов и снижением числа структурно целостных эпителиальных клеток в результате воспалительного повреждения, деструкции и цитолиза.

Список литературы / References

1. Hu X., Ivashkiv L.B. Cross-regulation of signaling pathways by interferon-γ: Implications for immune responses and autoimmune diseases. *Immunity.* 2009;31(4):539–550. doi: 10.1016/j.immuni.2009.09.002

2. Ярилин Д.А. Роль фактора некроза опухолей в регуляции воспалительного ответа моноцитов и макрофагов. *Иммунология.* 2014;35(4):195–201.

Yarilin D.A. The role of tumor necrosis factor in the regulation of the inflammatory response of monocytes and macrophages. *Immunologiya = Immunology.* 2014;35(4):195–201. [In Russian].

3. Locati M., Curtale G., Mantovani A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity. *Annu. Rev. Pathol.* 2020;15:123–147. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012718

4. Никонова А.А., Хаитов М.Р., Хаитов Р.М. Характеристика и роль различных популяций макрофагов в патогенезе острых и хронических заболеваний легких. *Мед. иммунол.* 2017;19(6):657–672. doi: 10.15789/1563-0625-2017-6-657-672

Nikonova A.A., Khaitov M.R., Khaitov R.M. Characteristics and role of macrophages in pathogenesis of acute and chronic lung diseases. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology.* 2017;19(6):657–672. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-2017-6-657-672

5. Федоров А.А., Ермак Н.А., Геращенко Т.С., Топольницкий Е.Б., Шефер Н.А., Родионов Е.О., Стахеева М.Н. Поляризация макрофагов: механизмы, маркеры и факторы индукции. *Сиб. онкол. ж.* 2022;21(4):124–136. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-124-136

Fedorov A.A., Ermak N.A., Gerashchenko T.S., Topolnitsky E.B., Shefer N.A., Rodionov E.O., Stakheeva M.N. Polarization of macrophages: mechanisms, markers and factors of induction. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology.* 2022;21(4):124–136. [In Russian]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-124-136

6. Li M., Wang M., Wen Y., Zhang H., Zhao G.N., Gao Q. Signaling pathways in macrophages: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Med. Comm.* 2023;4(5):e349. doi: 10.1002/mco2.349

7. Pelaia G., Vatrella A., Busceti M.T., Gallelli L., Calabrese C., Terracciano R., Maselli R. Cellular mechanisms underlying eosinophilic and neutrophilic airway inflammation in asthma. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:879783. doi: 10.1155/2015/879783

8. Yamasaki A., Okazaki R., Harada T. Neutrophils and asthma. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(5):1175. doi: 10.3390/diagnostics12051175

9. Marshall C.L., Hasani K., Mookherjee N. Immunobiology of steroid-unresponsive severe asthma. *Front. Allergy.* 2021;2:718267. doi: 10.3389/falgy.2021.718267

10. Kuruvilla M.E., Lee F.E., Lee G.B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019;56(2):219–233. doi: 10.1007/s12016-018-8712-1

11. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Пирогова Н.А., Перельман Ю.М. Клинические и патогенетические аспекты нейтрофильного воспаления бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (обзор литературы). *Бюл. сиб. мед.* 2023;22(1):143–152. doi: 10.20538/1682-0363-2023-1-143-152

Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Pirogova N.A., Perelman J.M. Clinical and pathogenetic aspects of neutrophilic bronchial inflammation in asthma patients with cold-induced airway hyperresponsiveness (literature review). *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine.* 2023;22(1):143–152. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2023-1-143-152

12. Jiang Z., Zhu L. Update on the role of alternatively activated macrophages in asthma. *J. Asthma Allergy.* 2016;9:101–107. doi: 10.2147/jaa.s104508

13. Arora S., Deva K., Agarwalb B., Dasc P., Ali Syed M. Macrophages: Their role, activation and polarization in pulmonary diseases. *Immunobiology.* 2018;223(4-5):383–396. doi: 10.1016/j.imbio.2017.11.001

14. Воронина Е.В., Лобанова Н.В., Яхин И.Р., Романова Н.А., Серегин Ю.А. Роль фактора некроза опухолей-альфа в иммунопатогенезе заболеваний различной этиологии и его значимость в развитии антицитокиновой терапии моноклональными антителами. *Мед. иммунол.* 2018;20(6):797–806. doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-797-806

Voronina E.V., Lobanova N.V., Yakhin I.R., Romanova N.A., Seregin Yu.A. Role of tumor necrosis factor alpha in immune pathogenesis of different diseases and its significance for evolving anticytokine therapy with monoclonal antibodies. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology.* 2018;20(6):797–806. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-797-806

15. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2023 update). Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf

16. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.

Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. Airway hyperresponsiveness. Vladivostok: Dal'nauka, 2011. 204 p. [In Russian].

17. Dragonieri S., Bikov A., Capuano A., Scarlata S., Carpagnano G.E. Methodological aspects of induced sputum. *Adv. Respir. Med.* 2023;91(5):397–406. doi: 10.3390/arm91050031

18. Konstantinidi E.M., Lappas A.S., Tzortzi A.S., Behrakis P.K. Exhaled breath condensate: technical and diagnostic aspects. *ScientificWorldJournal.* 2015;2015:435160. doi: 10.1155/2015/435160

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

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

20. Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Баранова Н.И., Типикин В.А. Роль цитокинов как молекулярных маркеров воспаления при неаллергической бронхиальной астме. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2018;(4):179.

Trushina E.Yu., Kostina E.M., Baranova N.I., Tipikin V.A. The cytokines role as inflammation molecular markers in non-allergic bronchial asthma. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2018;(4):179. [In Russian].

21. Frey A., Lunding L.P., Ehlers J.C., Weckmann M., Zissler U.M., Wegmann M. More than just a barrier: The immune functions of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Front. Immunol.* 2020;11:761. doi: 10.3389/fimmu.2020.00761

22. Singh S., Dutta J., Ray A., Karmakar A., Mabalirajan U. Airway epithelium: A neglected but crucial cell type in asthma pathobiology. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(4):808. doi: 10.3390/diagnostics13040808

23. Salomon Benoit L. Insights into the biology and therapeutic implications of TNF and regulatory T cells. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2021;17(8):487–504. doi: 10.1038/s41584-021-00639-6

24. Daniela S., Harald W. NF and TNF receptors as therapeutic targets for rheumatic diseases and beyond. *Nat. Rev. Rheumatol. 2023;*19(9):576–591. doi: 10.1038/s41584-023-01002-7

25. Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T., Hume D.A. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J. Leukoc. Biol.* 2004;75(2):163–189. doi: 10.1189/jlb.0603252

26. Луцкий А.А., Жирков А.А, Лобзин Д.Ю., Рао М., Алексеева Л.А., Мейрер М., Лобзин Ю.В. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа. *Ж. инфектол.* 2015;7(4):10–22. doi: 10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22

Lutskii A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M., Alekseeva L.A., Meyrer M., Lobzin Yu.V. Interferon-γ: biological function and application for study of cellular immune response. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology.* 2015;7(4):10–22. [In Russian]. doi: 10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22

27. Usui T., Preiss J.C., Kanno Y., Yao Z.J., Bream J.H., O'Shea J.J., Strober W. T-bet regulates Th1 responses through essential effects on GATA-3 function rather than on *IFNG* gene acetylation and transcription. *J. Exp. Med.* 2006;203(3):755–766. doi: 10.1084/jem.20052165

28. Shuai K., Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2003;3(11):942–954. doi: 10.1038/nri1226

29. Hertweck A., Vila de Mucha M., Barber P.R., Dagil R., Porter H., Ramos A., Lord G.M., Jenner R.G. The TH1 cell lineage-determining transcription factor T-bet suppresses TH2 gene expression by redistributing GATA3 away from TH2 genes. *Nucleic Acids Res.* 2022;50(8):4557–4573. doi: 10.1093/nar/gkac258

Сведения об авторах:

Пирогов Алексей Борисович, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5846-3276, e-mail: dncfpd@dncfpd.ru
Приходько Анна Григорьевна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2847-7380, e-mail: prih-anya@ya.ru
Пирогова Наталья Алексеевна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-6350-7392, e-mail: natalia.piroghova@inbox.ru
Перельман Юлий Михайлович, д.м.н., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-9411-7474, e-mail: jperelman@mail.ru

Information about the authors:

Aleksey B. Pirogov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5846-3276, e-mail: dncfpd@dncfpd.ru
Anna G. Prihodko, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2847-7380, e-mail: prih-anya@ya.ru
Natalia A. Pirogova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6350-7392, e-mail: natalia.piroghova@inbox.ru
Juliy M. Perelman, doctor of medical sciences, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0002-9411-7474, e-mail: jperelman@mail.ru

Поступила в редакцию 22.03.2024
После доработки 16.04.2024
После повторной доработки 19.07.2024
Принята к публикации 21.07.2024

Received 22.03.2024
Revision received 16.04.2024
Second revision received 19.07.2024
Accepted 21.07.2024

УДК 615.015.5 DOI: 10.18699/SSMJ20240516

Оригинальное исследование / Research article

Влияние пегилированной гиалуронидазы на поведенческие реакции и электрическую активность сердца

А.М. Швецова[1, 3], М.А. Королев[1], А.А. Чурин[3], К.И. Ершов[1, 2], П.Г. Мадонов[1, 2]

[1] НИИ клинической и экспериментальной лимфологии –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2
[2] Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52
[3] НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга
Томского национального исследовательского медицинского центра РАН
634028, г. Томск, пр. Ленина, 3

Резюме

Широкое использование препаратов тестикулярной гиалуронидазы обусловливает особый интерес в создании пероральной лекарственной формы. Разрабатываемое нами лекарственное средство, представляющее собой гиалуронидазу, пегилированную по технологии электронно-лучевой иммобилизации (ПЭГ-ГИАЛ), требует оценки безопасности его применения. Выявление возможного нейротоксического действия, а также влияния на работу сердца представляется весьма актуальным. Цель исследования – изучить влияние ПЭГ-ГИАЛ на поведенческие реакции и электрическую активность сердца экспериментальных животных. **Материал и методы.** В качестве экспериментальных животных использовали 80 белых аутбредных крыс (самцы и самки). Влияние ПЭГ-ГИАЛ на ЦНС определяли с помощью теста «открытое поле с норками», исследуя такие характеристики, как эмоциональные реакции и ориентировочно-исследовательское поведение. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы оценивали по результатам данных ЭКГ. **Результаты**. Введение ПЭГ-ГИАЛ во всех изучаемых дозах не приводит к изменениям функциональной активности ЦНС, не оказывает выраженного влияния на показатели ориентировочно-исследовательского поведения и эмоциональные реакции у лабораторных животных. Статистически достоверных изменений в кардиограмме крыс не выявлено, в том числе не обнаружено межполовых различий. **Заключение.** Введение ПЭГ-ГИАЛ во всех изучаемых дозах не оказывает токсического воздействия на электрическую активность сердца и не оказывает выраженного влияния на изменения функциональной активности ЦНС и поведенческие реакции.

Ключевые слова: функциональная активность ЦНС, электрическая активность сердца, пегилированная гиалуронидаза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Швецова А.М., e-mail: aleksa-2904@mail.ru

Для цитирования: Швецова А.М., Королев М.А., Чурин А.А., Ершов К.И., Мадонов П.Г. Влияние пегилированной гиалуронидазы на поведенческие реакции и электрическую активность сердца. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):138–144. doi: 10.18699/SSMJ20240516

Effects of pegylated hyaloronidase on behavioural responses and cardiac electrical activity

A.M. Shvetsova[1, 3], M.A. Korolev[1], A.A. Churin[3], K.I. Ershov[1, 2], P.G. Madonov[1, 2]

[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] Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52
[3] Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine E.D. Goldberg
of Tomsk National Research Medical Center of RAS
634028, Tomsk, Lenina ave., 3

Abstract

The widespread use of testicular hyaluronidase preparations determines the particular interest in the development of oral dosage form. The drug under development, which is hyaluronidase pegylated using electron beam immobilization technology (PEG-GIAL), requires an assessment of its safety. Identification of possible neurotoxic action, as well as the influence on cardiac function seems to be very relevant. Aim of the study was to investigate the effect of PEG-GIAL on behavioural reactions and electrical activity of the heart of experimental animals. **Material and methods.** Eight hundred of white outbred rats (male and female) were used as experimental animals. The effect of PEG-GIAL on the central nervous system was determined using the «open field with holes» test, examining such characteristics as emotional reactions and orientation-research behaviour. The functional state of the cardiovascular system was assessed by electrocardiography data. **Results.** PEG-GIAL administration in all studied doses does not lead to changes in the functional activity of CNS, does not have a pronounced effect on the indices of orientation-research behaviour and emotional reactions in laboratory animals. No statistically significant changes in the cardiogram of rats were revealed, including no intersex differences. **Conclusions.** PEG-GIAL administration in all studied doses has no toxic effect on the electrical activity of the heart and has no pronounced effect on changes in the functional activity of the CNS and behavioural reactions.

Key words: functional activity of the central nervous system, electrical activity of the heart, pegylated hyaluronidase.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Shvetsova A.M., e-mail: aleksa-2904@mail.ru
Citation: Shvetsova A.M., Korolev M.A., Churin A.A., Ershov K.I., Madonov P.G. Effects of pegylated hyaloronidase on behavioural responses and cardiac electrical activity. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(5):138–144. [In Russian]. doi: 2024;44(5):138–xxx. doi: 10.18699/SSMJ20240516

Введение

Гиалуронидаза, преимущественно тестикулярная, в медицинской практике используется уже на протяжении полувека. Специфическим субстратом выступают гликозаминогликаны, выполняющие роль цементирующего вещества соединительной ткани. Одним из гликозаминогликанов является гиалуроновая кислота, которую гиалуронидаза расщепляет на моносахариды, снижая ее вязкость, в результате увеличивается проницаемость тканевых барьеров, при этом гиалуроновая кислота становится не способной связывать воду и, как итог, оказывает мощный дренажный эффект, улучшает микроциркуляцию крови, снижает вязкость межклеточного матрикса [1].

Рынок фармацевтической индустрии заполнен препаратами гиалуронидазы в виде лекарственных форм для парентерального введения и суппозиториев. В связи с отсутствием лекарственных препаратов гиалуронидазы, применяющихся *per os,* целесообразно создание на ее основе такого фармакологического средства, одним из вариантов может быть гиалуронидаза, иммобилизированная на полиэтиленгликоле с помощью технологии электронно-лучевого пегилирования (ПЭГ-ГИАЛ) [2].

В современной фармакологии наряду с установлением специфической фармакологической активности разрабатываемых лекарственных средств большое внимание уделяется изучению их безопасности ввиду возможного возникновения нежелательных (побочных) эффектов, а также растущей сенсибилизации у человека к различным биологически активным и химическим соединениям. Принимая во внимание, что такие системы, как сердечно-сосудистая (ССС), центральная нервная и дыхательная, относятся к жизненно важным, первоочередным является выявление негативного воздействия применения нового лекарственного средства на их работу [3]. Оценка возможных непреднамеренных эффектов, возникших в работе ССС при воздействии разрабатываемого лекарственного средства, являются основополагающим фактором, так как именно из-за кардиотоксичности новые лекарственные средства не проходят доклинический этап исследования [4]. Изучение электрической активности сердца позволяет оценить ритм и проводимость одного из главных органов – сердца, а также кровоснабжение его мышц в состоянии покоя и патологические изменения камер [5]. Важным аспектом, одним из этапов изучения токсичности, является оценка влияния прототипа лекарственного средства на работу ЦНС, а именно показатели эмоциональной реакции и ориентировочно-исследовательского поведения, на лабораторных животных с помощью теста «открытое поле с норками», который хорошо зарекомендовал себя при анализе поведенческих и неврологический нарушений у крыс [6].

Цель исследования – оценить влияние ПЭГ-ГИАЛ на поведенческие реакции и электрическую активность сердца при многократном пероральном введении экспериментальным лабораторным животным.

Материал и методы

Проведение научно-исследовательской работы по протоколу «Влияние ПЭГ-ГИАЛ на поведенческие реакции и электрическую активность сердца» одобрено на заседании локального этического комитета НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (протокол № 186 от 11.01.2024). Животных содержали в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986), ГОСТ 33216-2014 Межгосударственный стандарт «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» от 01.07.2016, ГОСТ 33215-2014 Межгосударственный стандарт «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» от 01.07.2016. Крыс выводили из эксперимента методами эвтаназии согласно Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях.

Объектом исследования служил прототип лекарственного средства – ПЭГ-ГИАЛ (производство АО «СЦБ», Россия). Степень чистоты препаратов > 97 % (хроматограф жидкостный ActaPurifier100, GE Healthcare, США). ПЭГ-ГИАЛ применяли в дозах 25, 125 и 250 ЕД/кг. Расчет доз выполнен с учетом коэффициента пересчета с дозы человека на дозу данного вида экспериментальных животных [7]. Минимальная доза ПЭГ-ГИАЛ, которая составляет 25 ЕД/кг массы тела крыс, выбрана на основании данных, которые получены в исследовании А.В. Артамонова и соавт. [8], а также руководствуясь тем, что при введении крысам *per os* ПЭГ-ГИАЛ в дозе 660 ЕД/кг гибель животных не возникала (исследуемое вещество относится к низкотоксичным).

Эксперименты поставлены на 80 белых аутбредных половозрелых крысах (самцах и самках) разведения ЦКП «Виварий конвенциональных животных» ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН в возрасте 8–10 недель. Исходная средняя масса животных во всех группах достоверно не различалась и составляла 250–350 г. Крысы находились в стандартных пластиковых клетках фирмы Velaz (Чешская Республика) на подстилке из мелкой древесной стружки по пять особей в клетке в открытом режиме. Размер клеток для крыс 57,5×35×18,5 см. Температура воздуха в виварии 20–23 °С, влажность – не более 50 %, объем воздухообмена (вытяжка: приток) – 8:10; световой режим (день: ночь) – 1:1. Животных кормили дважды в день гранулированным комбикормом с минеральными и витаминными добавками и кашей из круп. Корм соответствовал Межгосударственному стандарту ГОСТ 34566-2019 «Комбикорма полнорационные для лабораторных животных» и ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными».

В каждой группе было по 10 самок и 10 самцов (табл. 1). ПЭГ-ГИАЛ, разведенный 1%-й крахмальной слизью, вводили животным I–III групп внутрижелудочно ежедневно в течение 28 дней в дозах 25, 125 и 250 ЕД/кг. Крысам контрольной группы вводили внутрижелудочно растворитель в те же сроки в эквиобъемном количестве.

Определение влияния ПЭГ-ГИАЛ на ЦНС

Проводили исследование таких характеристик, как эмоциональная реакция и ориентировочно-исследовательское поведение крыс в тесте «открытом поле с норками». Экспериментальная установка «открытое поле с норками» – камера размером 100×100×60 см с квадратным полом и стенками белого цвета. Пол камеры разделен на

Таблица 1. *Распределение животных по группам*

Table 1. *Distribution of animals by groups*

Экспериментальная группа	Доза, ЕД/кг	Срок исследования			
		1		2	
		Самцы (*n*)	Самки (*n*)	Самцы (*n*)	Самки (*n*)
I	25	5	5	5	5
II	125	5	5	5	5
III	250	5	5	5	5
Контроль	–	5	5	5	5

Примечание: 1 – 28 дней введения ПЭГ-ГИАЛ, 2 – 28 дней введения ПЭГ-ГИАЛ с последующей отменой соединения в течение 14 дней.

16 квадратов, в каждом квадрате – круглое отверстие диаметром 6 см. Сверху камера освещена электрической лампой накаливания мощностью 100 Вт, расположенной на высоте 1 м от пола камеры. Крысу помещали в один из углов камеры и в течение 3 мин регистрировали следующие показатели: количество пересеченных ею горизонтальных квадратов (горизонтальная активность), количество заглядываний в отверстия (норковый рефлекс), вставаний на задние лапы (вертикальная активность), количество умываний (груминг), количество актов дефекаций (по количеству фекальных болюсов). Затем все данные суммировали и определяли общую двигательную активность. Эмоциональная реакция оценивалась по методу J.V. Brady et al. [9], при котором полуколичественным способом определяли реакцию на четыре вида воздействий: захват в клетке, где животное постоянно находится; захват в руку после помещения животного на плоскую поверхность; мышечное напряжение; реакция на приближение и толчок пинцета. При этом на протяжении всего периода исследования дополнительно регистрировали дефекацию, мочеиспускание и вокализацию (всего 7 реакций). Каждая реакция оценивалась по 4-балльной системе, после чего все баллы суммировали, получая общую оценку эмоциональной реакции.

Определение влияния ПЭГ-ГИАЛ на работу ССС

Исследование функционального состояния ССС выполняли во всех группах экспериментальных животных за 1–2 суток перед эвтаназией. Функцию сердца крыс оценивали по данным ЭКГ, которую регистрировали на электрокардиографе ЭК1Т-03М (Ижевск) во втором стандартном отведении при усилении 1 мВ = 20 мм и скорости записи 50 мм/с под эфирным наркозом в положении животных спиной вверх через 28 дней введения ПЭГ-ГИАЛ в дозах 25, 125 и 250 ЕД/кг и через 14 дней после его отмены. По снятой электрокардиограмме рассчитывали частоту сердечных сокращений (ЧСС), измеряли амплитуду зубцов P, R, T и длительность интервалов PQ, QT, QRS. Полученные результаты сравнивали с данными контрольных животных.

Нормальность распределения данных проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Поскольку распределение признаков было нормальным, вычисляли среднее значение (M), стандартную ошибку (m) и представляли в виде $M \pm m$. Для сравнения выборочных средних использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0{,}05$.

Результаты и их обсуждение

Оценка влияния ПЭГ-ГИАЛ на функцию ЦНС

Анализ данных, полученных после 28-дневного курсового введения прототипа лекарственного средства ПЭГ-ГИАЛ и через 14 дней после его отмены, показал отсутствие системных и дозозависимых изменений функциональной активности ЦНС экспериментальных животных: прототип лекарственного средства не оказывал выраженного модифицирующего влияния на показатели ориентировочно-исследовательского поведения в тесте «открытое поле с норками» и эмоциональной реакции у экспериментальных животных (табл. 2).

Оценка влияния ПЭГ-ГИАЛ на работу ССС

Поскольку анализ результатов курсового внутрижелудочного введения ПЭГ-ГИАЛ в течение 28 дней показал отсутствие различий на ЭКГ у самцов и самок, данные были объединены. Длительность интервалов и амплитуда зубцов ЭКГ крыс, получавших ПЭГ-ГИАЛ, статистически значимо не отличалась от соответствующих значений животных контрольной группы и не выходила за пределы физиологических норм, принятых для данного вида животных (табл. 3) [10]. Такой параметр ЭКГ, как корригируемый интервал QT, выступает в качестве универсального показателя, который является индикатором кардиотоксичности лекарственного средства [11]. Изменение его продолжительности может указывать на нарушение электрической активности сердца, поскольку при токсическом воздействии экзогенных веществ происходит развитие кардиомиопатий. Длительность интервала QT во всех экспериментальных группах находилась на уровне значений контрольной группы. Таким образом, можно предположить, что ПЭГ-ГИАЛ не вызывает нарушения процесса реполяризации и работы ионных каналов, а также не приводит к ишемии и желудочковой тахиаритмии [12]. Интервал PQ показывает, как происходит распространение процесса деполяризации от предсердий к желудочкам, его длина отражает возможное возникновение атриовентрикулярных блокад или нарушения проводимости сердца. В норме у крыс он составляет от 40 до 70 мс [13], полученные нами значения укладывались в этот интервал (см. табл. 3). Желудочковый комплекс QRS на ЭКГ демонстрирует процесс деполяризации желудочков, и изменение его продолжительности указывает на возникновение таких нарушений, как внутрижелудочковая проводимость, блокада ножек пучка Гиса, ишемия миокарда [14], введение

Таблица 2. *Эмоциональная реакция и общая двигательная активность крыс в «открытом поле с норками» после введения ПЭГ-ГИАЛ*

Table 2. *Emotional response and general motor activity of rats in "open field with mink" after PEG-GIAL administration*

Показатель	Через 28 дней введения ПЭГ-ГИАЛ				Через 14 дней после отмены ПЭГ-ГИАЛ			
	I группа, 25 ЕД/кг	II группа, 125 ЕД /кг	III группа, 250 ЕД /кг	Контроль	I группа, 25 ЕД/кг	II группа, 125 ЕД /кг	III группа, 250 ЕД /кг	Контроль
Самки								
Эмоциональная реакция	2,0 ± 0,3	1,2 ± 0,5	1,6 ± 0,4	2,2 ± 0,4	2,0 ± 0,6	1,8 ± 0,4	1,6 ± 0,2	1,5 ± 0,50
Горизонтальная активность	18,8 ± 3,7	22,8 ± 2,1	17,6 ± 1,5	18,0 ± 5,3	19,0 ± 2,4	20,6 ± 7,8	15,6 ± 3,6	17,3 ± 3,1
Вертикальная активность	7,6 ± 1,8	7,2 ± 1,7	5,6 ± 1,6	6,4 ± 1,4	3,6 ± 1,4	3,4 ± 1,5	2,8 ± 1,3	2,5 ± 0,7
Норковый рефлекс	9,0 ± 2,5	10,4 ± 2,3	7,0 ± 1,1	9,2 ± 2,1	11,0 ± 3,0	13,6 ± 2,6	9,8 ± 1,5	12,3 ± 2,1
Дефекация	2,0 ± 1,0	2,0 ± 1,1	2,0 ± 0,9	3,4 ± 0,7	1,80 ± 1,1	3,2 ± 0,8	3,2 ± 1,0	2,2 ± 1,9
Груминг	0,8 ± 0,6	2,2 ± 1,1	2,6 ± 0,4	1,8 ± 0,5	1,4 ± 0,5	0,4 ± 0,2	1,2 ± 0,4	1,5 ± 0,6
Суммарная двигательная активность	36,2 ± 6,9	42,6 ± 2,5	32,8 ± 2,4	35,4 ± 8,5	35,0 ± 6,1	38,0 ± 10,8	29,4 ± 3,8	33,5 ± 1,9
Самцы								
Эмоциональная реакция	1,6 ± 0,4	1,8 ± 0,4	1,8 ± 0,4	1,8 ± 0,4	0,8 ± 0,4	0,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	1,6 ± 0,8
Горизонтальная активность	13,4 ± 5,1	13,4 ± 1,6	13,4 ± 1,6	13,4 ± 4,6	11,0 ± 3,4	11,2 ± 2,6	8,0 ± 2,7	8,8 ± 2,4
Вертикальная активность	7,4 ± 5,0	5,6 ± 2,2	5,8 ± 1,4	6,2 ± 2,9	5,2 ± 1,0	3,4 ± 0,7	2,6 ± 1,2	3,4 ± 2,0
Норковый рефлекс	6,40 ± 1,5	8,2 ± 1,7	5,0 ± 0,9	5,0 ± 2,5	6,20 ± 1,3	9,80 ± 1,5	5,40 ± 1,0	7,2 ± 1,7
Дефекация	3,2 ± 1,0	3,8 ± 0,6	3,2 ± 1,2	2,2 ± 0,7	4,6 ± 1,2	2,4 ± 0,9	3,8 ± 1,4	3,4 ± 1,1
Груминг	1,4 ± 0,4	0,8 ± 0,4	0,8 ± 0,4	0,8 ± 0,2	1,2 ± 0,7	1,20 ± 0,6	1,6 ± 0,7	1,8 ± 0,6
Суммарная двигательная активность	28,6 ± 10	28,0 ± 2,7	25,0 ± 2,8	25,4 ± 6,7	23,6 ± 5,2	25,6 ± 3,1	17,6 ± 3,5	21,2 ± 4,2

Таблица 3. *Показатели электрической активности сердца после введения ПЭГ-ГИАЛ*

Table 3. *Cardiac electrical activity after PEG-GIAL administration*

Показатель	Через 28 дней введения ПЭГ-ГИАЛ				Через 14 дней после отмены ПЭГ-ГИАЛ			
	I группа, 25 Ед/кг	II группа, 125 Ед/кг	III группа, 250 Ед/кг	Контроль	I группа, 25 Ед/кг	II группа, 125 Ед/кг	III группа, 250 Ед/кг	Контроль
PQ, мс	56,7 ± 2,1	58,3 ± 3,1	58,3 ± 3,1	55,0 ± 3,4	57,5 ± 2,5	55,5 ± 2,5	53,5 ± 2,1	56,8 ± 2,2
P, мс	19,2 ± 2,0	16,7 ± 2,1	13,3 ± 2,1	16,7 ± 2,1	18,5 ± 1,7	19,2 ± 3,3	17,5 ± 3,6	20,8 ± 0,7
P_{am}, мкВ	51,7 ± 10,8	40,0 ± 6,3	41,7 ± 8,7	41,7 ± 5,4	46,7 ± 3,3	41,7 ± 7,5	38,3 ± 3,1	48,3 ± 6,0
QRS, мс	20,8 ± 1,5	21,7 ± 1,1	20,2 ± 0,2	19,2 ± 0,8	21,3 ± 0,8	20,2 ± 0,2	20,2 ± 0,3	19,8 ± 0,2
QT, мсек	100,0 ± 5,2	103,3 ± 6,1	106,7 ± 4,2	98,3 ± 1,7	103,3 ± 3,3	100,0 ± 5,2	93,3 ± 4,2	103,3 ± 6,2
T, мкВ	168,3 ± 15,6	150,0 ± 22,4	183,3 ± 24,7	166,7 ± 24,7	135,0 ± 11,2	131,7 ± 13,5	111,7 ± 14,2	133,3 ± 14,1
R, мкВ	508,3 ± 5,5	508,3 ± 3,5	416,7 ± 3,3	416,7 ± 3,6	425,0 ± 17,1	441,7 ± 23,9	468,3 ± 52,6	416,7 ± 21,1
ЧСС, уд/мин	288,2 ± 11,8	301,0 ± 7,77	278,2 ± 7,8	297,5 ± 12,0	274,3 ± 9,1	269,8 ± 7,6	290,7 ± 18,1	302,7 ± 16,2

ПЭГ-ГИАЛ во всех изучаемых дозах не влияло на данный параметр (см. табл. 3).

Таким образом, при внутрижелудочном введении ПЭГ-ГИАЛ в течение 28 дней у крыс во всех экспериментальных группах не возникало нарушений сердечного ритма и проводимости, изменений амплитуды зубцов на электрокардиограмме, а также длительности интервалов относительно группы контроля. Изучение и интерпретация параметров ЭКГ остается первостепенной задачей при разработке лекарственных средств, так как требует оценки фармакологической безопасности применения последних.

Заключение

В результате проведенного экспериментального исследования можно сделать вывод, что введение ПЭГ-ГИАЛ в дозах 25, 125 и 250 ЕД/кг в течение 28 дней не приводит к системным и дозозависимым изменениям функциональной активности ЦНС и не оказывает выраженного влияния на показатели ориентировочно-исследовательского поведения и эмоциональной реакции лабораторных животных, а также не вызывает достоверных изменений электрической активности сердца. Результаты исследования позволяют продолжить разработку и изучение лекарственного средства ПЭГ-ГИАЛ.

Список литературы

1. Острецова М.Н., Снарская Е.С., Ткаченко С.Б., Алленова А.С. Особенности применения препарата гиалуронидазы для лечения и профилактики постакне. *Рос. ж. кож. и венер. болезней*. 2017;20(4):209–213. doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-4-209-213

2. Артамонов А.В., Бекарев А.А., Верещагин Е.И., Дыгай А.М., Жданов В.В., Зюзьков Г.Н., Удут В.В. Средство, увеличивающее резерв стволовых клеток в организме. Пат. 2405822 РФ; опубл.10.12.2010.

3. Енгалычева Г.Н., Сюбаев Р.Д., Горячев Д.В. Исследования фармакологической безопасности лекарственных средств: экспертная оценка полученных результатов. *Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2017;7(2):92–97. doi: 10.30895/1991-2919-2017-7-2-92-97

4. Kulesh V., Vasyutin I., Volkova A., Peskov K., Kimko H., Sokolov V., Alluri R. A tutorial for model-based evaluation and translation of cardiovascular safety in preclinical trials. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2024;13(1):5–22. doi: 10.1002/psp4.13082

5. Бодин О.Н., Полосин В.Г., Убиенных А.Г., Рахматуллов Ф.К., Сергеенков А.С., Крамм М.Н. Моделирование и визуализация электрической активности сердца. *Измерение. Мониторинг. Управление. Контроль*. 2017;(2):85–93.

6. Ramos A., Pereira E., Martins G.C., Wehrmeister T.D., Izídio G.S. Integrating the open field, elevated plus maze and light/dark box to assess different types of emotional behaviors in one single trial. *Behav. Brain Res.* 2008;193(2):277–288. doi: 10.1016/j.bbr.2008.06.007

7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

8. Артамонов А.В., Афтанас Л.И., Бекарев А.А., Дыгай А.М., Жданов В.В., Зюзьков Г.Н., Удут Е.В. Средство, обладающее регенеративной активностью. Пат. 2480236 РФ; опубл. 27.04.2013.

9. Brady J.V., Nauta W.J. Subcortical mechanisms in emotional behavioral affective changes following septal forebrain lesions in albino rat. *J. Comp. Physiol. Psychol*. 1953;46(3):339–341. doi: 10.1037/h0059531

10. Мартин М. Руководство по электрокардиографии мелких домашних животных. М.: Аквариум Принт, 2012. 144 с.

11. Белоусов М.В., Ахмеджанов Р.Р., Зыкова М.В., Маслов Л.Н., Гурьев А.Н., Юсубов М.С. Исследование кардиотоксических свойств нативных гуминовых кислот торфа. *Бюл. сиб. мед*. 2014;13(1):14–19.

12. Привалова И.Л., Шевелев О.А., Ходорович Н.А., Кузнецова Т.Ш., Глотова И.В., Легостаева Т.Н., Озерова И.Ю. Электрокардиография у крыс в экспериментальных исследованиях (обзор литературы). *Генетика и разведение животных*. 2019;(2):108–120. doi: 10.31043/2410-2733-2019-2-108-120

13. Лычева Н.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г., Рыбакова А.В. Влияние различных видов анестезии на параметры электрокардиограммы у крыс. *Лаб. живот. для науч. исслед.* 2018;(2):16–23. doi: 10.29926/2618723X-2018-02-02

14. Berne R.M., Levy M.N. The heart generates its own ace maker activity. *In: Cardiovascular Physiology*, 8th ed., 2001. P. 28–38.

References

1. Ostretsova M.N., Snarskaya E.S., Tkachenko S.B., Allenova A.S. Features of the application of enzyme preparations for the treatment and prevention of postacne. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney = Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2017;20(4):209–213. [In Russian]. doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-4-209-213

2. Artamonov A.V., Bekarev A.A.,Vereshchagin E.I., Dygaj A.M., Zhdanov V.V., Zjuzkov G.N., Udut V.V. Agent for increasing reserved stem cell number in organism. Patent 2405822 RF; published 10.12.2010. [In Russian].

3. Yengalycheva G.N., Syubaev R.D., Goryachev D.V. Safety pharmacology studies of medicinal products: evaluation of results. *Vedomosti nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Vedomosti of the Scientific Center for the Examination of Medical Products. Regulatory Research and Examination of Medicines.* 2017;7(2):92–97. [In Russian]. doi: 10.30895/1991-2919-2017-7-2-92-97

4. Kulesh V., Vasyutin I., Volkova A., Peskov K., Kimko H., Sokolov V., Alluri R. A tutorial for model-based evaluation and translation of cardiovascular safety in preclinical trials. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2024;13(1):5–22. doi: 10.1002/psp4.13082

5. Bodin O.N., Polosin V.G., Ubiennykh A.G., Rakhmatullov F.K., Sergeenkov A.S., Kramm M.N. Modeling and visualization of the electrical activity of the heart. *Izmereniye. Monitoring. Upravlenie. Kontrol = Measurement. Monitoring. Management. Control*. 2017;(2):85–93. [In Russian].

6. Ramos A., Pereira E., Martins G.C., Wehrmeister T.D., Izídio G.S. Integrating the open field, elevated plus maze and light/dark box to assess different types of emotional behaviors in one single trial. *Behav. Brain Res.* 2008;193(2):277–288. doi: 10.1016/j.bbr.2008.06.007

7. Manual on conducting preclinical studies of medicines. Part I. Moscow: Grif and K, 2012. 944 p. [In Russian].

8. Artamonov A.V., Aftanas L.I., Bekarev A.A., Dygai A.M., Zhdanov V.V., Zyuzkov G.N., Udut E.V. A remedy with regenerative activit. Patent 2480236 RF; published 27.04.2013. [In Russian].

9. Brady J.V., Nauta W.J. Subcortical mechanisms in emotional behavioral affective changes following septal forebrain lesions in albino rat. *J. Comp. Physiol. Psychol*. 1953;46(3):339–341. doi: 10.1037/h0059531

10. Martin M. Manual of electrocardiography of small pets. Moscow: Aquarium Print, 2012. 144 p. [In Russian]

11. Belousov M.V., Akhmedjanov R.R., Zykova M.V., Maslov L.N., Guriev A.N., Yusubov M.S. Study cardiotoxic properties of native peat humic acids. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine.* 2014;13(1):14–19. [In Russian].

12. Privalova I., Shevelev O., Hodorovich N., Kuznetsova T., Glotova I., Legostaeva T., Ozerova I. Electrocardiography in rats in experimental studies (review of the literature). *Genetika i razvedeniye zhivotnykh = Genetics and Animal Breeding*. 2019;(2):108–120. [In Russian]. doi: 10.31043/2410-2733-2019-2-108-120

13. Lycheva N., Makarova M., Makarov V., Rybakova A. Effect of different species of anesthesia on electrocardiogram parameters in rats. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*. 2018;(2):16–23. [In Russian] doi: 10.29926/2618723X-2018-02-02

14. Berne R.M., Levy M.N. The heart generates its own ace maker activity. *In: Cardiovascular Physiology*, 8th ed., 2001. P. 28–38.

Сведения об авторах

Швецова Александра Михайловна, ORCID: 0009-0002-7735-6032, e-mail: aleksa-2904@mail.ru
Королев Максим Александрович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0471-652X, e-mail: kormax@bk.ru
Чурин Алексей Александрович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-6088-7286, e-mail: churin_aa@pharmso.ru
Ершов Константин Игоревич, к.б.н., ORCID: 0000-0003-4139-036X, e-mail: ershov_k@bk.ru
Мадонов Павел Геннадьевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1093-8938, e-mail: pmadonov@yandex.ru

Information about the authors:

Alexandra M. Shvetsova, ORCID: 0009-0002-7735-6032, e-mail: aleksa-2904@mail.ru
Maksim A. Korolev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4890-0847, e-mail: kormax@bk.ru
Aleksey A. Churin, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6088-7286, e-mail: churin_aa@pharmso.ru
Konstantin I. Ershov, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-4139-036X, e-mail: ershov_k@bk.ru
Pavel G. Madonov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1093-8938, e-mail: pmadonov@yandex.ru

Поступила в редакцию 26.03.2024
После доработки 03.06.2024
Принята к публикации 13.07.2024

Received 26.03.2024
Revision received 03.06.2024
Accepted 13.07.2024

УДК 616.833.15-009.7 DOI: 10.18699/SSMJ20240517

Оригинальное исследование / Research article

Predictors of successful microvascular decompression surgery in patients with classical trigeminal neuralgia according to the neuroimaging data

A.F. Alzeeralhouseini[1], G.I. Moisak[1, 2, 3], E.A. Filimonova[1, 2], J.A. Rzaev[1, 2, 3]

[1] Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52
[2] Novosibirsk Center of Neurosurgery of Minzdrav of Russia
630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko st., 132/1
[3] Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 1

Abstract

Trigeminal neuralgia presents significant challenges in neurosurgery, with patients responding variably to Microvascular Decompression (MVD). Advanced neuroimaging techniques, specifically MRI using the Constructive Interference in Steady State (CISS) sequence and Diffusion Tensor Imaging (DTI), have emerged as promising tools in predicting the outcomes of MVD. Aim of the study was to determine neuroimaging predictors of successful microvascular decompression surgery in patients with classical trigeminal neuralgia. **Material and methods.** This retrospective study analyzed 58 patients who underwent microvascular decompression for classical trigeminal neuralgia at the Federal Neurosurgical Center in Novosibirsk, Russia, between January 2017 and December 2021. Outcomes were assessed by the Barrow Neurological Institution (BNI) scale. Preoperative neuroimaging with CISS and DTI was used to evaluate neurovascular conflict severity, nerve diffusion and other criteria. **Results.** 79.3 % (BNI I & II) of patients were practically free of pain postoperatively, in which 65.5 % (BNI I) had successfully completely recovered from the procedure with no pain, and 13.8 % (BNI II) had a good outcome. And the study found a significant correlation between favorable MVD outcomes and higher Sindou grades 2 and 3, indicating more severe neurovascular conflict ($p < 0.001$). Also significant differences were observed in outcomes based on fractional anisotropy values on symptomatic nerve ($p = 0.029$). **Discussion**. Anatomical factors which measured by MRI had limited impact on outcomes, while Sindou grading showed a significant correlation with surgical outcomes, and higher fractional anisotropy values were associated with poorer outcomes. **Conclusions.** The investigation of neuroimaging predictors for MVD surgery outcomes in patients with trigeminal neuralgia, received from CISS-sequence imaging and pre-treatment DTI, indicates the importance of estimation of severity of vascular compression in surgical planning and the predictive value of fractional anisotropy values from DTI for preoperative assessments.

Key words: trigeminal neuralgia, microvascular decompression, neuroimaging, Sindou classification, neurovascular conflict.

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

Correspondence author: Alzeeralhouseini A.F., e-mail: abedallahalhussini@gmail.com

Citation: Alzeeralhouseini A.F., Moisak G.I., Filimonova E.A., Rzaev J.A. Predictors of successful microvascular decompression surgery in patients with classical trigeminal neuralgia according to the neuroimaging data. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(5):145–154. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240517

Предикторы успешной операции микроваскулярной декомпрессии у пациентов с классической невралгией тройничного нерва по данным нейровизуализации

А.Ф. Алзиралхусейни[1], Г.И. Мойсак[1, 2, 3], Е.А. Филимонова[1, 2], Д.А. Рзаев[1, 2, 3]

[1] *Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России*
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52
[2] *Федеральный центр нейрохирургии Минздрава России*
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 132/1
[3] *Новосибирский государственный университет*
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

Резюме

Тригеминальная невралгия представляет значительные трудности в нейрохирургии, при этом пациенты поразному реагируют на микроваскулярную декомпрессию (МВД). Современные методы нейровизуализации, в частности МРТ с использованием последовательности constructive interference in steady state (CISS) и diffusion tensor imaging (DTI), стали перспективными инструментами для прогнозирования исходов МВД. Целью исследования было определить нейровизуализационные предикторы успешной МВД у пациентов с классической невралгией тройничного нерва. **Материал и методы.** В данном ретроспективном исследовании проанализировано 58 пациентов, перенесших МВД по поводу классической невралгии тройничного нерва в Федеральном нейрохирургическом центре (Новосибирск, Россия) в период с января 2017 г. по декабрь 2021 г. Исходы оценивались по шкале интенсивности тригеминальной боли Института неврологии Бэрроу (Barrow Neurological Institute (BNI) score for trigeminal neuralgia). Для оценки выраженности нейроваскулярного конфликта, диффузии нервов и других параметров использовалась дооперационная нейровизуализация с CISS и DTI. **Результаты.** 79,3 % (BNI I и II) пациентов практически не испытывали боли после операции, из них 65,5 % (BNI I) успешно полностью восстановились после процедуры без боли, а 13,8 % (BNI II) имели хороший исход. В ходе исследования выявлена значительная корреляция между благоприятными исходами МВД и более высокими оценками 2 и 3 по шкале Sindou, что свидетельствует о более тяжелом нейроваскулярном конфликте ($p < 0,001$). Также значимые различия наблюдались в исходах в зависимости от значений фракционной анизотропии на симптомном нерве ($p = 0,029$). **Обсуждение.** Анатомические факторы, измеренные с помощью МРТ, имели ограниченное влияние на исходы, в то время как градация по шкале Sindou показала значительную корреляцию с хирургическими исходами, а более высокие значения фракционной анизотропии были связаны с худшими исходами. **Заключение.** Изучение нейровизуализационных предикторов исходов операции МВД у пациентов с невралгией тройничного нерва, полученных на основе CISS-последовательности визуализации и DTI до лечения, свидетельствует о важности оценки тяжести сосудистой компрессии при планировании хирургического вмешательства и прогностической ценности значений фракционной анизотропии по данным DTI для предоперационной оценки.

Ключевые слова: тригеминальная невралгия, микроваскулярная декомпрессия, нейровизуализация, шкала Sindou, нейроваскулярный конфликт.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Алзиралхусейни А.Ф., e-mail: abedallahalhussini@gmail.com

Для цитирования: Алзиралхусейни А.Ф., Мойсак Г.И., Филимонова Е.А., Рзаев Д.А. Предикторы успешной операции микроваскулярной декомпрессии у пациентов с классической невралгией тройничного нерва по данным нейровизуализации. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):145–154. doi: doi: 10.18699/SSMJ20240517

Introduction

Decision-making on the type of surgical intervention for trigeminal neuralgia (TN) is currently based not only on clinical data and characteristics of neurological manifestations, but also definitely on neuroimaging data. The classical trigeminal neuralgia is treated by performing Microvascular Decompression (MVD) implying that the cause is compression of the nerve by an adjacent vessel. However, it still remains debatable what factors, features and signs can be predictors of good outcomes in this surgery. The significance of identifying patients likely to benefit from MVD, as emphasized by Y. Zhang et al. [1], is underscored by the need for high-fidelity data from advanced MRI techniques for accurate predictions of nerve-blood vessel conflicts [2]. Prior research demonstrates that sophisticated imaging methods can forecast MVD surgery outcomes, potentially preventing further procedures and enhancing quality of life [3–5]. According to L. Amaya Pascasio et al. [6] the variability in patient`s responses to MVD highlights the complexity of TN treatment, pointing to a possible gap in understanding the neuroanatomical aspects of the trigeminal nerve.

The aim of this study is to seek out the predictors of successful microvascular decompression surgery in patients with classical trigeminal neuralgia using the preoperative neuroimaging pictures, addressing the knowledge gap in the neuroanatomical relationship of the trigeminal nerve.

Material and methods

At the Federal Neurosurgical Center in Novosibirsk, Russia, a retrospective study was conducted on a group of 208 patients who underwent MVD for TN between January 2017 and December 2021. This study included a diverse mix of 121 arterial compression cases, 26 cases of pure venous compression and 61 cases of mixed compression cases. Of these, a specific subset of 58 TN patients (27.8 % of the total) who had the results of both MRI sequences, the diffusion tensor imaging (DTI) and the constructive interference in steady state (CISS) sequence and undergone MVD surgery was closely examined.

Inclusion criteria: all ages; all genders; presence of clear neurovascular compression as shown by MRI; diagnosis of classical TN due to arterial, pure venous, or mixed compression; the first-time MVD; history of TN, paroxysmal and constant pain. Exclusion criteria: previous MVD surgery; secondary TN, attributed to tumors, multiple sclerosis, or vascular malformations; no evidence of vascular compression.

Parameters of MRI sequences: MRI sequences, leveraging both 1.5 T and 3 T MRI units, encompass a variety of sequences such as 3D turbo field echo (TFE), 3D turbo spin echo (TSE), 2D TSE, 3D SE, CISS, and 3D echo planar imaging (EPI) tailored for T1-weighted imaging (T1WI), T2-weighted imaging (T2WI), fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), 3D time of flight (TOF), and DTI. These sequences are carefully chosen to maximize the efficiency of neurovascular conflicts and trigeminal nerve morphology recognition, important for the preoperative assessment in the treatment of TN (tab. 1).

In this study, two primary neuroimaging techniques were employed for a detailed evaluation of 58 cases of TN, focusing on the symptomatic trigeminal nerve prior to surgery:

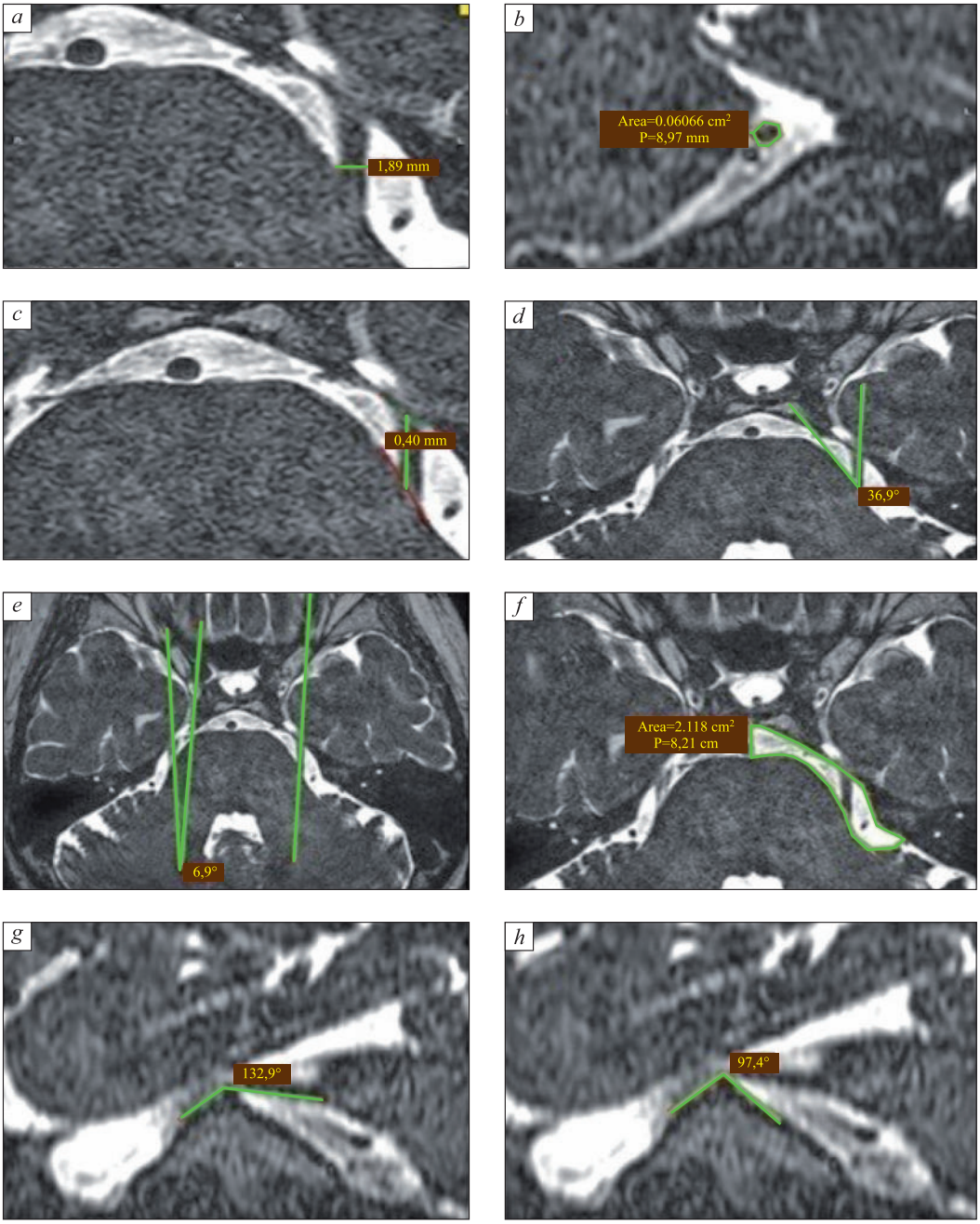
1. MRI with the CISS sequence (the initial method applied) – the technique is particularly effective for obtaining detailed images of cerebrospinal fluid and surrounding tissues. It played a crucial role in identifying issues with the trigeminal nerve and distinguishing between arterial and venous compressions. Possible predictors such as the (root diameter, root area, root length, trigeminal pontine angle, inter-trigeminal angle, prepontine cistern area, sagittal angle, and petrous ridge angle) were assessed and measured in accordance with the MRI CISS sequence in axial, sagittal, and coronal view [7–14] (figure).

2. Diffusion tensor imaging (DTI) was used for examination of TN microstructure. DTI is a type of MRI-based technique that maps and characterizes the three-dimensional diffusion of water as a function of

Table 1. *MRI data from the 1.5 T (Avanto, Siemens, FRG) and 3.0 T system (Ingenia, Philips, Netherlands)*

Таблица 1. *Данные МРТ, полученные с помощью систем 1,5 T (Avanto, Siemens, ФРГ) и 3,0 T (Ingenia, Philips, Нидерланды)*

	T1WI	T2WI	FLAIR	3D TOF	CISS	DTI
1.5 T system						
Sequence type	3D TFE	3D TSE	2D TSE	3D SE	3D TSE	3D EPI
TR, ms	1650	5000	7500	25	1200	2700
TE, ms	3	91	92	7	263	94
Flip angle	15	150	150	25	150	90
Matrix	256×192	384×261	256×224	256×241	320×324	128×128
FOV, mm	187×250	208×229	201×230	180×180	200×200	1150×1150
Slice thickness, mm	1	5	5	0.93	0.6	2
Number of slices	176	25	25	146	72	260
3.0 T system						
Sequence type	3D TFE	3D TSE	2D TSE	3D SE	3D TSE	3D EPI
TR, ms	6.6	3000	11000	23	1500	8513
TE, ms	3	80	125	3.5	180	89.4
Flip angle	8	90	90	18	90	90
Matrix	240×240	420×344	352×211	500×333	352×350	112×109
FOV, mm	240	230	230	200	170	224
Slice thickness, mm	1	4	4	1.2	0.8	2
Number of slices	192	28	28	140	55	9158



Measurement of the TN root diameter (axial view) (a), of the TN root area (sagittal view) (b), of the TN root length the pons until the entrance of the Meckel cave (axial view) (c), of the trigeminal pontine angle between the TN root and anterior surface of the pons (axial view) (d), of the inter-trigeminal angle (axial view) (e), of the cross-sectional area of cerebellopontine angle cistern (axial view) (f), of the sagittal angle of the trigeminal nerve at the porus trigeminus (sagittal view) (g), of the angle of the petrous ridge (sagittal view) (h)

Измерение диаметра корешка ТН (аксиальный вид) (a), площади корешка ТН (сагиттальный вид) (b), длины корешка ТН от Варолиева моста до входа в пещеру Меккеля (аксиальный вид) (c), угла между корешком ТН и передней поверхностью Варолиева моста (аксиальный вид) (d), межтригеминального угла (аксиальный вид) (e), площади поперечного сечения цистерны мостомозжечкового угла (аксиальный вид) (f), сагиттального угла тройничного нерва у porus trigeminus (сагиттальный вид) (g), угла каменистого гребеня (сагиттальный вид) (h)

spatial location. It is particularly useful in assessing the integrity of white matter tracts in the brain.

Neurovascular conflict (NVC) severity in TN was graded in accordance with the Sindou grading system, as previously described (P.R. Leal et al.) [15]: grade 1, simple contact; grade 2, a displaced or distorted nerve; and grade 3, marked indentation of the nerve root. The Sindou grade represents an

objective measure of NVC severity, which is essential for an analysis of the potential correlation between NVC grade and surgical outcomes.

DTI data processing was performed using the FMRIB Software Library (FSL) (https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/) after converting DICOM files to the NIfTI format. First, artifact correction (motion and eddy current) was performed. The individual mean fractional anisotropy (FA), axial diffusivity (AD), radial diffusivity (RD), and mean diffusivity (MD) maps for each patient was calculated with DTIFIT (https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FDT/UserGuide). After that, the diffusivity measurements were performed manually in ImageJ software (https://imagej.net/ij/) by placing small size round-shaped Region of Interest (ROI) at the site of trigeminal nerve root.

Subjective clinical outcomes were analyzed using the Barrow Neurological Institution (BNI) Pain Intensity Scale [16] in two categories: a favorable outcome of BNI I and II represented successful treatment of TN symptoms following MVD surgery; an unfavorable outcome was represented by BNI III, IV, and V, representing the failure of the surgical treatment.

The statistical analysis for this study was meticulously designed to assess the relationship between various factors and the outcomes of MVD surgery. Fisher's exact test was used to examine the relationship between the Sindou grading of trigeminal neuralgia and the outcomes of MVD surgery; continuous variables were examined in detail for variances in the distribution using the non-parametric test called Mann-Whitney U Test. This approach was employed to evaluate the distribution of various parameters, including FA of symptomatic (lesioned), age, gender, side of the face affected, type of trigeminal neuralgia, duration of pain, and several anatomical factors delineated by the CISS MRI sequence: root diameter, root length, trigeminal pontine angle, inter-trigeminal angle, sagittal angle, petrous ridge angle, prepontine cistern area, and the root area, across two independent groups. Logistic regression analysis was done to estimate the contribution of demographic, clinical and neuroimaging variables to the prediction of BNI outcomes. Chi-squared test was used to determine the statistical significance of individual predictors.

Results

This study analyzed demographic profiles of 58 patients undergoing MVD for TN, focusing on age, gender, affected side, pain type, neurovascular compression, affected branch, and symptom duration. The cohort predominantly consisted of females (65.5 %), with ages ranging from 36 to 82 years (average 59.34 years). Most patients (81 %) experienced paroxysmal pain, with 60.3 % suffering from right-sided TN, particularly affecting the V2-V3 nerve divisions (25.6 %). Symptoms lasted between 1 to 44 years, averaging at 9.73 years. Despite the comprehensive demographic analysis, no significant correlation was found between these variables and the success of MVD surgery, as indicated by p-values over 0.05, suggesting these factors do not predict surgical outcomes (tab. 2).

During the 1 to 5-year follow-up, the 58 patients studied showed promising pain management post-MVD for trigeminal neuralgia, with an average follow-up duration of 3.55 years. A significant 46 (79.3 %) of patients achieved pain relief, with 65.5 % experiencing complete pain relief (BNI I) and 13.8 % reporting mild pain without the need for medication (BNI II). However, 12 (20.7 %) did not see satisfactory results (BNI III – 7 cases, BNI IV – 3 cases, BNI V – 2 cases).

The NVC severity in TN was rated using the Sindou grading system which defined the degree of conflict in 58 patients as follows: 25 instances in Grade One, 15 in Grade Two, and 18 in Grade Three. A critical analysis of our findings reveals a statistically significant correlation between the Sindou grade and MVD outcomes. Patients classified under Sindou grades 2 and 3 experienced markedly more favorable outcome, with a higher incidence of BNI I and II results (n = 32), compared to those classified under Sindou grade 1 (n = 14) (unfavorable outcome, BNI III, IV,V – 1 and 11 cases, respectively). This distinction underscores the effectiveness of MVD in patients with more severe NVC, as indicated by

Table 2. *Demographic information about the patients (n = 58)*

Таблица 2. *Демографическая информация о пациентах (n = 58)*

Age at MVD	36 to 82 years (mean: 59.34 years)
Gender	38 women, 20 men
Affected side	Right – 35, left – 23
Paroxysmal and continuous pain of TN	Paroxysmal – 47, continuous – 11
Affected branch	V2 – 14, V3 – 8, V2-V3 – 15, V1-V2 – 8, V1-V3 – 11
Pain duration	1 to 44 years (mean: 9.73 years)

Note: V1 – the first division of TN, V2 – the second division of the trigeminal nerve, V3 – the third division of the trigeminal nerve

higher Sindou grades, highlighting the grade's utility as a prognostic indicator for surgical success. The statistical significance of this correlation, supported by a p value of less than 0.001 obtained through Fisher's exact test, reinforces the predictive value of the Sindou grading system in surgical planning and patient counseling.

This comprehensive analysis underscores the Sindou grade as a crucial predictor of MVD surgery success, delineating its significance in preoperative evaluations and suggesting that the severity of NVC plays a critical role in determining postoperative outcomes. Furthermore, our study delved into the relationship between FA values in the symptomatic nerve and the outcomes of MVD surgery. We discovered that higher median FA values are associated with poorer MVD outcomes, specifically categorized as BNI III, IV, and V (0.308) compared to favorable outcome (BNI I, II) (0.227) ($p = 0.029$).

The investigation into various anatomical factors measured by the CISS MRI sequence such as root diameter, root length, trigeminal pontine angle, inter-trigeminal angle, sagittal angle, petrous ridge angle, prepontine cistern area, and the root area did not find any statistically significant differences in influencing microvascular decompression (MVD) outcomes. This analysis was conducted to discern the significance of these factors between the outcomes categorized as BNI I and II versus BNI III, IV, and V. However, these elements exhibited p values more than 0.05, indicating their limited predictive value regarding surgical success. Thus, while extensive, the investigation across both symptomatic nerves, as well as the range of anatomical measurements provided by the CISS MRI sequence, underscores that these factors do not significantly affect the efficacy of MVD in treating trigeminal neuralgia, guiding future research to focus on more indicative predictors of surgical outcome. These data underscore the pivotal role of preoperative imaging in optimizing the management and surgical outcomes for patients with TN. Specifically the study illuminates the impact of NVC severity, classified by the Sindou grade, and FA values on the efficacy of MVD surgery based on imaging findings.

Logistic regression and the chi-square test highlighted the Sindou grading system as a crucial predictor. A higher Sindou score correlated with more successful outcomes ($p = 0.035$), emphasizing its importance in surgical planning and predicting MVD success.

Discussion

Analysis of neuroimaging anatomical predictors for MVD outcomes in classical trigeminal neuralgia: This study examined Sindou grading, FA values, and other factors to predict MVD surgery outcomes in TN. In our study using the CISS MRI sequence, we examined various anatomical factors including root dimensions and angles. These parameters have been extensively documented in previous academic literature, according to H. Pang et al., a sharper trigeminal-pontine angle may worsen nerve degeneration in trigeminal neuralgia [7]. M. Parise et al. noted that smaller cerebellopontine angle cistern area and short trigeminal nerve length affect neurovascular conflict in trigeminal neuralgia and could impact treatment outcomes [8]. P.P. Suthar et al. found a correlation between the trigeminal nerve's sagittal angle and neurovascular conflict grade, potentially influencing treatment outcomes [12]. Finally, A. Brinzeu et al. discussed how the acute angle of the petrous ridge and the trigeminal nerve's angulation contribute to trigeminal neuralgia pathogenesis and treatment success [14]. Our study did not reveal significant variations in these anatomical variables' impact on microvascular decompression results for trigeminal neuralgia patients.

Value of pre-surgical CISS sequence imaging for assessing TN compression

The relationship between Sindou grades, indicating the severity of NVC, and the outcomes of MVD surgery in patients with TN is a pivotal aspect of contemporary neurosurgical research. Our study's findings, which suggest that higher Sindou grades are associated with better outcomes of MVD in TN, offer a nuanced perspective that both aligns and contrasts with existing literature on the subject. This discussion seeks to compare our results with those of previous studies. M. Sindou et al. established a foundational understanding of the impact of compression severity and the presence of focal arachnoiditis on MVD success rates. Their findings underscore the significance of anatomical considerations, showing that higher severity of compression correlates with better treatment outcomes [23]. This aligns with our observations, reinforcing the notion that the degree of NVC plays a crucial role in predicting MVD efficacy. M. Sindou et al. study also noted the negative impact of focal arachnoiditis, a factor not directly addressed in our study but important for a comprehensive understanding of surgical outcomes [23]. The findings of R. Loayza et al. further support our results, indicating that patients with severe NVC (grade 2–3) experience better surgical outcomes [21]. This direct correlation between NVC severity and post-MVD improvement is a key component of our study's conclusions, offering additional evidence that more pronounced neurovascular conflict facilitates a

more definitive surgical intervention and subsequent relief.

Conversely, P.R. Leal et al. present an intriguing counterpoint to our findings. They reported that higher grades of NVC severity, especially Grade III with clear-cut and marked indentation on the root, could lead to worse outcomes. This discrepancy raises important considerations about the potential for certain types of severe compression to pose challenges to successful decompression, possibly due to more complex surgical requirements or the extent of nerve damage [15]. Our study, focusing on the general trend of higher Sindou grades leading to better outcomes, may need to further delineate the nuances of NVC characteristics that influence surgical success.

M.A. Hughes et al. and F.A. Hardaway et al. both highlighted the predictive value of severe NVC for excellent surgical outcomes, echoing the general sentiment of our findings. M.A. Hughes et al. revealed that severe NVC greatly increases the likelihood of being pain-free post-MVD. F.A. Hardaway et al. associated higher scores in a prognostic scoring system, indicative of severe NVC, with better pain relief outcomes [24, 25]. These studies collectively underscore the utility of preoperative NVC assessment in forecasting MVD success, aligning closely with our observation that higher Sindou grades, which denote more severe compression, are predictive of favorable surgical outcomes.

The study by A.S.S. Andersen et al. adds another layer of complexity by emphasizing the role of NVC with morphological changes in predicting better surgical outcomes [22]. While this study does not directly contradict our findings, it suggests that the specific nature of NVC, beyond its severity, plays a critical role in determining the effectiveness of MVD. This points need for further research to understand how different characteristics of NVC, including but not limited to its severity as classified by Sindou grades, influence MVD outcomes.

Our study's assertion that higher Sindou grades lead to better MVD outcomes in TN patients finds substantial support in the broader body of literature, particularly in studies emphasizing the importance of NVC severity. However, the nuanced discrepancies and additional factors highlighted by other research underscore the complexity of predicting MVD success and the multifaceted nature of TN pathology. These findings collectively advocate for a more detailed preoperative evaluation of NVC characteristics, including Sindou grades, to refine surgical strategies and optimize patient outcomes in the treatment of trigeminal neuralgia.

Predictive accuracy of preoperative DTI imaging metrics for classical TN treatment outcomes

The exploration of the relationship between FA values and outcomes following MVD surgery for TN presents a compelling avenue for understanding the nuances of neurosurgical prognosis and patient management. Our investigation into the significance of higher FA values correlating with poorer outcomes, juxtaposed against the non-significant results associated with lower FA values for better outcomes, adds a nuanced layer to the current understanding of MVD efficacy.

This finding, supported by a p value of 0.029, introduces FA as a significant predictor of surgical outcomes. It suggests that elevated FA values are potentially indicating the preservation of the microstructural changes of the nerve. We suppose that it can be in situation when the development of TN is not associated with the influence of vascular compression, and it can be related to other reasons of pain. This assumption also took into consideration that low efficiency of the surgery was observed with a mild degree of nerve compression when nerve structure probably was not damaged. The preservation of the microstructure of the nerve may be associated with a lower likelihood of achieving favorable outcomes post-MVD because vascular compression can be not relevant to the pathogenesis of TN development in this group of patients. In the same key, the high effectiveness of surgery after elimination of the severe degree of compression with low FA values probably confirms the vascular compression as a main factor in pathogenesis of the development of TN in this cohort of patients.

Incorporating FA measurements into diagnostic protocols can enhance predictive accuracy of surgical outcomes and help clinicians develop more tailored treatment strategies. Future research should further explore the mechanisms underlying these correlations and investigate additional imaging and anatomical factors that could refine surgical candidacy and outcome predictions. This discussion aims to contextualize our findings within the broader spectrum of existing literature, especially focusing on the studies [17–20], to elucidate the complexities and potential prognostic implications of FA values in TN patients undergoing MVD. F. Chen et al. highlight the predictive value of declining FA proportions in determining the success of MVD in patients with type 2 trigeminal neuralgia, suggesting that a significant reduction in FA is indicative of favorable surgical outcomes [17]. This assertion is supported by W. Chai et al., who observed that lower pre-surgical FA values were associated with better post-surgical outcomes, as evidenced by

improved FA ratios on follow-up MRI scans [18]. Similarly, Y. Wang et al. found decreased FA values in the affected side of trigeminal neuralgia patients, indicating microstructural changes that could reflect axonal demyelination or neuro-inflammation, with a postoperative recovery in FA values associating with a potential improvement in surgical outcomes [19].

Our study's observation of higher FA values correlating with worse outcomes introduces an interest in the interpretation of FA as a prognostic marker and emphasized of the complexity of trigeminal neuralgia pathology and the multifactorial nature of MVD outcomes. M.S. Willsey et al. contribute to this discussion by noting that lower FA values in the trigeminal nerve root in TN1 patients might be indicative of a better prognosis post-surgery, emphasizing the variability in FA's prognostic value depending on the TN subtype [20].

The potential association between lower FA values and higher grades of neurovascular compression, as posited in some literature, could serve as a bridge between our findings and those of previous studies. If lower FA is indeed linked with more severe neurovascular conflict, this could explain the improved outcomes following MVD, as more severe cases of compression are likely to have a more pronounced surgical relief post-decompression. This theory aligns with the findings of R. Loayza et al. and A.S.S. Andersen et al., who both emphasize the importance of neurovascular conflict severity in predicting MVD success [21, 22].

Our findings push us to take into account broader consideration of patient-specific factors, including the extent and nature of neurovascular compression, the presence of demyelination, and the surgical technique employed. It underscores the importance of a tailored approach to MVD, where preoperative FA values, alongside comprehensive neuroimaging and clinical assessment, guide surgical planning and prognostication. This fact underscores the need for further research to explore the intricacies of FA as a prognostic tool in MVD in conjunction with other clinical, anatomical and pathophysiological factors. Such investigations should aim to elucidate the underlying mechanisms that govern the relationship between FA values and surgical outcomes, potentially paving the way for more nuanced and patient-specific approaches to the management of trigeminal neuralgia.

It's obvious that the differences between 1.5 T and 3 T MRI scanners play a crucial role in obtaining detailed high-resolution images for diagnosing neurovascular issues in trigeminal neuralgia patients. The use of 3D sequences in various modalities enhances anatomical imaging, aiding in the detection of vessel abnormalities and nerve problems. Including DTI evaluations at both field strengths is essential for assessing nerve integrity before surgery. These careful imaging choices aim to maximize the diagnostic potential of MRI for predicting surgical outcomes with microvascular decompression.

Conclusions

This study examines the predictors of successful microvascular decompression surgery in patients with classical trigeminal neuralgia using the preoperative neuroimaging pictures, in particular the predictive capabilities of pre-treatment diffusivity patterns and CISS-sequence imaging for MVD surgery outcomes in patients with TN. The significance of Sindou grading in surgical planning and the predictive value of FA values derived from DTI in enhancing preoperative evaluations were emphasized. Sindou grading assesses NVC severity, while FA values provide insights into the trigeminal nerve's microstructural integrity can indicate surgical outcomes. Considering these two criteria improves surgical decision-making and opens avenues for future research to refine diagnostic criteria and treatment planning for TN. The study underscores the potential of advanced neuroimaging techniques in improving patient care and quality of life.

References

1. Zhang Y., Sun D., Xie Y., Li R., Zhao H., Wang Z, Feng L. Predictive value of preoperative magnetic resonance imaging structural and diffusion indices for the results of trigeminal neuralgia microvascular decompression surgery. *Neuroradiology*. 2023;65(8):1255–1261. doi: 10.1007/s00234-023-03155-4

2. Müller S., Khadhraoui E., Khanafer A., Psychogios M., Rohde V., Tanrikulu L. Differentiation of arterial and venous neurovascular conflicts estimates the clinical outcome after microvascular decompression in trigeminal neuralgia. *BMC Neurol.* 2020;20(1):279. doi: 10.1186/s12883-020-01860-8

3. Li Y., Yang L., Ni J., Dou Z. Microvascular decompression and radiofrequency for the treatment of trigeminal neuralgia: a meta-analysis. *J. Pain. Res.* 2019;12:1937–1945. doi: 10.2147/JPR.S203141

4. Ruiz-Juretschke F., Guzmán-de-Villoria J.G., García-Leal R., Sañudo J.R. Predictive value of magnetic resonance for identifying neurovascular compressions in trigeminal neuralgia. *Neurologia (Engl Ed)*. 2019;34(8):510–519. doi: 10.1016/j.nrl.2017.03.007

5. Xu R., Nair S.K., Raj D., Materi J., So R.J., Gujar S.K., Huang J., Blitz A.M., Lim M., Sair H.I., Bettegowda C. The role of preoperative magnetic resonance imaging in assessing neurovascular compression before microvascular decompression in trigeminal neuralgia.

World Neurosurg. 2022;168:e216–e222. doi: 10.1016/j.wneu.2022.09.092

6. Amaya Pascasio L., de La Casa-Fages B., Esteban de Antonio E., Grandas F., García-Leal R., Ruiz Juretschke F. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: A retrospective analysis of long-term outcomes and prognostic factors. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021:S0213–4853(21)00071-2. doi: 10.1016/j.nrl.2021.03.009

7. Pang H., Sun H., Fan G. Correlations between the trigeminal nerve microstructural changes and the trigeminal-pontine angle features. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2019;161(12):2505–2511. doi: 10.1007/s00701-019-04099-6

8. Parise M., Acioly M.A., Ribeiro C.T., Vincent M., Gasparetto E.L. The role of the cerebellopontine angle cistern area and trigeminal nerve length in the pathogenesis of trigeminal neuralgia: a prospective case-control study. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2013;155(5):863–868. doi: 10.1007/s00701-012-1573-0

9. Gunesli A., Tufan K. Significance of the cerebellopontine cistern cross-sectional area and trigeminal nerve anatomy in trigeminal neuralgia: an anatomical study using magnetic resonance imaging. *Turk. Neurosurg*. 2020;30(2):271–276. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.27735-19.2

10. Anwar H.A., Krishna M.R., Sadiq S., Kumar R., Venkatarathnam V., Saikiran G. A study to evaluate neurovascular conflict of trigeminal nerve in trigeminal neuralgia patients with the help of 1.5 T MR imaging. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2022;66. doi: 10.1186/s43055-022-00746-8

11. Medélez-Borbonio R., Perdomo-Pantoja A., Serrano-Rubio A.A., Tomberlin C., Revuelta-Gutiérrez R., Moreno-Jiménez S. Analysis of morphological measurements of the trigeminal nerve in the linac stereotactic radiosurgery simulation targeting the root entry zone in trigeminal neuralgia. *Neurocirugia (Astur: Engl Ed)*. 2019;30(3):105–114. doi: 10.1016/j.neucir.2018.10.001

12. Suthar P.P., Hughes K., Mafraji M., Dua S.G. Correlation between sagittal angle of the trigeminal nerve and the grade of neurovascular conflict. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2023;44(3):E18–E19. doi: 10.3174/ajnr.A7751

13. Zhong H., Zhang W., Sun S., Bie Y. MRI findings in trigeminal neuralgia without neurovascular compression: implications of petrous ridge and trigeminal nerve angles. *Korean J. Radiol*. 2022;23(8):821–827. doi: 10.3348/kjr.2021.0771

14. Brinzeu A., Dumot C., Sindou M. Role of the petrous ridge and angulation of the trigeminal nerve in the pathogenesis of trigeminal neuralgia, with implications for microvascular decompression. *Acta Neurochir*. 2018;160(5):971–976. doi: 10.1007/s00701-018-3468-1

15. Leal P.R., Hermier M., Froment J.C., Souza M.A., Cristino-Filho G., Sindou M. Preoperative demonstration of the neurovascular compression characteristics with special emphasis on the degree of compression, using high-resolution magnetic resonance imaging: a prospective study, with comparison to surgical findings, in 100 consecutive patients who underwent microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2010;152(5):817–825. doi: 10.1007/s00701-009-0588-7

16. Rogers C.L., Shetter A.G., Fiedler J.A., Smith K.A., Han P.P., Speiser B.L. Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: the initial experience of the Barrow Neurological Institute. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2000;47(4):1013–1019. doi: 10.1016/s0360-3016(00)00513-7

17. Chen F., Chen L., Li W., Li L., Xu X., Li W., Le W., Xie W., He H., Li P. Pre-operative declining proportion of fractional anisotropy of trigeminal nerve is correlated with the outcome of micro-vascular decompression surgery. *BMC Neurol*. 2016;16:106. doi: 10.1186/s12883-016-0620-5

18. Chai W., You C., Zhang W., Peng W., Tan L., Guan Y., Chen K. Diffusion tensor imaging of microstructural alterations in the trigeminal nerve due to neurovascular contact/compression. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2019;161(7):1407–1413. doi: 10.1007/s00701-019-03851-2

19. Wang Y., Wang D., Wu Y., Zhu C., Wei W., Li Y., Li L., Chen W., Chen M. A preliminary study of diffusion tensor imaging in root entry zone of primary trigeminal neuralgia. *Front. Neuroanat.* 2023;17:1112662. doi: 10.3389/fnana.2023.1112662

20. Willsey M.S., Collins K.L., Conrad E.C., Chubb H.A., Patil P.G. Diffusion tensor imaging reveals microstructural differences between subtypes of trigeminal neuralgia. *J. Neurosurg*. 2019;133(2):573–579. doi: 10.3171/2019.4.JNS19299

21. Loayza R., Wikström J., Grabowska A., Semnic R., Ericson H., Abu Hamdeh S. Outcome after microvascular decompression for trigeminal neuralgia in a single center-relation to sex and severity of neurovascular conflict. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2023;165(7):1955–1962. doi: 10.1007/s00701-023-05642-2

22. Andersen A.S.S., Heinskou T.B., Rochat P., Springborg J.B., Noory N., Smilkov E.A., Bendtsen L., Maarbjerg S. Microvascular decompression in trigeminal neuralgia - a prospective study of 115 patients. *J. Headache Pain*. 2022;23(1):145. doi: 10.1186/s10194-022-01520-x

23. Sindou M., Leston J., Decullier E., Chapuis F. Microvascular decompression for primary trigeminal neuralgia: long-term effectiveness and prognostic factors in a series of 362 consecutive patients with clear-cut neurovascular conflicts who underwent pure decompression. *J. Neurosurg*. 2007;107(6):1144–1153. doi: 10.3171/JNS-07/12/1144

24. Hughes M.A., Jani R.H., Fakhran S., Chang Y.F., Branstetter B.F., Thirumala P.D., Sekula R.F. Significance of degree of neurovascular compression

in surgery for trigeminal neuralgia. *J. Neurosurg*. 2019:133(2):411–416. doi: 10.3171/2019.3.JNS183174

25. Hardaway F.A., Gustafsson H.C., Holste K., Burchiel K.J., Raslan A.M. A novel scoring system as a preoperative predictor for pain-free survival after microsurgery for trigeminal neuralgia. *J. Neurosurg.* 2019;132(1):217–224. doi: 10.3171/2018.9.JNS181208

Information about the authors:

Abedallah F. Alzeeralhouseini, ORCID: 0009-0003-3739-8438, e-mail: abedallahalhussini@gmail.com
Galina I. Moisak, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3885-3004, e-mail: g_moysak@neuronsk.ru
Elena A. Filimonova, ORCID: 0000-0002-6696-9071, e-mail: e_filimonova@neuronsk.ru
Jamil A. Rzaev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-1209-8960, e-mail: jamilrzaev@gmail.com

Сведения об авторах:

Альзиралхаусини Абедалла Ф., ORCID: 0009-0003-3739-8438, e-mail: abedallahalhussini@gmail.com
Мойсак Галина Ивановна, к.м.н., RCID: 0000-0002-3885-3004, e-mail: g_moysak@neuronsk.ru
Филимонова Елена Андреевна, ORCID: 0000-0002-6696-9071, e-mail: e_filimonova@neuronsk.ru
Рзаев Джамиль Афетович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-1209-8960, e-mail: jamilrzaev@gmail.com

Поступила в редакцию 29.04.2024
После доработки 23.07.2024
Принята к публикации 27.08.2024

Received 29.04.2024
Revision received 23.07.2024
Accepted 27.08.2024

УДК 616.12-008.46 DOI: 10.18699/SSMJ20240518

Оригинальное исследование / Research article

Клинико-функциональная характеристика хронической сердечной недостаточности в разных возрастных группах

О.Н. Герасименко[1], Ю.Д. Зимина[1], И.В. Панкова[1], А.А. Толмачева[1], В.И. Соловьева[1], М.И. Воевода[2], Ю.А. Николаев[2]

[1] Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52
[2] ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Резюме

В современной медицине хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важной проблемой клиники внутренних болезней. Ее диагностика и лечение – сложный вопрос для врачей различных специальностей, особенно у гериатрических пациентов в связи с наличием высокой степени полиморбидности. Различные физиологические и морфологические трансформации у стареющего населения способствуют развитию СН. Наиболее частый тип СН у пожилых людей – с сохраненной фракцией выброса. У лиц пожилого возраста атипичная клиническая симптоматика ХСН встречается гораздо чаще, чем у молодых людей. Распространение СН с возрастом обусловлено увеличением продолжительности влияния повреждающих факторов на сердце, таких как артериальная гипертония, метаболический стресс или повреждение, связанное с ишемией. В связи с неблагоприятным течением и высоким уровнем смертности актуально исследование клинических и функциональных характеристик ХСН для уточнения его прогноза. Однако имеющиеся по этому вопросу данные значительно различаются, недостаточно изучены механизмы, вопросы диагностики и лечения пациентов с СН в разных возрастных группах, что определило цель настоящего исследования – изучить особенности клинико-функциональных характеристик ХСН в зависимости от возраста. **Материал и методы**. В исследование вошли 90 пациентов мужского и женского пола с диагностированной ХСН I–IIБ стадии, I–IV функционального класса по NYHA, в возрасте 40–86 лет, которым выполнены эхокардиография, общий и биохимический анализ крови. Больные были разделены на две группы: группа 1 – пациенты трудоспособного возраста (женщины 16–54 лет и мужчины 16–59 лет, $n = 20$), группа 2 – пациенты старше трудоспособного возраста (женщины 55 лет и старше, мужчины 60 лет и старше, $n = 70$). **Результаты и их обсуждение.** Согласно полученным данным, средний возраст всех обследованных составил 68,1 ± 9,8 года. Вторая стадия заболевания преобладала как в первой, так и во второй группе исследуемых категорий граждан. В группе трудоспособного возраста преобладали лица мужского пола. Также в данной возрастной когорте отмечена типичная клиническая симптоматика по сравнению с группой старше трудоспособного возраста. Более половины пациентов группы старше трудоспособного возраста имели больше одного сопутствующего заболевания. Качество жизни у пациентов старшетрудоспособного возраста снижено. Полученные данные могут быть использованы для разработки подхода к стратификации риска наличия ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, клиническая картина, пожилой возраст.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Герасименко О.Н., e-mail: profgerasimenko@inbox.ru
Для цитирования: Герасименко О.Н., Зимина Ю.Д., Панкова И.В., Толмачева А.А., Соловьева В.И., Воевода М.И., Николаев Ю.А. Клинико-функциональная характеристика хронической сердечной недостаточности в разных возрастных группах. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):155–162. doi: 10.18699/SSMJ20240518

Clinical and functional characteristics of chronic heart failure in different age groups

O.N. Gerasimenko[1], Yu.D. Zimina[1], I.V. Pankova[1], A.A. Tolmacheva[1], V.I. Solovyova[1], M.I. Voevoda[2], Yu.A. Nikolaev[2]

[1] *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia*
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52
[2] *Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine*
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

Abstract

Chronic heart failure (CHF) is a common complication of many cardiovascular diseases. It is important to study the clinical and functional features of CHF to clarify the further prognosis of this disease due to the unfavorable course and high mortality rate. Diagnosis and treatment of CHF is an issue for doctors of various specialties, in particular when it comes to geriatric patients with multiple concomitant diseases. Various physiological and morphological transformations in the aging population contribute to heart failure. The most common type of HF in older people is HF with preserved ejection fraction. Atypical clinical symptoms of CHF are much more common in elderly people than in young people. The prevalence of HF with age is associated with a longer period of influence of damaging factors on the heart, such as arterial hypertension, metabolic stress or ischemia-related damage. Due to the unfavorable course and high mortality rate, it is important to study the clinical and functional characteristics of CHF to clarify its prognosis. However, the data available on this issue vary significantly; the mechanisms, issues of diagnosis and treatment of patients with heart failure in different age groups have not been sufficiently studied, which determined the purpose of this study – to investigate the features of the clinical and functional characteristics of CHF depending on age. **Material and methods.** The study included 90 male and female patients with diagnosed CHF stages I-IIB, NYHA functional class I-IV, aged 40–86 years, who underwent echocardiography, general and biochemical blood tests. The patients were divided into two groups: group 1 – patients of working age (women 16–54 years old and men 16–59 years old, $n = 20$), group 2 – patients older than working age (women 55 years and older, men 60 years and older, $n = 70$). **Results and its discussion.** According to the data obtained, the average age of all surveyed was 68.1 ± 9.8 years. The second stage of CHF prevailed in both the first and second groups of the studied categories of participants. Atypical symptoms prevailed, which creates difficulties in its diagnosis and treatment. The frequency of CHF decompensation in patients over working age, as well as the concentration of natriuretic peptide, is higher compared to the group of CHF patients of working age, which is probably due to the presence of comorbid pathology and cognitive deficit. The data obtained can be used to develop an approach to stratify the risk of CHF.

Key words: chronic heart failure, clinical picture, old age.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Gerasimenko O.N., e-mail: gvv3@nso.ru
Citation: Gerasimenko O.N., Zimina Yu.D., Pankova I.V., Tolmacheva A.A., Solovyova V.I., Voevoda M.I., Nikolaev Yu.A. Clinical and functional characteristics of chronic heart failure in different age groups. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(5):155–162. [In Russian]. doi: doi: 10.18699/SSMJ20240518

Введение

Сердечная недостаточность (СН) является актуальной проблемой в клинике внутренних болезней [1]. Более 65 % больных хронической СН (ХСН) находятся в возрастной группе старше 60 лет. Средний возраст пациентов с ХСН увеличился с 64,0 года в 1998 г. до 69,9 года в 2014 г. [2]. Сопутствующие заболевания некардиальной причины могут быть триггерными факторами, которые способствуют декомпенсации ХСН у пожилых людей [3], а также часто затрудняют диагностику и лечение хронических заболеваний сердца. Частота впервые выявленной СН у пожилых пациентов намного выше, чем у более молодых [4]. Снижение функциональной способности и толерантности к физической нагрузке у больных СН связано с низким качеством жизни и худшим прогнозом. По данным мировой литературы, пациенты более молодого возраста показывают различия в клинической картине и исходах по сравнению с пациентами более старшей возрастной группы, уровень качества их жизни ниже [5]. Изменение образа жизни, в том числе ограничение физической нагрузки, у лиц старшей возрастной группы приводит к уменьшению жалоб на одышку. Наиболее частой этиологией СН в этой группе больных является артериальная гипертензия и ИБС. У лиц молодого возраста причинами развития ХСН является дилатационная кардиомиопатия и врожденные пороки сердца [6]. Появляется все больше исследований и работ, которые доказывают высокую чувствительность кардиомаркеров для диагностирования ХСН [7]. Более детальное изучение клинических и функциональных особенностей СН является актуальной проблемой современной медицины,

при решении которой появится возможность осуществлять эффективную профилактику сердечно-сосудистых осложнений, оптимизировать лечение и улучшить прогноз пациентов.

Цель исследования – изучить клинико-функциональные показатели пациентов с ХСН в зависимости от возраста.

Материал и методы

Работа проводилась на базе терапевтического отделения клиники ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический госпиталь ветеранов войн № 3» г. Новосибирска и кардиологического отделения ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1». В исследование включены 90 пациентов мужского и женского пола с диагностированной ХСН I–IIБ стадии, I–IV функционального класса по NYHA в возрасте 40–86 лет (42 мужчины и 48 женщин). Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России (протокол № 147 от 17.10.2022). До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

Пациенты были разделены на две группы: группа 1 – лица трудоспособного возраста, группа 2 – больные старше трудоспособного возраста. Согласно указаниям федеральной службы государственной статистики, в 1-ю группу вошли женщины 16–54 лет и мужчины 16–59 лет, во 2-ю группу – женщины 55 лет и старше, мужчины 60 лет и старше. В исследование не включались больные иммунодефицитом, хронической болезнью почек, сопутствующей онкологией, а также получающие химиотерапию, комбинированные оральные контрацептивы.

Верификация диагноза осуществлялась на основании клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ 2020 г. [8]. Всем обследованным проводилось лабораторное и инструментальное обследование, а также оценка качества жизни с помощью Миннесотского опросника MLHFO, шкале оценки клинического состояния. Эхокардиографию выполняли трансторакально на ультразвуковой системе Affiniti 50 (Phillips, США). Согласно оценке фракции выброса (ФВ) выделяли ХСН с сохраненной ФВ левого желудочка (ЛЖ) (ФВ ≥ 50 %), ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ФВ менее 40 %), ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ (ФВ 40–49 %). При проведении эхокардиографии оценивались размеры левого предсердия (мм), объем левого предсердия (мл/м^2), ФВ (%), систолическое давление в легочной артерии (мм рт. ст.). Определяли массу тела (МТ) (кг), рост (см), рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле:

$$ИМТ = масса\ тела\ (кг) / рост\ (м)^2.$$

ИМТ в диапазоне от 25,0 до 29,9 кг/м^2 соответствовал избыточному весу, от 30,0 до 34,9 кг/м^2 – ожирению первой степени, от 35,0 до 39,9 кг/м^2 – ожирению второй степени, более 40 кг/м^2 – ожирению третьей степени. Артериальное давление измеряли с помощью механического тонометра методом Короткова. Лабораторные исследования включали в себя определение уровня натрийуретического пептида в сыворотке крови с помощью ИФА наборами компании «Вектор-Бест» (Россия) на анализаторе Mindray 800 (Mindray, Китай), а также исследования уровня гемоглобина и эритроцитов на анализаторе XN-1000 (Sysmex, Япония).

Количественные данные на предварительном этапе статистического анализа оценивали на нормальность распределения по критерию Шапиро – Уилка. Непрерывные переменные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm$ SD), при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы и межквартильных интервалов (Me [Q1; Q3]). Номинальные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования (n, %). Для оценки различий количественных данных использовали критерий Манна – Уитни, для номинальных данных – точный критерий Фишера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Ассоциации заболеваний в обеих возрастных группах указаны в табл. 1. Среди обследованных было больше пациентов старше трудоспособного возраста – 70 человек (77,7 %), среди которых преобладали женщины, в числе лиц трудоспособного возраста были в основном мужчины (табл. 2). Типичными клиническими симптомами у пациентов с ХСН являлись одышка при физической нагрузке, снижение толерантности к физическим нагрузкам, отеки нижних конечностей, учащенное сердцебиение. Менее типичная симптоматика ХСН проявлялась слабостью в ногах, бессонницей, кашлем, она преобладала у пациентов старше трудоспособного возраста. У лиц старше трудоспособного возраста ХСН IIа стадии выявлена в 58,6 % случаев, преимущественно у женщин (60,9 %), ХСН IIб стадии – в 37,1 %, главным образом у женщин (76 %), ХСН III ста-

Таблица 1. *Оценка коморбидности у пациентов, n (%)*

Table 1. *Assessment of patients' comorbidity, n (%)*

Заболевание	Группа 1 (*n* = 20)	Группа 2 (*n* = 70)	*p*
ИБС	13 (65)	56 (80)	> 0,05
Гипертоническая болезнь	15 (75)	70 (100)	< 0,001
Нарушение ритма сердца	6 (30)	30 (42,8)	> 0,05
пароксизмальная форма	3 (50)	7 (23,3)	> 0,05
постоянная форма ФП	2 (33)	18 (60)	> 0,05
желудочковые нарушения ритма	1 (17)	5 (16,7)	> 0,05
Приобретенные пороки сердца	7 (35)	14 (20)	> 0,05
Сахарный диабет	4 (20)	44 (62,8)	< 0,001
Нарушение функции щитовидной железы	4 (20)	21 (17)	< 0,001
Новая коронавирусная инфекция в анамнезе	2 (10)	21 (20)	> 0,05

дии – только у мужчин (4,3 % случаев). У лиц трудоспособного возраста ХСН IIа стадии определена у 55 % пациентов (все мужчины), ХСН IIб стадии – у 45 % пациентов, преимущественно у мужчин (75 %), ХСН III стадии не встречалась.

ФК I встречался у 20 % пациентов трудоспособного возраста (4 человека), только у мужчин, ФК II – в 45 % случаях (9 человек), ФК III – в 35 % (7 человек), ХСН ФК IV отсутствовала. Во второй группе ХСН ФК I не встречалась, ФК II – в 40 % случаев (28 человек), преимущественно у женщин (*n* = 17, 60,7 %), ФК III – в 54,2 %, чаще у женщин (*n* = 25, 65,7 %). ХСН с ФК IV выявлена у четверых (5,7 %), в равной степени у мужчин (*n* = 2, 50 %) и женщин (*n* = 2, 50 %). При оценке качества жизни пациентов отмечено ее снижение в группе лиц старше трудоспособного возраста (см. табл. 2).

В группе пациентов трудоспособного возраста преобладали лица с ИМТ > 25,0 кг/м^2 (*n* = 18, 90 %). Нормальную массу тела имели 2 (10,0 %) пациентов, избыточную – 6 (30,0 %), ожирение I, II и III степени – соответственно 5 (25,0 %), 2 (10,0 %) и 3 (15,0 %). Среднее значение ИМТ составило 34,8 ± 7,6 кг/м^2. Во второй группе также было много лиц с ИМТ, превышающей 25,0 кг/м^2 (*n* = 61, 87 %). Нормальную массу тела имели 9 (13,0 %) человек, избыточную – 30 (42,8 %), ожирение I, II и III степени – соответственно 13 (18,5 %), 11 (15,7 %) и 7 (10,0 %). В данной группе среднее значение ИМТ составило 31,02 ± 5,5 кг/м^2.19 пациентов старше трудоспособной группы имели сниженный уровень гемоглобина крови, что составило 27,1 %. В группе трудоспособного возраста анемический синдром выявлен у двух пациентов (10 %). При разделении исследуемых пациентов на подгруппы по возрасту достоверных различий по инструментальным данным не обнаружено (табл. 3).

Обсуждение

В настоящее время проведено большое количество научных исследований, направленных на определение факторов риска развития, течения и прогноза ХСН, которые позволили внедрить в практическое здравоохранение современные

Таблица 2. *Клинико-анамнестическая характеристика групп*

Table 2. *Clinical and anamnestic characteristics of the groups*

Показатель	Группа 1 (*n* = 20)	Группа 2 (*n* = 70)	*p*
Количество женщин, *n* (%)	4 (20,0)	44 (62,8)	< 0,001
Количество мужчин, *n* (%)	16 (80,0)	26 (37,2)	< 0,001
Возраст, лет	50,5 [46,5; 56,0]	73 [67,0; 81,0]	0,006
Менее типичная клиническая симптоматика, *n* (%)	2 (10,0)	39 (55,7)	< 0,001
Частота декомпенсаций ХСН в год	2 [1; 3]	3 [2; 4]	> 0,05
Количество декомпенсаций ХСН в год, которые привели к госпитализации	1 [1; 1]	2 [1; 3]	> 0,05
Оценка по опроснику качества жизни	24 [20; 27]	67 [58; 73]	0,002

Таблица 3. *Функциональные и лабораторные показатели*

Table 3. *Functional and laboratory parameters*

Показатель	Группа 1 (n = 20)	Группа 2 (n = 70)	p
Размер левого предсердия, мм	50,1 ± 5,21	51,16 ± 7,8	0,911
ФВ ЛЖ, %	52,2 ± 7,2	51,0 ± 9,3	0,919
Среднее значение систолического давления в легочной артерии, мм рт. ст.	31,6 ± 6	36,4 ± 9,7	0,675
Содержание натрийуретического пептида, пг/мл	1317 ± 682,6	1677,8 ± 947,6	**0,758**

методы диагностики и лечения СН. Однако декомпенсация кровообращения остается ведущей причиной смертности в Российской и мировой статистике [9, 10]. Это определяет научно-практический интерес в изучении проблемы ХСН, особенно в разных возрастных группах пациентов. ХСН – одна из частых причин госпитализаций лиц возрастной группы старше трудоспособного возраста [11]. Результаты настоящего исследования показали, что группа пациентов старше трудоспособного возраста характеризуется менее типичной симптоматикой (p < 0,001), более низким качеством жизни (p < 0,001). Согласно анкетированию пациентов по Миннесотскому опроснику MLHFQ, ухудшение качества жизни обусловлено сочетанным влиянием таких факторов, как нарушение сна, трудности с поездками вне дома, чувством потери контроля, затраты на лечение. По отечественным данным у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ медицинские затраты на 56 % выше, чем у пациентов с ХСН с сохранной ФВ [12, 13].

Ввиду значительного роста и влияния транснозологической и транссистемной полиморбидности на течение и исход ХСН проведен анализ коморбидности [14–17]. Около 70 % пациентов группы старше трудоспособного возраста имели более одного сопутствующего заболевания. Медиана количества нозологий на одного больного в группе 1 составила 2 при оценке коморбидности и 3 – при оценке мультиморбидности; в группе 2 – 3 и 3 соответственно. Среди коморбидной патологии старшей возрастной группе пациентов достоверно чаще встречается гипертоническая болезнь (p < 0,001), сахарный диабет (p < 0,05), нарушение функции щитовидной железы (p < 0,001) [11, 13, 18–20].

Заключение

Полученные результаты исследования по клиническим, функциональным и лабораторным показателям в разных возрастных группах у лиц трудоспособного и старше трудоспособного возраста могут быть использованы для оптимизации диагностики и оценки эффективности лечения в клинике внутренних болезней. Разработка подхода к стратификации риска наличия ХСН при проведении скрининговых и профилактических осмотров, а также для создания индивидуального персонализированного подхода к пациентам с СН даст возможность оптимизировать диагностику и лечение пациентов данной группы, что в свою очередь приведет к снижению риска осложнений и сердечно-сосудистой смертности.

Список литературы

1. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Бадин Ю.В., Бакулина Е.В., Виноградова Н.Г., Галявич А.С., … Якушин С.С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология.* 2021;61(4):4–14. doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1628

2. Орлова Я.А., Ткачева О.Н., Артюнов Г.П., Котовская Ю.В., Васюк В.Ю., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Стражеско И.Д., … Шарашкина Н.В. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов. *Кардиология*. 2018;58(12S):42–72. doi: 10.18087/cardio.2560

3. Warner V., Bayles T., Hopper I. Management of heart failure in older people. *J. of Pharm. Practice and Research.* 2022;52(1):72–79. doi: 10.1002/jppr.1796

4. Lecoeur E., Domenge O., Fayol A., Jannot A.S., Hulot J.S. Epidemiology of the heart failure in young adults: a French nationwide cohort study. *European Heart J.* 2023;44(5):383–392. doi: 10.1093/eurheartj/ehac651

5. Ventoulis I., Kamperidis V., Abraham M.R., Abraham T., Boultadakis A., Tsioukras E., Katsiana A., Georgiou K., Parissis J., Polyzogopoulou E. Differences in health-related quality of life among patients with heart failure. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(1):109. doi: 10.3390/medicina60010109

6. Зарудский А.А., Шелякина Е.В., Шкилева И.Ю., Перуцкая Е.А., Перуцкий Д.Н. Эпидемиология хронической систолической сердечной недостаточности на современном этапе. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке».* 2017;19(12):167–171. doi: 10.26787/nydha-2226- 7425-2017-19-12-167-171

7. Зимина Ю.Д., Горбунова А.М., Толмачева А.А., Базуева А.С., Герасименко О.Н. Современные генетические маркеры хронической сердечной недостаточности. *Атеросклероз*. 2023;19(2):140–144. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-140-144

8. Клинические рекомендации Минздрава РФ: Хроническая сердечная недостаточность, 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1

9. Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2020;60(4):91–100. doi: 10.18087/cardio.2020.4.n1014

10. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., ... ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2023;44(37):3627–3639. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195

11. Лутай Ю.А., Крючкова О.Н., Ицкова Е.А., Турна Э.Ю., Костюкова Е.А. Хроническая сердечная недостаточность у лиц пожилого и старческого возраста: особенности диагностики и лечения. *Крым. терапевт. ж.* 2020;(2):37–43.

12. Драпкина О.М., Бойцов С.А., Омельяновский В.В., Концевая А.В., Лукьянов М.М., Игнатьева В.И., Деркач Е.В. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации. *Рос. кардиол. ж*. 2021;26(6):4490. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4490

13. Шишкова В.Н. Когнитивные и эмоциональные нарушения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: перспективы выявления и коррекции. *Неврол., нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):87–93. doi: 10.14412/2074-2711- 2022-3-87-93

14. Ларина В.Н., Барт Б.Я., Карпенко Д.Г., Старостин И.В., Ларин В.Г., Кульбачинская О.М. Полиморбидность и ее связь с неблагоприятным течением хронической сердечной недостаточности у амбулаторных больных в возрасте 60 лет и старше. *Кардиология.* 2019;59(12S):25–36. doi: 10.18087/cardio.n431

15. Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Поляков В.Я. Проблема полиморбидности в современной терапевтической клинике. *Бюл. сиб. мед.* 2022;21(1):162–170. doi: org/10.20538/1682-0363-2022-1-162-170

16. Сафроненко В.А., Чесникова А.И., Годунко Е.С., Хатламаджиян В.В. Оценка когнитивных нарушений у хрупких пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(3):32–40. doi: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-32-40

17. Изюмов А.Д., Воробьева Н.М., Мхитарян Э.А., Ерусланова К.А., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Ассоциации между когнитивными нарушениями и хронической сердечной недостаточностью у лиц в возрасте старше 65 лет: данные российского многоцентрового исследования ЭВКАЛИПТ. *Артериал. гипертензия.* 2023;29(3):275–285.doi: 10.18705/1607-419X-2023-29-3-275-285

18. Василькова О.Н., Пчелин И.Ю., Байрашева В.К., Мохорт Т.В., Науменко Е.П., Филипцова Н.А. Клиническое значение уровней мозгового натрийуретического пептида и его N-концевого предшественника у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек. *Juvenis Scientia*. 2018;(2):4–8.

19. Müller-Tasch T., Krug K., Peters-Klimm F. Associations between NT-proBNP and psychosocial factors in patients with chronic systolic heart failure. *J. Psychosom. Res.* 2021;143:110385. doi: 10.1016/j.jpsychores.2021.110385

20. Поляков Д.С., Фомин И.В., Вайсберг А.Р. ЭПОХА-Д-ХСН: гендерные различия в прогнозе жизни больных ХСН при острой декомпенсации сердечной недостаточности (часть 2). *Кардиология*. 2019;59(4S):33–43. doi: 10.18087/cardio.2654

References

1. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemyeva E.G., Badin Yu.V., Bakulina E.V., Vinogradova N.G., Galyavich A.S., … Yakushin S.S. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya = Cardiology.* 2021;61(4):4–14. [In Russian].

2. Orlova Ya.A., Tkacheva O.N., Artyunov G.P., Kotovskaya Yu.V., Vasyuk V.Yu., Lopatin Yu.M., Mareev V.Yu., Mareev Yu.V., Strazhesko I.D., … Sharashkina N.V. Features of diagnostics and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients. Expert opinion of the Society of Experts in Heart failure, Russian Association of Gerontologists, and Euroasian Association of Therapists. *Kardiologiya = Cardiology*. 2018;58(12S):42–72. [In Russian]. doi: 10.18087/cardio.25603

3. Warner V., Bayles T., Hopper I. Management of heart failure in older people. *J. of Pharm. Practice and Research.* 2022;52(1):72–79. doi: 10.1002/jppr.1796

4. Lecoeur E., Domenge O., Fayol A., Jannot A.S., Hulot J.S. Epidemiology of the heart failure in young adults: a French nationwide cohort study. *European Heart J.* 2023;44(5):383–392. doi: 10.1093/eurheartj/ehac651

5. Ventoulis I., Kamperidis V., Abraham M.R., Abraham T., Boultadakis A., Tsioukras E., Katsiana A., Georgiou K., Parissis J., Polyzogopoulou E. Differences in health-related quality of life among patients with heart failure. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(1):109. doi: 10.3390/medicina60010109

6. Zarudsky A.A., Sheliakina E.V., Shkileva I.Yu., Perutskaya E.A., Perutsky D.N. Epidemiology of systolic heart failure in our days. *Zhurnal nauchnykh statey "Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke" = Journal of scientific articles "Health and Education Millenium".* 2017;19(12):167–171. [In Russian]. doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-12-167-171

7. Zimina Yu.D., Gorbunova A.M., Tolmacheva A.A., Bazueva A.S., Gerasimenko O.N. Modern genetic markers of chronic heart failure. *Atherosclerosis*. 2023;19(2):140–144. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-140-144

8. Clinical guidelines of Minzdrav of Russia: Chronic heart failure, 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1 [In Russian].

9. Vinogradova N.G., Polyakov D.S., Fomin I.V. Analysis of mortality in patients with heart failure after decompensation during long-term follow-up in specialized medical care and in real clinical practice. *Kardiologiya = Cardiology.* 2020;60(4):91–100. [In Russian]. doi: 10.18087/cardio.2020.4.n1014

10. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., ... ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2023;44(37):3627-3639. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195

11. Lutay Yu.A., Kryuchkova O.N., Itskova E.A., Turna E.Yu., Kostyukova E.A. Chronic heart failure in elderly and senile people: features of diagnosis and treatment. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal = Crimean Journal of Internal Diseases.*2020;(2):37–43. [In Russian].

12. Drapkina O.M., Boytsov S.A., Omelyanovskiy V.V., Kontsevaya A.V., Lukianov M.M., Ignatieva V.I., Derkach E.V. Socio-economic impact of heart failure in Russia. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4490. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4490

13. Shishkova V.N. Cognitive and emotional disorders in patients with chronic heart failure: prospects for detection and correction. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(3):87–93. [In Russian]. doi: 10.14412/2074- 2711-2022-3-87-93

14. Larina V.N., Bart B.Ya., Karpenko D.G., Starostin I.V., Larin V.G., Kulbachinskaya O.M. Polymorbidity and its relationship with the unfavorable course of chronic heart failure in outpatients aged 60 years and older. *Kardiologiya = Cardiology.* 2019;59(12S):25–36. [In Russian]. doi: 10.18087/cardio.n431

15. Sevostyanova E.V., Nikolaev Yu.A., Polyakov V.Ya. The problem of multimorbidity in a modern therapeutic clinic. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine.* 2022;21(1):162–170. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2022- 1-162-170

16. Safronenko V.A., Chesnikova A.I., Godunko E.S., Khatlamadzhiyan V.V. Assessment of cognitive impairment in fragile patients with arterial hypertension and chronic heart failure. *Yuzhno-Rossiyskiy zhurnal terapevticheskoy praktiki = South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2022;3(3):32–40. [In Russian]. doi: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-32-40

17. Izyumov A.D., Vorobyova N.M., Mkhitaryan E.A., Eruslanova K.A., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N. Associations between cognitive impairment and chronic heart failure in people over the age of 65: data Russian multicenter study EUCALYPTUS. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2023;29(3):275–285. [In Russian]. doi: 10.18705/1607-419X-2023-29-3-275-285

18. Vasilkova O.N., Pchelin I.Yu., Bayrasheva V.K., Mokhort T.V., Naumenko E.P., Filiptsova N.A. Clinical significance of brain natriuretic peptide and its N-terminal precursor levels in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Juvenis Scientia*. 2018;(2):4–8. [In Russian].

19. Müller-Tasch T., Krug K., Peters-Klimm F. Associations between NT-proBNP and psychosocial factors in patients with chronic systolic heart failure. *J. Psychosom. Res.* 2021;143:110385. doi: 10.1016/j.jpsychores.2021.110385

20. Polyakov D.S., Fomin I.V., Vaisberg A.R. EPOCH-D-CHF: gender differences in the life prognosis of CHF patients with acute decompensation of heart failure (part 2). *Kardiologiya = Cardiology*. 2019;59(4S):33–43. [In Russian]. doi: 10.18087/cardio.2654

Сведения об авторах:

Герасименко Оксана Николаевна, д.м.н., проф., e-mail: profgerasimenko@inbox.ru
Зимина Юлия Дмитриевна, ORCID: 0000-0001-9027-6884, e-mail: yulya_tx@mail.ru
Панкова Ирина Владимировна, e-mail: pankovairin@mail.ru
Толмачева Анастасия Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1687-4100, e-mail: gvv3@nso.ru
Соловьева Валерия Игоревна, e-mail: valero4ka2017@mail.ru
Воевода Михаил Иванович, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail: director@frcftm.ru
Николаев Юрий Алексеевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1690-6080, e-mail: nicol@centercem.ru

Information about the authors:

Oksana N. Gerasimenko, doctor of medical sciences, professor, e-mail: profgerasimenko@inbox.ru
Yuliya D. Zimina, ORCID: 0000-0001-9027-6884, e-mail: yulya_tx@mail.ru
Irina V. Pankova, e-mail: pankovairin@mail.ru
Anastasiia A. Tolmacheva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1687-4100, e-mail: gvv3@nso.ru
Valeriya I. Solovyova, e-mail: valero4ka2017@mail.ru
Mikhail I. Voevoda, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail: director@frcftm.ru
Yuri A. Nikolaev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1690-6080, e-mail: nicol@centercem.ru

Поступила в редакцию 16.01.2024
После доработки 24.04.2024
После повторной доработки 22.07.2024
Принята к публикации 23.07.2024

Received 16.01.2024
Revision received 24.04.2024
Second revision received 22.07.2024
Accepted 23.07.2024

УДК 616.8-005 DOI: 10.18699/SSMJ20240519
Оригинальное исследование / Research article

Популяционный анализ коморбидностей у пациентов с неразорвавшимися артериальными аневризмами мозга с помощью метода комплексных сетей

Ю.В. Кивелёв[1, 2], А.В. Дубовой[3], А.Л. Кривошапкин[2, 4, 5]

[1] Университетская клиника нейрохирургии
Финляндия, 20540, г. Турку, ул. Хямеентие, 11
[2] АО «Европейский медицинский центр»
129090, г. Москва, ул. Щепкина, 35
[3] АО «Ильинская больница», Центр хирургии головы и шеи
143421, Московская область, г.о. Красногорск, ул. Рублевское предместье, 2
[4] Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина
630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15
[5] Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Резюме

Метод комплексного сетевого анализа больших данных используется в медицине относительно недавно. Одной из точек его приложения может быть изучение популяционного распределения различных заболеваний. Целью исследования послужила оценка эффективности статистического метода комплексных сетей в изучении коморбидностей у пациентов с неразорвавшимися аневризмами артерий головного мозга. **Материал и методы.** Выполнен комплексный сетевой анализ выборки из 628 831 человека, после построения двудольных графов осуществлена статистическая валидация связей между заданным диагнозом и связанными с ними коморбидностями. **Результаты и их обсуждение**. Выявлено 1787 пациентов с диагнозом неразорвавшейся аневризмы (код I67.1 по МКБ). В ходе комплексного сетевого анализа составлены двудольные графы коморбидностей заданного диагноза, всего обнаружено 182 кода коморбидностей. Среди них 150 из 182 кодов (82 %) зарегистрированы у лиц в возрасте от 40 до 70 лет, у мужчин установлено 67 (37 %) кодов, у женщин – 115 (63 %). Кроме дисциркуляторных расстройств и болезней сердечно-сосудистой системы, выявлены такие ранее мало изученные связи, как хроническая обструктивная болезнь легких у некурящих женщин старше 60 лет. **Заключение.** Полученные данные указывают на эффективность комплексного сетевого анализа в изучении коморбидностей у пациентов с неразорвавшимися аневризмами артерий головного мозга на популяционном уровне.

Ключевые слова: комплексный сетевой анализ, медицинские данные, неразорвавшиеся аневризмы артерий головного мозга, коморбидности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают признательность за помощь в анализе базы данных и осуществлении комплексного сетевого анализа J. Piilo, R.N. Mantegna, A. Karlsson, P. Crisafulli, F. Musciotto.

Автор для переписки: Кивелёв Ю.В., e-mail: j.v.kivelev@gmail.com

Для цитирования: Кивелёв Ю.В., Дубовой А.В., Кривошапкин А.Л. Популяционный анализ коморбидностей у пациентов с неразорвавшимися артериальными аневризмами мозга с помощью метода комплексных сетей. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):163–171. doi: 10.18699/SSMJ20240519

Population-based study of comorbidities in unruptured brain aneurysms using complex network analysis

Yu.V. Kivelev[1, 2], A.V. Dubovoy[3], A.L. Krivoshapkin[2, 4, 5]

[1] *University Clinic of Neurosurgery*
Finland, 20540, Turku University Hospital, Hämeentie st., 11
[2] *JSC "European Medical Center"*
129090, Moscow, Shchepkina st., 35
[3] *Ilyinskaya Hospital JSC, Head and Neck Surgery Center*
143421, Moscow region, Krasnogorsk, Rublevskoe suburb., 2
[4] *Meshalkin National Medical Research Center of Minzdrav of Russia*
630055, Novosibirsk, Reshkunovskaya st., 15
[5] *Peoples' Friendship University of Russia*
117198, Moscow, Miklukho-Maklaya st., 6

Abstract

Complex network analysis is a relatively new method of analysis in medical research. It can be utilized in population-based study of different comorbidities. The aim of this study was to estimate the effectiveness of complex network methodology in analysis comorbidities in unruptured brain aneurysms patients. **Material and methods.** A comprehensive network analysis of a sample of 628,831 individuals was performed, after constructing bipartite networks all the connections between index diagnosis and revealed comorbidities were statistically validated. **Results and discussion.** Altogether, 1787 patients with unruptured aneurysm were identified (ICD code I67.1). After complex network analysis bipartite networks were established based on index diagnosis, there were 182 codes of comorbidities. Of those, 150 from 182 codes (82 %) were found in people aged from 40 to 70 years, men had 67 (37 %) codes and women had 115 (63 %). In addition to traditional discirculatory and heart diseases, analysis elucidated previously scarcely described comorbidities including chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers women older than 60 years. ***Conclusion.*** Demonstrated data shows the effectiveness of network complex analysis in population-based research of comorbidities in unruptured aneurysm patients.

Key words: complex network analysis, medical data, unruptured brain aneurysms, comorbidities.

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

Acknowledgments: Authors would like to thank J. Piilo, R.N. Mantegna, A. Karlsson, P. Crisafulli, F. Musciotto for their participation in data analysis and establishing of statistical complex network analysis.

Correspondence author: Kivelev Yu.V., e-mail: j.v.kivelev@gmail.com

Citation: Kivelev Yu.V., Dubovoy A.V., Krivoshapkin A.L. Population-based study of comorbidities in unruptured brain aneurysms using complex network analysis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(5):163–171. doi: 10.18699/SSMJ20240519

Введение

Методологический инструментарий, предлагаемый теорией комплексных сетей (КС), разработан на стыке исследований в области математики и теоретической физики. В последнее время метод КС набирает популярность, особенно в тех сферах, где необходимо оперировать большими данными комплексных систем [1–4]. Одной из точек приложения методологии КС может быть быстро развивающаяся область анализа больших данных в медицинских исследованиях. Немногим более 10 лет назад K.I. Goh et al. впервые продемонстрировали применимость и эффективность метода КС при анализе связей фенотипических характеристик генетических заболеваний (disease phenome) с особенностями доступного генетического профиля (disease genome) [5]. C.A. Hidalgo et al. объединили наборы данных генома, протеомики и метаболомики при анализе особенностей прогрессирования различных заболеваний и с помощью технологии КС создали свою сеть фенотипов заболеваний (Phenotypic Disease Network) [6].

Тенденция последнего десятилетия ко все возрастающему объему цифровых медицинских данных в условиях практической работы лечебно-профилактических учреждений стремительно усиливается [7]. Современная медицина и связанные с ней вспомогательные службы являются одним из крупнейших источников больших данных [8]. Так, уже в 2018 г. около 30 % от всего объема цифровых данных человечества приходилось именно на медицинский сектор, составляя септиллион (10^{24}) байт [9]. Цифровизация медицины и широкое внедрение медицинских информационных систем теперь позволяет создавать информационные гетерогенные конгломераты по типу больших данных, которые могут включать демографические, диагностические, лабораторные, морфологические показатели, результаты проведенных лечебных мероприятий и процедур,

лекарственной терапии, регистрационные и клинические записи в медицинской документации, операционно-финансовую отчетность, страховые и организационно-хозяйственные характеристики. Отметим, что ярко выраженная неоднородность информации в медицине существенно отличает медицинские большие данные от многих других сфер деятельности человека [8].

Применительно к исследованиям в области нейрососудистой патологии анализ встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов с неразорвавшимися артериальными аневризмами головного мозга (нАА) может иметь определенную практическую ценность. Это связано с широким распространением и доступностью неинвазивных методов нейродиагностики, в первую очередь МРТ. Согласно литературным данным, выявляемость нАА, особенно у пожилых людей, заметно увеличилась [10]. Обнаруженная в подавляющем большинстве случаев как спорадическая находка в бессимптомной фазе, нАА зачастую представляет собой определенную клиническую дилемму, так как риски ее клинической активности и, в первую очередь, разрыва и кровоизлияния, характеризуются выраженной вариабельностью. В этом контексте апробация методики КС при статистическом анализе коморбидностей у пациентов с нАА на популяционном уровне видится авторами данного исследования оправданной с позиции обнаружения специфических для этой патологии паттернов сопутствующих заболеваний. Такой поиск призван оптимизировать ведение пациентов с нАА в реальной клинической практике, особенно при неочевидности показаний к профилактическому хирургическому лечению аневризм. Исходя из вышесказанного, мы поставили целью определить, насколько статистический метод КС применим и эффективен в исследовании коморбидностей у пациентов с нАА на основании анализа наборов больших данных.

Материал и методы

Концепция КС

КС формируется в виде связанных между собой наборов узлов. Полученные данные представлены в виде двудольного графа, где формируется два набора узлов (А и Б) с соединяющими их ребрами (связями). При этом конструируется одномерная сеть узлов с набором А(Б), который строго проецируется только на набор узлов Б(А). В нашем исследовании набор узлов А соответствовал заданному диагнозу по МКБ, набор узлов Б – пациентам. Соответственно, связь между каждым узлом с заданным кодом диагноза по МКБ и любым другим кодом диагноза обозначалась как связь между узлами в сети. При этом сама связь между узлами обозначала наличие хотя бы у одного пациента из всей выборки одновременно двух диагнозов: заданного и случайно распределенного в базе данных. После статистической обработки согласно вышеуказанным условиям нами создана комплексная сеть диагнозов в виде так называемой эгоцентрической сети (далее – эго-сеть), где были представлены связи заданного кода диагноза (центральный узел) с остальными диагнозами, а также связи последних друг с другом.

Статистическая валидация сети

При формировании эмпирической сети необходимо учитывать гетерогенность обрабатываемых данных. В отношении такой характеристики, как диагноз заболевания, вариабельность выражена особенно ярко, так как разброс встречаемости болезней в популяции может составлять десятки раз. Проблема гетерогенности может быть решена при использовании метода статистической валидации сети, основанного на подборе подходящей нулевой гипотезы, соответствующей степени гетерогенности анализируемой сети. Используя данный метод в контексте настоящего исследования, мы сформировали двудольную комплексную сеть кодов МКБ по методу, обозначенному выше, после чего сформулировали нулевую гипотезу с помощью процесса рандомизации двудольной сети с эмпирически полученными степенями распределения узлов. Для каждого пациента был выбран случайный код диагноза, а для каждого кода диагноза – случайный пациент. Такой метод соответствует методике рандомизированного переформатирования сети, после которого степень распределения остается неизменной, соответствуя исходным значениям. Основываясь на нулевой гипотезе, проводится расчет *p*-значений для оценки случайных совпадений в каждой паре кодов диагнозов. Более детально методика расчетов *p*-значений описана в предыдущих публикациях [11].

Множественная проверка гипотез

Как правило, эмпирически сконструированная КС имеет большое количество узлов и связей. С помощью метода статистической валидации сети проводится анализ *p*-значений всех возможных парных связей между узлами, что естественным образом увеличивает количество самих статистических тестов. С использованием метода частоты ложных отклонений (false discovery rate, FDR) осуществлена валидация всех полученных *p*-значений в отношении каждой связи между уз-

лами, позволившая удалить ложноположительные связи.

Набор данных

Набор данных выполнен по согласованию с локальным центром исследований из регистра всех пациентов юго-западного медицинского округа Финляндии (без предварительного отбора) с зоной покрытия 870 000 человек, с 01.01.2004 по 31.07.2019 контактировавших с медицинскими организациями данного региона. Для анализа КС мы разбили полученный набор данных на подгруппы согласно возрасту (возрастная кластеризация) и применили их отдельно для мужчин и женщин. Этот подход подошел для 628 831 пациента из общей выборки. Количество лиц с диагнозом нАА (I67.1 по МКБ) составило 1787 случаев, возрастную кластеризацию в данной группе проводили по разработанной нами схеме. Сначала для каждого пациента с диагнозом I67.1 конструировали диагностическую цепочку, где в хронологическом порядке указывали возраст, в котором был зарегистрирован любой другой диагноз, уровень точности его кодировки установили как XNN. После этого разделили полученную цепочку диагнозов на декадные когорты (0–9 лет, 10–19 лет, 20–29 лет и т.д.), в каждой из декад сохраняя все зарегистрированные ранее диагнозы: например, если пациенту установлен сопутствующий диагноз № 1 в возрасте 55 и диагноз № 2 в возрасте 65 лет, то по нашей системе разделения данных один информационный сигнал (диагноз № 1) был включен в когорту 50–59 лет и оба сигнала (диагнозы № 1 и № 2) – в когорту 60–69 лет. Благодаря этому подходу появилась возможность максимально широко охватить зарегистрированные диагнозы у каждого конкретного пациента во всех возрастных когортах.

Результаты

Коморбидности

Распределение коморбидностей в полученных эго-сетях нАА показано в таблице. Все связи между узлами прошли процедуру валидации по указанной выше методике. Сконструированные сети показали определенные паттерны связанности между диагнозом нАА и сопутствующими заболеваниями.

Связанность коморбидностей с диагнозом нАА

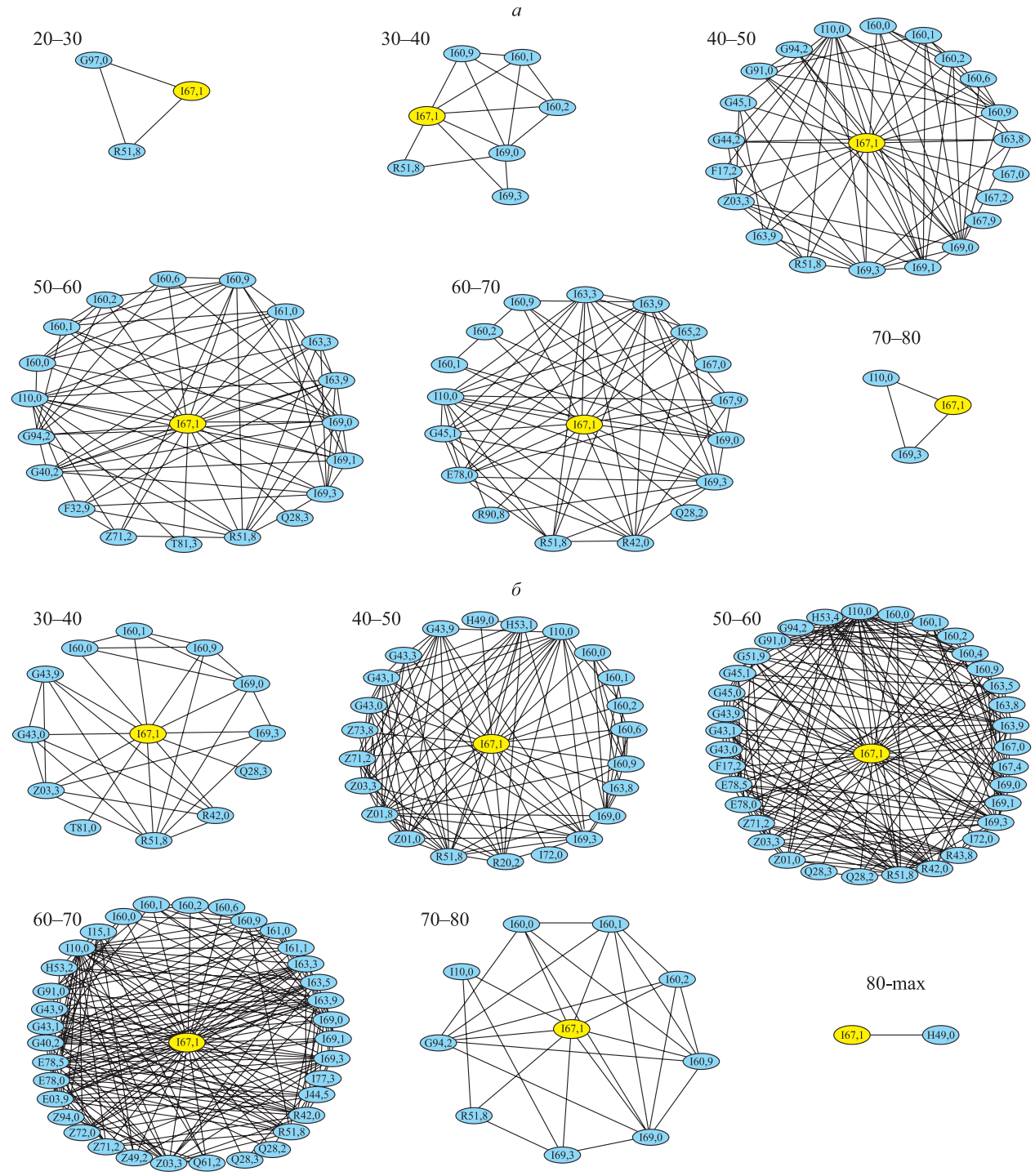
После валидации связей в сетях и применения методики FDR для выявления ложноположительных результатов были составлены статистические тепловые карты, показывающие распределение коморбидностей в сетях нАА. Всего выделено 182 коморбидности, которые были статистически значимо связаны с диагнозом нАА (I67.1). Среди них 150 из 182 кодов (82 %) зарегистрированы в возрасте от 40 до 70 лет, у мужчин их было 67 (37 %), у женщин – 115 (63 %). Подробное описание коморбидностей и их распределение по возрастным группам и полу представлено в таблице и на рисунке.

Распределение коморбидностей в зависимости от пола и возраста

Sex and age matched distribution of comorbidities

Возраст, лет	Мужчины	Женщины	Всего
20–29	2	0	2
30–39	6	12	18
40–49	21	23	44
50–59	19	35	54
60–69	17	35	52
70–79	2	9	11
80 лет и старше	0	1	1
Всего	67	115	182

Диагноз головной боли (R51) обнаружен во всех сетях независимо от возраста и пола. Это, очевидно, отражает ситуацию в реальной жизни, так как обычно нАА выявляются случайно на МРТ, сделанной по поводу хронических головных болей. Болезни органов кровообращения чаще всего были представлены гипертензией (I10). Отметим, что это единственная нозология, связь с которой была статистически достоверна у всех пациентов после 40 лет, независимо от пола. При этом у лиц младше 40 лет в подавляющем большинстве случаев встречались коды группы цереброваскулярных болезней (уровень I6X.XX) и врожденных аномалий системы кровообращения (уровень Q28.XX). Ни в одной из групп пациентов не выявлено связей интракраниальных нАА с АА других локализаций. Код субарахноидального кровоизлияния (уровень I60.XX) выявлен в случаях, когда нАА наблюдалась у носителя множественных аневризм, одна из которых разорвалась и вызвала кровоизлияние до или после обнаружения остальных аневризм. Коды, соответствующие табакокурению (Z72.0 и F17.2), были ассоциированы с нАА только у пациентов старше 40 лет, у женщин пара «табакокурение – гипертензия» была связана как с диагнозом нАА, так и друг с другом только после 50 лет. Эта же пара коморбидностей у мужчин с нАА обнаруже-



Распределение коморбидностей у мужчин (а) и женщин (б)

Distribution of comorbidities in men (a) and women (б)

на только в двух возрастных группах, у лиц 40–49 и 60–69 лет. Диагноз нарушений обмена липопротеидов (E78) был связан с нАА у всех женщин старше 50 лет, однако у мужчин эта зависимость прослеживалась только в группе лиц 60–69 лет. Взаимодействие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (J44.8) с нАА обнаружено только у женщин старше 60 лет. Диагнозы МКБ в рубрике психических расстройств и расстройств поведения были связаны с нАА у женщин в возрасте от 40 до 49 лет (панические расстройства, код по МКБ F41.0) и у мужчин в возрасте от 50 до 59 лет (депрессивный эпизод, код по МКБ F32.9).

Обсуждение

В представленной работе мы продемонстрировали возможности статистического метода КС при анализе набора больших данных на популяционном уровне. Это стало возможным благодаря наличию регистра клинических данных, охватывающего период более 15 лет и включающего медицинскую информацию о почти 700 000 человек. С использованием разработанной методики автоматизированного статистического анализа КС созданы комплексные двудольные графы (эго-сети) для пациентов, имеющих диагноз нАА, и проведена математическая оценка достоверности связей сопутствующих заболеваний как с заданным диагнозом, так и между собой. Возрастная кластеризация полученных результатов позволила максимально широко охватить все зарегистрированные диагнозы и выявить определенные тенденции в связанности коморбидностей в зависимости от возраста и пола.

С позиций практической ценности полученные данные могут послужить основой для дальнейших исследований в сфере популяционного анализа фенотипических особенностей нАА – патологии, чаще всего обнаруживаемой в бессимптомной фазе как случайная находка на МРТ. Тенденции последних лет указывают на рост количества случаев нАА в популяции [10], что диктует разработку новых алгоритмов выявления, ведения и лечения данной патологии. Полученные результаты КС на популяционном уровне выявили тенденцию к кластеризации коморбидностей у носителей нАА в зависимости от возраста и пола, и это в некоторой степени противоречит концепции случайности распространения нАА в популяции. Отметим, что семейный анамнез по этой патологии выявляется менее чем в 20 % случаев [12], что как минимум косвенно указывает на полиэтиологический характер заболевания у остальных пациентов. Более того, традиционно используемые клинические рекомендации проведения МРТ всем бессимптомным лицам [13], имеющим двух и более родственников первой степени родства с выявленными аневризмами, на данный момент не имеют под собой доказательной базы, так как поиск генетической природы заболевания не подтвердил наличия характерных мутаций конкретных генов.

По литературным данным встречаемость нАА в популяции оценивается на уровне 2–3 % [14–16]. Систематическое выявление этих случаев среди населения путем неселективного скрининга не рационально и, очевидно, не реалистично и требует в первую очередь обнаружения определенных групп риска, внутри которых возможно обнаружение случаев нАА с большей вероятностью. Традиционно к группам риска по развитию нАА относятся такие заболевания, как синдром Элерса – Данло и поликистозная болезнь почек [17]. Однако вклад этих нозологий в общую картину встречаемости ненаследуемых нАА минимален ввиду их редкости в общей популяции. По нашему мнению, разработанная методика построения КС коморбидностей, основанная на анализе больших данных клинических регистров, открывает новые пути для создания алгоритмов выявления групп риска нАА и фокусного скрининга этого заболевания.

Создание двудольных комплексных систем и их статистический анализ с помощью метода КС наиболее достоверны только при наличии достаточно больших объемов информации. Цифровизация медицины и внедрение автоматизированных алгоритмов сбора данных позволяет создавать в реальной клинической практике необходимые наборы данных, которые содержат нецензурированную и всеобъемлющую информацию по всей истории заболеваний пациентов. При этом необходимо принимать во внимание определенные характеристики таких информационных конгломератов, а именно их объемность, скорость сбора информации, а также степень гетерогенности [18].

Двудольные комплексные сети коморбидностей

При высокой степени гетерогенности набора данных применимость стандартных методов оценки достоверности типа Пирсона заметно ослабевает. Соответственно, для преодоления фактора гетерогенности в представленной работе мы продемонстрировали возможности методики КС, проведя ремоделирование данных в двудольные комплексные сети коморбидностей и осуществив статистическую валидацию связей внутри сетей, выявив таким образом из общего массива гетерогенной информации специфические в отношении возрастных групп и пола подсети коморбидности у пациентов с нАА.

Своевременное обнаружение АА сосудов головного мозга в бессимптомной фазе имеет важное клиническое значение, так как их разрыв вызывает субарахноидальное кровоизлияние – одну из самых тяжелых сосудистых катастроф [19], летальность от которой в течение первых часов от начала заболевания составляет до 40 %, а около 20 % от выживших имеют впоследствии тяжелую инвалидность [20]. Согласно литературным данным, факторы риска разрыва аневризмы включают гипертонию, табакокурение, злоупотребление алкоголем, потребление симпатомиметиков, а также ее размер более 7 мм [13, 21]. В

современных условиях, благодаря доступности МРТ, количество выявленных аневризм до разрыва существенно увеличилось. Соответственно, в ежедневной практике нейрохирурги все чаще встречаются с определенной клинической дилеммой в отношении селекции пациентов для профилактического хирургического лечения с целью предотвращения разрыва и кровоизлияния. При выборе динамического наблюдения для своевременного выявления изменений размеров АА обычно проводится серия контрольных снимков на протяжении нескольких лет. Однако эффективность такой стратегии при небольших нАА (3 мм и менее) не является доказанной [22], хотя аневризмы именно такого размера встречаются на практике чаще всего. В этом контексте выявление связей коморбидностей с нАА, проанализированных нами с учетом возрастных характеристик, может иметь определенную практическую ценность. Так, обнаружение специфических для возраста и пола наборов коморбидностей может помочь в определении групп риска при разработке автоматизированных алгоритмов неинвазивного скрининга населения, а именно МРТ, на предмет выявления нАА. После установки диагноза нАА полученные нами сети коморбидностей потенциально применимы в оценке рисков хирургического лечения, особенно при отсутствии данных о предыдущей истории заболеваний пациента. То есть диагноз нАА может иметь предиктивное влияние на наличие и/или развитие определенных заболеваний в разных возрастных группах. Например, выявленная нами корреляция ХОБЛ и аневризм у женщин старше 60 лет может помочь в диагностике субклинических форм ХОБЛ у некурящих женщин, которые ранее не обследовались по поводу легочных нарушений, но у которых была диагностирована нАА как случайная находка. Отметим, что с увеличением продолжительности жизни возрастные ограничения по хирургическому лечению нАА заметно изменились [23]. Показания к активной терапии таких пациентов больше зависят от соматического статуса, т.е. от наличия коморбидностей и сохранности самостоятельного социального функционирования. В этом контексте возрастная кластеризация наборов коморбидностей может помочь в оценке состояния здоровья носителей нАА в долгосрочной перспективе и, соответственно, оптимизировать сроки лечения.

Связанность коморбидностей

Возраст имел решающее значение в увеличении количества и взаимосвязанности коморбидностей, что является отражением естественного процесса старения организма. Некоторые заболевания являлись причиной диагностической разработки в отношении нАА (например, нарушения мозгового кровообращения, головные боли), а какие-то не были связаны с показаниями к нейродиагностическому поиску (например, гипертония, ХОБЛ, дислипидемия, курение). Вместе с тем существенное количество обнаруженных нами коморбидностей очевидно имеет прямое или косвенное отношение к дисциркуляторным расстройствам. Эти результаты идут в унисон с общепринятой концепцией патофизиологии нАА, согласно которой структурная хрупкость сосудистых артерий мозга и развитие аневризм вызваны комбинацией изменений в эндотелии, гладкой мускулатуре стенки артерии, повреждением и дегенерацией экстрацеллюлярного матрикса, гемодинамическим стрессом и локальными воспалительными изменениями [24].

Интерес представляет выявленная связь ХОБЛ и нАА, причем только у женщин в возрастной группе старше 60 лет. Механизм участия этого заболевания в патогенезе аневризм неясен, хотя в литературе имеются данные о возможных микроциркуляторных изменениях сосудов головного мозга у пациентов с ХОБЛ [25]. Непонятно также, почему ХОБЛ связана с нАА только у женщин в определенной возрастной группе и без связи с табакокурением, при этом вовсе не встречаясь у мужчин-носителей аневризм. Очевидно, выяснение причин этого феномена требует дальнейших исследований.

Ограничения

Представленная работа ограничена относительной гомогенностью населения, включенного в исследование, что не позволяет в полной мере обобщать выводы применительно к более гетерогенной выборке пациентов. Доступность МРТ, точность кодирования диагнозов в медицинских информационных системах и в целом степень цифровизации в разных регионах также могут оказать влияние на применимость полученных нами результатов. Построенные КС должны быть интерпретированы исключительно с позиций клинической каузальности, несмотря на крайне малую вероятность случайного совпадения связей между узлами в сети. С методологической точки зрения недостатком является определенный дисбаланс обнаруженных коморбидностей в разных возрастных группах в зависимости от включения пациентов в набор данных. Так, чем раньше пациент был зарегистрирован в регистре, тем менее представлена его предыдущая история заболеваний в наборе данных, и наоборот.

Заключение

Метод комплексного сетевого анализа может использоваться при изучении медицинских выборок в виде больших данных. В представленном исследовании эта методика была применена на выборке, включающей более 600 000 пациентов. После применения разработанного алгоритма кластеризации больных по полу и возрасту с помощью инструментария комплексного сетевого анализа составлены двудольные графы с заданным диагнозом нАА головного мозга и связанными коморбидностями, что позволило выявить особенности распределения коморбидностей среди носителей нАА на популяционном уровне. Полученные результаты могут быть использованы в дальнейших исследованиях особенностей ведения пациентов этой группы.

Список литературы / References

1. West G.B. The importance of quantitative systemic thinking in medicine. *Lancet* (London, England). 2012;379(9825):1551–1559. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60281-5

2. Barabási A.L. Network medicine – from obesity to the “diseasome”. *N. Engl. J. Med*. 2007;357(4):404–407. doi: 10.1056/NEJMe078114

3. Goh K.I., Choi I.G. Exploring the human diseasome: the human disease network. *Brief. Funct. Genomics*. 2012;11(6):533–542. doi: 10.1093/bfgp/els032

4. Jiang Y., Ma S., Shia B.C., Lee T.S. An epidemiological human disease network derived from disease co-occurrence in Taiwan. *Sci. Rep.* 2018;8(1):4557. doi: 10.1038/s41598-018-21779-y

5. Goh K.I., Cusick M.E., Valle D., Childs B., Vidal M., Barabási A.L. The human disease network. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007;104(21):8685–8690. doi: 10.1073/pnas.0701361104

6. Hidalgo C.A., Blumm N., Barabási A.L., Christakis N.A. A dynamic network approach for the study of human phenotypes. *PLoS Comput. Biol*. 2009;5(4):e1000353. doi: 10.1371/journal.pcbi.1000353

7. McKinsey & Co. How healthcare systems can become digital-health leaders. Available at: https://rhapsody.health/blog/mckinsey-co-how-healthcare-systems-can-become-digital-health-leaders/

8. Кивелёв Ю.В., Сааренпя И., Кривошапкин А.Л. Формирование набора больших данных для клинических исследований на примере аневризм сосудов головного мозга. *Сиб. науч. мед. ж.* 2023;43(3):86–94. doi: 10.18699/SSMJ20230311

Kivelev Yu.V., Saarenpää I., Krivoshapkin A.L. Establishing of big data clinical dataset in brain vessel aneurysm research. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(3):86–94. doi: 10.18699/SSMJ20230311

9. Faggella D. Where healthcare’s big data actually comes from. Available at: https://emerj.com/ai-sector-overviews/where-healthcares-big-data-actually-comes-from/

10. Laukka D., Kivelev J., Rahi M., Vahlberg T., Paturi J., Rinne J., Hirvonen J. Detection rates and trends of asymptomatic unruptured intracranial aneurysms from 2005 to 2019. *Neurosurgery*. 2024;94(2):297–306. doi: 10.1227/neu.0000000000002664

11. Tumminello M., Miccichè S., Lillo F., Piilo J., Mantegna R.N. Statistically validated networks in bipartite complex systems. *PLoS One.* 2011;6(3):e17994. doi: 10.1371/journal.pone.0017994

12. Lee J.S., Park I.S., Park K.B., Kang D.H., Lee C.H., Hwang S.H. Familial intracranial aneurysms. *J. Korean Neurosurg. Soc.* 2008;44(3):136–140. doi: 10.3340/jkns.2008.44.3.136

13. Bor A.S., Koffijberg H., Wermer M.J., Rinkel G.J. Optimal screening strategy for familial intracranial aneurysms: a cost-effectiveness analysis. *Neurology*. 2010;74(21):1671–1679. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e04297

14. Vlak M.H., Algra A., Brandenburg R., Rinkel G.J. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2011;10(7):626–636. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70109-0

15. Brown R.D. Jr., Broderick J.P. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):393–404. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70015-8

16. Cras T.Y., Bos D., Ikram M.A., Vergouwen M.D.I., Dippel D.W.J., Voortman T., Adams H.H.H., Vernooij M.W., Roozenbeek B. Determinants of the presence and size of intracranial aneurysms in the general population: the Rotterdam study. *Stroke.* 2020;51(7):2103–2110. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029296

17. Haemmerli J., Morel S., Georges M., Haidar F., Chebib F.T., Morita A., Nozaki K., Tominaga T., Bervitskiy A.V., Rzaev J., Schaller K., Bijlenga P. Characteristics and distribution of intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic Kidney disease compared with the general population: A meta-analysis. *Kidney360.* 2023;4(4):e466–e475. doi: 10.34067/KID.0000000000000092

18. Beyer M.A., Laney D. The importance of “big data”: a definition. Stamford CT: Gartner; 2012.

19. Lawton M.T., Vates G.E. Subarachnoid hemorrhage. *N. Engl. J. Med*. 2017;377(3):257–266. doi: 10.1056/NEJMcp1605827

20. Nieuwkamp D.J., Setz L.E., Algra A., Linn F.H., de Rooij N.K., Rinkel G.J. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lan-*

cet Neurol. 2009;8(7):635–642. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70126-7

21. Lall R.R., Eddleman C.S., Bendok B.R., Batjer H.H. Unruptured intracranial aneurysms and the assessment of rupture risk based on anatomical and morphological factors: sifting through the sands of data. *Neurosurg. Focus*. 2009;26(5):E2. doi: 10.3171/2009.2.FOCUS0921

22. Malhotra A., Wu X., Forman H.P., Matouk C.C., Gandhi D., Sanelli P. Management of tiny unruptured intracranial aneurysms: A comparative effectiveness analysis. *JAMA Neurol*. 2018;75(1):27–34. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3232

23. Pettersson S.D., Khorasanizadeh M., Maglinger B., Garcia A., Wang S.J., Taussky P., Ogilvy C.S. Trends in the age of patients treated for unruptured intracranial aneurysms from 1990 to 2020. *World Neurosurg*. 2023;178:233–240.e13. doi: 10.1016/j.wneu.2023.08.007

24. Jung K.H. New pathophysiological considerations on cerebral aneurysms. *Neurointervention.* 2018;13(2):73–83. doi: 10.5469/neuroint.2018.01011

25. Lahousse L., Tiemeier H., Ikram M.A., Brusselle G.G. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular disease: A comprehensive review. *Respir. Med*. 2015;109(11):1371–1380. doi: 10.1016/j.rmed.2015.07.014

Сведения об авторах:

Кивелёв Юрий Владимирович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5499-9628, e-mail: j.v.kivelev@gmail.com
Дубовой Андрей Владимирович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0927-2841, e-mail: dubovoy@mail.ru
Кривошапкин Алексей Леонидович, д.м.н., проф., ORCID 0000-0003-0789-8039, e-mail: alkr01@yandex.ru

Information about the authors:

Juri V. Kivelev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5499-9628, e-mail: j.v.kivelev@gmail.com
Andrei V. Dubovoy, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0927-2841, e-mail: dubovoy@mail.ru
Alexey L. Krivoshapkin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-0789-8039, e-mail: alkr01@yandex.ru

Поступила в редакцию 10.04.2024
После доработки 20.05.2024
Принята к публикации 23.07.2024

Received 10.04.2024
Revision received 20.05.2024
Accepted 23.07.2024

УДК 616.33/34-616.053.5 (571.52) DOI: 10.18699/SSMJ20240520
Оригинальное исследование / Research article

Качество жизни детей и подростков с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в Республике Тыва

Т.В. Поливанова, Э.В. Каспаров, В.А. Вшивков

НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН»
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г

Резюме

Цель исследования – изучить показатели качества жизни у детей и подростков с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) в популяциях монголоидного и европеоидного населения Республики Тыва. **Материал и методы.** Поперечным методом обследованы школьники в возрасте 7–18 лет – представители коренного (25 монголоидов-тувинцев с ГЭРБ и 354 практически здоровых) и пришлого населения Республики Тыва (5 европеоидов с ГЭРБ и 158 практически здоровых). Фиксировались гастроэнтерологические жалобы и демографическая информация. Для оценки качества жизни детей использовались адаптированные российские родительская (CHQ-PF28) и детская (CHQ-PF45) версии опросника Child Health Questionnaire (CHQ), который позволяет оценивать различные сферы жизнедеятельности ребенка. **Результаты и их обсуждение.** Установлено снижение качества жизни у школьников обеих этнических популяций при наличии ГЭРБ по ряду шкал по оценке самих детей и их родителей. Однако в отличие от родителей в оценке детьми имелась тенденция к снижению в разделе «семейная сплоченность» ($p = 0,068$), что в определенной мере может отражать наличие внутрисемейных проблем, которые могут оказывать психотравмирующее воздействие на ребенка. По оценке родителей, у школьников с ГЭРБ в европеоидной популяции снижение показателей касалось лишь шкалы «физическая активность» ($p = 0,039$). В тувинской популяции отмечались более обширные отклонения – в разделах «общая оценка здоровья» ($p = 0,041$), «физическая активность» ($p = 0,024$), «изменения в состоянии здоровья» ($p = 0,006$), «боль/дискомфорт» ($p = 0,037$). По оценке детей у европеоидов с ГЭРБ снижение показателей не установлено, а тувинцы с ГЭРБ имели меньше отклонений по шкалам, чем по мнению их родителей. **Заключение.** У школьников Тывы с ГЭРБ установлено снижение показателей качества жизни, более выраженное у монголоидов-тувинцев, и наличие различий при его оценке самими детьми и их родителями.

Ключевые слова: качество жизни, опросник CHQ, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дети, подростки, этнос, Тыва.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Вшивков В.А., e-mail: vitali1983@mail.ru
Для цитирования: Поливанова Т.В., Каспаров Э.В., Вшивков В.А. Качество жизни детей и подростков с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в Республике Тыва. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):172–180. doi: doi: 10.18699/SSMJ20240520

The impact of gastroesophageal reflux disease on the quality of life of children and adolescents in the Republic of Tyva

T.V. Polivanova, E.V. Kasparov, V.A. Vshivkov

Research Institute of Medical Problems of the North of Krasnoyarsk Scientific Center of SB RAS
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 3g

Abstract

Aim of the study was to investigate quality of life indicators in children and adolescents with gastroesophageal reflux disease (GERD) in the Mongoloid and Caucasian populations of the Republic of Tyva. **Material and Methods.** Schoolchildren aged 7–18 years of the indigenous (25 Mongoloids – Tuvans with GERD and 354 practically healthy) and newcomers population Republic of Tyva (5 Caucasians with GERD and 158 practically healthy) were examined using a cross-sectional method. Gastroenterological complaints and demographic information were recorded. To assess

the quality of life of children, adapted Russian parent (CHQ-PF28) and child (CHQ-PF45) versions of the Child Health Questionnaire (CHQ) were used. The questionnaire allows you to assess various areas of a child's life. **Results and discussion.** A decrease in the quality of life was established in schoolchildren of both ethnic populations in the presence of GERD on a number of scales as assessed by the children themselves and their parents. However, unlike parents, children's assessments tended to decrease in the "family cohesion" section (p = 0.068), which, to a certain extent, may reflect the presence of intrafamily problems that can have a traumatic effect on the child. According to parents' assessments, in schoolchildren with GERD in the Caucasian population, the decrease in indicators concerned only the "physical activity" scale (p = 0.039). In the Tuvan population, more extensive deviations were noted – in sections "general health assessment" (p = 0.041), "physical activity" (p = 0.024), "changes in health status" (p = 0.006), "pain/discomfort" (p = 0.037). According to the assessment of children, Caucasians with GERD did not show a decrease in indicators, and Tuvans with GERD had fewer deviations on the scales than, according to their parents. **Conclusions.** Tyva schoolchildren with GERD showed a decrease in quality of life indicators, which was more pronounced among Mongoloids - Tuvans, and there were differences in its assessment by the children themselves and their parents.

Key words: quality of life, CHQ, gastroesophageal reflux disease, children, adolescents, ethnicity, Tyva.

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

Correspondence author: Vshivkov V.A., e-mail: vitali1983@mail.ru

Citation: Polivanova T.V., Kasparov E.V., Vshivkov V.A. The impact of gastroesophageal reflux disease on the quality of life of children and adolescents in the Republic of Tyva. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(5):172–180. [In Russian]. doi: doi: 10.18699/SSMJ20240520

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является распространенной патологией во всех возрастных группах населения, ею страдают миллионы людей во всем мире [1]. Клинические признаки ГЭРБ определяются у 10 % подростков и могут сохраняться до совершеннолетия [2, 3]. По результатам нашего исследования, проведенного среди детей сибирского региона, которое базировалось на обследовании 3694 школьников, распространенность ГЭРБ составила 6,4 % [4]. Заболевание имеет мультифакториальную природу. В качестве факторов, оказывающих существенное влияние на развитие ГЭРБ, выступают ожирение, факторы, связанные с нарушением питания, двигательного режима и др. [5–7]. В ряде работ отмечаются особенности в распространенности заболевания у представителей различных этнических популяций, что во многом определяется как генетическими механизмами (морфофункциональные особенности систем организма), так и влиянием внешней среды – этнокультурными особенностями жизни населения популяций (особенности питания, образа жизни) [4, 8, 9].

К проблеме ГЭРБ особое внимание, помимо широкой распространенности, обращено в связи с хроническим, прогрессирующим течением, приводящим у ряда больных к развитию рака пищевода [10, 11], заболеваемость которым отлична в этнических популяциях. В частности, в Республике Тыва она выше среди коренного населения [12]. Течение ГЭРБ характеризуется разнообразием типичных клинических проявлений, среди которых доминируют изжога и кислотная регургитация, а также массой нетипичных симптомов, таких как некардиальная боль в груди, кашель, ларингит и другие. В большинстве случаев заболевание протекает доброкачественно, однако его проявления часто мешают пациенту в повседневной деятельности и пагубно влияют на качество его жизни [13].

Оценка качества жизни позволяет выявлять общие и специфические для конкретного заболевания отклонения показателей по разным шкалам, затрагивающим различные аспекты его жизни: физическое и психическое здоровье, психологический климат в семье и т.д. [14]. Это дает возможность устранять факторы, способные приводить к прогрессированию заболевания. Снижение качества жизни при наличии ГЭРБ может быть обусловлено как самой проблемой со здоровьем, так и психосоциальным дистрессом, по отношению к которому заболевание является вторичным. У детей вопрос об ассоциации ГЭРБ и качества жизни изучен крайне мало. Немаловажным в этом вопросе следует рассматривать и этнический аспект. У школьников Тывы в данном направлении исследования не проводились.

Цель исследования – изучить показатели качества жизни у детей и подростков с ГЭРБ в популяциях монголоидного и европеоидного населения Республики Тыва.

Материал и методы

Одномоментно поперечным методом обследованы школьники в популяциях коренного и пришлого населения Республики Тыва (монго-

лоиды-тувинцы и европеоиды). Возраст детей составил от 7 до 18 лет. Всего обследовано 542 ребенка: представители коренного (25 монголоидов-тувинцев с ГЭРБ и 354 практически здоровых) и пришлого населения Республики Тыва (5 европеоидов с ГЭРБ и 158 практически здоровых). Среди коренного населения школьников 7–11 лет было 244, 12–17 лет – 135 (155 мальчиков и 224 девочки), среди пришлого соответственно 83 и 80, 76 и 87. В работе использовались стандартные анкеты с фиксацией гастроэнтерологических жалоб у ребенка и демографической информации: возраст, пол, этническая принадлежность. Критериями исключения детей из исследования являлось наличие острых воспалительных заболеваний в течение последнего месяца и хронических заболеваний в стадии обострения, функциональная недостаточность органов и систем организма. ГЭРБ диагностировали в соответствии с детским консенсусом по патологии [15], в качестве критерия диагностики рассматривали сведения о наличии еженедельной изжоги (чувство жжения в ретростернальной области).

Для оценки качества жизни и состояния здоровья обследуемых использовались детская (CHQ-PF45) и родительская (CHQ-PF28) адаптированные российские версии опросника Child Health Questionnaire (CHQ) [16, 17], который является утвержденным Межнациональным центром по изучению качества жизни инструментом и рекомендован к применению в научных исследованиях для оценки качества жизни детей [18]. Опросник позволяет оценивать различные сферы жизнедеятельности ребенка – «Общая оценка здоровья», «Физическая активность», «Роль эмоциональных и поведенческих проблем в ограничении жизнедеятельности», «Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности», «Боль / дискомфорт», «Поведение», «Психическое здоровье», «Самооценка», «Изменения в состоянии здоровья», «Эмоциональное воздействие на родителей», «Ограничение свободного времени родителей», «Семейная активность», «Семейная сплоченность». Расчет показателей качества жизни производился по 100-балльной системе, их уменьшение сопряжено с более низким уровнем качества жизни ребенка. Исследование проводилось после подписания родителями информированного согласия в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003. Работа одобрена комитетом по этике и выполнена в рамках государственной научной темы ФГБНУ ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН» (НИИ медицинских проблем Севера), протокол № 9 от 12.09.2016.

Количественные данные представлены для выборок, не подчиняющихся нормальному закону распределения значений признаков (проверка на нормальность распределения проведена с использованием тестов Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова), в виде медианы, нижней и верхней квартили (Me [Q1; Q3]). Достоверность различий количественных признаков анализировали с помощью критерия Манна – Уитни, качественных признаков – с использованием критерия χ^2. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

ГЭРБ была достаточно распространенным заболеванием среди обследованных школьников Тывы, ее встречаемость составила 5,5 %. Более неблагоприятная ситуация с эпидемиологическими показателями фиксировалась среди тувинцев: проявления ГЭРБ имели 6,6 % тувинцев и 3,1 % европеоидов (p = 0,099), которая, согласно литературным данным, в детском возрасте преимущественно представлена неэрозивной формой. Среди школьников старшей возрастной группы регистрировалась более высокая частота заболевания, чем среди младших школьников (соответственно 7,9 и 4,0 %, p = 0,050), что в целом характерно для эпидемиологических показателей в школьной популяции и прослеживалось в обеих этнических группах. Жалобы на ГЭРБ мальчики-тувинцы отмечали в 7,7 %, девочки-тувинки – в 5,8 % (p = 0,455) случаев; мальчики-европеоиды не жаловались на проявления ГЭРБ, девочки-европеоиды отмечали их в 5,7 % случаев (p = 0,034).

При изучении показателей качества жизни пациентов отмечено снижение по ряду шкал у школьников, имеющих клинические проявления ГЭРБ, это касалось обеих популяций. Сводные показатели родительской версии опросника CHQ свидетельствовали о том, что у школьников с ГЭРБ качество жизни по ряду разделов хуже, чем у детей, не имевших жалоб (табл. 1). В целом у детей с ГЭРБ родители отмечали снижение физической активности, некоторое ограничение жизнедеятельности из-за физических проблем. Ограничение в физической активности, вероятнее всего, было обусловлено изменением в состоянии ребенка, о чем свидетельствовало снижение по разделу «изменения в состоянии здоровья». Поводом для беспокойства у родителей было появление и наличие клинических проявлений ГЭРБ у детей: снижение по шкале «боль / дискомфорт» (см. табл. 1).

Таблица 1. *Оценка качества жизни детей и подростков по шкалам опросника Child Health Questionnaire (родительская версия)*

Table 1. *Assessment of the quality of life of children and adolescents using the scales of the Child Health Questionnaire (parental version)*

Шкала CHQ	Школьники с ГЭРБ (n = 30)	Школьники без ГЭРБ (n = 512)	p
Общая оценка здоровья	50,0 [25,0; 56,3]	50,0 [50,0; 75,0]	0,234
Физическая активность	90,0 [55,0; 100,0]	100,0 [90,0; 100,0]	0,003
Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	100,0 [50,0; 100,0]	100,0 [50,0; 100,0]	0,213
Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	100,0 [100,0; 100,0]	100,0 [100,0; 100,0]	0,098
Боль / дискомфорт	75,0 [50,0; 75,0]	75,0 [75,0; 75,0]	0,018
Поведение	66,7 [58,3; 79,2]	70,8 [61,5; 83,3]	0,231
Психическое здоровье	100,0 [83,3; 100,0]	100,0 [83,3; 100,0]	0,957
Общее восприятие здоровья	50,0 [33,3; 66,7]	66,7 [33,3; 66,7]	0,265
Изменения в состоянии здоровья	50,0 [50,0; 75,0]	50,0 [50,0; 100,0]	0,041
Эмоциональное воздействие на родителей	50,0 [21,9; 62,5]	50,0 [25,0; 75,0]	0,631
Ограничение свободного времени	100,0 [56,3; 100,0]	100,0 [62,5; 100,0]	0,974
Семейная сплоченность	66,7 [66,7; 100,0]	66,7 [66,7; 100,0]	0,154

При оценке качества жизни самими школьниками с ГЭРБ можно говорить, что в целом их оценка совпадает с родительской. Дети отмечали проблемы со здоровьем по разделу «общая оценка здоровья», его ухудшение в последнее время (снижение показателей по шкале «изменения в состоянии здоровья» (табл. 2), испытывали ограничения в выполнении физической работы в школе и при общении со сверстниками, друзьями, что снижало качество их жизни и на что указывало уменьшение показателей по разделу «ограничение жизнедеятельности из-за физических проблем». Однако в отличие от родителей в оценке детьми с ГЭРБ качества жизни имелась значимая тенденция к снижению в разделе «семейная сплоченность», что в определенной мере может отражать наличие внутрисемейных проблем, которые оказывают психотравмирующее воздействие на ребенка и свидетельствует о депривации ребенка в семье.

Таблица 2. *Оценка качества жизни детей и подростков по шкалам опросника Child Health Questionnaire (детская версия)*

Table 2. *Assessment of the quality of life of children and adolescents using the scales of the Child Health Questionnaire (children's version)*

Шкала CHQ	Школьники с ГЭРБ (n = 30)	Школьники без ГЭРБ (n = 512)	p
Общая оценка здоровья	50,0 [25,0; 50,0]	50,0 [50,0; 75,0]	0,026
Физическая активность	100,0 [55,0; 100,]0	100,0 [80,0; 100,]0	0,402
Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	75,0 [50,0; 100,0]	75,0 [75,0; 100,0]	0,371
Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	75,0 [50,0; 100,0]	100,0 [50,0; 100,0]	0,029
Боль / дискомфорт	75,0 [50,0; 81,3]	75,0 [50,0; 75,0]	0,452
Поведение	71,4 [64,3; 81,4]	75,0 [67,9; 82,1]	0,631
Психическое здоровье	73,4 [55,6; 80,6]	72,2 [63,9; 80,6]	0,327
Самооценка	90,0 [72,5; 100,0]	80,0 [70,0; 100,0]	0,292
Общее восприятие здоровья	75,0 [50,0; 75,0]	62,5 [50,0; 75,0]	0,668
Изменения в состоянии здоровья	50,0 [50,0; 75,0]	50,0 [50,0; 100,0]	0,057
Семейные мероприятия	66,7 [66,7; 100,0]	66,7 [66,7; 100,0]	0,581
Семейная сплоченность	66,7 [66,7; 100,0]	66,7 [66,7; 100,0]	0,068

При этом по детской и родительской версиям опросника отклонений по всем шкалам у школьников с ГЭРБ в зависимости от пола не выявлено. Исключением было наличие постоянного чувства тревоги и депрессии у девочек с ГЭРБ, на что указывало снижение показателей по шкале «психическое здоровье» (p = 0,035) по оценке самих школьников. Также не установлено различий показателей качества жизни между возрастными группами школьников с ГЭРБ.

Важным аспектом в формировании здоровья ребенка является этнический фактор, который включает в себя разнообразные стороны жизни – питание, санитарно-гигиенические условия проживания, демографическая характеристика семьи, уровень образования родителей, профессиональная занятость и т.д. В этой связи мы проанализировали наличие различий качества жизни у школьников с ГЭРБ в этнических популяциях (табл. 3). По оценке родителей школьников-европеоидов с ГЭРБ снижение показателей качества жизни касалось лишь шкалы «физическая активность». При этом сам малоподвижный образ жизни (в частности, длительное сидение за компьютером) может способствовать появлению изжоги. Несомненно, следует оценивать, что первично в каждом конкретном случае.

В тувинской популяции родители отмечали более существенные отклонения качества жизни у детей с ГЭРБ, которые касались большего количества разделов опросника (негативные изменения здоровья в течение последнего времени,

Таблица 3. *Оценка качества жизни детей и подростков в этнических популяциях Тывы по шкалам опросника Child Health Questionnaire (родительская версия)*

Table 3. *Assessment of the quality of life of children and adolescents in ethnic populations of Tyva according to the scales of the Child Health Questionnaire (parental version)*

Шкала CHQ	Школьники с ГЭРБ	Школьники без ГЭРБ	*p*
Европеоиды			
Общая оценка здоровья	50,0 [37,5; 50,0]	50,0 [50,0; 50,0]	0,382
Физическая активность	90,0 [45,0; 100,0]	100,0 [100,0; 100,0]	0,039
Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	50,0 [50,0; 100,0]	100,0 [50,0; 100,0]	0,130
Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	100,0 [75,0; 100,0]	100,0 [100,0; 100,0]	0,972
Боль / дискомфорт	75,0 [25,0; 75,0]	75,0 [50,0; 75,0]	0,176
Поведение	70,8 [33,3; 77,5]	66,7 [54,2; 75,0]	0,729
Психическое здоровье	66,7 [50,0; 91,7]	100,0 [66,7; 100,0]	0,090
Общее восприятие здоровья	66,7 [41,7; 66,7]	66,7 [33,3; 66,7]	0,876
Изменения в состоянии здоровья	75,0 [37,5; 100,0]	50,0 [50,0; 75,0]	0,457
Эмоциональное воздействие на родителей	50,0 [31,3; 81,3]	50,0 [25,0; 75,0]	0,747
Ограничение свободного времени	87,5 [68,8; 100,0]	100,0 [75,0; 100,0]	0,756
Семейная сплоченность	66,7 [50,0; 100,0]	66,7 [66,7; 100,0]	0,489
Монголоиды			
Общая оценка здоровья	50,0 [25,0; 75,0]	50,0 [50,0; 75,0]	0,322
Физическая активность	95,0 [55,0; 100,0]	100,0 [90,0; 100,0]	0,024
Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	100,0 [50,0; 100,0]	100,0 [50,0; 100,0]	0,518
Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	100,0 [100,0; 100,0]	100,0 [100,0; 100,0]	0,064
Боль / дискомфорт	75,0 [50,0; 75,0]	75,0 [75,0; 75,0]	0,037
Поведение	66,7 [61,5; 80,2]	75,0 [62,5; 83,3]	0,094
Психическое здоровье	100,0 [100,0; 100,0]	100,0 [83,3; 100,0]	0,437
Общее восприятие здоровья	50,0 [33,3; 66,7]	66,7 [33,3; 66,7]	0,256
Изменения в состоянии здоровья	50,0 [50,0; 50,0]	50,0 [50,0; 100,0]	0,006
Эмоциональное воздействие на родителей	50,0 [18,8; 62,5]	50,0 [25,0; 75,0]	0,501
Ограничение свободного времени	100,0 [53,1; 100,0]	87,5 [50,0; 100,0]	0,758
Семейная сплоченность	66,7 [66,7; 100,0]	66,7 [66,7; 100,0]	0,226

снижение физической активности). В большей степени они это объясняли проблемами с желудочно-кишечным трактом, сильными и частыми их проявлениями (снижение показателей в разделе «боль / дискомфорт»). В определенной мере большее внимание родителей к детям с ГЭРБ было обусловлено изменениями в поведении последних, которое нередко становилось незрелым, порой агрессивным (см. табл. 3).

Следует отметить, что в оценке самих детей отклонений по оценочным шкалам CHQ у школьников-европеоидов с ГЭРБ установить не удалось; у детей-тувинцев изменения были менее выраженными, чем при опросе их родителей, но в основном отмечено снижение по тем же шкалам («общая оценка здоровья», «изменения в состоянии здоровья») (табл. 4).

Обсуждение

При большинстве функциональных расстройств у детей отмечается снижение качества жизни. В ряде исследований показано, что функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, обусловленные психосоциальным дистрессом, чаще ассоциируются с ухудшением качества жизни пациента, чем клинические проявления органической патологии [19, 20]. При этом для функциональных расстройств нередко специфичным признаком является катастрофиза-

Таблица 4. *Оценка качества жизни детей и подростков в этнических популяциях Тывы по шкалам опросника Child Health Questionnaire (детская версия)*

Table 4. *Assessment of the quality of life of children and adolescents in ethnic populations of Tyva according to the scales of the Child Health Questionnaire (children's version)*

Шкала CHQ	Школьники с ГЭРБ	Школьники без ГЭРБ	*p*
Европеоиды			
Общая оценка здоровья	50,0 [31,3; 50,0]	50,0 [50,0; 75,0]	0,314
Физическая активность	95,0 [52,5; 100,0]	100,0 [90,0; 100,0]	0,415
Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	75,0 [18,8; 93,8]	75,0 [50,0; 100,0]	0,606
Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	75,0 [12,5; 100,0]	100,0 [50,0; 100,0]	0,283
Боль / дискомфорт	50,0 [6,3; 93,8]	75,0 [50,0; 75,0]	0,394
Поведение	69,6 [58,0; 79,0]	71,4 [64,3; 78,6]	0,732
Психическое здоровье	54,2 [32,6; 86,1]	72,2 [63,9; 80,6]	0,305
Самооценка	80,0 [57,5; 95,0]	80,0 [60,0; 90,0]	0,912
Общее восприятие здоровья	68,8 [25,0; 84,4]	75,0 [50,0; 87,5]	0,553
Изменения в состоянии здоровья	62,5 [12,5; 93,8]	50,0 [50,0; 75,0]	0,948
Семейные мероприятия	66,7 [16,7; 91,7]	66,7 [66,7; 100,0]	0,449
Семейная сплоченность	66,7 [41,7; 91,7]	66,7 [66,7; 100,0]	0,190
Монголоиды			
Общая оценка здоровья	50,0 [25,0; 50,0]	50,0 [50,0; 75,0]	0,041
Физическая активность	100,0 [52,5; 100,0]	100,0 [80,0; 100,0]	0,650
Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	75,0 [50,0; 100,0]	75,0 [75,0; 100,0]	0,362
Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	75,0 [50,0; 100,0]	100,0 [50,0; 100,0]	0,062
Боль / дискомфорт	75,0 [50,0; 81,3]	75,0 [50,0; 100,0]	0,527
Поведение	71,4 [64,3; 82,1]	75,0 [67,9; 82,1]	0,552
Психическое здоровье	75,0 [57,6; 80,6]	72,2 [63,9; 80,6]	0,538
Самооценка	90,0 [72,5; 100,0]	90,0 [70,0; 100,0]	0,428
Общее восприятие здоровья	75,0 [50,0; 75,0]	62,5 [50,0; 75,0]	0,276
Изменения в состоянии здоровья	50,0 [50,0; 75,0]	50,0 [50,0; 100,0]	0,026
Семейные мероприятия	66,7 [66,7; 100,0]	66,7 [66,7; 100,0]	0,695
Семейная сплоченность	66,7 [66,7; 100,0]	66,7 [66,7; 100,0]	0,179

ция клинических проявлений как самими детьми, так и родителями, что негативно влияет на качество жизни всей семьи. По существу понятие «качество жизни» представляет интегральную характеристику физического, психологического и социального здоровья ребенка, базирующуюся в значительной степени на психоэмоциональном субъективном восприятии жалоб самого ребенка и его родителей [21]. Это характеризуется соматизацией заболевания, которая отражает повышенное восприятие, осознание неприятных физиологических ощущений [20, 22]. Здесь могут прослеживаться и личностные особенности пациентов, в частности реагирование на стресс, которое во многом воспитывается в семье. Проведенное нами исследование свидетельствует, что наличие у школьников ГЭРБ, так же как и других заболеваний желудочно-кишечного тракта [23], негативно отражается на качестве их жизни, снижение которого в большей степени затрагивало шкалы, характеризующие физическое здоровье, на что указывали результаты опроса родителей школьников обеих этнических популяций. В условиях психотравмирующего воздействия у лиц с функциональными заболеваниями чаще страдает качество жизни, чем у лиц с проблемами физического здоровья [19, 20]. Для детей это такие факторы, как асоциальное поведение родителей, уровень их внимания к проблемам ребенка – «депривация ребенка в семье» и т.д. Это может проявляться различиями в оценке своего здоровья детьми с функциональной патологией, а также и их родителями (беспокойство о здоровье ребенка).

Также следует учитывать этническую принадлежность ребенка, так как наше исследование показывает более низкие показатели качества жизни у школьников-тувинцев с ГЭРБ по сравнению с детьми без жалоб. В определенной мере это может быть обусловлено большей уязвимостью представителей коренных этносов Сибири к стрессу [24], о чем свидетельствуют данные о более низких показателях качества жизни у школьников с абдоминальной болью в тувинской популяции. Аргументом в пользу этого являются данные об особенностях эмоциональной сферы, проявляющихся склонностью к повышенной мнительности, унынию и присутствующим чувством незащищенности у коренных подростков северных регионов [25]. Важно, что в оценке самих детей отклонения в виде снижения выявлены только у тувинцев.

Рассматривая наличие проблемы снижения качества жизни у школьников с этнических позиций, следует сказать, что это может быть результатом комплекса воздействующих неблагоприятных факторов – как генетически обусловленных (функциональные особенности пищеварения, нервной системы), формирующих степень надежности функциональных систем организма, так и факторов внешней среды (во многом связанных с социально-экономическими и медико-демографическими особенностями жизни семьи). Негативные стороны последних создают предпосылки для развития психосоциального дистресса у детей в популяциях, повышающие возможность возникновения функциональных нарушений, в частности ГЭРБ, которая у детей преимущественно представлена неэрозивной формой. Функциональные расстройства у детей проспективно связаны с соматизацией патологического процесса. Понимание относительного вклада в ГЭРБ психосоциального стресса важно для обоснования дальнейших усилий по вмешательству для улучшения общего самочувствия детей с ГЭРБ. При этом важно учитывать и этнический аспект в формировании здоровья, заключающийся в особенностях питания, этнокультуральной жизни семьи и др.

Заключение

У школьников Тывы с ГЭРБ присутствует снижение качества жизни, в большей степени затрагивающее коренных жителей. Имеются особенности в оценке качества жизни самими детьми и их родителями, что диктует необходимость комплексного подхода для изучения и анализа микроклимата в семье и сплоченности ее членов.

Список литературы / References

1. Clarrett D.M., Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Mo. Med*. 2018;115(3):214–218.

2. Artanti D., Hegar B., Kaswandani N., Soedjatmiko, Prayitno A., Devaera Y., Vandenplas Y. The gastroesophageal reflux disease questionnaire in adolescents: what is the best cutoff score? *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2019;22(4):341–349. doi: 10.5223/pghn.2019.22.4.341

3. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2014;63(6):871–880. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269

4. Поливанова Т.В., Каспаров Э.В., Вшивков В.А., Перетятько О.В., Ахметшин Т.Н. Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гастродуоденальных эрозий и язв и их ассоциация у школьников Сибири с семейной предрасположенностью к язвенной болезни. *Сиб. науч. мед. ж.* 2020;40(5):113–121. doi: 10.15372/SSMJ20200514

Polivanova T.V., Kasparov E.V., Vshivkov V.A., Peretyatko O.V., Akhmetshin T.N. Prevalence of gas-

troesophageal reflux disease, gastroduodenal erosions and ulcers and their association with the family predisposition to peptic ulcer disease in Siberian schoolchildren. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2020;40(5):113–121. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200514

5. Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y., Solaymani-Dodaran M., Bazzoli F., Ford A.C. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430–440. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313589

6. Mousa H., Hassan M. Gastroesophageal reflux disease. *Pediatr. Clin. North. Am*. 2017;64(3):487–505. doi: 10.1016/j.pcl.2017.01.003

7. Taraszewska A. Risk factors for gastroesophageal reflux disease symptoms related to lifestyle and diet. *Rocz. Panstw. Zakl. Hig.* 2021;72(1):21–28. doi: 10.32394/rpzh.2021.0145

8. Maret-Ouda J., Markar S.R., Lagergren J. Gastroesophageal reflux disease: a review. *JAMA*. 2020;324(24):2536–2547. doi: 10.1001/jama.2020.21360

9. Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U., Conway B.R., Ghori M.U. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): systematic review with meta-analysis. *Sci. Rep.* 2020;10(1):5814. doi: 10.1038/s41598-020-62795-1

10. Uhlenhopp D.J., Then E.O., Sunkara T., Gaduputi V. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. *Clin. J. Gastroenterol*. 2020;13(6):1010–1021. doi: 10.1007/s12328-020-01237-x

11. Tack J., Pandolfino J.E. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):277–288. doi: 10.1053/j.gastro.2017.09.047

12. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований желудочнокишечного тракта. *Сиб. онкол. ж.* 2017;16(3):5–11. doi: 10.21294/1814-4861-2017-3-5-11

Axel E.M. Gastrointestinal cancer statistics. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2017;16(3):5–11. [In Russian]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-3-5-11

13. Carroll M.W., Jacobson K. Gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: when and how to treat. *Paediatr. Drugs*. 2012;14(2):79–89. doi: 10.2165/11594360-000000000-00000

14. Юнусов Д.И., Малиевский В.А., Миронов П.И. Качество жизни как инструмент оценки отдаленных результатов лечения переломов длинных трубчатых костей у детей с сочетанной травмой. *Политравма*. 2017;(3):49–54.

Yunusov D.I., Malievsky V.A., Mironov P.I. Quality of life as a tool for evaluation of remote results of treatment of fractures of long bones in children with associated injury. *Politravma = Polytrauma.* 2017;(3):49–54. [In Russian].

15. Sherman P.M., Hassall E., Fagundes-Neto U., Gold B.D., Kato S., Koletzko S., Orenstein S., Rudolph C., Vakil N., Vandenplas Y. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am. J. Gastroenterol*. 2009;104(5):1278–1295. doi: 10.1038/ajg.2009.129

16. Ruperto N., Ravelli A., Pistorio A., Malattia C., Cavuto S., Gado-West L., Tortorelli A, Landgraf J.M., Singh G., Martini A.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Cross–cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2001;19(4 Suppl 23):1–9.

17. CHQ: Child Health Questionnaire. Available at: https://www.qualitymetric.com/health-surveys/child-health-questionnaire-chq/

18. Кузьмина Н.Н., Никишина И.П., Шайков А.В., Руперта Н., Шелепина Т.А., Салугина С.О. Российский адаптированный вариант опросников для оценки качества жизни и состояния здоровья детей с ювенильными хроническими артритами. *Научно-практ. ревматол.* 2002;40(1):40–44.

Kuzmina N.N., Nikishina I.P., Shaykov A.V., Ruperta N., Shelepina T.A., Salugina S.O. The Russian version of the Childhood Health Assessment Questionnaires (CHAQ) and the Child Health Questionnaires (CAQ). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2002;40(1):40–44. [In Russian].

19. Devanarayana N.M., Rajindrajith S., Benninga M.A. Quality of life and health care consultation in 13 to 18 year olds with abdominal pain predominant functional gastrointestinal diseases. *BMC gastroenterology*. 2014;14:150. doi: 10.1186/1471-230X-14-150

20. Hollier J.M., Czyzewski D.I., Self M.M., Liu Y., Weidler E.M., van Tilburg MAL, Varni J.W., Shulman R.J. Associations of abdominal pain and psychosocial distress measures with health-related quality-of-life in pediatric healthy controls and irritable bowel syndrome. *J. Clin. Gastroenterol*. 2021;55(5):422–428. doi: 10.1097/MCG.0000000000001373

21. Bradshaw S., Brinkley A., Scanlan B., Hopper L. The burden and impact of recurrent abdominal pain - exploring the understanding and perception of children and their parents. *Health Psychol. Behav. Med*. 2022;10(1):888–912. doi: 10.1080/21642850.2022.2121710

22. Семенова Н.Б. Пограничные расстройства в педиатрической практике: рецидивирующие боли в животе у детей. *Вопр. соврем. педиатрии*. 2012;11(4):60–64

Semenova N.B. Borderline conditions in paediatrics: relapsing abdominal pain in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics.* 2012;11(4):60–64. [In Russian].

23. Поливанова Т.В., Каспаров Э.В., Вшивков В.А. Возрастные особенности активности гастрита у школьников с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Рос. педиатр. ж.* 2022;25(2):116–120. doi: 10.46563/1560-9561-2022-25-2-116-120

Polivanova T.V., Kasparov E.V., Vshivkov V.A. Age-related features of gastritis activity in schoolchildren with gastroesophageal reflux disease. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian Pediatric Journal*. 2022;25(2):116–120. [In Russian]. doi: 10.46563/1560-9561-2022-25-2-116-120

24. Ilardo M., Nielsen R. Human adaptation to extreme environmental conditions. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2018;53:77–82. doi: 10.1016/j.gde.2018.07.003

25. Семенова Н.Б. Особенности эмоциональной сферы коренной молодежи Севера как фактор риска суицидального поведения. *Суицидология*. 2011;2(3):11–13.

Semyonova N.B. Features of emotional of native youth of the North as a risk factor for suicide. *Suitsidologiya = Suicidology*. 2011;2(3):11–13. [In Russian].

Сведения об авторах:

Поливанова Тамара Владимировна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-3842-9147, e-mail: tamara-polivanova@yandex.ru
Каспаров Эдуард Вильямович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-5988-1688, e-mail: impn@impn.ru
Вшивков Виталий Алексеевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-1410-8747, e-mail: vitali1983@mail.ru

Author information:

Tamara V. Polivanova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3842-9147, e-mail: tamara-polivanova@yandex.ru
Eduard V. Kasparov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-5988-1688, e-mail: impn@impn.ru
Vitaliy A. Vshivkov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1410-8747, e-mail: vitali1983@mail.ru

Поступила в редакцию 21.03.2024
После доработки 05.04.2024
Принята к публикации 06.07.2024

Received 21.03.2024
Revision received 05.04.2024
Accepted 06.07.2024

УДК 616.12-005/-008.331.1-052-06:577.125:616.9 DOI: 10.18699/SSMJ20240521
Оригинальное исследование / Research article

Особенности липидного обмена и гемостаза у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19

Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, В.Я. Поляков, И.Л. Емельянова

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

Резюме

Увеличение частоты обращаемости пациентов с артериальной гипертензией (АГ) за медицинской помощью, ее более тяжелое течение после перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 определяют необходимость изучения возможных патогенетических механизмов прогрессирования заболевания. Цель исследования – изучить особенности липидного обмена и изменений гемостаза у пациентов с АГ после перенесенного COVID-19. **Материал и методы.** Проведен анализ наиболее информативных показателей липидного обмена и гемостаза у 104 пациентов с АГ, перенесших (более двух месяцев назад) НКИ, в сравнении с 117 пациентами с АГ с отсутствием в анамнезе COVID-19. В исследование включены мужчины и женщины в возрасте от 30 до 75 лет. Определение концентрации липидов в сыворотке крови осуществляли фотометрическим методом на биохимическом анализаторе AU 480 (Beckman Coulter, США). Гемостатические показатели определяли хромогенным методом с применением автоматического анализатора Technology Solution 190 (США). **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что у пациентов с АГ, перенесших НКИ, содержание в сыворотке крови общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, D-димеров, тромбоцитов больше, а активированное частичное тромбопластиновое и тромбиновое время меньше в сравнении с пациентами, не болевшими COVID-19. **Заключение.** Полученные данные указывают на склонность к атерогенным изменениям липидного профиля крови и усилению процессов коагуляции у пациентов с АГ в отдаленном периоде (более чем через 2 месяца) после перенесенной НКИ COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, липидный обмен, гемостаз, коморбидность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Севостьянова Е.В., e-mail: luck.nsk@rambler.ru
Для цитирования: Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Поляков В.Я., Емельянова И.Л. Особенности липидного обмена и гемостаза у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):181–186. doi: 10.18699/SSMJ20240521

Features of lipid metabolism and hemostasis in patients with arterial hypertension underwent a new coronavirus infection COVID-19

E.V. Sevostyanova, Yu.A. Nikolaev, V.Ya. Polyakov, I.L. Emelyanova

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

Abstract

An increase in the frequency of patients with arterial hypertension (AH) seeking medical care and its more severe course after a novel coronavirus infection (NCI), COVID-19, determines the need to study possible pathogenetic mechanisms of disease progression. Aim of the study was to investigate some features of lipid metabolism and changes in hemostasis in patients with AH after NCI COVID-19. **Material and methods.** An analysis of the most informative indicators of lipid metabolism and hemostasis was carried out in 104 patients with AH underwent (more than 2 months ago) NCI, in comparison with 117 patients with AH, with no history of COVID-19. The study included men and women aged from 30 to 75 years. Determination of the concentration of lipids in blood serum was carried out using the photometric

method on a biochemical analyzer AU 480 (Beckman Coulter, США). Hemostatic parameters were determined by the chromogenic method using an automatic hemostasis analyzer Technology Solution 190 (USA). **Results and discussion.** It was found that patients with AH underwent NCI had significantly higher serum levels of total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, D-dimers, platelets and lower activated partial thromboplastin and thrombin time compared with patients without COVID-19. **Conclusions.** The data obtained indicate a tendency to atherogenic changes in the blood lipid profile and increased coagulation processes in patients with AH in the long-term period (more than 2 months) after suffering a NCI COVID-19.

Key words: COVID-19, lipid metabolism, hemostasis, comorbidity.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Sevostyanova E.V., e-mail: luck.nsk@rambler.ru
Citation: Sevostyanova E.V., Nikolaev Yu.A., Polyakov V.Ya., Emelyanova I.L. Features of lipid metabolism and hemostasis in patients with arterial hypertension underwent a new coronavirus infection COVID-19. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(5):181–xxx. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240521

Введение

Широкое распространение новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19, ее системный характер, появление «лонг-ковида» и «постковидного синдрома» [1] диктуют необходимость изучения возможных отдаленных последствий поражения различных органов и систем организма данной инфекцией с целью совершенствования имеющихся и разработки новых методов лечения и реабилитации. Крупные исследования, проведенные в разных странах, показали, что пациенты с коморбидной сердечно-сосудистой патологией подвержены более тяжелому течению COVID-19 [2]. Артериальная гипертензия (АГ) рассматривается как один из важнейших факторов риска НКИ и ее тяжелого течения [3, 4].

В последнее время появляется все больше данных об увеличении обращаемости пациентов с АГ в отдаленный период после перенесенного COVID-19 за медицинской помощью по поводу декомпенсации заболеваний [5]. Однако большая часть проведенных исследований посвящена изучению поражения сердечно-сосудистой системы в острую фазу НКИ. Несмотря на обсуждаемую возможность отсроченного влияния данной инфекции на различные органы и системы, отсутствует достаточное количество работ по оценке клинико-патогенетических особенностей АГ в отсроченный период после перенесенного COVID-19. При этом особенно значимой представляется оценка возможных изменений липидного обмена и гемостаза, ассоциированных с атеросклерозом и поражением сосудистой стенки, играющих важную роль в патогенезе НКИ и развитии ее осложнений, а также непосредственно влияющих на прогрессирование сердечно-сосудистой патологии.

Цель исследования – изучить особенности липидного обмена и изменений гемостаза у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией после перенесенного COVID-19.

Материал и методы

В исследование включены пациенты с артериальной гипертензией (АГ) 1–3-й степени, 1–3-й стадии, проходившие обследование и лечение на базе клиники Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск), мужчины и женщины в возрасте от 30 до 75 лет. Критериями исключения было наличие острых инфекционных, онкологических, гематологических заболеваний. Сформировано две группы пациентов: основная и контрольная. В основную группу вошли больные АГ, перенесшие (более двух месяцев назад) COVID-19, что было подтверждено положительным анализом на наличие РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом ПЦР во время заболевания. В данную группу были включены 104 человека, 44 мужчины и 60 женщин в возрасте 59 [55; 65] лет (медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль]). Среди пациентов основной группы 64 (61,5 %) и 34 (32,7 %) человека перенесли НКИ, осложненную соответственно пневмонией средней степени тяжести и тяжелой. В контрольную группу вошло 117 больных АГ с отсутствием в анамнезе COVID-19, включенных в исследование в те же сроки, что и лица основной группы, среди них 68 мужчин и 49 женщин в возрасте 62 [54; 69] лет.

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Подавляющее большинство (более 90 %) больных как в основной, так и в контрольной группе имели АГ 2–3-й стадии, 2–3-й степени. Пациенты обеих групп получали стандартную гипотензивную терапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АГ [6]. Все больные

Таблица 1. *Клиническая характеристика пациентов, n (%)*

Table 1. *Clinical characteristic of patients, n (%)*

	Контрольная группа (n = 117)	Основная группа (n = 104)	p
АГ I стадии	6 (5,1)	8 (7,7)	0,6140
АГ II–III стадии	111 (94,9)	95 (91,3)	0,4400
АГ 1 степени	6 (5,1)	10 (9,6)	0,1528
АГ II–III степени	111 (94,9)	94 (90,4)	0,1528
Сахарный диабет	21 (17,95)	26 (25,05)	0,2653
Ожирение	46 (39,35)	39 (37,5)	0,8898
Заболевания легких	7 (6,0)	11 (10,6)	0,1587
Заболевания печени	18 (15,4)	14 (13,5)	0,8305
Цереброваскулярные заболевания	112 (96)	25 (24	0,0000
Атеросклероз брахиоцефальных сосудов	29 (24,8)	24 (23,1)	0,8893
Хроническая болезнь почек	14 (12,0)	7 (6,7)	0,2736

дали информированное согласие на участие в исследовании, которое выполнено в соответствии со стандартами Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266, одобрено Комитетом по биомедицинской этике ФИЦ ФТМ (протокол № 21 от 25.04.2024).

Пациентам проведено комплексное клинико-лабораторное обследование. Определение концентрации общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови осуществляли фотометрическим методом на биохимическом анализаторе AU 480 (Beckman Coulter, США). Содержание ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле:

ХС ЛПНП = общий ХС – ХС ЛПВП – триглицериды / 2,2.

Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле:

ИА = (общий ХС – ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП.

Гемостатические показатели (содержание фибриногена, протромбина, растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК), международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)) определяли хромогенным методом с применением автоматического анализатора Technology Solution 190 (США).

Статистический анализ данных проводился с применением пакета статистических программ STATISTICA 10. Количественные данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей (Me [Q1; Q3]). Описание качественных параметров проводилось с помощью подсчета частоты встречаемости признака (n (%)). При сравнении двух групп для оценки значимости межгрупповых различий между количественными признаками использован U-критерий Манна – Уитни. Сравнение качественных признаков (выраженных в частотах) в двух независимых группах проводили с помощью точного метода Фишера с поправкой Йейтса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Установлено, что у больных АГ, перенесших НКИ, концентрация в сыворотке крови общего ХС, атерогенных фракций липидов (ХС ЛПНП, триглицеридов) значимо больше в сравнении с пациентами, не болевшими COVID-19 (табл. 2). Изучение особенностей гемостаза показало, что у лиц основной группы в 3,5 раза больше, чем у пациентов контрольной группы, концентрация D-димеров (см. табл. 2) – наиболее информативного показателя коагулопатии и значимого маркера тяжести заболевания и прогнозирования риска смерти при инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [15]. У первых также значимо повышено количество тромбоцитов, снижено АЧТВ и тромбиновое время в сравнении с последними.

Обсуждение

В ряде исследований показано значительное изменение липидного метаболизма в остром периоде COVID-19, которое проявляется преимущественно снижением концентрации в сыворотке крови общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП при тяжелом течении данной инфекции [7, 8]. Уменьшение содержания липидов в сыворотке крови в острый

Таблица 2. *Показатели липидного обмена, гемостаза и воспалительной реакции у пациентов с АГ*

Table 2*. Indicators of lipid metabolism, hemostasis and inflammatory response in patients with arterial hypertension*

Показатель	Контрольная группа (n = 117)	Основная группа (n = 104)	p
Содержание общего ХС, ммоль/л	5,13 [4,38; 6,16]	5,96 [5,05; 6,80]	0,012
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	1,29 [1,06; 1,57]	1,23 [1,10; 1,53]	0,571
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	3,20 [2,52; 4,10]	3,80 [2,60; 4,60]	0,041
Содержание триглицеридов, ммоль/л	1,35 [1,09; 1,99]	1,80 [1,44; 2,66]	0,012
ИА	3,27 [2,59; 3,93]	4,21 [3,12; 4,81]	0,091
СОЭ, мм/ч	14,50 [8,00; 22,00]	20,00 [10,00; 30,00]	0,001
Содержание фибриногена, г/л	2,71 [2,31; 3,25]	2,85 [2,37; 3,95]	0,090
Содержание D-димеров, мкг/мл	0,18 [0,07; 0,95]	0,63 [0,20; 1,37]	0,014
МНО	1,00 [0,91; 1,14]	0,99 [0,95; 1,06]	0,244
Содержание тромбоцитов, $\times 10^9$/л	208,00 [179,00; 237,00]	218,50 [189,00; 270,00]	0,027
Содержание протромбина по Квику (%)	84,00 [75,05; 94,50]	79,40 [35,70; 87,20]	0,111
АЧТВ, с	32,15 [28,70; 37,20]	30,05 [27,50; 33,65]	0,029
Содержание РФМК, мг/100 мл	3,50 [3,00; 5,50]	4,97 [3,50; 6,50]	0,532
Тромбиновое время, с	20,30 [19,30; 24,50]	3,39 [2,81; 5,68]	0,000001

период тяжелой НКИ COVID-19 связывают с их переносом из крови в альвеолярное пространство [8]. Вместе с тем недостаточно исследований проведено для оценки состояния липидного обмена у пациентов в долгосрочном периоде после перенесенной НКИ. Полученные нами данные, демонстрирующие атерогенные изменения липидного профиля крови у пациентов с АГ более чем через 2 месяца после перенесенного COVID-19, могут быть сопоставлены с проведенным ранее исследованием, выявившим значимое повышение уровня триглицеридов, ХС ЛПНП и общего ХС через три месяца после выписки из стационара в связи с НКИ по сравнению с лицами, не имевшими ее в анамнезе [9]. Однако работа M.A. Gameil et al. [9] выполнена с участием больных общесоматического профиля, без выделения отдельной нозологической формы, в то время как в наше исследование как в основную, так и в контрольную группу были включены пациенты с АГ.

В литературе рассматриваются различные механизмы развития и прогрессирования дислипидемии после заражения SARS-CoV-2 [10]. Так, известно, что липидный метаболизм играет решающую роль в жизненном цикле вируса, который использует свою липидную оболочку для инвазии и нацелен на модификацию сигналов клеток-хозяев для выработки липидов для своей оболочки [11]. Другой механизм развития дислипидемии при инфицировании SARS-CoV-2 может быть опосредован модуляцией иммунной системы: вирус вызывает цитокиновый шторм из-за чрезмерной активации иммунных клеток, что способствует развитию иммуноопосредованной воспалительной дислипидемии, связанной с нарушением регуляции выработки липидов [12]. Однако рассмотренные механизмы описаны преимущественно для острого периода COVID-19. Можно предположить, что иммунные и воспалительные реакции могут привести и к долгосрочным нарушениям в обмене липопротеинов.

Еще одним значимым фактором, влияющим на формирование дислипидемии не только в острый, но и в отдаленный период COVID-19, при постковидном синдроме, является связанное с данной инфекцией нарушение функции печени, которая играет определяющую роль в липидном обмене [13]. Мы предполагаем, что выявленные нами атерогенные нарушения липидного обмена у пациентов с АГ могут способствовать инфицированию вирусом SARS-CoV-2. Это подтверждается данными литературы о том, что пациенты с дислипидемией более подвержены риску инфицирования вирусом SARS-CoV-2 и более тяжелому течению COVID-19 [14], и/или перенесенная НКИ может способствовать формированию либо прогрессированию дислипидемии у данных пациентов посредством описанных выше механизмов.

Известна высокая частота гиперкоагуляционного синдрома в остром периоде COVID-19, что является существенным предиктором развития тромботических осложнений [16]. Литературные данные по оценке изменений системы гемостаза в отдаленный период после перенесенной НКИ ограничены и в основном демонстрируют повышенный уровень D-димеров в крови в различные

периоды (3, 6, 12 месяцев) после перенесенной НКИ [17, 18]. В нашем исследовании установлено увеличение концентрации D-димеров в крови, укорочение АЧТВ и тромбинового времени и увеличение количества тромбоцитов у пациентов с АГ, перенесших COVID-19. Можно предположить, что данные изменения гемостаза могут указывать на склонность к усилению коагуляции и преобладание процессов тромбообразования в кровеносной системе больных АГ в отдаленном периоде (более чем через 2 месяца) после перенесенной НКИ, возможно, связанной с сохраняющимся внутрисосудистым и системным воспалением, прогрессированием сердечно-сосудистых нарушений, повреждением и дисфункцией сосудистого эндотелия у этих больных.

Известно, что активация коагуляции при COVID-19 происходит в виде так называемого иммунотромбоза, который запускается системной воспалительной реакцией в организме, определяющей тяжесть состояния и прогноз заболевания в целом [19]. В нашем исследовании выявлены значимое увеличение СОЭ и тенденция к повышению концентрации фибриногена в сыворотке крови, что может указывать на сохраняющуюся воспалительную реакцию, сопряженную с процессами тромбообразования в сосудистом русле у пациентов с АГ в долгосрочном периоде, спустя два месяца после перенесенной НКИ.

Значимой стороной проведенного исследования был анализ метаболических и гемостатических показателей у пациентов с АГ в отсроченный (более двух месяцев) период после перенесенного COVID-19, преимущественно среднетяжелого и тяжелого течения. Ограничение исследования связано с проведением поперечного исследования и отсутствием наблюдения в динамике. В дальнейшем планируется его преодоление.

Заключение

Последствиями перенесенного COVID-19 у коморбидных пациентов с АГ в отдаленном периоде могут быть атерогенные изменения липидного профиля, а также протромботические нарушения гемостаза, которые могут оказывать влияние на прогрессирование сердечно-сосудистой патологии и требуют дальнейшего изучения.

Список литературы / References

1. Malik P., Patel K., Pinto C., Jaiswal R., Tirupathi R., Pillai S., Patel U. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)-A systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2022;94(1):253–262. doi: 10.1002/jmv.27309

2. Шарипова М.М., Ивкина М.В., Архангельская А.Н., Гуревич К.Г., Маев И.В. Особенности течения COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией. *Мед. сов.* 2022;16(6):44–49. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-44-49

Sharipova M.M., Ivkina M.V., Arkhangelskaya A.N., Gurevich K.G., Maev I.V. Features of the course of COVID-19 in patients with comorbid pathology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2022;16(6):44–49. [In Russian]. doi:10.21518/2079-701X-2022-16-6-44-49

3. Huang S., Wang J., Liu F., Liu J., Cao G., Yang C., Liu W., Tu C., Zhu M., Xiong B. COVID-19 patients with hypertension have more severe disease: a multicenter retrospective observational study. *Hypertens. Res.* 2020;43(8):824–831. doi: 10.1038/s41440-020-0485-2

4. Tadic M., Cuspidi C., Grassi G., Mancia G. COVID-19 and arterial hypertension: Hypothesis or evidence? *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2020;22(7):1120–1126. doi: 10.1111/jch.13925

5. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Ребров А.П., Терещенко С.Н., Чесникова А.И., Айрапетян Г.Г. ... Яушева Е.Ю. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARSCoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). *Рос. кардиол. ж.* 2021;26(10):4708. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4708

Arutjunov G.P., Tarlovskaja E.I., Arutjunov A.G., Belenkov Ju.N., Konradi A.O., Lopatin Ju.M., Rebrov A.P., Tereshchenko S.N., Chesnikova A.I., Ajrapetjan G.G. ... Jausheva E.Ju. Results of the international registry “Analysis of the dynamics of comorbid diseases in patients who have been infected with SARS-CoV-2 (ACTIVE SARSCoV-2).” Preliminary data (6 months of follow-up). *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4708. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4708

6. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллевальде С.В., ... Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. ж.* 2020;25(3):3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786

Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Vavilova T.V., Villevalde S.V., … Yanishevsky S.N. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russian). doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786

7. Hu X., Chen D., Wu L., He G., Ye W. Low serum cholesterol level among patients with COVID-19 infection in Wenzhou. *Lancet.* 2020;29(342):1167–1173. doi: 10.2139/ssrn.3544826

8. Wei X., Zeng W., Su J., Wan H., Yu X., Cao X., Tan W., Wang H. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J. Clin. Lipidol.* 2020;14(14):297–304. doi: 10.1016/j.jacl.2020.04.008

9. Gameil M.A., Marzouk R.E., Elsebaie A.H., Rozaik S.E. Long-term clinical and biochemical residue after COVID-19 recovery. *Egypt Liver J.* 2021;11(1):74. doi: 10.1186/s43066-021-00144-1

10. Wrona M., Skrypnik D. New-onset diabetes mellitus, hypertension, dyslipidaemia as sequelae of COVID-19 infection-systematic review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19(20):13280. doi: 10.3390/ijerph192013280

11. Martínez-Martínez A.B., Torres-Perez E., Devanney N., Del Moral R., Johnson L.A., Arbones-Mainar J.M. Beyond the CNS: The many peripheral roles of APOE. *Neurobiol. Dis.* 2020;138:104809. doi: 10.1016/j.nbd.2020.104809

12. Sorokin A.V., Karathanasis S.K., Yang Z.H., Freeman L., Kotani K., Remaley A.T. COVID-19-Associated dyslipidemia: Implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches. *FASEB J.* 2020;34(8):9843–9853. doi: 10.1096/fj.202001451

13. Wang X., Lei J., Li Z., Yan L. Potential effects of coronaviruses on the liver: an update. *Front. Med. (Lausanne).* 2021;27(8):651658. doi: 10.3389/fmed.2021.651658

14. Yıldırım Ö.T., Kaya Ş. The atherogenic index of plasma as a predictor of mortality in patients with COVID-19. *Heart Lung.* 2021;50(2):329–333. doi: 10.1016/j.hrtlng.2021.01.016

15. Zhang L., Yan X., Fan Q., Liu H., Liu X., Liu Z., Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(6):1324–1329. doi: 10.1111/jth.14859

16. Llitjos J.F., Leclerc M., Chochois C., Monsallier J.M., Ramakers M., Auvray M., Merouani K. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(7):1743–1746. doi: 10.1111/jth.14869

17. Ranucci M., Baryshnikova E., Anguissola M., Pugliese S., Falco M., Menicanti L. The long term residual effects of COVID-associated coagulopathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(6):5514. doi: 10.3390/ijms24065514

18. Fan B.E., Wong S.W., Sum C.L.L., Lim G.H., Leung B.P., Tan C.W., Ramanathan K., Dalan R., Cheung C., Lim X.R., … COVID-19 Clotting and Bleeding Investigators. Hypercoagulability, endotheliopathy, and inflammation approximating 1 year after recovery: Assessing the long-term outcomes in COVID-19 patients. *Am. J. Hematol.* 2022;97(7):915–923. doi: 10.1002/ajh.26575

19. Thachil J., Cushman M., Srivastava A. A proposal for staging COVID-19 coagulopathy. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2020;4(5):731–736. doi: 10.1002/rth2.12372

Сведения об авторах:

Севостьянова Евгения Викторовна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1132-3801, e-mail: luck.nsk@rambler.ru
Николаев Юрий Алексеевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1690-6080, e-mail: nicol@centercem.ru
Поляков Владимир Яковлевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9606-2331, e-mail: vpolyakov15@mail.ru
Емельянова Ирина Леонидовна, e-mail: iris_spuria@vk.com

Information about the authors:

Evgeniya V. Sevostyanova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1132-3801, e-mail: luck.nsk@rambler.ru
Yuriy A. Nikolaev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1690-6080, e-mail: nicol@centercem.ru
Vladimir Ya. Polyakov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9606-2331, e-mail: vpolyakov15@mail.ru
Irina L. Emelyanova, e-mail: iris_spuria@vk.com

Поступила в редакцию 08.05.2024
После доработки 21.06.2024
Принята к публикации 14.09.2024

Received 08.05.2024
Revision received 21.06.2024
Accepted 14.09.2024

УДК 616-092.4:618.19:57.032 DOI: 10.18699/SSMJ20240522
Оригинальное исследование / Research article

Оценка эффективности эндовидеохирургического лечения пациенток с различными формами бесплодия в условиях гинекологического стационара

А.Н. Сулима[1, 2], Д.А. Беглицэ[1, 2], З.В. Гунарь[2], А.С. Яльчи[1]

[1] Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского
295051, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7
[2] Симферопольский клинический родильный дом № 1
295017, г. Симферополь, ул. Воровского, 8

Резюме

Бесплодие представляет собой состояние репродуктивной системы, которое выражается в отсутствии клинической беременности после 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции. Несмотря на достижения репродуктивной медицины, проблема бесплодного брака далека от разрешения. Восстановление фертильности у супружеских пар требует быстрого развития медицинских технологий в области репродуктивной медицины. В настоящее время эндоскопическим путем выполняются цистэктомии и миомэктомии различных локализаций. Несомненными плюсами лапароскопических операций является снижение выраженности болевого синдрома, укорочение периода пребывания в стационаре после оперативного лечения, ранняя активизация пациенток, а также повышение качества оказания помощи и вероятности наступления самопроизвольной беременности. Цель исследования – оценить эффективность эндовидеохирургического лечения пациенток с различными формами бесплодия в условиях гинекологического стационара. **Материал и методы.** Выполнен статистический обзор медицинской документации гинекологического отделения ГБУЗ Республики Крым «Симферопольский клинический родильный дом № 1» за 2020 г., проанализированы данные 105 женщин репродуктивного возраста (от 22 до 43 лет), которые прошли хирургическое лечение по поводу бесплодия. Пациентки был разделены на шесть групп согласно нозологическим единицам. **Результаты и их обсуждение.** 47 женщин (44,76 %) забеременели. В группе 1 ($n = 20$) забеременели 11 (55 %), в группе 2 (N97.1, $n = 41$) – 18 (43,9 %). В группе 3 (N97.2, $n = 2$) беременность не наступила (0 %). В группе 4 (N97.3, $n = 1$) беременность не наступила после хирургического лечения (0 %). В группе 5 (N97.8, $n = 8$) забеременели две пациентки (25 %), в группе 6 (N97.8, $n = 33$) – 16 (48,5 %). **Заключение.** Выявлена положительная связь между оперативным лечением пациенток с различными причинами бесплодия и частотой наступления беременности в естественном цикле, что свидетельствует о необходимости проведения эндоскопических диагностических и лечебных процедур для восстановления фертильности.

Ключевые слова: бесплодие, бесплодный брак, хирургическое лечение, беременность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Сулима А.Н. gsulima@yandex.ru
Для цитирования: Сулима А.Н., Беглицэ Д.А., Гунарь З.В., Яльчи А.С. Оценка эффективности эндовидеохирургического лечения пациенток с различными формами бесплодия в условиях гинекологического стационара. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):187–193. doi: 10.18699/SSMJ20240522

Evaluation of the endovideosurgical treatment efficacy of patients with various forms of infertility in a gynecological hospital

A.N. Sulima[1, 2], D.A. Beglitse[1, 2], Z.V. Gunar[2], A.S. Yal'chi[1]

[1] Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky
295051, Simferopol, Lenina ave., 5/7
[2] Simferopol City Clinical Maternity Hospital No. 1
295017, Simferopol, Vorovskogo st., 8

Abstract

Infertility is a condition of the reproductive system, which is expressed in the absence of clinical pregnancy after 12 months of regular sexual activity without contraception. Despite the achievements of reproductive medicine, the problem of infertile marriage is far from being resolved. Restoring fertility in married couples requires rapid development of medical technologies in the field of reproductive medicine. Currently, cystectomies and myomectomies of various localizations are performed endoscopically. The undoubted advantages of laparoscopic operations are a decrease in the severity of pain syndrome, shortening the period of hospital stay after surgical treatment, and early activation of patients, as well as improvement the quality of care and increase the likelihood of spontaneous pregnancy. Aim of the study was to evaluate the effectiveness of endovideosurgical treatment of patients with various forms of infertility in a gynecological hospital. **Material and methods**. A statistical review of the medical documentation of the gynecological department of the Simferopol City Clinical Maternity Hospital No. 1 for 2020 was performed, data from 105 women of reproductive age (from 22 to 43 years) who underwent surgical treatment for infertility were analyzed. The patients were divided into six groups according to nosological units. **The results and discussion.** 47 women (44.76 %) became pregnant. In group 1 (N97.0, $n = 20$), 11 (55 %) became pregnant, in group 2 ($n = 41$), 18 (43.9 %) became pregnant. In group 3 (N97.2, $n = 2$), pregnancy did not occur (0 %). In group 4 (N97.3, $n = 1$), pregnancy did not occur after surgical treatment (0 %). In group 5 (N97.8, $n = 8$), two patients became pregnant (25 %). In group 6 (N97.8, $n = 33$), 16 (48.5 %) became pregnant. **Conclusions.** A positive relationship between surgical treatment of patients with various causes of infertility and the frequency of pregnancy in the natural cycle was revealed, which indicates the need for endoscopic diagnostic and therapeutic procedures to restore fertility.

Key words: infertility, infertile marriage, surgical treatment, pregnancy.

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

Correspondence author: Sulima A.N., e-mail: gsulima@yandex.ru

Citation: Sulima A.N., Beglitse D.A., Gunar Z.V., Yal'chi A.S. Evaluation of the endovideosurgical treatment efficacy of patients with various forms of infertility in a gynecological hospital. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(5):187–193. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240522

Введение

Бесплодие – это состояние, характеризующееся недостижением клинической беременности после 12 месяцев регулярной незащищенной половой жизни [1]. По данным ВОЗ, частота бесплодия в мире составляет 10–15 %, по статистике Росстата его уровень в России – 224,2 на 100 тыс. женщин в возрасте 18–49 лет [2]. Согласно клиническим рекомендациям Российской Федерации «Женское бесплодие» при наличии внутриматочных поражений, препятствующих зачатию, рекомендуется проводить гистероскопию и/или гистерорезектоскопию [3]. Маточное бесплодие – одна из часто встречающихся форм бесплодия (25–42 %) [4]. Наилучший метод визуализации данной патологии – эндоскопический. В современных условиях эндоскопическим методом можно не только визуализировать внутриматочную патологию, но и сразу провести малотравматичное лечение. Визуализация патологических изменений возможна под многократным увеличением, что повышает качество проведения манипуляции [5].

«Золотым» стандартом диагностики эндометриоза, согласно клиническим рекомендациям Минздрава России «Эндометриоз» (2020), является лапароскопия – эндоскопический метод диагностики и лечения, применяемый при подозрении на патологию маточных труб, спаечный процесс в малом тазу, эндометриоидные гетеротопии, пороки развития внутренних половых органов [3], для верификации диагноза, определения степени тяжести заболевания, а также гистологического подтверждения [6]. С целью профилактики рецидивов применяется энуклеация эндометриоидных кист с последующей коагуляцией ложа различными видами энергий. Частота наступления беременности после оперативного лечения эндометриоза составляет 30–60 % в течение до 3 лет после операции [7]. Не все эндометриоидные кисты подлежат хирургическому лечению, оно показано только пациенткам с размерами кист более 3 см, образования меньшего размера успешно поддаются консервативной терапии [6]. Альтернативным методом, направленным на сохранение овариального резерва, является лапароскопическая абляция эндометриоидных кист с помощью углеродного лазера [7].

Патология маточных труб как фактор бесплодия выявляется у 35–60 % пациенток с нарушением репродуктивной функции. Причинами могут быть как функциональная непроходимость, так и органическая патология маточных труб. Близким к трубному фактору является перитонеальное бесплодие – состояние, вызванное спаечным процессом в малом тазу при интактных маточных

трубах, которое встречается в 10–35 % случаев [8].

Хирургическое лечение фибромиом матки зависит от вида фибромиомы, расположения, размеров, наличия показаний к оперативному лечению (перекрут ножки узла, нарушение кровообращения узла, большие размеры узла, быстрый рост узла и т.д.) [3, 9]. В большинстве случаев операцией выбора при данной патологии является миомэктомия, она рекомендуется пациенткам, у которых миома матки не позволяет достичь беременности или сохранить ее, а также страдающим бесплодием или неспособностью выносить беременность, если другие причины этих состояний не обнаружены [10]. Миомэктомия способствует повышению вероятности зачатия у женщин, которые ранее были бесплодными, а также улучшает ход и исходы беременности, включая тех, которые были достигнуты с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [11].

Цель исследования – оценить эффективность эндовидеохирургического лечения пациенток с различными формами бесплодия в условиях гинекологического стационара.

Материал и методы

В ходе исследования проанализированы данные 105 женщин репродуктивного возраста (от 22 до 43 лет), которые прошли хирургическое лечение по поводу бесплодия в ГБУЗ Республики Крым «Симферопольский клинический родильный дом № 1» в течение 2020 г. Диагнозы, выставленные согласно Международной классификации болезней, варьировались от N97.0 до N97.9 [9]. Объем хирургического лечения определялся согласно клиническим рекомендациям и особенностями каждой пациентки. Критерии включения в исследование – наличие диагноза бесплодия при поступлении в медицинское учреждение и плановое оперативное вмешательство, критерии исключения – наличие других кодировок МКБ, проведение неотложных вмешательств.

В ходе исследования пациентки были разделены на шесть категорий, каждая из которых была определена в соответствии с причиной бесплодия. Группы представлены таким образом для понимания и разграничения необходимого объема оперативного лечения. Группа 1 (n = 20, 19 %) состояла из женщин, страдающих отсутствием овуляции (N97.0), группа 2 (n = 41, 39 %) включала пациенток с бесплодием трубного происхождения (N97.1), группа 3 (n = 2, 2 %) – женщин с бесплодием маточного происхождения (N97.2), группа 4 (n = 1, 1 %) – женщин с бесплодием цервикального происхождения (N97.3), группа 5 (n = 8, 8 %) состояла из женщин с другими формами бесплодия (N97.8), группа 6 (n = 33, 31 %) включала пациенток с неуточненной причиной бесплодия (N97.9). Для определения частоты встречаемости различных нозологических единиц в популяции в каждой группе испытуемых мы выделили возрастные подгруппы (таблица). Самый распространенный возраст женщин во всех группах составил от 31 до 35 лет. Согласно современным тенденциям, именно в этот период женщины часто нуждаются в реализации своих репродуктивных планов. После 35 лет наблюдается естественное прогрессивное снижение овариального резерва у большинства женщин, в этой связи возникает необходимость в устранении причин бесплодия за более короткий промежуток времени, чем в младшем возрасте.

Основными видами оперативного лечения были: в группе 1 – электродриллинг яичников, в группе 2 – сальпингэктомия с одной или двух

Распределение пациенток исследуемых групп по возрасту, n (%)

Age distribution of patients in the study groups, n (%)

Диагноз по МКБ	Возраст				
	20–25 лет	26–30 лет	31–35 лет	36–40 лет	> 40 лет
Женское бесплодие, ассоциированное с отсутствием овуляции (N97.0)	2 (10)	6 (30)	11 (55)	1 (5)	0 (0)
Женское бесплодие трубного происхождения (N97.1)	1 (2)	9 (22)	24 (58)	7 (18)	0 (0)
Женское бесплодие маточного происхождения (N97.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)
Женское бесплодие цервикального происхождения (N97.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Другие формы женского бесплодия (N97.8)	0 (0)	0 (0)	5 (62)	3 (38)	0 (0)
Неуточненная форма бесплодия (N97.9)	1 (3)	9 (27)	15 (46)	5 (15)	3 (9)

сторон, адгезиолизис, в группе 3 – полипэктомия или миомэктомия, в группе 4 – полипэктомия или бужирование цервикального канала, в группе 5 – комбинированные виды лечения. В группе 6 пациенткам выполнялась диагностическая лапароскопия с проведением хромосальпингоскопии и не выявлено объективных причин, препятствующих наступлению беременности со стороны органов малого таза. Использована единая медицинская информационно-аналитическая система «Промед», позволяющая оценить посещаемость женской консультации после операции, для отслеживания течения нормально протекающей беременности или наличия визитов пациенток в гинекологические отделения по поводу неблагоприятного исхода беременности. Также, используя личные данные пациентов, проведены опросы для сбора информации.

Результаты и их обсуждение

Из 105 обследованных забеременели 47 (44,8 %) женщин: в группе 1 ($n = 20$) – 11 (55 %), в группе 2 ($n = 41$) – 18 (43,9 %), в группе 3 ($n = 2$) беременность не наступила (0 %), в группе 4 ($n = 1$) беременность не наступила после хирургического лечения (0 %), в группе 5 ($n = 8$) забеременели две пациентки (25 %), в группе 6 ($n = 33$) – 16 (48,5 %). Полученные данные свидетельствуют о том, что во всех группах у обследованных пациенток после хирургического лечения вероятность наступления беременности повышается примерно в 2 раза.

Из 47 забеременевших 17 (36,2 %) после оперативного вмешательства воспользовались ВРТ, что привело к наступлению клинической беременности, т.е. качественное оперативное лечение играет важную роль в наступлении беременности с применением ВРТ. Соответственно, на основании результатов проведенного нами анализа можно заявить о тесной связи между успешным проведением оперативного вмешательства и последующим наступлением беременности, в том числе с использованием ВРТ.

В исследование, проведенное N. Aziz в Лиакватском медицинском университете (Пакистан), были включены 50 женщин, которым выполнялась диагностическая лапароскопия с целью выяснения причины бесплодия [12]. У 32 женщин (64 %) было первичное бесплодие, у 18 (36 %) – вторичное. Согласно клиническим рекомендациям по женскому бесплодию, первичное бесплодие определяют как состояние, при котором женщина никогда не беременела несмотря на регулярную половую жизнь без предохранения в течение года, вторичное – как состояние, при котором у женщины в прошлом были беременности, но в течение года регулярной незащищенной половой жизни зачатие не наступило [3]. У восьми (25,0 %) пациенток с первичным и у двух (11,1 %) пациенток с вторичным бесплодием видимых патологий не обнаружили. Общей находкой была непроходимость маточных труб в семи (21,9 %) и шести (33,3 %) случаях первичного и вторичного бесплодия соответственно. В пяти (15,6 %) случаях первичного бесплодия выявлен поликистоз яичников, который не был обнаружен в случаях вторичного бесплодия. Эндометриоз обнаружен в четырех (12,5 %) случаях первичного бесплодия и в двух (11,1 %) случаях вторичного бесплодия, воспалительные заболевания органов малого таза – в одном (3,1 %) и двух (16,7 %), перитубарный и периовариальный спаечный процесс – в двух (6,3 %) и в четырех (22,2 %), фибромиома обнаружена в двух (6,3 %) и одном (5,6 %) случаях соответственно. Киста яичника выявлена в двух (6,3 %) случаях первичного бесплодия, в то время как при вторичном бесплодии киста яичника не была обнаружена [12]. В нашем исследовании наиболее распространенной причиной бесплодия также была окклюзия маточных труб – 41 случай (39 %).

Заслуживает внимания исследование группы японских ученых K. Nakagawa et al. [13]. 47 женщин с бесплодием неясного генеза прошли лапароскопическое обследование в 2002–2005 гг. Пациентки были разделены на пять подгрупп в соответствии с возрастом, для каждой группы рассчитаны показатели наступления беременности и проведено сравнение с результатами лечения при помощи ВРТ для тех же возрастных групп. У 87,2 % женщин оперативное вмешательство выявило наличие патологических процессов – эндометриоз (21 случай), спаечный процесс (17 случаев) и непроходимость маточных труб (три случая). После лапароскопии у 23 (48,9 %) женщин наступила беременность: у пациенток 25 лет и младше, 26–30 лет, 31–35 лет, 36–40 лет и старше 41 года – в 100, 75,0, 45,5, 27,2 и 0 % случаев соответственно. В группе женщин 26–30 лет частота наступления беременности после лапароскопии была значительно выше, чем в группе, применявшей ВРТ (33,3 %, $p < 0,05$). Авторы рекомендуют при обследовании женщин с неуточненным бесплодием рассмотреть возможность проведения у них диагностической лапароскопии, которая является важной составляющей диагностики причин бесплодия у женщин [13]. В нашем исследовании после лапароскопии беременность наступила в 44,8 % случаев ($n = 47$), 17 женщин обратились к ВРТ после оперативного вмешательства. Таким образом, можно считать,

что диагностическая лапароскопия является этапом подготовки к ВРТ.

В ретроспективное исследование R.M. Al- Wazzan et al. было включено 1233 женщины с проблемами бесплодия [14]. У 919 пациенток диагностировано первичное и у 314 – вторичное бесплодие. Все они прошли диагностическую лапароскопию в Центре бесплодия при учебной больнице Аль-Батул, Мосул (Ирак). Патологические процессы в области органов малого таза выявлены у 1076 пациенток (87,27 %), у 791 (86,07 %) женщины с первичным и у 285 (90,70 %) с вторичным бесплодием. Наиболее распространенной была овариальная причина бесплодия (66,83 %, n = 540), затем следовали бесплодие трубного происхождения (22,03 %, n = 178), эндометриоз (4,46 %, n = 36), воспалительные заболевания (2,85 %, n = 23), спаечный процесс органов малого таза (2,10 %, n = 17), миома матки (1,73 %, n = 14) [14]. Мы наблюдали несколько отличное распределение частоты встречаемости патологий: на первом месте трубный фактор бесплодия (39 % случаев), на втором – неуточненные причины бесплодия (31,4 %), третью позицию занимают овуляторные факторы бесплодия (19 %).

Важность проведения диагностической лапароскопии женщинам с бесплодием продемонстрирована в работе S. Shetty et al. [15]. В исследование авторы включили 50 женщин с бесплодием, которым проводилась диагностическая лапароскопия в 2006–2007 гг. в клинике Мангалора (Индия). Из них у 34 (68 %) было первичное бесплодие, а у 16 (32 %) – вторичное. Лапароскопия выявила нормальные результаты у 10 из 50 пациенток, в том числе у восьми (23,5 %) с первичным и у двух (12,5 %) с вторичным бесплодием. Патологические процессы обнаружены у 40 (80 %) пациенток: окклюзия маточных труб – в девяти (26,5 %) и четырех (25 %) случаях первичного и вторичного бесплодия соответственно, поликистоз яичников – в четырех (11,7 %) и в одном (6,25 %), эндометриоз – в пяти (14,7 %) и в одном (6,25 %), воспалительные заболевания органов малого таза – в одном (2,9 %) и в трех (18,7 %), перитубарные и периовариальные спайки – в трех (8,8 %) и в трех (18,7 %), миома – в 3 (8,8 %) и в одном (6,25 %), киста яичника – в одном (2,9 %) и в одном (6,25 %) случае соответственно [15].

Заключение

Увеличение частоты бесплодия в возрасте 31–35 лет связано с сознательной реализацией пациентками репродуктивных планов и началом прогрессивного снижения овариального резерва. В нашем исследовании наибольшее количество женщин было именно в этой возрастной группе. При проведении эндовидеохирургического вмешательства патология органов малого таза обнаружена почти в 70 % случаев. Частота наступления беременности при различных формах бесплодия после оперативного лечения примерно одинакова (от 40 до 50 %), что подтверждается данными многочисленных исследований. Таким образом, хирургическое лечение может быть эффективным методом восстановления репродуктивной функции у некоторых пациенток. При этом необходим индивидуальный подход к каждому случаю лечения бесплодия. Объем оперативного лечения пациенток с бесплодием определяется конкретной клинической ситуацией в соответствии с клиническими рекомендациями.

Наиболее часто встречается бесплодие трубного и ановуляторного происхождения, а также сочетанные формы (другие). Это важно для понимания предполагаемого объема оперативного лечения пациентки и дальнейшей тактики ее ведения с получением положительных результатов, поскольку успешно проведенное оперативное вмешательство не гарантирует в последующем наступления беременности. У 33 пациенток из нашей выборки в результате эндоскопического вмешательства не удалось уточнить причину бесплодия. Для некоторых женщин после хирургического лечения есть необходимость применения программ ВРТ. Бесплодие маточного и цервикального происхождения встречается редко, и размер этих групп был недостаточным для достоверной оценки данных.

Проведенный анализ литературы подтверждает важность качественного оперативного вмешательства в терапии бесплодия. Наше исследование выявило положительную связь между оперативным лечением и наступлением беременности, для восстановления фертильности необходимо проводить эндоскопические диагностические и лечебные процедуры.

Список литературы

1. Геворкян М.А., Манухин И.Б., Манухина Е.И. Современные технологии в лечении женского бесплодия: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 192 с.

2.. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Локшин В.Н., Камалов А.А. Бесплодный брак: версии и контраверсии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 432 с.

3. Женское бесплодие. Клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: https://mz.mosreg.ru/download/document/10302089

4. Тюрина Е.П., Сайфетдинова Ю.Ф. Причины женского бесплодия. *Огарев-online*. 2014;12. Режим

доступа: https://journal.mrsu.ru/arts/prichiny-zhenskogo-besplodiya-2

5. Локшин В.Н., Бадельбаева Л.А., Баймурзаева Л.Г., Безруков Р.В., Джаимбетова А.П., Джакупов Д.В., Дубровина Е.Н., Заставский И.А., Карибаева Ш.К., Нугманов Ч.А., … Яхьярова М.П. Клиническая практика в репродуктивной медицине. Алматы: МедМедиа Казахстан, 2015. 464 с.

6. Эндометриоз. Клинические рекомендации. М., 2020. 60 с.

7. Llarena N.C., Falcone T., Flyckt R.L. Fertility preservation in women with endometriosis. *Clin. Med. Insights. Reprod. Health*. 2019;13:1179558119873386. doi: 10.1177/1179558119873386

8. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство. Ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 784 с.

9. Приказ Минздрава России от 31.07.2020 № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Режим доступа: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74676088/

10. Bosteels J., Kasius J., Weyers S., Broekmans F.J., Mol B.W., D'Hooghe T.M. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;(2):CD009461. doi: 10.1002/14651858.CD009461.pub3

11. Purohit P., Vigneswaran K. Fibroids and infertility. *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.* 2016;5:81–88. doi: 10.1007/s13669-016-0162-2

12. Aziz N. Laparoscopic evaluation of female factors in infertility. *J. Coll. Physicians. Surg. Pak.* 2010;20(10):649–652. doi: 10.2010/JCPSP.649652

13. Nakagawa K., Ohgi S., Horikawa T., Kojima R., Ito M., Saito H. Laparoscopy should be strongly considered for women with unexplained infertility. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2007;33(5):665–670. doi: 10.1111/j.1447-0756.2007.00629.x

14. Al-Wazzan R.M., Abdel Jabbar E. Diagnostic laparoscopy in female infertility. *Ann. Coll. Med. Mosul.* 2009;35(1):58–64.

15. Shetty S., Shetty H. Diagnostic laparoscopy in infertility: a retrospective study. *Int. J. Biomed. Res.* 2013;4(7):1–5.

References

1. Gevorkyan M.A., Manukhin I.B., Manukhina E.I. Modern technologies in the treatment of female infertility: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. 192 p. [In Russian].

2. Radzinsky V.E., Orazov M.R., Lokshin V.N., Kamalov A.A. Infertile marriage: versions and contraversions. M.: GEOTAR-Media, 2020. 432 p. [In Russian].

3. Female infertility. Clinical recommendations. 2021. Available at: https://mz.mosreg.ru/download/document/10302089 [In Russian].

4. Tyurina E.P., Saifetdinova Yu.F. The causes of female infertility. *Ogarev-online*. 2014;12. Available at: https://journal.mrsu.ru/arts/prichiny-zhenskogo-besplodiya-2. [In Russian].

5. Lokshin V.N., Badelbaeva L.A., Baymurzaeva L.G., Bezrukov R.V., Dzhaimbetova A.P., Dzhakupov D.V., Dubrovina E.N., Zastavsky I.A., Karibaeva Sh.K., Nugmanov Ch.A., … Yakhyarova M.P. Clinical practice in reproductive medicine. Almaty: MedMedia, 2015. 464 p. [In Russian].

6. Endometriosis. Clinical recommendations. Moscow, 2020. 60 p. [In Russian].

7. Llarena N.C., Falcone T., Flyckt R.L. Fertility preservation in women with endometriosis. *Clin. Med. Insights. Reprod. Health*. 2019;13:1179558119873386. doi: 10.1177/1179558119873386

8. A barren marriage. The modern approaches to diagnosis and treatment: a guide. Eds. G.T. Sukhikh, T.A. Nazarenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 784 p. [In Russian].

9. Order of Minzdrav of Russia No 803n dated July 31, 2020 "On the procedure for the use of assisted reproductive technologies, contraindications and restrictions to their use". Available at: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74676088/ [In Russian].

10. Bosteels J., Kasius J., Weyers S., Broekmans F.J., Mol B.W., D'Hooghe T.M. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;(2):CD009461. doi: 10.1002/14651858.CD009461.pub3

11. Purohit P., Vigneswaran K. Fibroids and infertility. *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.* 2016;5:81–88. doi: 10.1007/s13669-016-0162-2

12. Aziz N. Laparoscopic evaluation of female factors in infertility. *J. Coll. Physicians. Surg. Pak.* 2010;20(10):649–652. doi: 10.2010/JCPSP.649652

13. Nakagawa K., Ohgi S., Horikawa T., Kojima R., Ito M., Saito H. Laparoscopy should be strongly considered for women with unexplained infertility. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2007;33(5):665–670. doi: 10.1111/j.1447-0756.2007.00629.x

14. Al-Wazzan R.M., Abdel Jabbar E. Diagnostic laparoscopy in female infertility. *Ann. Coll. Med. Mosul.* 2009;35(1):58–64.

15. Shetty S., Shetty H. Diagnostic laparoscopy in infertility: a retrospective study. *Int. J. Biomed. Res.* 2013;4(7):1–5.

Сведения об авторах:

Сулима Анна Николаевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-2671-6985, e-mail: gsulima@yandex.ru
Беглицэ Дмитрий Анатольевич, д.м.н., ORCID: 0000-0003-1278-0393, e-mail: 9999da@gmail.com
Гунарь Зоя Витальевна, ORCID: 0000-0002-8885-2130, e-mail: gunar_z@mail.ru
Яльчи Адиле Серверовна, ORCID: 0009-0000-5494-1509, e-mail: adilesha.kadyrova@gmail.com

Information about the authors:

Anna N. Sulima, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-2671-6985, e-mail: gsulima@yandex.ru
Dmitry A. Beglitse, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1278-0393, e-mail: 9999da@gmail.com
Zoya V. Gunar, ORCID: 0000-0002-8885-2130, e-mail: gunar_z@mail.ru
Adile S. Yal'chi, ORCID: 0009-0000-5494-1509, e-mail: adilesha.kadyrova@gmail.com

Поступила в редакцию 13.03.2024
После доработки 06.06.2024
Принята к публикации 08.07.2024

Received 13.03.2024
Revision received 06.06.2024
Accepted 08.07.2024

УДК 615.065, 615.015.21 DOI: 10.18699/SSMJ20240523
Клинический случай / Clinical case

Клинический случай бессимптомной лекарственно-индуцированной тромбоцитопении

А.А. Золотарев, Е.А. Пыхтунова, О.Ю. Трифонова, С.И. Ксенева, В.В. Удут

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

Резюме

Тромбоцитопения представляет собой состояние, при котором уровень тромбоцитов в крови снижается и становится меньше 150×10^9/л. Это может привести к увеличению риска кровотечений. Одной из причин тромбоцитопении может быть прием лекарственных средств; в настоящее время задокументирована взаимосвязь ее развития с применением более чем 300 препаратов. Патогенез таких лекарственно-индуцированных тромбоцитопений (ЛИТ) описывается как следствие прямого цитотоксического воздействия лекарственного средства на мегакариоциты, приводящего к повышенному разрушению тромбоцитов в кровотоке или дисфункциональному тромбопоэзу. В диагностике ЛИТ ведущая роль принадлежит клиническому подходу: в первую очередь она осуществляется на основании данных лекарственного анамнеза и минимального комплекса лабораторных исследований, включающего подсчет количества тромбоцитов в крови и определение времени свертывания крови. Поскольку тромбоцитопения может быть сопряжена с риском серьезных кровотечений, ее своевременная диагностика имеет ключевое значение для определения тактики терапевтического вмешательства. Представлен клинический случай ЛИТ после совместного применения пациенткой препаратов разных групп – статина, ингибитора ксантиноксидазы, цитостатического препарата группы антиметаболитов, неселективного бета-адреноблокатора и двух нестероидных противовоспалительных средств с разным механизмом действия. Описанный случай показал, что во избежание полипрагмазии у пациентов с ЛИТ необходима оценка гемостатического потенциала методом низкочастотной пьезотромбоэластографии, так как в условиях недостаточного числа тромбоцитов они могут обеспечивать сохранную функциональную способность поддержания гемостаза.

Ключевые слова: тромбоцитопения, полипрагмазия, гемостаз, цитостатическая терапия, метотрексат.

Конфликт интересов. В.В. Удут является членом редакционной коллегии журнала «Сибирский научный медицинский журнал». Остальные авторы статьи заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 22-15-20041 «Разработка технологии мониторинга гемостатического потенциала с оценкой эффективности его коррекции для предупреждения тромбо-геморрагических осложнений у полиморбидных пациентов в условиях коронавирусной инфекции COVID-19 и реконвалесценции».

Автор для переписки: Золотарев А.А., e-mail: zolotarevf_aleksey@inbox.ru

Для цитирования: Золотарев А.А., Пыхтунова Е.А., Трифонова О.Ю., Ксенева С.И., Удут В.В. Клинический случай бессимптомной лекарственно-индуцированной тромбоцитопении. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):194–200. doi: 10.18699/SSMJ20240523

A clinical case of asymptomatic drug-induced thrombocytopenia

A.A. Zolotarev, E.A. Pykhtunova, O.Yu. Trifonova, S.I. Kseneva, V.V. Udut

Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine E.D. Goldberg
Tomsk National Research Medical Center of the RAS
634028, Tomsk, Lenina ave., 3

Abstract

Thrombocytopenia is a condition in which the level of platelets in the blood decreases and becomes less than 150×10^9/L. This can lead to an increased risk of bleeding. One of the causes of thrombocytopenia may be medication; its association with the use of more than 300 drugs has now been documented. The pathogenesis of such, drug-induced thrombocytopenia (DITP), is described as a consequence of direct cytotoxic effects of drug on megakaryocytes, which leads to increased platelet destruction in the bloodstream or dysfunctional thrombopoiesis. In the diagnosis of DITP the leading role belongs to the clinical approach: first of all, it is carried out on the basis of data of drug history and a minimum set of laboratory tests, including counting the number of platelets in the blood and determining the clotting time. Since thrombocytopenia may be associated with the risk of serious bleeding, its timely diagnosis is of key importance for determining the tactics of therapeutic intervention. We present a clinical case of DITP, after the combined use of drugs of different groups – statin, xanthine oxidase inhibitor, cytostatic drug of antimetabolite group, non-selective beta-adrenoblocker and two non-steroidal anti-inflammatory drugs with different mechanism of action. The described case showed that to avoid polypharmacy in patients with DITP it is necessary to assess hemostatic potential by low-frequency piezotromboelastography, because even in conditions of insufficient platelet count they can provide preserved functional ability to maintain hemostasis.

Key words: thrombocytopenia, polypharmacy, hemostasis, cytostatic therapy, methotrexate.

Conflict of interest. V.V. Udut is a member of the editorial board of the journal "Siberian Scientific Medical Journal". The other authors of the article declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the content of this article.

Financing. The work was supported by RSF grant № 22-15-20041 "Development of technology for monitoring haemostatic potential with evaluation of the effectiveness of its correction to prevent thrombo-haemorrhagic complications in polymorbid patients in conditions of coronavirus COVID-19 infection and reconvalescence".

Correspondence author: Zolotarev A.A., e-mail: zolotarevf_aleksey@inbox.ru

Citation: Zolotarev A.A., Pykhtunova E.A., Trifonova O.Yu., Kseneva S.I., Udut V.V. A clinical case of asymptomatic drug-induced thrombocytopenia. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(5):194–200. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240523

Введение

Тромбоцитопения – состояние, связанное со снижением количества тромбоцитов в кровяном русле, может быть вызвано как врожденными, так и приобретенными причинами. У взрослых нормальное число тромбоцитов колеблется в пределах от 150×10^9/л до 350×10^9/л, при количестве тромбоцитов менее 30×10^9/л высоко вероятны клинические признаки тромбоцитопении в виде геморрагического синдрома [1]. В классификации тромбоцитопений отдельной строкой выделяется лекарственно-индуцированная тромбоцитопения (ЛИТ), возникающая в ответ на прием лекарственных препаратов или в результате их взаимодействия [2]. Несмотря на то что частота ЛИТ составляет около 10 случаев на 1 млн человек в год, ее клинические проявления чреваты фатальными осложнениями и требуют пристального внимания [3–4].

Клинический случай

В работе представлена информация по клиническому случаю выявленной и купированной ЛИТ у пациентки Л., подписавшей информированное согласие на обработку и публикацию результатов обследования. Больная европеоидной расы, 65 лет, поступила в клинику НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ 22.05.2023 для коррекции терапии ИБС. Диагноз при поступлении – ИБС: стенокардия напряжения ФК II. Суправентрикулярная экстрасистолия. Постинфарктный кардиосклероз (15.09.2019, 16.12.2021). Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Имплантация стента с лекарственным покрытием (СЛП) Resolute Integrity 3,0×26 мм проксимального сегмента передней нисходящей коронарной артерии (15.09.2019) и средней трети правой коронарной артерии стентом «Xience» (СЛП) 3.0×33 мм (17.12.2021).

Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь III ст. Неконтролируемая артериальная гипертензия. Ожирение II ст. Дислипидемия. Атеросклероз сонных и бедренных артерий. Гипертрофия левого желудочка. Гиперурикемия, корригированная приемом аллопуринола. Риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Сопутствующие заболевания: Системная склеродермия, хроническое течение, диффузная форма, активность II, индурация, гиперпигментация кожи, телеангиоэктазии; полиартрит, склеродактилия, синдром Рейно, эзофагопатия, интерстициальное поражение легких с формированием тракционных бронхоэктазов в нижнебазальных отделах, легочно-артериальная гипертензия, иммуноло-

гические нарушения, полинейропатия нижних конечностей.

В течение последних 4 лет принимала соталол 40 мг 2 раза в день, фозиноприл 20 мг 2 раза в день, ацетилсалициловую кислоту 100 мг 1 раз в день, аллопуринол 200 мг утром, аторвастатин 40 мг на ночь, метотрексат 10 мг раз в неделю внутримышечно (около 15 лет), фолиевую кислоту 1 мг раз в день (кроме дня введения метотрексата).

По данным общего клинического анализа крови (ОАК) от 05.04.2023, полученного при направлении в клинику, имеет место легкая степень анемии (эритроциты – $3{,}22\times10^{12}$/л, гемоглобин – 10^9 г/л, гематокрит – 32,6 %) и тромбоцитопении (тромбоциты – 150×10^9/л, средний объем тромбоцитов – 9,3 фл, тромбокрит – 0,14 %). Выявлена высокая СОЭ (46 мм/ч), характерная для системной склеродермии.

При поступлении (22.05.2023) в ОАК выявлены: анемия легкой степени и тромбоцитопения средней степени тяжести без клинических проявлений и значимых отклонений в коагулограмме (табл. 1).

Таблица 1. *Результаты лабораторных исследований*

Table 1*. Laboratory results*

Показатель	22.05.2023	24.05.2023	29.05.2023	Референсное значение
RBC, $\times10^{12}$/л	3,40	3,19	3,09	3,70–4,70
HGB, г/л	116	110	106	115–145
HCT, %	32,3	31,1	30,1	35–48
MCV, фл	95,0	97,5	97,4	80,0–97,0
MCH, пг	34,0	34,4	34,2	26,5–33,5
MCHC, г/л	358	353	352	315–350
RDW-CV, %	15,1	15,4	15,8	10,0–15,0
RDW-SD, фл	60,6	63,4	64,9	35,0–56,0
PLT, $\times10^9$/л	33	28	32	180–320
MPV, фл	8,6	11,1	11,9	6,5–11,0
PDW	16,1	17,7	17,9	10,0–18,0
PCT, %	0,028	0,031	0,038	0,100–0,500
WBC, $\times10^9$/л	5,89	4,32	5,9	4,00–9,00
Neu, %	49,6	41,1	50,5	43,0–76,0
Lym, %	27,0	30,3	28	17,0–48,0
Mon, %	5,9	19,9	11,6	4,0–10,0
Eos, %	17,2	14,4	9,2	0,5–5,0
Bas, %	0,3	0,3	0,40	0,0–1,0
Neu, $\times10^9$/л	2,92	1,78	2,97	1,20–6,80
Lym, $\times10^9$/л	1,59	1,31	1,66	1,20–3,20
Mon, $\times10^9$/л	0,35	0,60	0,69	0,30–0,80
Eos, $\times10^9$/л	1,02	0,62	0,54	0,02–0,50
Bas, $\times10^9$/л	0,01	0,01	0,02	0,00–0,10
СОЭ, мм/ч	48	43	44	0–30
АЧТВ, с	24,0	24,6	25,2	25–35
ТВ, с	19,2	17,6	16,2	15–21
ПТВ, с	12,5	12,3	13,1	13–17
МНО	0,92	0,91	1,0	0,85–1,15
Фибриноген общий, г/л	3,3	3,1	3,4	2–4

Примечание. Bas – базофилы; Eos – эозинофилы; HCT – гематокрит; HGB – гемоглобин; Lym – лимфоциты; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; MCV – средний объем эритроцитов; Mon – моноциты; MPV – средний объем тромбоцитов; Neu – нейтрофилы; PCT – тромбокрит; PDW – относительная ширина распределения тромбоцитов по объему; PLT – тромбоциты; RBC – эритроциты; RDW-CV – степень отклонения размера эритроцитов от нормального; RDW-SD – разница между самым большим и самым маленьким эритроцитом; WBC – лейкоциты; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; ПТВ – протромбиновое время; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ТВ – тромбиновое время.

Для уточнения состояния гемостатического потенциала изучены данные пьезотромбоэластографии (НПТЭГ) [5], продемонстрировавшие увеличение времени желирования крови (Т3), снижение интенсивности полимеризации (ИПС) и тотального свертывания сгустка (ИТС), увеличение времени формирования его фибрин-тромбоцитарной структуры (Т5), что свидетельствует о недостаточной способности сниженного тромбоцитарного пула обеспечить нормальный гемостатический потенциал (табл. 2). Таким образом, выявленная умеренная хронометрическая гипокоагуляция при структурной нормокоагуляции может быть объяснена наличием тромбоцитопении.

В поиске причин возникшей подострой/острой тромбоцитопении анализировалось наличие широкого спектра заболеваний, напрямую не влияющих на тромбоцитопоэз, и возможное потребление тромбоцитов (ИБС, гипертоническая болезнь, атеросклероз сонных артерий); оправданной и устоявшейся полипрагмазии с использованием пяти препаратов, влияющих на тромбоцитарный гомеостаз (ацетилсалициловая кислота, метотрексат, соталол, аллопуринол, аторвастатин); системной склеродермии без выраженных проявлений аутоиммунных процессов; выясненного из анамнеза самостоятельного однократного внутримышечного введения 60 мг кеторолака (нестероидного противовоспалительного препарата, НПВС) для снятия болей в поясничной области в день последнего назначения метотрексата (17.05.2023). Анализ перечисленных фактов с учетом значительного «стажа» полипрагмазии, в частности, приема ацетилсалициловой кислоты, аторвастатина, аллопуринола и соталола в течение более чем 4 лет, метотрексата в течение более чем 15 лет, и впервые выявленной ЛИТ позволил предположить срыв компенсаторно-приспособительных реакций со стороны мегакариоцитарного ростка кроветворения как следствие либо введения кеторолака, либо синергизма и возможной

Таблица 2. *Основные показатели НПТЭГ и их интерпретация*

Table 2. *Key indicators of LFPEG and their interpretation*

Показатель		22.05. 2023	24.05. 2023	29.05. 2023	Референсы
Т1, мин		0,8	1,3	1,5	0,8–1,6
ИКК, о.е.	Определяется как частное от деления разницы амплитуд (А0–А1) на период реакции t1	22,5	18,5	10,0	14–37
КТА, о.е.	Определяется как частное от деления амплитуды НПТЭГ А2= (100 const) на время (t2–t1)	22,2	27,8	29,4	22,2–38,5
Т3, мин	Определяется автоматически при изменении тангенса угла наклона кривой на 60 %	10,3	7,8	7,8	5,7–9,8
ИКД, о.е.	Определяется как частное от деления разницы амплитуд (А3–А1) на время свертывания крови	38,6	29,2	35,9	31,9–42,5
ИПС, о.е.	Определяется как частное от деления разницы амплитуд НПТЭГ (А4–А3) на постоянную временную = 10 мин	8,2.	12,0	15,4	15,6–22
Т5, мин		59,8	60,4	49,9	41–47
МА, о.е.		600	454	546	472–655
ИТС, о.е.	Определяется как частное МА/t5	10,0.	7,5	10,9	14,68–20,12
ИРЛС, %	Определяется в процентах, на которые уменьшается величина амплитуды сгустка в течение 10 мин после достижения МА	1,0	0,88	–0,92	–0,98–9
КСПА, о.е.	Определяется как частное от деления ИКД/ИПС	4,7	2,5	2,3	0–3

Примечание. о.е. – относительные единицы; Т1 – период реакции (время в минутах от начала исследования до достижения минимальной аплитуды НПТЭГ – А1); ИКК – интенсивность контактной коагуляции; КТА – константа тромбиновой активности; Т3 – время свертывания крови (точка желирования); ИКД – интенсивность коагуляционного драйва; ИПС – интенсивность полимеризации сгустка; Т5 – время достижения максимальной амплитуды НПТЭГ (А5) (время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка); МА – максимальная амплитуда сгустка, определяется как разница величин (А5–А1) – показатель, характеризующий максимальную плотность сгустка; ИТС – интенсивность фибриногенеза на этапе формирования; ИРЛС – интенсивность лизиса и ретракции сгустка; КСПА – коэффициент суммарной противосвертывающей активности.

кумуляции лекарственных средств обозначенного ряда.

Аторвастатин, аллопуринол, соталол имеют пострегистрационные сведения о возможной тромбоцитопении, однако ее механизмы не описаны [6, 7]. При этом аторвастатин помимо снижения уровня холестерина через механизмы защитных сосудистых эффектов может проявлять и антитромботические свойства, реализуемые посредством уменьшения экспрессии тканевого фактора и выработки тромбина с ослаблением прокоагулянтных реакций, катализируемых тромбином, таких как расщепление фибриногена, активация факторов свертывания крови V и XIII [8]. Последнее явилось основанием для снижения дозировки аторвастатина до 20 мг/сут. Метотрексат – цитостатический препарат из группы антиметаболитов, антагонист фолиевой кислоты. Помимо его прямого миелосупрессивного эффекта, метотрексат способен запускать апоптоз тромбоцитов через активацию каспазы-3, повышать экспрессию проапоптотических белков Bad и Bax и снижать экспрессию антиапоптотических белков семейства Bcl-2 [9]. Отменен прием ацетилсалициловой кислоты как лекарственное средство, снижающее агрегационную активность тромбоцитов и повышающее риски токсических осложнений метотрексата.

24.05.2023: в ОАК сохраняется умеренная анемия. При нарастающей тромбоцитопении вырос средний объем тромбоцитов, что, вероятно, связанно с активной продукцией молодых клеток. Это определенным образом подтверждает диагноз ЛИТ, в нашем случае предположительно вызванной приемом таких препаратов, как ацетилсалициловая кислота, метотрексат, НПВС. В коагулограмме отклонений не выявлено (см. табл. 1). По данным НПТЭГ (см. табл. 2), наблюдалось усиление хронометрической гипокоагуляции (увеличение T5) с присоединением структурной гипокоагуляции (уменьшение MA), вопреки повышению активности тромбина (возрастание КТА, падение T3). Причина этому видится в увеличении количества молодых тромбоцитов, обладающих повышенной агрегационной и иной функциональной активностью, однако недостаточных для поддержания гемостатического потенциала в пределах нормы.

Возвращаясь к выявленной тромбоцитопении, следует иметь в виду высокую вероятность угнетения мегакариоцитарного ростка кроветворения именно в ответ на введение цитостатика-антиметаболита и возможность НПВС-индуцированного извращения его фармакокинетики (внесистемное введение кеторолака и ацетилсалициловой кислоты). Именно это явилось основанием для хроматографического анализа содержания метотрексата в плазме крови на 10-е сутки после его назначения. Анализ, выполненный на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (Agilent Technologies, США) подтвердил присутствие метотрексата в количестве 5,420 мкмоль/л плазмы, демонстрируя выраженное снижение клиренса препарата и, следовательно, повышение риска цитостатической миелосупрессии. Учитывая результаты обследований, плановое введение метотрексата отменено с дальнейшим решением вопроса о смене базовой терапии системной склеродермии.

29.05.2023 по данным ОАК при сохраняющейся тромбоцитопении имеет место увеличение размеров тромбоцитов. В анализе свертывающей системы отклонения от референсных значений отсутствуют (см. табл. 1).

По данным НПТЭГ (см. табл. 2): сохраняется хронометрическая гипокоагуляция при формирующейся структурной нормокоагуляции и приросте активности тромбина. Выявленное снижение времени достижения точки желирования и приближение к нормальным значениям времени образования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка позволяет сделать заключение о выраженной тенденции к восстановлению состоятельности гемостатического потенциала при сохраняющейся тромбоцитопении средней степени тяжести, что явилось основанием для перевода пациентки на амбулаторный режим: выписана из стационара в удовлетворительном состоянии под наблюдение терапевта и ревматолога с рекомендациями о смене базисной терапии системной склеродермии и контроля уровня тромбоцитов. При амбулаторном наблюдении в тромбоцитограмме зарегистрировано постепенное восстановление тромбоцитарного пула (данные представлены последовательно на 01.06.2023, 10.07.2023, 26.10.2023, 25.12.2023): количество тромбоцитов – 59×10^9/л; 147×10^9/л; 128×10^9/л; 139×10^9/л; средний объем тромбоцитов – 8,7 фл; 9,1 фл; 8,9 фл; 10,0 фл; тромбокрит – 0,05 %, 0,14 %, 0,11 %, 0,14 %. Обозначенная динамика тромбоцитограммы еще раз подтверждает правомочность внесения в диагноз ЛИТ и эффективность ее коррекции изменением лекарственной терапии.

Обсуждение

Ретроспективный анализ применяемой терапии у данной пациентки позволяет предполо-

жить, что ее вмешательство в лекарственную полипрагмазию, вызванную применением НПВС, привело к ЛИТ, диагностируемой по результатам ОАК. Выдвинута гипотеза о том, что причиной ЛИТ явилось лекарственное взаимодействие между ацетилсалициловой кислотой, кеторолаком и метотрексатом из-за того, что метотрексат, являющийся у данной пациентки базисной терапией склеродермии, при взаимодействии с ацетилсалициловой кислотой и кеторолаком способен аккумулироваться в организме с развитием миелосупрессивного эффекта [10].

Ацетилсалициловая кислота и кеторолак путем ингибирования активности циклооксигеназ снизили почечную элиминацию метотрексата и препятствовали его связыванию с альбуминами плазмы крови, повышая концентрацию в крови как самого метотрексата, так и его метаболита – 7-гидроксиметотрексата, усиливая цитостатический и токсический эффект препарата. При исключении лекарств, оказывающих тромбопеническое действие, у пациентки наблюдалась положительная динамика в виде выхода в кровоток молодых тромбоцитов, о чем свидетельствовало увеличение размеров тромбоцитов в общем анализе крови. При мониторинге гемостатического потенциала с помощью НПТЭГ обнаружено, что тромбоциты, несмотря на их малое количество, способны обеспечивать нормальную гемостатическую функцию, без явлений кровоточивости. Можно предположить, что выход молодых тромбоцитов, имеющих более высокую активационную и агрегационную способность, позволил компенсировать их недостаток путем усиления тромбиновой активности, характеризуемой по параметру КТА, что сопровождалось повышением интенсивности полимеризации фибрина, активности фактора свертывания крови XIII, стабильности образующегося сгустка крови и сокращением времени формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка. Стандартные методы оценки гемостаза (определение АЧТВ, тромбинового, протромбинового времени, МНО, содержания общего фибриногена) имеют низкий диагностический потенциал для лабораторной оценки проявлений тромбоцитопении.

Список литературы / References

1. Gauer R.L., Whitaker D.J. Thrombocytopenia: evaluation and management. *Am. Fam. Physician*. 2022; 106(3):288–298.

2. Васильев С.А., Виноградов В.Л., Мазуров А.В., Маркова М.Л. Тромбоцитопении. *Акушерство, гинекол. и репрод*. 2014;8(2):112–125.

Vasil'ev S.A., Vinogradov V.L., Mazurov A.V., Markova M.L. Thrombocytopenias. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2014;8(2):112–125. [In Russian].

3. Curtis B.R. Drug-induced immune thrombocytopenia: incidence, clinical features, laboratory testing, and pathogenic mechanisms. *Immunohematology*. 2014;30(2):55–65.

4. Danese E., Montagnana M., Favaloro E.J., Lippi G. Drug-induced thrombocytopenia: mechanisms and laboratory diagnostics. *Semin. Thromb. Hemost*. 2020;46(3):264–274. doi: 10.1055/s-0039-1697930

5. Тютрин И.И., Удут В.В. Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови: алгоритмы диагностики и коррекции гемостазиологических расстройств. Томск: Изд-во Том. гос. ун-та, 2016. 170 с.

Tyutrin I.I., Udut V.V. Low-frequency piezotromboelastography of whole blood: algorithms of diagnostics and correction of hemostasiologic disorders. Tomsk: Publishing House of Tomsk State University, 2016. 170 p. [In Russian].

6. Ghuman J., Manasewitsch N.T., Ghuman J., Antwi-Amoabeng D., Chahal G. Atorvastatin-induced refractory thrombocytopenia. *Cureus*. 2021;13(1):e12502. doi: 10.7759/cureus.12502

7. Weiler S., Aellig N., Fauchère I., Jetter A., Corti N. Treatment of gout in a renal transplant patient leading to severe thrombocytopenia. *J. Clin. Pharm. Ther*. 2014;39(5):571–572. doi: 10.1111/jcpt.12190

8. Koupenova M., Clancy L., Corkrey H.A., Freedman J.E. Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation, and thrombosis. *Circ. Res.* 2018;122(2):337–351. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310795

9. de Silva E., Kim H. Drug-induced thrombocytopenia: focus on platelet apoptosis. *Chem. Biol. Interact*. 2018;284:1–11. doi: 10.1016/j.cbi.2018.01.015

10. Honma T., Onda K., Masuyama K. Drug-drug interaction assessment based on a large-scale spontaneous reporting system for hepato- and renal-toxicity, and thrombocytopenia with concomitant low-dose methotrexate and analgesics use. *BMC Pharmacol. Toxicol*. 2024;25(1):13. doi: 10.1186/s40360-024-00738-6

Сведения об авторах

Золотарев Алексей Александрович, ORCID: 0009-0004-8878-9524; e-mail: zolotarevf_aleksey@inbox.ru
Пыхтунова Екатерина Александровна, ORCID: 0009-0003-8741-0722, e-mail: p.ekaterina92@mail.ru
Трифонова Ольга Юрьевна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-9425-5765, e-mail: trifonova61@mail.ru
Ксенева Светлана Игоревна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-5448-3752, e-mail: viksbest@mail.ru
Удут Владимир Васильевич, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН., ORCID: 0000-0002-3829-7132, e-mail: udutv@mail.ru

Information about the authors:

Aleksey A. Zolotarev, ORCID: 0009-0004-8878-9524, e-mail: zolotarevf_aleksey@inbox.ru
Ekaterina A. Pyhtunova, ORCID: 0009-0003-8741-0722, e-mail: p.ekaterina92@mail.ru
Olga Yu. Trifonova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-9425-5765, e-mail: trifonova61@mail.ru
Svetlana I. Kseneva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5448-3752, e-mail: viksbest@mail.ru
Vladimir V. Udut, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0002-3829-7132, e-mail: udutv@mail.ru

Поступила в редакцию 23.04.2024
После доработки 18.06.2024
Принята к публикации 26.08.2024

Received 23.04.2024
Revision received 18.06.2024
Accepted 26.08.2024

УДК 616.346.2-003.218 DOI: 10.18699/SSMJ20240524
Клинический случай / Clinical case

Мукоцеле червеобразного отростка: наш опыт лечения редкой патологии

О.Е. Лисин[1], Е.В. Шестаков[1], И.С. Андреев[1], Е.С. Медведева[1], С.Е. Каторкин[2]

[1] Клиники Самарского государственного медицинского университета Минздрава России
443079, г. Самара, пр. Карла Маркса, 165б
[2] Самарский государственный медицинский университет Минздрава России
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

Резюме

Мукоцеле червеобразного отростка – это кистозное образование аппендикса, просвет которого заполнен муцином различной консистенции. Существуют доброкачественные и злокачественные формы заболевания. Его патогенез различен в зависимости от этиологии и до настоящего времени до конца не изучен. Клиническая картина данного заболевания неспецифична, и имеются сложности в предоперационной диагностике. Цель исследования – представить редкий клинический случай мукоцеле червеобразного отростка, а также литературные данные по данной патологии. Продемонстрировано успешное лечение пациентки с мукоцеле аппендикса, атипичным расположением новообразования. По результатам интраоперационной экспресс-биопсии, а также постоперационного патоморфологического исследования оперативное вмешательство проведено в необходимом объеме и с благоприятным прогнозом для дальнейшей жизни пациента. Выбор правильного способа оперативного лечения позволяет избежать опасных осложнений, таких как развитие муцинозной цистаденокарциномы и псевдомиксомы брюшины. При проведении оперативного вмешательства необходимо руководствоваться принципами безопасности с точки зрения пациента и не бояться выполнения конверсии доступа.

Ключевые слова: мукоцеле червеобразного отростка, цистаденома, аппендикулярные муцинозные новообразования, лапароскопия, хирургическое лечение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Лисин О.Е., e-mail: o.e.lisin@samsmu.ru
Для цитирования: Лисин О.Е., Шестаков Е.В., Андреев И.С., Медведева Е.С., Каторкин С.Е. Мукоцеле червеобразного отростка: наш опыт лечения редкой патологии. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):201–208. doi: 10.18699/SSMJ20240524

Mucocele of the appendix: our experience in treatment of rare pathologies

O.E. Lisin[1], E.V. Shestakov[1], I.S. Andreev[1], E.S. Medvedeva[1], S.E. Katorkin[2]

[1] Clinics of Samara State Medical University of Minzdrav of Russia
443079, Samara, Karla Marksa ave., 165b
[2] Samara State Medical University of Minzdrav of Russia
443099, Samara, Chapaevskaya st., 89

Abstract

A mucocele of the appendix is a cystic formation of the appendix, the lumen of which is filled with mucin of varying consistency. There are benign and malignant forms of the disease. Its pathogenesis varies depending on the etiology and has not yet been fully studied. The clinical picture of this disease is nonspecific and there are difficulties in preoperative diagnosis. The purpose of the study is to present a rare clinical case of mucocele of the appendix, as well as literature data on this pathology. Successful treatment of a patient with appendix mucocele, an atypical location of the tumor was demonstrated. Based on the results of intraoperative express biopsy, as well as postoperative pathomorphological examination, surgical intervention was carried out to the required extent and with a favorable prognosis for the patient's

future life. Choosing the right method of surgical treatment allows you to avoid dangerous complications, such as the development of mucinous cystadenocarcinoma and pseudomyxoma peritonei. When performing surgery, it is necessary to be guided by the principles of safety from the patient's point of view and not be afraid of performing access conversion.

Key words: mucocele of the appendix, cystadenoma, appendicular mucinous neoplasms, laparoscopy, surgical treatment.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Lisin O.E., e-mail: o.e.lisin@samsmu.ru
Citation: Lisin O.E., Shestakov E.V., Andreev I.S., Medvedeva E.S., Katorkin S.E. Mucocele of the appendix: our experience in treatment of rare pathologies. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(5):201–208. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240524

Введение

Мукоцеле червеобразного отростка – это кистозное образование аппендикса, просвет которого заполнен муцином различной консистенции, от желатиноподобных до водянистых масс [1]. Под термином «мукоцеле» подразумеваются несколько патологий с совершенно разными этиологическими причинами: как доброкачественные (муцинозные цистаденомы) – гиперплазия эпителия червеобразного отростка, обструкция просвета вследствие поствоспалительной стриктуры или попадания копролита, так и злокачественные (муцинозная цистаденокарцинома), которые развиваются вследствие неопластических процессов в червеобразном отростке с неконтролируемой секрецией муцина [2]. В литературе описываются случаи формирования мукоцеле при карциноидных опухолях червеобразного отростка, а также образование ретенционных кист, но частота встречаемости такой патологии крайне мала (менее 0,1 %) [3].

Впервые мукоцеле аппендикса описал австрийский патологоанатом Карл Фрайхер фон Рокитански в 1842 г., обозначив ее как «водянку аппендикса» [4], в 1877 г. заболеванию присвоен термин «мукоцеле червеобразного отростка» [5]. Данная патология является довольной редкой – 0,2–0,7 % всех аппендэктомий [6, 7]. При последующем гистологическом исследовании наиболее часто выявляется муцинозная цистаденома (до 34 % случаев). Распространенность этого заболевания среди женщин больше, соотношение женщин и мужчин составляет 4:1. Средний возраст пациентов колеблется в промежутке от 50 до 55 лет [8].

Патогенез мукоцеле червеобразного отростка различен в зависимости от этиологии и до настоящего времени до конца не изучен [9]. При обструкции выходного отдела аппендикса после воспаления и вклинении копролита происходит нарушение оттока слизи, ее застой и накопление в просвете отростка, вследствие чего возникают дегенеративные изменения слизистой оболочки аппендикса, но при этом секреторная функция клеток не нарушается. При гиперплазии эпителия червеобразного отростка повышается количество секретируемого муцина, что приводит к повышению давления внутри аппендикса с последующей атрофией эпителиальной выстилки, снижению выработки муцина и самопроизвольной деградации мукоцеле. В случае с цистаденомой отмечается атипия эпителия с ворсинчатыми изменениями, что приводит к замещению нормального эпителия червеобразного отростка и постоянному росту количества секретируемого муцина. В таких случаях возникает высокий риск перфорации мукоцеле с попаданием содержимого в свободную брюшную полость (до 20 % случаев) [10, 11]. Наибольшую опасность представляет перфорация мукоцеле при цистаденкарциноме, что приводит к обсеменению брюшины с последующим развитием ее псевдомиксомы [12].

Несмотря на редкую встречаемость данного заболевания, на сегодняшний день оно является актуальным в хирургической практике. Клиническая картина мукоцеле аппендикса неспецифична. Наиболее часто с ним сталкиваются хирурги ургентных абдоминальных стационаров при обследовании пациентов с подозрением на острый аппендицит, а также при выполнении аппендэктомий. В 50 % случаев мукоцеле протекает без клинической картины и выявляется случайно при проведении диспансеризации на УЗИ брюшной полости, а также как случайная находка при проведении компьютерной томографии (КТ) и МРТ в ходе обследования при других заболеваниях [13]. В ряде случаев клиническая картина схожа с клиникой острого аппендицита: хроническая или острая боль в нижних отделах живота, преимущественно в правой подвздошной области, положительные перитонеальные симптомы. Кроме того, пациенты отмечают тошноту, рвоту, нарушение работы кишечника в виде диареи или запоров. При пальпации живота может определяться опухолевидное образование в правой подвздош-

ной области, плотное, малосмещаемое, которое необходимо дифференцировать с аппендикулярным инфильтратом и онкологической патологией купола слепой кишки. В редких случаях отмечаются патологические изменения со стороны мочеполовой системы [14], зафиксированы случаи инвагинации кишки и кишечной непроходимости [15, 16].

Наиболее информативным исследованием при мукоцеле червеобразного отростка принято считать КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием, в ходе которой можно обнаружить кистозные массы в капсуле. Примерно в 50 % случаев определяется кальцификация стенки кисты [17]. Однако по данным КТ нельзя достоверно определить доброкачественный или злокачественный характер образования. По ряду признаков можно заподозрить онкологический процесс: неровность или значительное утолщение стенки червеобразного отростка, но достоверные данные могут быть получены только при гистологическом исследовании [18]. В качестве дополнительной диагностики также проводится видеоколоноскопия, однако при данном исследовании можно обнаружить только косвенные признаки патологии (сдавление извне при образовании большого размера, прорастание стенки слепой кишки при злокачественной форме). По этой причине видеоколоноскопия рекомендована только как дополнение к КТ или МРТ брюшной полости [19].

Следует отметить, что повышение содержания сывороточных карциноэмбриональных антигенов (CEA и CA19-9) может свидетельствовать о наличии у пациента муцинозной цистаденомы или цистаденокарциномы [20]. Но необходимо иметь в виду, что примерно у 40 % пациентов со злокачественной формой заболевания данные показатели будут в пределах нормы. При этом уровень CEA и CA19-9 может также увеличиваться при гинекологических заболеваниях и не быть связанным с мукоцеле червеобразного отростка [21].

Учитывая сложность предоперационной диагностики, тактика оперативного лечения должна быть построена с учетом возможности проведения интраоперационной экспресс-биопсии (особенно это важно при подозрении на злокачественный характер образования). У пациентов с доброкачественной формой заболевания объем оперативного вмешательства ограничивается выполнением аппендэктомии, в том числе лапароскопической [22]. В случае установления злокачественного характера патологического процесса по результатам экспресс-биопсии или наличия интраоперационной клинической картины онкологического заболевания (при отсутствии возможности проведения экспресс-биопсии) необходимо расширять оперативное вмешательство в объеме резекции слепой кишки или правосторонней гемиколэктомии с лимфодиссекцией [23]. Ряд авторов считают, что выполнение лапароскопических резекций достаточно рискованно, так как требуется полностью атравматическое удаление образования даже при доброкачественной форме, чтобы избежать ятрогенного разрыва кисты и обсеменения брюшины [24, 25]. В научной литературе представлены клинические примеры успешно выполненных лапароскопических операций с отсутствием рецидивов при последующем наблюдении, однако необходимо проведение крупных мультицентровых рандомизированных исследований для подтверждения преимущества лапароскопических вмешательств перед открытыми методиками при данной патологии [25–27].

Цель исследования – представить редкий клинический случай успешного лечения пациентки с мукоцеле червеобразного отростка.

Клинический случай

Пациентка М., 61 год, обратилась на прием к хирургу в специализированный консультативно-диагностический центр Клиник Самарского государственного медицинского университета (СамГМУ) в декабре 2023 г. с жалобами на периодические ноющие боли в правой подвздошной области в течение длительного времени, наличие ранее диагностированного образования в забрюшинном пространстве правой подвздошной области. Из анамнеза известно, что в период с 17.07.2023 по 24.07.2023 пациентка находилась на стационарном лечении в гинекологическом отделении другого города Самарской области. 18.07.2023 ей проводилась диагностическая лапароскопия, лапароскопическая двусторонняя сальпингоофорэктомия. В ходе оперативного вмешательства гинекологи обнаружили забрюшинное образование кистозного характера в правой подвздошной области. Учитывая невозможность интраоперационной верификации образования, а также отсутствие опыта проведения радикального оперативного вмешательства по поводу новообразования, врачи приняли решение о дообследовании пациентки в послеоперационном периоде с последующим направлением в специализированный хирургический центр для планового оперативного лечения.

В послеоперационном периоде пациентке выполнен ряд дополнительных исследований: эзофагогастродуоденоскопия (атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка), видео-

колоноскопия (органической патологии толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки не выявлено), МРТ органов брюшной полости с болюсным контрастированием (полученные данные могут соответствовать кистозному образованию брюшной полости, с перегородками в структуре, без четкой органопринадлежности), КТ органов брюшной полости с болюсным контрастированием (патологическое кистозное образование забрюшинного пространства справа), определение уровня сывороточных карциноэмбриональных антигенов (CEA – 9,59 нг/мл (норма: 0–5 нг/мл) и CA19-9 – 65,5 МЕ/мл (норма: 0–37 МЕ/мл)). Также проведены стандартные общеклинические исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, определение группы крови и Rh-фактора, анализ крови на сифилис, гепатиты В и С, ВИЧ-инфекцию), по результатам которых отклонений от нормы не отмечалось. Пациентка была консультирована онкологом по месту жительства – данных, подтверждающих наличие онкологического заболевания, не выявлено, рекомендовано оперативное лечение в условиях хирургического отделения. С результатами лабораторно-инструментальных исследований пациентка была направлена в Клиники СамГМУ для определения дальнейшей тактики лечения.

На приеме у хирурга подробно изучены жалобы, анамнез и результаты обследования пациентки. В ходе осмотра: при поверхностной пальпации живота болезненности нет, при глубокой пальпации патологические образования не определяются, аппендикулярные и перитонеальные симптомы отрицательные. После осмотра поставлен диагноз: «Новообразование брюшной полости / забрюшинного пространства правой подвздошной области» и предложено оперативное вмешательство в плановом порядке.

23.01.2024 пациентка госпитализирована в хирургическое отделение клиники госпитальной хирургии Клиник СамГМУ для планового оперативного лечения и осмотрена заведующим отделением совместно с лечащим врачом. Учитывая неясный характер новообразования, а также расхождение топографии образования по данным КТ и МРТ, принято решение о проведении диагностической лапароскопии с интраоперационным решением вопроса об объеме оперативного вмешательства. Ход планируемого оперативного вмешательства, вероятный исход, риски пациентке разъяснены (возможная конверсия, проведение расширенного объема операции – правосторонней гемиколэктомии, формирование стомы в случае необходимости). 24.01.2024 после стандартной предоперационной подготовки (очистительные клизмы, антибиотикопрофилактика за 40 минут до оперативного вмешательства, профилактика венозных тромбоэмболических осложнений) выполнено оперативное вмешательство.

Типично параумбиликально (на 1,5 см выше пупка) после проведения проб наложен пневмоперитонеум (P – 12 мм рт. ст., V – 6 л/мин). В брюшную полость введен лапароскоп. При обзорной лапароскопии печень, ободочная кишка, петли тонкой кишки, желудок, матка без видимой патологии. Придатки с двух сторон удалены. В правой подвздошной области латеральнее подвздошных сосудов забрюшинно определялся купол слепой кишки и кистозное образование. Пациентка переведена в положение Тренделенбурга с левым наклоном операционного стола. В гипогастральной области слева по краю прямой мышцы живота и в подвздошной области справа установлены троакары 5 и 10 мм, введены эндоинструменты. При помощи электрокрючка широко вскрыта париетальная брюшина. Визуализирован купол слепой кишки с интимно сращенным кистозным образованием размером 6,0×7,0 см (рис. 1, а).

При помощи ультразвуковых ножниц выполнена мобилизация кисты, слепой кишки и восходящей ободочной кишки из забрюшинного пространства. При дальнейшей ревизии выявлено, что червеобразный отросток расположен ретроцекально, отходит от купола слепой кишки у основания кисты (рис. 1, б). Предположительный интраоперационный диагноз: «Муцинозная киста червеобразного отростка». В операционную был приглашен заведующий отделением, тактика согласована. Учитывая интимное сращение стенки кисты и купола слепой кишки, высокую вероятность ятрогенного повреждения кисты и стенки кишки, принято решение о выведении купола слепой кишки с кистозным образованием через мини-доступ в правой подвздошной области из брюшной полости, проведении экспресс-биопсии с последующим уточнением объема операции. В правой подвздошной области троакарный разрез расширен до 5 см, мобилизованный ранее купол слепой кишки с новообразованием выведены из брюшной полости (рис. 2, а).

Выполнена экспресс биопсия образования, по результатам которой поставлен диагноз: «Муцинозная цистаденома». Учитывая доброкачественный характер образования, принято решение об аппендэктомии и иссечении кисты. Тупым и острым путем с техническими трудностями поэтапно выполнена энуклеация кисты. При ревизии слепой кишки десерозированные участки не обнаружены. Типично выполнена аппендэктомия. Макропрепараты направлены на гистологическое исследование. Культя червеобразного

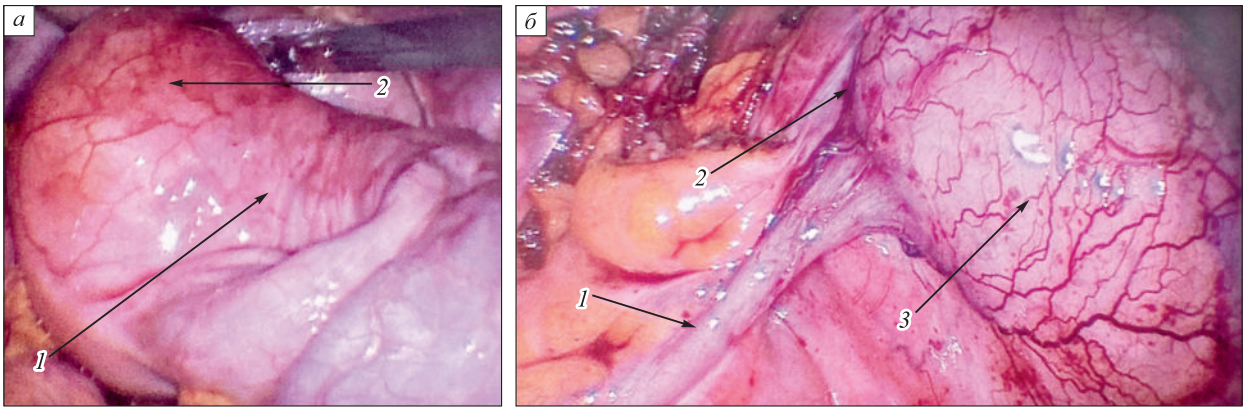


Рис. 1. *Купол слепой кишки (1) с интимно сращенным новообразованием (2) (а); червеобразный отросток (1) расположен ретроцекально, отходит от купола слепой кишки (2) у основания кисты (3) (б)*

Fig. 1. *Head of blind colon (1) with intimately fused tumor (2) (a); the appendix (1) is located retrocecally, extending from head of blind colon (2) at the base of the tumor (3) (б)*

отростка и прилегающая к кисте стенка кишки перитонизированы (рис. 2, б). Слепая кишка погружена в брюшную полость. Контроль на гемостаз. Принимая во внимание широко вскрытое забрюшинное пространство, принято решение об установке в малый таз трубчатого дренажа, выведенного в правой паховой области ниже раны. Послойное ушивание ран с наложением асептических повязок (рис. 3).

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. За первые сутки по дренажу отмечалось до 50 мл серозно-геморрагического отделяемого с последующим уменьшением его количества к 4-м суткам. Дренаж из брюшной полости удален на 5-е сутки после УЗИ брюшной полости, по результатам которого свободная жидкость в брюшной полости не определялась. В течение первых двух суток у пациентки отмечалась субфебрильная температура тела, далее температурная реакция организма была в пределах нормы. На 7-е сутки получено заключение из гистологической лаборатории: «Аппендикулярная

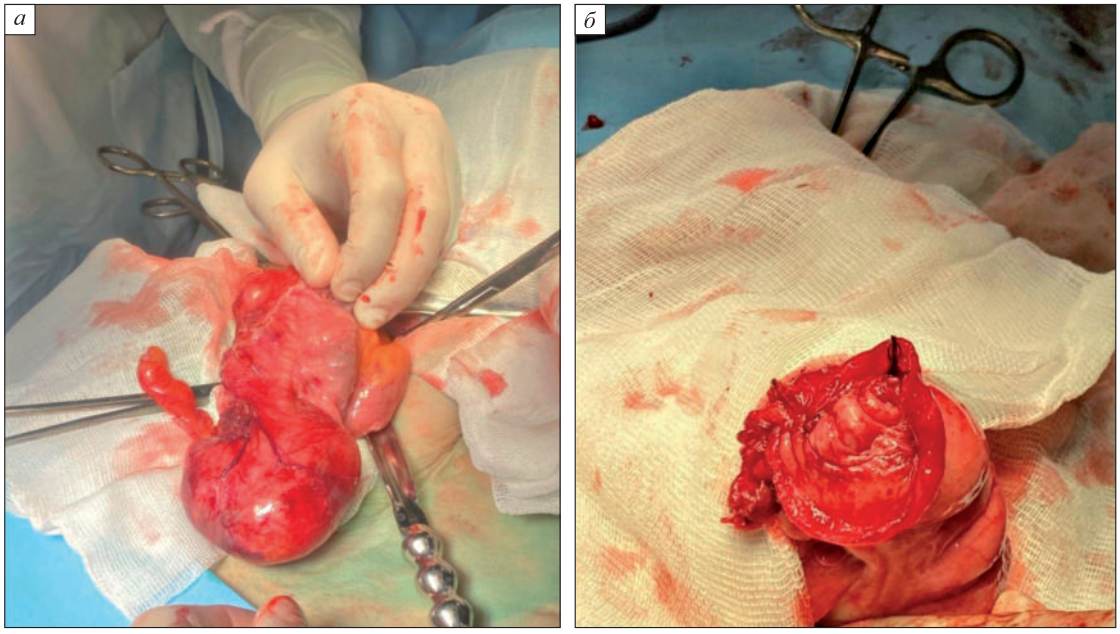


Рис. 2. *Купол слепой кишки с новообразованием выведены из брюшной полости (а); культя червеобразного отростка и прилегающая к кисте стенка слепой кишки перитонезированы (б)*

Fig. 2. *The head of blind colon with the tumor is removed from the abdominal cavity (a); the stump of the appendix and the wall of the cecum adjacent to the cyst are peritonesed*

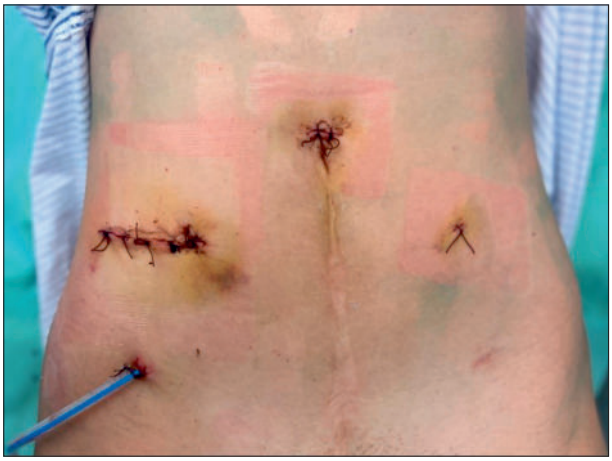


Рис. 3. *В малый таз установлен трубчатый дренаж, выведенный в правой паховой области ниже раны*

Fig. 3. *A tubular drain was installed in the small pelvis, located in the right inguinal region below the wound*

муцинозная неоплазия / Appendiceal mucinous neoplasm (WHO, 2019) на фоне хронического аппендицита с облитерацией дистальной части червеобразного отростка, pTis, с негативными краями резекции».

Пациентка выписана на 10-е сутки после оперативного вмешательства в удовлетворительном состоянии после снятия швов с ран. Раны зажили первичным натяжением. В послеоперационном периоде больной рекомендовано ограничение физической нагрузки до 5 кг в течение трех месяцев, а также выполнение КТ брюшной полости с болюсным контрастированием и видеоколоноскопии через 6 месяцев с последующей консультацией хирурга.

Обсуждение

Мукоцеле червеобразного отростка представляет собой заболевание, сложность диагностики которого остается актуальной при всех современных лабораторных и инструментальных методах обследования. Дополнительные сложности возникают при нестандартном топографическом расположении новообразования – в забрюшинном пространстве. Единственным возможным способом лечения является оперативное вмешательство, динамическое наблюдение абсолютно недопустимо. Следует тщательно планировать оперативное вмешательство на основании полученных предоперационных данных, а при сомнительных ситуациях использовать интраоперационную экспресс-биопсию. Во всех случаях выявления мукоцеле червеобразного отростка необходимо выполнять оперативное вмешательство в ранние сроки для предотвращения спонтанного разрыва образования в брюшной полости и исключения распространения при злокачественной форме [27].

В настоящее время нет общепризнанного мнения на счет предпочтительного хирургического доступа при лечении данного заболевания. Ряд авторов считают открытый доступ более безопасным, так как выше вероятность атравматичного удаления кистозного образования [8]. Однако хирурги, владеющие лапароскопией на высоком уровне, демонстрируют хорошие результаты оперативного лечения с применением видеоэндоскопических технологий [26]. Важное значение в данном случае имеют конкретные анатомические особенности пациента и характер взаимодействия новообразования с окружающими органами. В нашем клиническом примере выбор был сделан в пользу конверсии в мини-доступ для предотвращения ятрогенных осложнений, и он был полностью обоснован с точки зрения пользы для пациента. Принимая во внимание объем выполненного оперативного вмешательства, а также результаты гистологического исследования, прогноз для пациентки благоприятный, но требует слежения за состоянием здоровья в послеоперационном периоде.

Заключение

Представлен опыт успешного оперативного лечения пациентки с такой редкой патологией, как мукоцеле червеобразного отростка, и атипичным расположением образования. До настоящего времени остается подлежащим обсуждению вопрос выбора оптимального хирургического доступа. Следует не забывать про онкологическую настороженность для предотвращения таких опасных осложнений, как развитие муцинозной цистаденокарциномы и псевдомиксомы брюшины. При проведении оперативного вмешательства следует руководствоваться принципами безопасности с точки зрения пациента и не бояться выполнения конверсии доступа.

Список литературы / References

1. Rymer B., Forsythe R.O., Husada G. Mucocoele and mucinous tumours of the appendix: A review of the literature. *Int. J. Surg.* 2015;18:132–135. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.04.052

2. Caracappa D., Gullà N., Gentile D., Listorti C., Boselli C., Cirocchi R., Bellezza G., Noya G. Appendiceal mucocele. A case report and literature review. *Ann. Ital. Chir*. 2011;82(3):239–245.

3. McGory M.L., Maggard M.A., Kang H., O'Connell J.B., Ko C.Y. Malignancies of the appendix: beyond case series reports. *Dis. Colon. Rectum*. 2005;48(12):2264–2271. doi: 10.1007/s10350-005-0196-4

4. Ветшев Ф.П., Осминин С.В., Чесарев А.А., Лернер Ю.В., Пузаков К.Б., Петухова Н.В., Дергунова А.П. Лапароскопическая аппендэктомия при муцинозной цистаденоме червеобразного отростка. *Хирургия. Ж. им. Н.И. Пирогова*. 2019;(4):61–65. doi: 10.17116/hirurgia201904161

Vetshev F.P., Osminin S.V., Chesarev A.A., Lerner Yu.V., Puzakov K.B., Petukhova N.V., Dergunova A.P. Laparoscopic appendectomy for mucinous cystadenoma of the appendix. *Khirurgiya. Zhurnal imeni Nikolaya Ivanovicha Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2019;(4):61–65. [In Russian]. doi: 10.17116/hirurgia201904161

5. Misdraji J. Mucinous epithelial neoplasms of the appendix and pseudomyxoma peritonei. *Mod. Pathol*. 2015;28 Suppl 1:67–79. doi: 10.1038/modpathol.2014.129

6. Yilmaz M., Akbulut S., Kutluturk K., Sahin N., Arabaci E., Ara C., Yilmaz S. Unusual histopathological findings in appendectomy specimens from patients with suspected acute appendicitis. *World J. Gastroenterol*. 2013;19(25):4015–4022. doi: 10.3748/wjg.v19.i25.4015

7. Ruiz-Tovar J., Teruel D.G., Castiñeiras V.M., Dehesa A.S., Quindós P.L., Molina E.M. Mucocele of the appendix. *World J. Surg*. 2007;31(3):542–548. doi: 10.1007/s00268-006-0454-1

8. Singh M.P. A general overview of mucocele of appendix. *J. Family Med. Prim. Care.* 2020;9(12):5867–5871. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1547_20

9. Бондарев Г.А., Николаев С.А., Кунаков Д.В., Кунакова А.Е. Мукоцеле червеобразного отростка. *Соврем. пробл. науки и образ*. 2023;(1):94. doi: 10.17513/spno.32386

Bondarev G.A., Nikolaev S.A., Kunakov D.V., Kunakova A.E. Mucocele of the vermiform process. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2023;(1):94. [In Russian]. doi: 10.17513/spno.32386

10. Dixit A., Robertson J.H., Mudan S.S., Akle C. Appendiceal mucocoeles and pseudomyxoma peritonei. *World J. Gastroenterol*. 2007;13(16):2381–2384. doi: 10.3748/wjg.v13.i16.2381

11. van den Heuvel M.G., Lemmens V.E., Verhoeven R.H., de Hingh I.H. The incidence of mucinous appendiceal malignancies: a population-based study. *Int. J. Colorectal. Dis*. 2013;28(9):1307–1310. doi: 10.1007/s00384-013-1714-9

12. McDonald J.R., O'Dwyer S.T., Rout S., Chakrabarty B., Sikand K., Fulford P.E., Wilson M.S., Renehan A.G. Classification of and cytoreductive surgery for low-grade appendiceal mucinous neoplasms. *Br. J. Surg.* 2012;99(7):987–992. doi: 10.1002/bjs.8739

13. Kelemouridou E., Mogrampi S.A., Tsavis G., Verroiotou M., Rallis T., Fardellas I. Mucinous cystadenoma of the appendix. A diagnostic dilemma? *Chirurgia (Bucur).* 2011;106(2):251–254.

14. Teke Z., Eray I.C., Aydin E., Ortlek A.B. Appendiceal intussusception caused by mucinous cystadenoma presenting as acute appendicitis. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2020;102(4):e1–e4. doi: 10.1308/rcsann.2020.0001

15. Calişkan K., Yildirim S., Bal N., Nursal T.Z., Akdur A.C., Moray G. Mucinous cystadenoma of the appendix: a rare cause of acute abdomen. *Ulus. Travma Acil Cerrahi Derg*. 2008;14(4):303–307.

16. Chong S.J., Chan M.Y. Mucinous cystadenoma of the appendix--an unusual cause of intestinal obstruction. *Ann. Acad. Med. Singap.* 2001;30(2):206–207.

17. Zhou M.L., Yan F.H., Xu P.J., Zhang L.J., Li Q.H., Ji Y. Mucinous cystadenoma of the appendix: CT findings. *Chin. Med. J. (Engl).* 2006;119(15):1300–1303.

18. Wang H., Chen Y.Q., Wei R., Wang Q.B., Song B., Wang C.Y., Zhang B. Appendiceal mucocele: A diagnostic dilemma in differentiating malignant from benign lesions with CT. *Am. J. Roentgenol.* 2013;201(4):590–595. doi: 10.2214/AJR.12.9260

19. Zanati S.A., Martin J.A., Baker J.P., Streutker C.J., Marcon N.E. Colonoscopic diagnosis of mucocele of the appendix. *Gastrointest. Endosc.* 2005;62(3):452–456. doi: 10.1016/j.gie.2005.04.018

20. McFarlane M.E., Plummer J.M., Bonadie K. Mucinous cystadenoma of the appendix presenting with an elevated carcinoembryonic antigen (CEA): Report of two cases and review of the literature. *Int. J. Surg. Case Rep*. 2013;4(10):886–888. doi: 10.1016/j.ijscr.2013.07.007

21. Carmignani C.P., Hampton R., Sugarbaker C.E., Chang D., Sugarbaker P.H. Utility of CEA and CA 19-9 tumor markers in diagnosis and prognostic assessment of mucinous epithelial cancers of the appendix. *J. Surg. Oncol*. 2004;87(4):162–166. doi: 10.1002/jso.20107

22. Сигуа Б.В., Земляной В.П., Латария Э.Л., Курков А.А., Мельников В.А., Винничук С.А. Трудности диагностики и особенности эндовидеохирургического лечения пациента с мукоцеле червеобразного отростка. *Вестн. Сев.-Зап. гос. мед. ун-та им. И.И. Мечникова*. 2020;12(2):85–90. doi: 10.17816/mechnikov202012285-90

Sigua B.V., Zemlyanoy V.P., Lataria E.L., Kurkov A.A., Melnikov V.A., Vinnichuk S.A. Diagnostic difficulties and features of endovideosurgical treatment of a patient with mucocele of the appendix. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni Il'yi Il'yicha Mechnikova = Newsletter of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2020;12(2):85–90. [In Russian]. doi: 10.17816/mechnikov202012285-90

23. Sugarbaker P.H. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma

peritonei syndrome? *Lancet Oncol*. 2006;7(1):69–76. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70539-8

24. Cartanese C., Petitti T., Ferrozzi L. Laparoscopic resection of an incidental appendiceal mucocele: is it correct. *Case report. Ann. Ital. Chir*. 2012;83(4):359–362.

25. Yoshida Y., Sato K., Tada T., Maekawa H., Sakurada M., Orita H., Ito T., Hirata F., Wada R. Two cases of mucinous cystadenoma of the appendix successfully treated by laparoscopy. *Case Rep. Gastroenterol*. 2013;7(1):44–48. doi: 10.1159/000346299

26. Park K.J., Choi H.J., Kim S.H. Laparoscopic approach to mucocele of appendiceal mucinous cystadenoma: feasibility and short-term outcomes in 24 consecutive cases. *Surg. Endosc.* 2015;29(11):3179–3183. doi: 10.1007/s00464-014-4050-4

27. Matsui H., Igarashi N., Okamura A., Itano O., Koyama Y., Miyakita M. Laparoscopy-assisted resection of an appendiceal mucinous cystadenoma. *Tokai J. Exp. Clin. Med.* 2007;32(4):140–143.

28. Glasgow S.C., Gaertner W., Stewart D., Davids J., Alavi K., Paquette I.M., Steele S.R., Feingold D.L. The American Society of Colon and Rectal Surgeons, Clinical practice guidelines for the management of appendiceal neoplasms. *Dis. Colon. Rectum*. 2019;62(12):1425–1438. doi: 10.1097/DCR.0000000000001530

Сведения об авторах:

Лисин Олег Евгеньевич, ORCID: 0000-0003-0502-3562, e-mail: o.e.lisin@samsmu.ru
Шестаков Евгений Викторович, ORCID: 0000-0003-2941-6141, e-mail: e.v.shestakov@samsmu.ru
Андреев Иван Сергеевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-2736-9196, e-mail: ivan0479@yandex.ru
Медведева Екатерина Сергеевна, ORCID: 0009-0002-8571-1559, e-mail: e.s.medvedeva.98@mail.ru
Каторкин Сергей Евгеньевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-7473-6692, e-mail: katorkinse@mail.ru

Information about the authors:

Oleg E. Lisin, ORCID: 0000-0003-0502-3562, e-mail: o.e.lisin@samsmu.ru
Evgeny V. Shestakov, ORCID: 0000-0003-2941-6141, e-mail: e.v.shestakov@samsmu.ru
Ivan S. Andreev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2736-9196, e-mail: ivan0479@yandex.ru
Ekaterina S. Medvedeva, ORCID: 0009-0002-8571-1559, e-mail: e.s.medvedeva.98@mail.ru
Sergei E. Katorkin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7473-6692, e-mail: katorkinse@mail.ru

Поступила в редакцию 04.04.2024
После доработки 18.04.2024
Принята к публикации 19.07.2024

Received 04.04.2024
Revision received 18.04.2024
Accepted 19.07.2024

УДК 616.12:613.6.02 DOI: 10.18699/SSMJ20240525

Оригинальное исследование / Research article

Определение экспозиции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги

А.Ю. Лазуткина

Дальневосточная государственная академия физической культуры Минспорта России
680028, г. Хабаровск, Амурский б-р, 1

Резюме

Согласно определению эпидемиологического словаря, факторы среды обладают свойством влияния. Однако экспозиция воздействующих факторов риска (ФР), их связь со степенью выраженности, распространенностью вредного эффекта в экспонированной популяции остается неизвестной. Цель исследования – выяснить экспозицию предикторов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в группе работников локомотивных бригад (РЛБ) Забайкальской железной дороги (ЗабЖД). **Материал и методы.** В исследовании 2008–2013 гг. оригинальной группы исходно здоровых РЛБ ЗабЖД, 7959 мужчин возраста 18–66 лет, многомерным статистическим анализом по 22 позициям определены предикторы острого коронарного синдрома, ИБС, мозгового инсульта, внезапной сердечной смерти. Качества предикторов как скрининг-тестов оценены методом контроля качества проверяемого диагностического теста (ПДТ) с бинарными исходами. Посредством определения чувствительности предикторов ССЗ данным методом выяснили их воздействующие экспозиции в группе наблюдения. **Результаты.** Изученные ССЗ обладали совпадающими предикторами, которые имели отличающиеся количественные оценки по показателям ПДТ. Экспозиция ФР на уровне популяции может быть измерена показателем чувствительности ПДТ, отражающим распространенность (накопление) ФР среди лиц, у которых наступил конечный исход. **Заключение.** ФР формируют в разной экспозиции воздействия (концентрации) различные ССЗ. Необходимо проводить мониторинг ФР у РЛБ для оценки их экспозиции, прогнозирования ССЗ, организации лечебно-профилактических мероприятий и медицинской помощи.

Ключевые слова: факторы риска, взаимодействие, сердечно-сосудистые заболевания, прогнозирование, скрининг, профилактика.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Лазуткина А.Ю., e-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru

Для цитирования: Лазуткина А.Ю. Определение экспозиции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):209–221. doi: 10.18699/SSMJ20240525

Determining cardiovascular disease risk factor exposure among locomotive crew workers of the Trans-Baikal Railway

A.Yu. Lazutkina

Far Eastern State Academy of Physical Culture of the Ministry of Sports of Russia
680028, Khabarovsk, Amursky blvd., 1

Abstract

According to the epidemiological dictionary definition, environmental factors have a property of influence. However, the exposure doses of risk factors (RF) and their relation to the severity, prevalence of the harmful effect in the exposed population remains unknown. **Aim of the study was to** find out the exposure to predictors of cardiovascular diseases (CVD) in the group of employees of locomotive crews (ELC) of the Trans-Baikal Railway (TBR). **Material and methods.** Predictors of acute coronary syndrome, coronary heart disease, cerebral stroke and sudden cardiac death were determined using multivariate statistical analysis during the 2008–2013 study of 22 items of a natural group of initially

healthy 7959 male employees of locomotive crews (ELC) of the Trans-Baikal Railway (TBR) aged 18–66 years old. The qualities of predictors as screening tests were assessed by the quality control method of a verifiable diagnostic test (VDT) with binary outcomes. Using this method the exposure doses in the observation group were found out by determining the **sensitivity** value of CVD predictors. **Results.** The studied CVDs had overlapping predictors that had different quantitative scores in terms of VDT indicators. Exposure to risk factors at the population level can be measured by the sensitivity index of VDT, which reflects the prevalence (accumulation) of risk factors among those individuals who have the final outcome. **Conclusions.** Risk factors in different exposures (concentration) form different CVDs. It is necessary to monitor RF in ELC to assess their exposures, predict CVD, and organize therapeutic and preventive measures and medical care.

Key words: risk factors, interaction, cardiovascular diseases, prediction, screening, prevention.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.
Correspondence author: Lazutkina A.Yu., e-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru
Citation: Lazutkina A.Yu. Determining cardiovascular disease risk factor exposure among locomotive crew workers of the Trans-Baikal Railway. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(5):209–221. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240525

Введение

Эпидемиологический словарь Д.М. Ласта определяет фактор риска (ФР) как свойство или экспозицию условиями среды организма, имеющие связь с повышенной вероятностью возникновения определенного исхода, такого как заболевание. В свою очередь экспозиция (воздействие) фактора определяется как контакт с конкретным агентом, при котором может произойти его передача и реализация в виде вредного или полезного влияния. Количество фактора, воздействию которого подвергается субъект или популяция, близко к понятию дозы, поступившей в организм [1–4].

По данным ВОЗ, 8 ФР (чрезмерное потребление алкоголя, курение, артериальное давление ≥ 140/90 мм рт. ст., индекс массы тела (ИМТ ≥ 25,0 кг/м^2), уровень холестерина и глюкозы крови выше нормальных значений, не удовлетворяющее требованиям потребление фруктов и овощей, недостаточная физическая активность) имеют связь с 61 % случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Уменьшение влияния этих ФР может увеличить среднюю продолжительность жизни практически на 5 лет. Поэтому изучение взаимосвязей между ФР и показателями здоровья важно для разработки конкретных и эффективных мероприятий, направленных на улучшение здоровья населения в конкретных регионах и в мировом масштабе [1, 5–8]. Измерение воздействия (экспозиции) влияния ФР, вызывающих конкретное состояние или болезнь, открывает возможности для планирования дальнейших действий, направленных на изменение условий среды и достижения благоприятных результатов от внедрения профилактических мер. С целью определения опасной и безопасной экспозиции ФР, их сравнения и классификации по степени опасности связь ФР и ССЗ можно оценить такими зависимостями [9]: экспозиция-ответ – связь воздействующей дозы (концентрации), режима, продолжительности воздействия негативного агента (ФР) со степенью выраженности, его распространенностью в экспонированной популяции; доза-эффект – связь воздействия агента (ФР) по количеству или времени с выраженностью эффекта повреждения в экспонированной популяции; доза-ответ – корреляция между уровнем экспозиции воздействия ФР и долей экспонированной популяции, у которой развился эффект в виде ССЗ.

Целью работы стало выяснение экспозиции предикторов ССЗ, вызвавших внезапную сердечную смерть (ВСС), острый коронарный синдром (ОКС), ИБС, мозговой инсульт (МИ) в группе работников локомотивных бригад (РЛБ) Забайкальской железной дороги (ЗабЖД).

Материал и методы

Проспективное наблюдение проводилось 14-ю негосударственными учреждениями здравоохранения ЗабЖД в 2008–2013 г. 7959 изначально здоровых РЛБ ЗабЖД в возрасте 18–66 лет [10]. РЛБ отбирались в исследование с учетом требований приказа [11], без ССЗ, кроме 1–2-й стадии 1-й степени гипертонической болезни. Ежегодные врачебно-экспертные комиссии по параметрам рекомендаций Российского медицинского общества по артериальной гипертонии, Всероссийского научного общества кардиологов [12, 13] выявляли у них ФР: возраст, курение, артериальную гипертензию ≥140/90 мм рт. ст, дислипидемию (по нормам липидного спектра), гликемию натощак >5,5 ммоль/л, отягощенную наследственность по ССЗ (т.е. ССЗ у близких

родственников-мужчин ранее 55 лет, у родственников-женщин ранее 65 лет). Уровень психосоциального стресса оценивали по тестам Люшера и Спилбергера. Анкетированием определяли чрезмерное потребление алкоголя [13] – больше рекомендованной ВОЗ нормы, т.е. >2 безопасных доз алкоголя в сутки для мужчин (1 доза = 13,7 г, или 18 мл этанола) с перерасчетом на объем алкогольных напитков. Диагностировали избыток массы тела или ожирение по формуле Кетле:

$$ИМТ = вес\ (кг) / рост\ (м)^2.$$

Поражения органов-мишеней (ПОМ) диагностировали: при эхокардиографии и ЭКГ – гипертрофию левого желудочка, при эхокардиографии и рентгенографии – атеросклероз аорты. Снижение скорости клубочковой фильтрации (более 60 мл/мин) определяли MDRD-формулой Кокрофта – Гаулта, микроальбуминурию регистрировали при содержании альбумина в моче от 30 до 300 мг/сутки, креатининемию – при концентрации креатинина в крови от 115 до 133 мкмоль/л. Наряду с этим выявляли начальную (I–II степени) ретинопатию [11], толщину комплекса «интима-медиа» (КИМ) больше 0,9 мм или наличие атеросклеротической бляшки, лодыжечно-плечевой индекс <0,9, скорость распространения пульсовой волны >12 м/с, сахарный диабет 2 типа легкой степени [11]. Отслеживали все конечные исходы, в том числе ССЗ. Из исследования РЛБ выбывали при увольнении, смерти, несоответствии здоровья критериям приказа [11].

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия (протокол № 30 от 09.11.2011). Обследование РЛБ выполнялось на сертифицированном современном оборудовании сертифицированными специалистами общепринятыми методиками. Подробное описание наблюдения РЛБ ЗабЖД опубликовано [14–16]. Дизайн исследования РЛБ ЗабЖД показан на рис. 1. В 2008 г. наблюдали 7959 РЛБ; 2009 г. – 7851; 2010 г. – 7141; 2011 г. – 6817; 2012 г. – 6016; 2013 г. – 5722 РЛБ. Возраст РЛБ в начале наблюдения составлял 35,7 ± 10,6 года, в конце – 38,6 ± 10,3 года. Дизайн исследования РЛБ ЗабЖД обоснован тем, что в природно-однородной популяции статистическая связь между изучаемыми ФР и их эффектами воздействия [1, 3] изучается с высоким исследовательским потенциалом, так как исследуется вместе с вмешивающимися факторами (конфаундингами).

Совместное влияние ФР на конечный результат и влияние конфаундеров в общем эффекте показано на рис. 2. Такой дизайн исследования дает возможность делать безошибочные выводы о натуральных свойствах предикторов заболеваний и анализировать их влияние на конечные исходы с высоким уровнем доказательной мощности [17].

Предикторы ССЗ были определены многомерным статистическим анализом посредством сравнения распространенности всех выявленных ФР, поражений органов-мишеней в группе наблюдения у РЛБ, имевшими и не имевшими вышеуказанные ССЗ (см. рис. 1). Применяли 4-польную таблицу 2×2, регрессионный многофакторный пошаговый анализ, модели Каплана – Майера, пропорционального риска Кокса, оценивали относительный риск. Установленные многомерным анализом предикторы ССЗ различались уровнем значимости в использованных моделях и поэто-

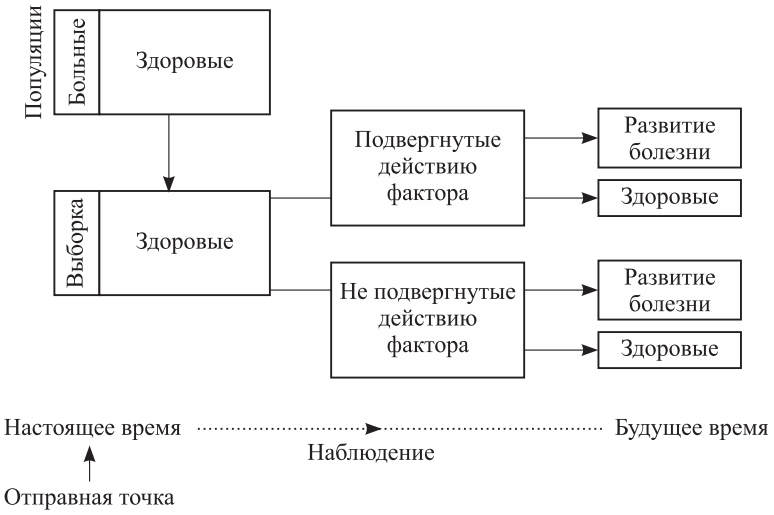


Рис. 1. *Дизайн проспективного когортного исследования РЛБ ЗабЖД [15, 18]*

Fig. 1. *Design of a prospective cohort study of WLC of the Trans-Baikal Railway [15, 18]*

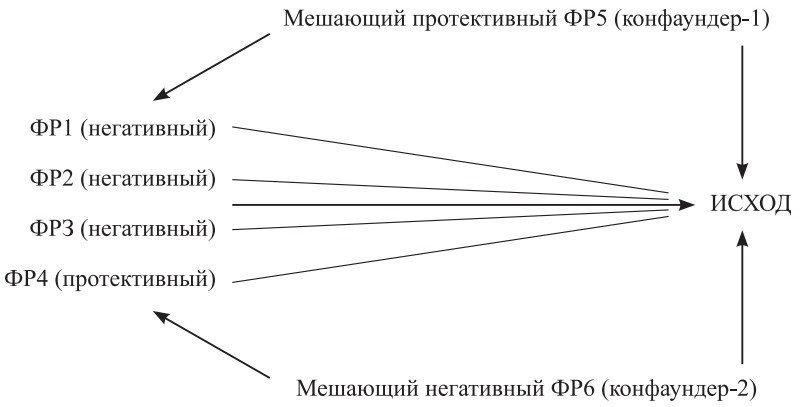


Рис. 2. *Схема влияния факторов среды на конечный исход, взаимодействие факторов*

Fig. 2. *Scheme of influence of environmental factors on the final outcome, interaction of factors*

му были гипотетически определены в три группы (табл. 1) Предикторы, имевшие значимый результат во всех вышеуказанных примененных моделях, оценили как самостоятельные, способные реализоваться в ССЗ без вмешательства других предикторов, и считали их главными. Предикторы, имевшие значимые результаты в четырех моделях, считали как взаимодействующие ФР. Предикторы ССЗ, имевшие значимые результаты менее чем в четырех моделях, считали конфаундинг-эффектами – вмешивающимися ФР, изменяющими эффекты основного вмешательства на конечную точку [14–16] (см. рис. 2).

Далее выясняли предсказательную способность всех выявленных предикторов ССЗ как скрининг-тестов методом проверяемого диагностического теста (ПДТ) с бинарными исходами [14–16, 19]. Таблица 2 содержит результаты оценки ПДТ предикторов ОКС, ИБС, ВСС, МИ с указанием их предсказательной способности, чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Способности показателей и их гарантии указаны в примечании к табл. 2.

В соответствии с указанной методикой оценивают прогностическое достоинство ПДТ показателями точности и прогностичности, сопоставляя его данные с эталонным тестом, безошибочно определяющим присутствие и отсутствие болезни у обследуемого. Диагностическим тестом (Т) называют исследуемый на прогностическую способность фактор (как в данном случае) или метод диагностики важного заболевания, которые у обследуемого могут принимать два значения – положительное ($Т^+$) или отрицательное ($Т^–$), «позитив» и «негатив» соответственно. Заболевание может реализоваться в два бинарных исхода, «есть» или «нет» – $ССЗ^+$ и $ССЗ^–$. Для оценки ПДТ проводят сравнение подверженной и неподверженной ФР групп по частоте диагностики в них изучаемой болезни (см. рис. 1). Анализ выполняется в четырехпольной таблице 2×2. В нее в абсолютных цифрах вносят частоты взаимоисключающих значений исследуемого бинарного исхода двух групп респондентов. В строках отмечают подвергнутые и не подвергнутые ПДТ группы, в столбцах – вероятные исходы. Каждый респондент включается только в одну из групп, так как он имеет только один из вероятных исходов ($ССЗ^+$ или $ССЗ^–$). $ССЗ^+$ и $ССЗ^–$, $Т^+$ и $Т^–$ ПДТ образуют четыре комбинации исхода, показанные в табл. 3. В таблице 2×2 их количество обозначают a, b, c, d. Методика оценки ПДТ представлена в табл. 3.

Оценки точности и прогностичности ПДТ, иллюстрирующие способность определять и предсказывать исследуемое событие, образуют инверсии параметров и контр-параметров. Через их сопоставление оценивается качество ПДТ. Условные вероятности точности ПДТ создают две парные противоположности: чувствительность (Se) и контр-чувствительность (coSe), специфичность (Sp) и контр-специфичность (coSp). Их оценки измеряются долями (*f*) в процентах или как отношение части к целому [21, 22]. Четыре условные вероятности прогностичности ПДТ образуют две парные инверсии: прогностичность «позитивов» (PPV) и их контр-прогностичность (coPPV), прогностичность «негативов» (NPV) и их контр-прогностичность (coNPV). Результаты точности и прогностичности ПДТ зависимы друг от друга. Эта взаимосвязь отображается отношением правдоподобий двух противоположных пар: отношением правдоподобий «позитивов» (LR(+)) и «негативов» исхода (LR(–)), а также их антиподов. Отношения правдоподобий и их оценки-ин-

Таблица 1. *Уровень статистической значимости предикторов изученных исходов в различных статистических моделях*

Table 1. *Level of statistical significance of predictors of the studied outcomes in various statistical models*

Сердечно-сосудистый исход и его предиктор	Модель				
	Таблица 2×2	Множественная регрессия	Относительный риск	Каплана – Майера	Кокса
ВСС					
Чрезмерное потребление алкоголя	1	1	1	1	1
Артериальная гипертония	1	0	1	1	0
Психосоциальный стресс	0	1	0	0	0
III степень ожирения	1	1	1	0	0
Сниженная скорость клубочковой фильтрации	1	1	1	0	1
Возраст 34–66 лет	1	1	1	0	1
ОКС					
Чрезмерное потребление алкоголя	1	1	1	1	1
Артериальная гипертония	1	1	1	1	1
Психосоциальный стресс	0	1	1/0	0	0
I–II степень ретинопатии	1	1	1	1	0
Гипертрофия левого желудочка	0	1	1/0	0	0
Сахарный диабет 2 типа	1	1	1	1	0
Возраст 36–66 лет	1	1	1	0	1
ИБС					
Чрезмерное потребление алкоголя	0	1	1/ 0	0	0
Артериальная гипертония	1	1	1	1	1
Психосоциальный стресс	0	1	1/0	0	0
I–II степень ретинопатии	1	1	1	1	1
Гипертрофия левого желудочка	1	0	1	1	0
Гипергликемия	0	1	1/0	0	0
Скорость распространения пульсовой волны >12 м/с	1	1	1	0	0
Атеросклеротическая бляшка / толщина КИМ > 0,9 мм	1	1	1	1	1
Микроальбуминурия	1	0	1	0	0
Атеросклероз аорты	1	1	1	1	0
Дислипидемия	1	0	1	0	0
Индекс массы тела ≥25,0	1	0	1	1	0
I степень ожирения	1	0	1	0	0
II степень ожирения	1	0	1	0	0
III степень ожирения	1	1	1	1	0
Возраст 34–66 лет	1	1	1	0	1
МИ					
Чрезмерное потребление алкоголя	0	0/1	0	1	0
Артериальная гипертония	1	1	1	1	0
Гипертрофия левого желудочка	1	0	1	1	0
Гипергликемия	0	1/0	1/0	0	0
Скорость пульсовой волны >12 м/с	1	1	1	1	0
Курение	1	1	0	1	0
Возраст 46–66 лет	1	1	1	1	1
Возраст 46 лет	1	1	0	1	0
Возраст 60 лет	1	1	1	1	1

– самостоятельный предиктор; – взаимодействующий предиктор; – конфаундер

Примечание. 1 – $p < 0,05$; 0 – $p > 0,05$; 1/0 и 0/1 значения p для исходов ОКС, ИБС и МИ в выборке 2011 года ($n = 6237$) и в выборке ($n = 7959$) по конечным исходам на конец наблюдения соответственно.

Таблица 2. *Результаты проверяемого диагностического теста предикторов сердечно-сосудистых исходов у РЛБ ЗабЖД*

Table 2. *Results of the tested diagnostic test for predictors of cardiovascular outcomes in ELC of the Trans-Baikal Railway*

Предиктор ССЗ	Se	Sp	Вероятность возникновения / отсутствия ССЗ				Отношение правдоподобий	
			PPV–ФР(+)		NPV–ФР(–)		LR(+)	LR(–)
			PPV (%)	coPPV (%)	NPV (%)	coNPV (%)		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ВСС								
Чрезмерное потребление алкоголя	0,24	**0,99**	**0,5–17,9**	**82,1–99,5**	**99,6–99,9**	**0,1–0,4**	**27,1**	1,3
Артериальная гипертония	0,65	**0,75**	0,2–1,2	98,8–99,8	**99,7–99,9**	**0,1–0,3**	2,5	2,1
Психосоциальный стресс	0,35	**0,79**	0,1–1,1	98,9–99,9	**99,6–99,9**	**0,1–0,4**	1,7	1,2
III степень ожирения	**0,12**	**0,99**	0,1–33,5	66,5–99,9	**99,6–99,9**	**0,1–0,4**	38,9	1,1
Сниженная скорость клубочковой фильтрации	**0,12**	**0,99**	**0,5–78,9**	**21,1–99,5**	**99,6–99,9**	**0,1–0,4**	**155,8**	1,1
Возраст 34–66 лет	**0,88**	**0,37**	0,1–0,6	99,4–99,9	**99,6–99,9**	**0,1–0,4**	1,4	3,2
ОКС								
Чрезмерное потребление алкоголя	**0,13**	**0,99**	4,7–12,3	87,7–95,3	**99,6–99,9**	**0,1–0,4**	**14,2**	1,1
Артериальная гипертония	0,71	**0,75**	0,4–1,4	98,6–99,6	**99,7–99,9**	**0,1–0,3**	**2,8**	2,6
Психосоциальный стресс	0,25	**0,79**	0,1–0,9	99,1–99,9	**99,5–99,9**	**0,1–0,5**	1,2	1,1
I–II степень ретинопатии	0,21	**0,95**	0,3–3,7	96,3–99,7	**99,6–99,9**	**0,1–0,4**	**5,0**	1,2
Гипертрофия левого желудочка	**0,13**	**0,92**	0,1–1,5	98,5–99,9	**99,5–99,9**	**0,1–0,5**	1,7	1,1
Сахарный диабет 2 типа	**0,08**	**0,99**	0,2–15,1	84,9–99,8	**99,5–99,9**	**0,1–0,5**	14,7	1,1
Возраст 36–66 лет	**0,96**	0,43	0,2–0,8	99,2–99,8	**99,8–100**	**0–0,2**	**1,7**	**10,3**
ИБС								
Чрезмерное потребление алкоголя	**0,03**	**0,99**	0,1–9,9	90,1–99,9	**98,8–99,3**	**0,7–1,2**	3,0	1,0
Артериальная гипертония	**0,80**	**0,75**	**2,0–3,9**	**96,1–98,0**	**99,5–99,9**	**0,1–0,5**	**3,2**	**3,6**
Психосоциальный стресс	**0,19**	**0,79**	0,4–1,6	98,4–99,6	98,7–99,3	0,7–1,3	0,9	1,0
I-II степень ретинопатии	**0,23**	**0,96**	**2,5–8,5**	**91,5–97,5**	**99,0–99,5**	**0,5–1,0**	**5,7**	1,3
Гипертрофия левого желудочка	**0,29**	**0,93**	**1,9–5,7**	**94,3–98,1**	**99,0–99,5**	**0,5–1,0**	**3,9**	1,3
Гипергликемия	**0,10**	**0,94**	0,5–3,5	96,5–99,5	**98,8–99,4**	**0,6–1,2**	1,7	1,0
Скорость пульсовой волны > 12 м/с	**0,04**	**0,99**	**1,8–38,7**	**61,3–98,2**	**98,8–99,4**	**0,6–1,2**	**18,6**	1,0
Атероматоз/толщина КИМ > 0,9 мм	**0,05**	**0,99**	**2,8–37,4**	**62,6–97,2**	**98,8–99,4**	**0,6–1,2**	**19,6**	1,1
Микроальбуминурия	**0,03**	**0,99**	**1,2–58,5**	**41,5–98,8**	**98,8–99,4**	**0,6–1,2**	**27,0**	1,0
Атеросклероз аорты	**0,21**	**0,94**	**1,5–5,8**	**94,2–98,5**	**98,9–99,5**	**0,5–1,1**	**3,6**	1,2

Дислипидемия	0,45	**0,68**	0,8–2,0	98,0–99,2	**98,9–99,5**	**0,5–1,1**	1,4	1,2
ИМТ ≥25,0 кг/м^2	**0,74**	**0,42**	0,8–1,6	98,4–99,2	**99,0–99,7**	**0,3–1,0**	1,3	1,6
I степень ожирения	**0,26**	**0,85**	0,8–2,6	97,4–99,2	**98,9–99,5**	**0,5–1,1**	1,7	1,1
II степень ожирения	**0,08**	**0,97**	0,7–5,9	94,1–99,3	**98,8–99,4**	**0,6–1,2**	2,8	1,1
III степень ожирения	**0,04**	**0,99**	**1,4–32,1**	**67,9–98,6**	**98,8–99,4**	**0,6–1,2**	**14,1**	1,0
Возраст 34–66 лет	**0,99**	**0,38**	1–2	98–99	**99–100**	**0–1**	**1,6**	**27,5**
МИ								
Чрезмерное потребление алкоголя	**0,10**	**0,99**	0,1–9,9	90,1–99,9	**99,6–99,9**	**0,1–0,4**	10,5	1,1
Артериальная гипертония	0,67	**0,74**	0,3–1,3	98,7–99,7	**99,7–99,9**	**0,1–0,3**	**2,6**	**2,2**
Гипертрофия левого желудочка	0,24	**0,93**	0,2–2,1	97,9–99,8	**99,6–99,9**	**0,1–0,4**	3,2	1,2
Гипергликемия	**0,14**	**0,94**	0,1–2,1	97,9–99,9	**99,6–99,9**	**0,1–0,4**	2,6	1,1
Скорость пульсовой волны >12 м/с	**0,10**	**0,99**	**0,5-31,7**	**68,3-99,5**	**99,6-99,9**	**0,1-0,4**	39,8	1,1
Курение	**0,81**	**0,38**	0,2–0,6	99,4–99,8	**99,6–99,9**	**0,1–0,4**	1,3	2,0
Возраст 46–66 лет	0,71	**0,70**	0,3–1,1	98,9–99,7	**99,7–99,9**	**0,1–0,3**	**2,4**	**2,4**
Возраст 46 лет	**0,10**	**0,98**	**0,1–3,8**	**96,2–99,9**	**99,6–99,9**	**0,1–0,4**	3,9	1,1
Возраст 60 лет	**0,10**	**0,99**	**0,9–47,7**	**52,3–99,1**	**99,6–99,9**	**0,1–0,4**	**68,8**	1,0

Примечание. Информативные значения выделены жирным шрифтом. Статистические оценки показателей Se и Sp представлены долями – отношением составной части совокупности к ее общему объему [21, 22]. Обозначения в тексте и таблицах приведены в оригинальной терминологии методики и программы DiagStat [20]. Цветом показаны совпадающие предикторы ССЗ. Чувствительность (Se) — частота «позитивов», положительных результатов ПДТ у лиц с ССЗ, показывает, в какой мере тест «предчувствует» наличие ССЗ. Специфичность (Sp) – частота «негативов», отрицательных результатов ПДТ у лиц без ССЗ, показывает в какой мере тест «предчувствует» отсутствие ССЗ. Прогностичность «позитивов» (PPV) – способность ПДТ правильно предсказывать ССЗ у лица с «позитивом» с определенной вероятностью. Контр-прогностичность (coPPV) – способность ПДТ ошибочно предсказывать отсутствие ССЗ у лица с «позитивом» с определенной вероятностью. Прогностичность «негативов» (NPV) – способность ПДТ правильно предсказывать отсутствие ССЗ у лица с «негативом» с определенной вероятностью. Контр-прогностичность «негативов» (coNPV) – способность ПДТ ошибочно предсказывать ССЗ у лица с «негативом» с определенной вероятностью. LR(+) – отношение доли «позитивов» среди лиц с ССЗ к доле «позитивов» среди лиц без ССЗ, показывает повышение апостериорных шансов в пользу наличия ССЗ против его отсутствия у респондента в сравнении с априорными шансами после получения у него положительного результата ПДТ. LR(–) – отношение доли «негативов» среди лиц без ССЗ к доле «негативов» среди лиц с ССЗ, показывает повышение апостериорных шансов в пользу отсутствия ССЗ против его наличия у респондента в сравнении с априорными шансами после получения у него отрицательного результата ПДТ.

Таблица 3. *Таблица сопряженной перекрестной классификации 2×2*

Table 3. *2x2 conjugate cross-classification table*

Группа субъектов	Эталонный безошибочный тест определения болезни		Всего субъектов в группе
	Результаты		
	ССЗ(+)	ССЗ(–)	
Экспонированные Тест (+)	a Истинный позитив $T^+ССЗ^+$	b Ложный позитив $T^+ССЗ^-$	T^+ $P(T^+)$ a + b
	Распространенность позитивов		
	$P(T^+ССЗ^+)$	$P(T^+ССЗ^-)$	
Неэкспонированные Тест (–)	c Ложный негатив $T^-ССЗ^+$	d Истинный негатив $T^-ССЗ^-$	T^- $P(T^-)$ c + d
	Распространенность негативов		
	$P(T^-ССЗ^+)$	$P(T^-ССЗ^-)$	
Все субъекты в исходе	*Распространенность ССЗ*		1 *n*
	$ССЗ^+$ Prev = $P(ССЗ^+)$ a + c	$ССЗ^-$ (1–Prev = $P(ССЗ^-)$ b + d	

Примечание. Prev, P – распространенность ССЗ, определяется программой DiagStat [20] автоматически при введении данных исследования как доля субъектов с ССЗ среди всех обследованных в группе: $f(ССЗ^+) = (a+c)/n$.

версии представляются в терминах вероятностей и шансов «за» / «против».

Показатели чувствительности (Se), специфичности (Sp) и отношений правдоподобий для «позитивов» (LR(+)) и «негативов» (LR(–)) оцениваются включением или невключением в их 99%-й доверительный интервал (99 % ДИ) неинформативных значений ($Θ_{ni}$), установленных методикой. Если $Θ_{ni}$ входит в ДИ этих показателей, то полученный результат считают неинформативным. Прогностичность «позитивов» (PPV) и «негативов» (NPV) также оценивают на значимость сравнением их 99 % ДИ и 99 % ДИ распространенности (Prev; P) исследуемого заболевания. Если они перекрываются, то значение полученного показателя считают незначимым. При вынесении управленческого решения следует учитывать значимые результаты как «позитивов», так и «негативов» ФР и их гарантии. Оценка триггеров ВСС, ОКС представлена в работах [23, 24].

Результаты

За 2008–2013 гг. у РЛБ ЗабЖД зарегистрировали 15 случаев ВСС (на 1000 обследованных: в 2009 г. – 0,50, в 2010 г. – 0,28, в 2011 г. – 0,29, в 2012 г. – 0,16, в 2013 г. – 1,04), 22 случая ОКС без фатального исхода (на 1000 обследованных: в 2008 г. – 0,12, в 2009 г. – 0,89, в 2010 г. – 0,98, в 2011 г. – 0,73, в 2012 г. – 0,33), 70 случаев ИБС (на 1000 обследованных: в 2008 г. – 0,12, в 2009 г. – 2,29, в 2010 г. – 2,80, в 2011 г. – 1,32, в 2012 г. – 1,32, в 2013 г. – 2,44), 19 случаев МИ, в том числе 4 фатальных (на 1000 обследованных в 2009 г. – 0,12, в 2010 г. – 0,28, в 2011 г. – 0,14) и 15 нефатальных (на 1000: в 2009 г. – 0,38, в 2010 г. – 0,70, в 2011 г. – 0,29, в 2012 г. – 0,66, в 2013 г. – 0,18) [10, 14–16].

Мы сопоставили качественные характеристики и количественные результаты ПДТ предикторов ССЗ (см. табл. 1 и 2). ВСС, ОКС, ИБС, МИ обладали совпадающими предикторами, которые имели отличающиеся качественные и количественные оценки по всем показателям ПДТ, у одного и того же предиктора в зависимости от исхода и места его реализации в сосудистом русле оценки различались. Перечень предикторов ССЗ и их оценка ПДТ представлены в табл. 2, согласно которой показатель чувствительности (Se) (распространенности ФР среди лиц с ССЗ (см. табл. 3)) некоторых предикторов не достиг уровня статистической значимости ПДТ и, следовательно, не точно показывает экспозицию ФР. Качественные различия предикторов ВСС, ОКС, ИБС, МИ показаны цветом в табл. 1.

Обсуждение

Основные ССЗ обладают общими ведущими ФР, почти каждый из которых является предиктором по крайней мере двух ССЗ, и в то же время каждое из ведущих ССЗ имеет связь с двумя и более ФР [5]. ССЗ (ВСС, ОКС, ИБС, МИ) у РЛБ ЗабЖД связаны между собой совпадающими предикторами. Поражения органов-мишеней (глаз, сердца, сосудов и почек в разном наборе)

предшествовали этим ССЗ. В целом в организме функциональные специализированные системы, его органы, находятся в тесной взаимосвязи. Изменение результата деятельности одной функциональной системы незамедлительно влияет на деятельность других, нарушение иерархии и мультипараметрической гармонии информативных взаимоотношений функциональных систем организма ведет сначала к дисфункциональным нарушениям, а далее к патологии (ремоделированию) его органов [25]. Наличие достоверной взаимосвязи индивидуального прогноза развития ССЗ от ПОМ, сопутствующих ФР, известно [26]. Взаимосвязанное ПОМ для другого органа превращается в ФР [14–16].

В исследовании РЛБ ЗабЖД определена роль чрезмерного потребления алкоголя, артериальной гипертензии и возраста старше 34 лет как предикторов для ОКС, ИБС, ВСС, МИ. Психосоциальный стресс способствовал формированию ВСС, ОКС и ИБС. Повышенный ИМТ определил ВСС и ИБС. Ретинопатия начальных стадий и гипертрофия левого желудочка предшествовали ОКС и ИБС, гипертрофия левого желудочка, скорость распространения пульсовой волны >12 м/с и гипергликемия – ИБС и МИ [14–16]. Но качественные оценки и количественные результаты ПДТ предикторов ОКС, ИБС, ВСС, МИ различаются. Основное требование, предъявляемое к оцениваемым методам диагностики заболевания, заключается в том, что они должны обладать достаточной чувствительностью и высокой специфичностью. В то же время необходимо помнить, что предикторы болезни, в отличие от методов обследования, обладают эффектом экспозиции, близким к понятию дозы [1, 3], и эффектом повреждения [9], мощность которого зависит от экспозиции (дозы) ФР [27], которая при взаимодействии предикторов между собой, вероятно, может изменяться, поскольку основные ССЗ и их ФР часто сочетаются и взаимодействуют друг с другом [17, 28] (см. рис. 2). Набор негативных ФР и взаимодействие их в совокупности повышают силу негативного воздействия на организм каждого отдельного ФР [29]. Взаимодействие ФР также относится к их отличительным способностям [14–17]. Эти качества отсутствуют у методов диагностики заболевания. Поэтому скрининг-оценка ПДТ факторов заболевания и методов выявления заболевания, трактовка оценочных результатов могут и должны отличаться.

В медико-биологических исследованиях описаны три типа взаимодействия ФР: аддитивность, синергизм и антагонизм (соответственно суммирование, взаимное усиление и обоюдное ослабление эффектов влияния предикторов) [28]. Поэтому не исключается вмешательство в общий суммарный эффект воздействия протективных факторов и их смягчающее влияние на воздействие негативных факторов среды. Выяснить, какой из триггеров служит независимым предиктором, а какой конфаундером, сложно. Одна и та же переменная может влиять на результат и на другую переменную как конфаундер. Для учета влияния конфаундинг-эффектов или их исключения в математическом анализе используют многомерный анализ [17]. Предикторы, формируя разные ССЗ в различных бассейнах сердечно-сосудистой системы (ССС), выполняют различную прогностическую роль (см. табл. 1). Один и тот же предиктор в зависимости от исхода и места его реализации в ССС может быть главным самостоятельным предиктором, взаимодействующим предиктором, реализующимся при участии других ФР, или конфаундером. Их вес в группе с ССЗ можно измерить методом ПДТ, определяющим чувствительность и специфичность. Фактически речь идет о диагностике ФР, чувствительность (Se) и специфичность (Sp) которых науке не известны [30].

По мнению С.Н. Шугаевой и Е.Д. Савилова [4, 31], ФР – это свойство или особенность человеческой популяции, воздействие на нее, увеличивающее вероятность конкретной заболеваемости и/или ее следствий. По данным табл. 2, эта вероятность у одного и того же предиктора в зависимости от исхода и места его реализации в сосудистом русле изменяется. Возможно, различные эффекты предикторов указанных ССЗ связаны с их экспозицией (количеством фактора) [1], которая на уровне популяции может быть измерена показателем чувствительности (Se) ПДТ, отражающим накопление (распространенность) ФР среди лиц, у которых конечный исход наступил (см. табл. 2, 3). Экспозиция ФР имеет связь с фактором время [9]. Их конкретные зависимости (экспозиция-ответ, доза-эффект) остаются неизученными. Диапазоны вероятности события заболевания при наличии ФР и отсутствия заболевания при отсутствии ФР показывают соответственно показатели PPV и NPV. Известно, что эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в развитии всех ССЗ и связана с повышенным риском возникновения последующих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [32]. При продолжительном воздействии триггера в определенной воздействующей экспозиции (концентрации), режиме и продолжительности воздействия формируются длительный окислительный стресс, воспаление, персистирующая эндотелиальная дисфункция, коррелирующая со степенью выраженности, распространенностью

вредного эффекта в экспонированной популяции [9]. Статистические показатели реагируют на эти динамически протекающие процессы и повторяют их в виде различных цифр.

Как показано выше, показатель чувствительности (Se) (распространенности ФР среди лиц с ССЗ) некоторых предикторов не достиг уровня статистической значимости ПДТ и, следовательно, не точно определяет экспозицию ФР на момент исследования. ПДТ является точечным временным измерением. Значение показателей ПДТ, не достигших уровня значимости, состоит в том, что они указывают на более высокую реальную статистически значимую экспозицию (концентрацию) предиктора, вызывающую повреждение эндотелия и развитие конкретного заболевания. Поэтому для определения точного значения экспозиции этих ФР необходимы уточняющие популяционные наблюдения на более крупной выборке или аналогичной численности, но при более длительном времени наблюдения. По этому принципу следует учитывать и другие показатели ПДТ, не достигшие уровня критерия оценки. Проявления, направленность и выраженность эндотелиальной дисфункции до достижения конкретного конечного исхода, вероятно, могут определяться не только экспозицией ФР, но и гетерогенностью эндотелия, различиями в его структуре и биохимической организации в разных бассейнах ССС [33] и, следовательно, зависеть от специфической чувствительности и специфического отклика эндотелия на контакт с конкретным деструктивным фактором среды в определенной экспозиции (дозе) триггера в определенное время. Эти данные могут стать поводом для выяснения специфических процессов нарушений функций эндотелия под влиянием уникальных факторов среды в разных экспозициях (дозах) воздействия в разное время в разных точках сосудистого русла.

Заключение

Негативные внутренние и внешние факторы среды формируют в разных экспозиции воздействия (концентрации), режиме и продолжительности влияния в разных бассейнах ССС различные сердечно-сосудистые исходы. На уровне изучаемой популяции опасность экспозиции ФР в числовом измерении можно оценить показателем чувствительности и тяжестью прогноза связанного с ней исхода. Согласно полученным данным, первый из них различен у каждого конкретного исхода. Не исключено, что в разное время формирования эндотелиальной дисфункции каждого исхода показатель чувствительности будет изменяться при его исследовании в динамике. Необходимо выяснить эти данные и степень опасности их величин. По мере накопления сведений и формирования банка данных заполнять их неизвестную часть с целью организации своевременного профилактического реагирования и принятия управленческих решений. Не исключаются динамичные изменения других показателей ПДТ вслед за изменением показателя чувствительности. Наиболее опасным в группе наблюдения являлся ФР чрезмерное потребление алкоголя, определивший возникновение ОКС, ИБС, МИ и ВСС в группе 7959 РЛБ ЗабЖД в экспозиции соответственно 0,13, 0,03, 0,10 и более 0,24 части фактора от общего объема совокупности (выборки). Так как ФР обладают кумулятивными свойствами [10] и происходят друг из друга [34], их экспозиция может нарастать, а распространенность увеличиваться. Поэтому необходимо проводить мониторинг негативных факторов среды в группе РЛБ с целью планирования объема профилактических мер и медицинской помощи при программном отслеживании и оценке экспозиции ФР у РЛБ и работников других отраслей, а также в научных исследованиях с целью выяснения дозированного влияния любого ФР на формирование и прогрессирование эндотелиальной дисфункции в любом месте сердечно-сосудистого русла при любых заболеваниях.

Список литературы

1. Эпидемиологический словарь. Ред. Д.М. Ласта. М.: ГЛОБУС, 2009. 316 с.

2. WHO. Health issues. Risk factors. Available at: http://www.who.int/topics/risk_factors/ [In Russian].

3. Корнышева Е.А., Платонов Д.Ю., Родионов А.А., Шабашов А.Е. Эпидемиология и статистика как инструменты доказательной медицины. Тверь, 2009. 80 с.

4. Шугаева С.Н., Савилов Е.Д. Риск в эпидемиологии: терминология, основные определения и систематизация понятий. *Эпидемиол. и вакцинопрофилакт*. 2017;(6):73–78. doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-6-73-78

5. ВОЗ. Глобальные факторы риска для здоровья. Женева. 2015. Режим доступа: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44203/9789244563878_rus.pdf?sequence=8.

6. Wall H.K., Ritchey M.D., Gillespie C., Omura J.D., Jamal A., George M.G. Vital signs: prevalence of key cardiovascular disease risk factors for million hearts. 2022 – United States, 2011–2016. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 2018;7;67(35):983–991. doi: 10.15585/mmwr.mm6735a4

7. Global Cardiovascular Risk Consortium; Magnussen C., Ojeda F.M., Leong D.P., Alegre-Diaz J.,

Amouyel P., Aviles-Santa L., de Bacquer D., Ballantyne C.M., Bernabé-Ortiz A., … Blankenberg S. Global effect of modifiable risk factors on cardiovascular disease and mortality. *N. Engl. J. Med*. 2023;5;389(14):1273–1285. doi: 10.1056/NEJMoa2206916

8. Jung J., Garnett E., Cao J., Devaraj S. Lifetime risks factors and assessment of cardiovascular disease. *J. Lab. Precis. Med.* 2020;5:23. doi: 10.21037/jlpm-2019-cpm-04

9. Р 2.1.10.1920-04 Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М., 2004. 143 с.

10. Лазуткина А.Ю. Прогнозирование сердечно-сосудистых заболеваний и их исходов у работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги (Результаты 6-летнего проспективного наблюдения): автореф. дис. … канд. мед. наук. Чита, 2017.

11. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 796 от 19.12.2005 «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к работам, непосредственно связанным с движением поездов и маневровой работой». Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_58500/

12. Подзолков В.И., Перепеч Н.Б., Перепеч Н.Б., Ощепкова Е.В., Остроумова О.Д., Оганов Р.Г., Никитин Ю.П., Недогода С.В., Мычка В.Б., Моисеев В.С., … Якушин С.С. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). *Кардиоваскуляр. терапия и профилакт.* 2008;7(6 S2):1–32.

13. Бритов А.Н., Поздняков Ю.М., Волкова Э.Г., Драпкина О.М., Еганян Р.А., Кисляк О.М., Кобалава Ж.Д., Колтунов И.Е., Конради А.О., Масленникова Г.Я., … Якушин С.С. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскуляр. терапия и профилакт.* 2011;10(6 S2):2–64.

14. Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Континуум внезапной сердечной смерти. Хабаровск: ДВГМУ, 2017. 192 с.

15. Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Континуум ишемической болезни сердца. Хабаровск: ДВГМУ, 2018. 332 с.

16. Лазуткина А.Ю. Континуум мозгового инсульта и резистентной артериальной гипертензии. Хабаровск: ДВГМУ, 2019. 194 с.

17. Румянцев П.О., Саенко В.А., Румянцева У.В., Чекин С.Ю. Статистические методы анализа в клинической практике. Ч. II. Анализ выживаемости и многомерная статистика. *Пробл. эндокринол.* 2009;55(6):48–56. doi: 10.14341/probl200955648-56

18. Петри М.А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. 167 с.

19. Тишков А.В., Хромов-Борисов Н.Н., Комашня А.В., Марченкова Ф.Ю., Семенова Е.М., Эюбова Н.И., Делакова Е.А., Быхова А.В. Статистический анализ таблиц 2×2 в диагностических исследованиях: методическое пособие. СПб.: СПбГМУ, 2013. 20 с.

20. Хромов-Борисов Н.Н., Тишков А.В., Комашня А.В., Марченкова Ф.Ю., Семенова Е.М. Статистический анализ клинических исследований: таблица 2×2. Версия 1.0. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2012616821; опубл. 31.07.2012.

21. Яковлева А.В. Экономическая статистика: учебное пособие. М.: Экзамен, 2005. 208 с.

22. Токарев Ю.А., Шерстобитова Г.И. Теория статистики: учебное пособие. Самара: СамГТУ, 2014. 57 с.

23. Лазуткина А.Ю. Оценка качества скрининг-теста предикторов острого коронарного синдрома. *Соврем. пробл. здравоохр. и мед. стат*. 2023;(2):176–189. doi: 10.24412/2312-2935-2023-2-176-189

24. Лазуткина А.Ю. Оценка качества скрининг-теста предикторов внезапной сердечной смерти. *Соврем. пробл. здравоохр. и мед. стат*. 2023;(3):149–165. doi: 10.24412/2312-2935-2023-3-149-165

25. Макарова И.Н. Функциональные взаимосвязи и взаимоотношения различных систем в организме как основа реабилитации. *Физиотерапия, бальнеол. и реабилитация.* 2008;(2):36–45.

26. Портнова Е.В. Анализ поражений органов-мишеней у пациентов с гипертонической болезнью и суправентрикулярными нарушениями ритма на фоне когнитивных нарушений. *Фундам. исслед*. 2013;(9-3):448–452.

27. Gallinat A., Vilahur G., Padro T., Badimon L. Effects of antioxidants in fermented beverages in tissue transcriptomics: effect of beer intake on myocardial tissue after oxidative injury. *Antioxidants (Basel)*. 2023;13;12(5):1096. doi: 10.3390/antiox12051096

28. Заболотских В.В., Васильев А.В., Терещенко Ю.П. Синергические эффекты при одновременном воздействии физических и химических факторов. *Изв. Самар. науч. центра РАН*. 2016;18(5-2):290–295.

29. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агальцов М.В., Александрова Л.М., Анциферова А.А., Аронов Д.М., Ахмеджанов Н.М., Баланова Ю.А. ... Марданов Б.У. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскуляр. терапия и профилакт.* 2022;21(4):5–235. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235

30. Enoe C., Georgiadis M.P., Johnson W.O. Estimation of sensitivity and specificity of diagnostic tests and disease prevalence when the true disease state is unknown. *Prev. Vet. Med*. 2000;45(1-2):61–81. doi: 10.1016/s0167-5877(00)00117-3

31. Савилов Е.Д., Шугаева С.Н. Фактор риска: теория и практика применения в эпидемиологических исследованиях. *Эпидемиол. и*

инфекц. болезни. 2017;22(6):306–310. http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2017-22-6-306-310

32. Schachinger V., Britten M.B., Zeiger A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101:1899–1906. doi: 10.1161/01.cir.101.16.1899

33. Васина Л.В., Власов Т.Д., Петрищев Н.Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор). *Артериал. гипертензия*. 2017;23(2):88–102. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102

34. Лазуткина А.Ю. Происхождение эндогенных и экзогенных факторов риска. Хабаровск: ДВГМУ, 2021. 302 с.

References

1. Epidemiological dictionary. Ed. J.M. Last. M.: GLOBUS, 2009. 316 p. [In Russian]

2. WHO. Health issues. Risk factors. Available at: http://www.who.int/topics/risk_factors/ [In Russian].

3. Kornysheva E.A., Platonov D.Yu., Rodionov A.A., Shabashov A.E. Epidemiology and statistics as tools of evidence-based medicine. 2-nd edition revised and updated. Tver, 2009. 80 p. [In Russian].

4. Shugaeva S.N., Savilov E.D. Risk in epidemiology: terminology, main definitions and systematization of concepts. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;(6):73–78. [In Russian]. doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-6-73-78

5. WHO. Global health risk factors. Geneva. 2015. Available at: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44203/9789244563878_rus.pdf?sequence=8 [In Russian].

6. Wall H.K., Ritchey M.D., Gillespie C., Omura J.D., Jamal A., George M.G. Vital signs: prevalence of key cardiovascular disease risk factors for million hearts. 2022 – United States, 2011–2016. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 2018;7;67(35):983–991. doi: 10.15585/mmwr.mm6735a4

7. Global Cardiovascular Risk Consortium; Magnussen C., Ojeda F.M., Leong D.P., Alegre-Diaz J., Amouyel P., Aviles-Santa L., de Bacquer D., Ballantyne C.M., Bernabé-Ortiz A., … Blankenberg S. Global effect of modifiable risk factors on cardiovascular disease and mortality. *N. Engl. J. Med*. 2023;5;389(14):1273–1285. doi: 10.1056/NEJMoa2206916

8. Jung J., Garnett E., Cao J., Devaraj S. Lifetime risks factors and assessment of cardiovascular disease. *J. Lab. Precis. Med.* 2020;5:23. doi: 10.21037/jlpm-2019-cpm-04

9. R 2.1.10.1920-04 Human health risk assessment from environmental chemicals. M., 2004. 143 p. [In Russian]

10. Lazutkina A.Yu. Prediction of cardiovascular diseases and their outcomes in workers of locomotive crews of the Trans-Baikal Railway (Results of a 6-year prospective observation): abstract of thesis… cand. med. sci. Chita, 2017. [In Russian].

11. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 796 dated December 19, 2005 «On approval of the list of medical contraindications for work directly related to the movement of trains and shunting work». Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_58500/ [In Russian].

12. Podzolkov V.I., Perepech N.B., Perepech N.B., Oshchepkova E.V., Ostroumova O.D., Oganov R.G., Nikitin Yu.P., Nedogoda S.V., Mychka V.B., Moiseev V.S., ... Yakushin S.S. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (third revision). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2008;7(6 S2):1–32. [In Russian].

13. Britov A.N., Pozdnyakov Yu.M., Volkova E.G., Drapkina O.M., Eganyan R.A., Kislyak O.M., Kobalava Zh.D., Koltunov I.E., Konradi A.O., Maslennikova G.Ya., ... Yakushin S.S. National recommendations for cardiovascular prevention. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6 S2):1–64. [In Russian].

14. Lazutkina A.Yu., Gorbunov V.V. The continuum of sudden death. Khabarovsk: FESMU, 2017. 192 p. [In Russian].

15. Lazutkina A.Yu., Gorbunov V.V. The continuum of sudden death. Khabarovsk: FESMU, 2017. 332 p. [In Russian].

16. Lazutkina A.Yu. Continuum of cerebral stroke and resistant arterial hypertension. Khabarovsk: FESMU, 2019. 194 p. [In Russian].

17. Rumyantsev P.O., Saenko V.A., Rumyantseva U.V., Chekin S.Yu. Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part 2. Survival analysis and multivariate statistics. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2009;55(6):48–56. [In Russian]. doi: 10.14341/probl200955648-56

18. Petri M.A., Sebin K. Medical statistics at a glance. M.: GEOTAR Media, 2010. 167 p. [In Russian].

19. Tishkov A.V., Khromov-Borisov N.N., Komashnya A.V., Marchenkova F.Yu., Semenova E.M., Eyubova N.I., Delakova E.A., Bykhova A.V. Statistical analysis of 2×2 tables in diagnostic studies: a methodological manual. SPb.: SPbGMU, 2013. 20 p. [In Russian].

20. Khromov-Borisov N.N., Tishkov A.V., Komashnya A.V., Marchenkova F.Yu., Semenova E.M. Statistical analysis in clinical trials: a 2×2 table. Version 1.0. Certificate of the state registration for the computer programs No. 2012616821; published 31.07.2012. [In Russian].

21. Yakovleva A.V. Economic statistics: textbook. M.: Ekzamen, 2005. 208 p. [In Russian].

22. Tokarev Yu.A., Sherstobitova G.I. Theory of statistics: textbook. Samara: SSTU; 2014. 57 p. [In Russian].

23. Lazutkina A.Yu. Quality assessment of the screening test for predictors of acute coronary syndrome. *Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki = Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2023;(2):176–189. [In Russian]. doi: 10.24412/2312-2935-2023-2-176-189

24. Lazutkina A.Yu. Quality assessment of the screening test for sudden cardiac death predictors. *Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki = Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2023;(3):149–165. [In Russian]. doi: 10.24412/2312-2935-2023-3-149-165

25. Makarova I.N. Functional interconnections and interrelations of various systems in organism as a basis of rehabilitation (sequei). *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya = Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*. 2008;(2):36–45. [In Russian].

26. Portnova E.V. Analysis of target organs lesion at patients with essential hypertension, arrhythmia and cognitive impairment. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research*. 2013;(9-3):448–452. [In Russian]

27. Gallinat A., Vilahur G., Padro T., Badimon L. Effects of antioxidants in fermented beverages in tissue transcriptomics: effect of beer intake on myocardial tissue after oxidative injury. *Antioxidants (Basel)*. 2023;13;12(5):1096. doi: 10.3390/antiox12051096

28. Zabolotskikh V.V., Vasil'ev A.V., Tereshchenko Yu.P. Synergetic effects during combined impact of physical and chemical factors. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk = Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences.* 2016;18(5-2):290–295. [In Russian]

29. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Avdeev S.N., Agaltsov M.V., Aleksandrova L.M., Antsiferova A.A., Aronov D.M., Akhmedzhanov N.M., Balanova Yu.A. ... Mardanov B.U. 2022. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4): 5–235. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235

30. Enoe C., Georgiadis M.P., Johnson W.O. Estimation of sensitivity and specificity of diagnostic tests and disease prevalence when the true disease state is unknown. *Prev. Vet. Med*. 2000;45(1-2):61–81. doi: 10.1016/s0167-5877(00)00117-3

31. Savilov E.D., Shugaeva S.N. Risk factor: theory and practice in the application in epidemiological studies. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases.* 2017;22(6):306–310. [In Russian]. http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2017-22-6-306-310

32. Schachinger V., Britten M.B., Zeiger A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101:1899–1906. doi: 10.1161/01.cir.101.16.1899

33. Vasina L.V., Vlasov T.D., Petrishchev N.N. Functional heterogeneity of the endothelium (the review). *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(2):88–102. [In Russian]. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102

34. Lazutkina A.Yu. The origin of endogenous and exogenous risk factors. Khabarovsk: FESMU, 2021. 302 p. [In Russian].

Сведения об авторе:

Лазуткина Анна Юрьевна, к.м.н., ORCID:0000-0003-3024-8632, e-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru

Information about the author:

Anna Yu. Lazutkina, candidate of medical sciences, ORCID:0000-0003-3024-8632, e-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru

Поступила в редакцию 20.03.2024
После доработки 19.04.2024
Принята к публикации 03.07.2024

Received 20.03.2024
Revision received 19.04.2024
Accepted 03.07.2024

УДК 616-051:331.101.3:159.9.072.432 DOI: 10.18699/SSMJ20240526
Оригинальное исследование / Research article

Психоэмоциональные нарушения и выгорание у медицинских сестер реабилитационных отделений для пациентов с нарушением нейромышечных, скелетных и связанных с движением функций

О.И. Хохлова[1], Е.М. Васильченко[1, 2], В.А. Верш[1], М.Г. Жестикова[2]

[1] Новокузнецкий научно-практический центр медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов Минтруда России
654055, г. Новокузнецк, ул. Малая, 7
[2] Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России
654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5

Резюме

Цель исследования – провести оценку частоты встречаемости симптомов профессионального выгорания, депрессии, тревоги и стресса у медицинских сестер отделений, оказывающих медицинские и реабилитационные услуги пациентам с нарушением функции опоры и движения. **Материал и методы.** Выполнено анонимное анкетирование медицинских сестер отделений двух медицинских организаций г. Новокузнецка, в сферу деятельности которых входит оказание услуг по медицинской реабилитации пациентам с нарушением нейромышечных, скелетных и связанных с движением функций. Для выявления симптомов выгорания и их выраженности использовали Опросник выгорания Маслач в адаптации Н.Е. Водопьяновой. Степень депрессии, тревоги, стресса оценивали с помощью шкалы DASS-21. **Результаты.** У большинства обследованных медицинских сестер обнаружены симптомы выгорания от умеренного до крайне высокого уровня выраженности: психоэмоционального истощения – у 57,7 %, деперсонализации – у 76,9 %, редукции личных достижений – у 57,7 %. Интегральный показатель выгорания у 69,3 % участников был средним и высоким или крайне высоким. Одновременно почти у половины (45,4 %) респондентов обнаружено наличие симптомов депрессии и/или тревоги (стресса), выраженность которых коррелировала с показателями выгорания. **Заключение.** Контингент медицинских сестер отделений, специализирующихся на оказании медицинских и реабилитационных услуг пациентам с нарушениями нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций, относится к уязвимым в отношении развития профессионального выгорания, депрессии, тревоги и стресса группам медицинских работников.

Ключевые слова: выгорание, психоэмоциональное истощение, деперсонализация, депрессия, тревога, стресс, медицинская сестра.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Хохлова О.И., e-mail: hohlovaoliv@rambler.ru
Для цитирования: Хохлова О.И., Васильченко Е.М., Верш В.А., Жестикова М.Г. Психоэмоциональные нарушения и выгорание у медицинских сестер реабилитационных отделений для пациентов с нарушением нейромышечных, скелетных и связанных с движением функций. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):222–228. doi: 10.18699/SSMJ20240526

Psychoemotional disorders and burnout in nurses working in rehabilitation departments for patients with impaired neuromuscular, skeletal or movement-related functions

O.I. Khokhlova[1], E.M. Vasilchenko[1, 2], V.A. Versh[1], M.G. Zhestikova[2]

[1] Novokuznetsk Scientific and Practical Centre of Medical and Social Evaluation and Rehabilitation of Disabled Persons of Mintrud of Russia
654055, Novokuznetsk, Malaya st., 7
[2] Novokuznetsk State Institute of Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education Physicians of Minzdrav of Russia
654005, Novokuznetsk, Stroiteley ave., 5

Abstract

Aim of the study was to assess the frequency of the symptoms of professional burnout, depression, anxiety and stress in nurses working in departments providing medical and rehabilitation services to patients with impaired functions of support and movement. **Material and methods.** We carried out an anonymous survey among the nurses working in two medical institutions in Novokuznetsk that provide medical rehabilitation services to patients with impaired neuromuscular, skeletal or movement-related functions. In order to detect the symptoms of burnout and to determine their severity we used the Maslach Burnout Inventory adapted by N.E. Vodopyanova. The extent of depression, anxiety and stress were assessed with the DASS-21. **Results.** The majority of the nurses showed symptoms of burnout varying from moderate to extremely high; psychoemotional exhaustion was present in 57.7 %, depersonalization in 76.9 % and reduced personal accomplishment in 57.7 %. The integral burnout index was moderate and high or extremely high in 69.3 % of the nurses. At the same time almost half (45.4 %) of the respondents had symptoms of depression and/or anxiety (stress) and their severity correlated with the extent of burnout. **Conclusions.** The nurses working in departments specializing in providing medical and rehabilitation services to patients with impaired neuromuscular, skeletal or movement-related functions belong to the groups of medical persons vulnerable to professional burnout, depression, anxiety and stress.

Key words: burnout, psychoemotional exhaustion, depersonalization, depression, anxiety, stress, nurse.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Khokhlova O.I., e-mail: hohlovaoliv@rambler.ru
Citation: Khokhlova O.I., Vasilchenko E.M., Versh V.A., Zhestikova M.G. Psychoemotional disorders and burnout in nurses working in rehabilitation departments for patients with impaired neuromuscular, skeletal or movement-related functions. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(5):222–228. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240526

Введение

Выгорание – синдром, возникающий в результате хронического воздействия стресса на работе, с которым не удалось справиться, – особенно распространено среди медицинских работников, поскольку данный контингент подвергается более высокому риску такого рода стресса по сравнению с остальным работающим населением [1, 2]. Систематический обзор 2023 г., включающий 29 статей с участием 16619 работников сферы здравоохранения, показал, что 43 % из них страдают от выгорания, распространенность которого и высоких уровней отдельных его компонентов (психоэмоционального истощения, деперсонализации, редукции личных достижений) была наибольшей у медицинских сестер, тогда как врачи оказались на втором месте [3]. Согласно метаанализу, проведенному T. Woo et al., во всем мире по крайней мере каждая десятая медсестра сталкивалась с выгоранием [4]. В другом, в более позднем метаанализе, показано, что глобальная распространенность выгорания медсестер составляет 30 % [5]. В исследовании, проведенном в Китае, у 27,4 % медицинских сестер наблюдался высокий уровень психоэмоционального истощения, у 48,5 % – деперсонализации и у 18,6 % – редукции личных достижений; сочетание различных симптомов выгорания отмечалось у 41,7 % участников исследования [6].

Об актуальности проблемы выгорания свидетельствует нарастающее количество публикаций, посвященных данному синдрому, в последнее десятилетие: например, если на сайте ресурса PubMed по ключевому слову «burnout» (выгорание) в 2000 г. отобрано 311 публикаций, в 2010 г. – 578, в 2014 г. – 889, то в 2019 г. – 2230, в 2020 г. – 2897, в 2021 г. – 3235, в 2022 г. – 3782, в 2023 г. – 3516. Авторы признают, что выгорание медицинских сестер, как важная и серьезная проблема здравоохранения, требует внимания и действий во всем мире [7].

Выгорание рассматривается как хронический стрессор, который оказывает негативное влияние на психическое здоровье, вызывая симптомы депрессии и тревоги [8], приводит к нарушению функций иммунной, сердечно-сосудистой, нейроэндокринной и центральной нервной системы [9], сопровождаясь соматическими расстрой-

ствами, такими как респираторная, сердечная и кишечная патология, головные боли, сахарный диабет 2 типа, гиперхолестеринемия, длительная усталость и мышечная боль [10]. Кроме того, синдром выгорания связывают с неудовлетворенностью работой, текучестью кадров [11], плохим уровнем ухода за пациентами, неудовлетворенностью больных, увеличением количества медицинских ошибок, более высоким уровнем инфицирования и смертности пациентов [8].

Несмотря на то что литература изобилует исследованиями выгорания медсестер, отмечается наличие значительных различий между географическими регионами, специальностями и типами используемых методов его измерения [4]. По мнению S. Ramírez-Elvira et al., уровни выгорания могут варьировать из-за особенностей систем здравоохранения каждой страны, различий компетенций в области сестринского дела, программ обучения, рабочих нагрузок и оплаты труда [12]. Кроме того, большая часть работ посвящена изучению выгорания у медицинских сестер отделений неотложной помощи, онкологических, педиатрических, хирургических, реанимации и интенсивной терапии, в то время как проблема выгорания медицинских сестер отделений, оказывающих медицинские и реабилитационные услуги пациентам с нарушением функции опоры и движения, изучена в меньшей степени.

Цель исследования – провести оценку частоты встречаемости симптомов профессионального выгорания, депрессии, тревоги и стресса у медицинских сестер отделений, оказывающих медицинские и реабилитационные услуги пациентам с нарушением функции опоры и движения.

Материал и методы

В исследовании приняли участие медицинские сестры отделений двух медицинских организаций г. Новокузнецка, в сферу деятельности которых входит оказание услуг по медицинской реабилитации пациентов, в том числе имеющих статус инвалида, с нарушением функции опоры и движения (с последствиями острого нарушения мозгового кровообращения, с травматической болезнью спинного или головного мозга, постампутационными дефектами нижних конечностей, коксартрозом 3-й степени, последствиями детского церебрального паралича): неврологического отделения, отделений нейрохирургии, ортопедии, сердечно-сосудистой хирургии, медицинской реабилитации, а также отделения медико-социальной реабилитации, физиотерапии и лечебной физкультуры.

Авторы заявляют, что все процедуры, использованные в данной статье, соответствуют этическим стандартам учреждений, проводивших исследование, и соответствуют Хельсинкской декларации в редакции 2013 г.; протокол этического комитета ФГБУ Новокузнецкий научно-практический центр медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов Минтруда России № 1 от 14.02.2022. Медицинские сестры были осведомлены о цели исследования, его анонимности, а также о том, что заполнение тестовой части анкеты будет считаться информированным согласием на участие в исследовании (данная информация также прилагалась к анкете).

Полностью заполненные опросники были в 52 анкетах (из 54 розданных). Все участники исследования были женского пола, их возраст составлял 46,1 ± 2,2 года (среднее арифметическое ± ошибка среднего) (от 20 до 66 лет), стаж работы в последней организации – 16,2 ± 2,1 года (от 1 месяца до 40 лет).

Уровень профессионального выгорания (по интегральному показателю выгорания) и его компонентов (психоэмоционального истощения, деперсонализации и редукции личных достижений) оценивали с помощью Опросника выгорания Маслач (Maslach Burnout Inventory, MBI) (вариант теста для медицинских работников в адаптации Н.Е. Водопьяновой) и критериев, предложенных Н.Е. Водопьяновой [13]. Для нахождения корреляционных взаимосвязей использовали обратную шкалу при расчете уровня редукции личных достижений.

Показатели психоэмоционального состояния (уровень депрессии, тревоги, стресса) определяли по шкале DASS-21 (the Depression Anxiety Stress Scales, Шкала депрессии, тревоги и стресса) [14], которая состоит из 21 пункта (по 7 на каждую подшкалу – депрессии, тревоги, стресса). Респонденту необходимо было прочесть утверждения и соотнести их со своим состоянием в течение последних одной-двух недель, выбрав соответствующую оценку: 0 – вообще не относится ко мне; 1 – относилось ко мне до некоторой степени или некоторое время; 2 – относилось ко мне в значительной мере или значительную часть времени; 3 – относилось ко мне полностью или большую часть времени. Наличие и степень выраженности депрессии, тревоги и стресса определяли в соответствии с приведенными в табл. 1 пороговыми значениями.

Номинальные данные представлены в виде абсолютных значений и долей. Взаимосвязь между параметрами оценивали путем использования коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ) и считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. *Пороговые значения для оценки степени выраженности депрессии, тревоги, стресса*

Table 1. *Threshold values for the assessment of the degree of depression, anxiety and stress*

Степень выраженности	Депрессия	Тревога	Стресс
Норма	0–4	0–3	0–7
Легкая степень	5–6	4–5	8–9
Умеренно выраженная	7–10	6–7	10–12
Тяжелая	11–13	8–9	13–16
Чрезвычайно тяжелая	≥14	≥10	≥ 17

Результаты

У 44,3 % медицинских сестер установлен высокий или крайне высокий уровень интегрального показателя профессионального выгорания, у четверти – средний (табл. 2). При этом почти у трети респондентов отмечен высокий и крайне высокий уровень выгорания по субшкалам «психоэмоциональное истощение» и «деперсонализация», у 17,3 % – «редукция личных достижений». Средние значения чаще наблюдались по субшкалам «деперсонализация» и «редукция личных достижений», в то время как по субшкале «психоэмоциональное истощение» – в 1,6–1,9 раза реже, чем по первым двум.

Дальнейший анализ показал наличие симптомов депрессии, тревоги, стресса (изолированно или в различных сочетаниях) у 45,4 % обследованных. Наиболее часто отмечалось наличие депрессии – у 29,5 % респондентов, в 22,7 % случаев она сочеталась с признаками различной степени выраженности и тревоги, и стресса, в 4,5 % – только стресса, в 2,3 % – только тревоги. У 6,8 % респондентов отмечалась тяжелая форма депрессии, у 13,6 % – умеренная, у 9,1 % – легкая. Изолированные симптомы тревоги (легкой формы) наблюдались в 9,1 % случаев, стресса (легкой формы) – в 2,3 %. Сочетание тревоги (легкой формы) со стрессом (умеренной и тяжелой формы) отмечалось у 4,5 % опрошенных.

Проведение корреляционного анализа не выявило статистически значимых взаимосвязей возраста участников исследования, а также стажа их работы в учреждении с изучаемыми показателями выгорания, депрессии, тревоги, стресса. Однако установлен ряд статистически значимых взаимосвязей между последними параметрами (рисунок). При этом наиболее сильные взаимосвязи обнаружены между уровнями стресса, тревоги, депрессии и психоэмоционального истощения, а выраженность деперсонализации не коррелировала ни с одним из исследуемых показателей психоэмоционального состояния.

Обсуждение

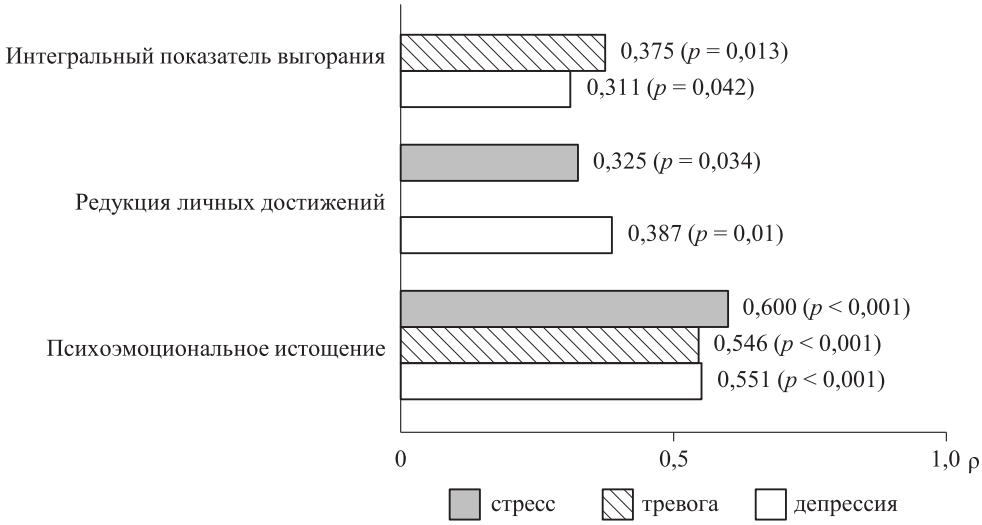
Медицинские работники находятся в постоянном контакте с людьми, при этом медицинские сестры являются особенно уязвимой группой, склонной к появлению и развитию проблем со стороны психического здоровья (в том числе депрессии и выгорания), связанных со стрессовой рабочей средой [15, 16].

Пациенты с нарушением функции опоры и движения – это гетерогенная по этиологии нарушений и клиническим проявлениям группа маломобильных граждан. По данным ВОЗ, насчитывается более 150 нарушений здоровья, поражающих опорно-двигательный аппарат [17]. Они варьируют в широком диапазоне: от острых и кратковременных явлений (переломов, растяжений и вывихов) до пожизненных нарушений, сопровождающихся постоянным снижением функциональных возможностей и инвалидностью [17]. Пациентами отделений, работники которых были респондентами в представленном исследовании, являются именно лица с выражен-

Таблица 2. *Частота встречаемости уровней показателей профессионального выгорания у медицинских сестер, абс. (%)*

Table 2. *Occurrence of the levels of professional burnout among nurses, absolute (%)*

Показатель выгорания	Уровень выраженности			
	Низкий (1 балл)	Средний (2 балла)	Высокий (3 балла)	Крайне высокий (5 баллов)
Психоэмоциональное истощение	21 (40,4)	13 (25,0)	12 (23,1)	5 (9,6)
Деперсонализация	9 (17,3)	24 (46,1)	7 (13,5)	9 (17,3)
Редукция личных профессиональных достижений	22 (42,3)	21 (40,4)	6 (11,5)	3 (5,8)
Интегральный показатель профессионального выгорания	14 (26,9)	13 (25,0)	16 (30,8)	7 (13,5)



Статистически значимые корреляционные взаимосвязи показателей профессионального выгорания и уровня стресса, депрессии, тревоги у медицинских сестер реабилитационных отделений

Statistically significant correlations between professional burnout and the level of stress, depression and anxiety in nurses working in departments of rehabilitation

ным нарушением нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций. Работа с маломобильными пациентами, которые зачастую имеют ограничения в различных сферах жизнедеятельности и нуждаются в особом внимании, сопровождается высокой эмоциональной нагрузкой, что предполагает дополнительный стресс, способствующий развитию психоэмоциональных нарушений.

У большинства опрошенных нами медицинских сестер отмечались симптомы выгорания от умеренного до крайне высокого уровня выраженности: психоэмоционального истощения – у 57,7 %, деперсонализации – у 76,9 %, редукции личных достижений – у 57,7 %. Интегральный показатель выгорания у 69,3 % был средним и высоким / крайне высоким. Примерно такие же результаты получены A. Velando-Soriano et al. у медсестер хирургического отделения: более половины из них имели средний или высокий уровень выгорания по всем трем параметрам [16]. Одновременно почти у половины (45,4 %) респондентов настоящего исследования обнаружено наличие симптомов депрессии и/или тревоги/стресса, с преобладанием депрессии в сочетании с двумя другими психоэмоциональными нарушениями. При этом у 20,4 % участников исследования отмечалась тяжелая или умеренная форма депрессии.

Некоторые авторы к защитным от выгорания факторам относят пожилой возраст и больший стаж работы [18, 19]. Нами не обнаружено никаких взаимосвязей между возрастом и стажем работы участников исследования, что, возможно, связано с малочисленностью выборки. Однако дальнейший анализ показал, что уровень психоэмоционального истощения коррелирует с выраженностью стресса, тревоги и депрессии; уровень редукции личных достижений – с депрессией и стрессом; интегрального показателя выгорания – с депрессией и тревогой.

О связи симптомов выгорания с показателями депрессии, тревоги и стресса свидетельствуют и данные научных публикаций [15, 16, 20–23]. При этом некоторые авторы считают, что депрессия является фактором риска выгорания [16]. По мнению B. Agyapong et al., негативная аффективность (склонность к депрессии, тревоге или стрессу) может играть роль в развитии выгорания [24]. Полученные C. Chen et al. результаты указывают на положительную связь депрессии с выгоранием среди медсестер, но не устанавливают причинно-следственной связи между ними, однако перекрывающиеся симптомы этих двух состояний могут привести к тому, что депрессия будет неправильно диагностирована и/или упущена из виду, что приведет к задержке лечения и увеличению суицидального риска [15].

Несмотря на ограничения проведенного исследования малочисленностью выборки, полученные результаты свидетельствуют об актуальности проблемы выгорания для медицинских сестер реабилитационных отделений. А обнаруженные взаимосвязи данного синдрома с прояв-

лениями депрессии, тревоги и стресса указывают на важность его раннего распознавания и определяют выгорание как возможную мишень для вмешательств с целью предотвращения развития более серьезных психоэмоциональных расстройств.

Заключение

Контингент медицинских сестер отделений, специализирующихся на оказании медицинских и реабилитационных услуг пациентам с нарушениями нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций, относится к уязвимым в отношении развития профессионального выгорания, депрессии, тревоги и стресса группам медицинских работников. Полученные результаты подчеркивают важность разработки адекватных коррекционных и профилактических мер, направленных на выявление и устранение потенциально модифицируемых факторов риска, как индивидуального характера, так и организационного.

Список литературы / References

1. Tamminga S.J., Emal L.M., Boschman J.S., Levasseur A., Thota A., Ruotsalainen J.H., McSchelvis R., Nieuwenhuijsen K., van der Molen H.F. Individual-level interventions for reducing occupational stress in healthcare workers. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2023;5(5):CD002892. doi: 10.1002/14651858.CD002892.pub6

2. Molen H.F., Nieuwenhuijsen K., Frings-Dresen M.H., Groene G. Work-related psychosocial risk factors for stress-related mental disorders: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10(7):e034849. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034849

3. Alanazy A.R.M., Alruwaili A. The global prevalence and associated factors of burnout among emergency department healthcare workers and the impact of the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(15):2220. doi: 10.3390/healthcare11152220

4. Woo T., Ho R., Tang A., Tam W. Global prevalence of burnout symptoms among nurses: A systematic review and metaanalysis. *J. Psych. Res*. 2020;123:9–20. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.12.015

5. Ge M.W., Hu F.H., Jia Y.J., Tang W., Zhang W.Q., Chen H.L. Global prevalence of nursing burnout syndrome and temporal trends for the last 10 years: a meta-analysis of 94 studies covering over 30 countries. *J. Clin. Nurs*. 2023; 32(17–18):5836–5854. doi: 10.1111/jocn.16708

6. Wang L., Zhang X., Zhang M., Wang L., Tong X., Song N., Hou J., Xiao J., Xiao H., Hu T. Risk and prediction of job burnout in responding nurses to public health emergencies. *BMC Nurs*. 2024;23(1):46. doi: 10.1186/s12912-024-01714-5

7. Zhang H., Xiao Y., Dai T., Li Q., Huang L., Huang X., Liu D., Yu Yu, Guo J. A cross-sectional study on burnout and its individual and environmental correlates among hepatological surgery nurses in Hunan Province, China. *PLoS One*. 2023;18(3):e0283373. doi: 10.1371/journal.pone.0283373

8. Bakhamis L., Paul D.P., Smith H., Coustasse A. Still an epidemic: the burnout syndrome in hospital registered nurses. *Health Care Manag*. 2019;38(1):3–10. doi: 10.1097/HCM.0000000000000243

9. Sullivan V., Hughes V., Wilson D.R. Nursing burnout and its impact on health. *Nurs. Clin. North Am*. 2022;57(1):153–169. doi: 10.1016/j.cnur.2021.11.011

10. Salvagioni D.A.J., Melanda F.N., Mesas A., González A., Gabani F.L., de Andrade S.M. Physical, psychological and occupational consequences of job burnout: A systematic review of prospective studies. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185781. doi: 10.1371/journal.pone.0185781

11. Hamidi M.S., Bohman B., Sandborg C., Smith-Coggins R., de Vries P., Albert M.S., Murphy M.L., Welle D., Trockel M.T. Estimating institutional physician turnover attributable to self-reported burnout and associated financial burden: a case study. *BMC Health Serv. Res*. 2018;18(1):851. doi: 10.1186/s12913-018-3663-z

12. Ramírez-Elvira S., Romero-Béjar J.L., Suleiman-Martos N., Gómez-Urquiza J.L., Monsalve-Reyes C., Monsalve-Reyes C., Cañadas-De la Fuente G.A., Albendín-García L. Prevalence, risk factors and burnout levels in intensive care unit nurses: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18(21):11432. doi: 10.3390/ijerph182111432

13. Водопьянова Н.Е. Психодиагностика стресса. СПб.: Питер, 2009. 336 с.

Vodopyanova N. Psychodiagnostics of stress. Saint-Petersburg: Piter, 2009. 336 p. [In Russian].

14. Шкала депрессии, тревоги и стресса: русскоязычная версия DASS-21. Режим доступа: http://www2.psy.unsw.edu.au/groups/dass/Russian/Russian.htm

Depression Anxiety Stress Scales (DASS): Russian translation. Available at: http://www2.psy.unsw.edu.au/groups/dass/Russian/Russian.htm [In Russian].

15. Chen C., Meier S.T. Burnout and depression in nurses: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Nurs. Stud.* 2021;124:104099. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2021.104099

16. Velando-Soriano A., Cañadas G.R., Monsalve-Reyes C.S., Romero-Béjar J.L., Esquivel F.J., de la Fuente-Solana E.I., Cañadas-De la Fuente G.A. Personality factors as predictors in burnout level changes for surgical area nurses. *Brain Sci.* 2022;12(11):1481. doi: 10.3390/brainsci12111481

17. Всемирная организация здравоохранения. Заболевания опорно-двигательного аппарата: информационные бюллетени. Режим доступа: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions

World Health Organization. Diseases of the musculoskeletal system: fact sheets. Available at: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions [In Russian].

18. Wang C., Grassau P., Lawlor P.G., Webber C., Bush S.H., Gagnon B., Kabir M., Spilg E.G. Burnout and resilience among Canadian palliative care physicians. *BMC Palliat. Care*. 2020;19(1):169. doi: 10.1186/s12904-020-00677-z

19. Shanafelt T.D., West C.P., Sinsky C., Trockel M., Tutty M., Satele D.V., Carlasare L.E., Dyrbye L.N. Changes in burnout and satisfaction with work-life integration in physicians and the general US working population between 2011 and 2020. *Mayo Clin. Proc*. 2022;97(3):491–506. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.11.021

20. Pasqualucci P.L., Damaso L.L.M., Danila A.H., Fatori D., Lotufo Neto F., Koch V.H.K. Prevalence and correlates of depression, anxiety, and stress in medical residents of a Brazilian academic health system. *BMC Med. Educ*. 2019;19(1):193. doi: 10.1186/s12909-019-1621-z

21. Ryan E., Hore K., Power J., Jackson T. The relationship between physician burnout and depression, anxiety, suicidality and substance abuse: A mixed methods systematic review. *Front. Public Health*. 2023;11:1133484. doi: 10.3389/fpubh.2023.1133484

22. Schonfeld I.S., Bianchi R., Palazzi S. What is the difference between depression and burnout? An ongoing debate. *Riv. Psichiatr*. 2018;53(4):218–219. doi: 10.1708/2954.29699

23. Koutsimani P., Montgomery A., Georganta K. The relationship between burnout, depression, and anxiety: a systematic review and meta-analysis. *Front. Psychol*. 2019;10:284. doi: 10.3389/fpsyg.2019.00284

24. Agyapong B., Obuobi-Donkor G., Burback L., Wei Y. Stress, burnout, anxiety and depression among teachers: a scoping review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022;19(17):10706. doi: 10.3390/ijerph191710706

Сведения об авторах:

Хохлова Ольга Ивановна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-3069-5686, e-mail: hohlovaoliv@rambler.ru
Васильченко Елена Михайловна, д.м.н., ORCID: 0000-0001- 9025-4060, e-mail: root@reabil-nk.ru
Верш Вадим Альбертович, ORCID: 0009-0002-6851-6997, e-mail: root@reabil-nk.ru
Жестикова Марина Григорьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-6378-1594, e-mail: mgzh@yandex.ru

Author information

Olga I. Khokhlova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3069-5686, e-mail hohlovaoliv@rambler.ru
Elena M. Vasilchenko, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-9025-406, e-mail: root@reabil-nk.ru
Vadim A. Versh, ORCID: 0009-0002-6851-6997, e-mail: root@reabil-nk.ru
Marina G. Zhestikova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6378-1594, e-mail: mgzh@yandex.ru

Поступила в редакцию 14.03.2024
Принята к публикации 23.06.2024

Received 14.03.2024
Accepted 23.06.2024

Подписаться на журнал можно по объединенному каталогу «Пресса России»
и каталогу «Урал-Пресс», индекс 11224

Подписано в печать 29.10.2024. Выход в свет 31.10.2024. Формат 60×84/8.
Усл. печ. л. 26,73. Уч.-изд. л. 24,3. Тираж 51 экз. Заказ № 244. Цена свободная.

Адрес издателя:
Сибирское отделение РАН
630090, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 17
Адрес типографии:
Отпечатано в Сибирском отделении РАН
630090, Новосибирск, Морской просп., 2
Тел.: (383) 330-84-66
E-mail: e.lyannaya@sb-ras.ru

© Сибирское отделение РАН, 2024