Обзоры

Власова Н.А., Апанасевич В.И., Елисеева Е.В., Старцев С.С.
Этиологические, эпидемические и медико-экономические аспекты гепатоцеллюлярной карциномы 6

Матвеев А.Д., Ширшина А.М., Придворов Г.В., Муха О.Ю.
Производные бензимидазола с противосудорожной активностью и их фармакологические мишени 15

Сулима А.Н., Строевский В.В., Бахаровская А.С.
Тревожные расстройства у пациенток с бесплодием 34

Оригинальные исследования

Анатомия

Дуков Д.В., Русских А.Н., Шабоха А.Д., Алябьев Ф.В., Хоржевский В.А., Макаров А.Ф., Яремин Б.И.
Микроструктура связочного аппарата пятой плюсневой кости 42

Лозинский А.С.
Топографическая анатомия селезенки детей и подростков по данным прижизненной визуализации 51

Медико-биологические науки

Андриевская И.А., Тимкин П.Д., Устинов Е.М.
Молекулярный докинг в исследовании взаимосвязи субъединицы B холеротоксина с компонентами липидных рафтов 59

Гамалей С.Г., Скарнович М.О., Мазурков О.Ю., Шишкина Л.Н., Башкина Е.С., Усова С.В., Иванова О.С., Левагина Г.М., Даниленко Е.Д.
Противовирусные свойства композиционных препаратов двуспиральных РНК и интерферона альфа-2b человека 67

Григорьян А.Ю., Кудрявцева Т.Н., Мишина Е.С., Ефанов С.А., Сорока В.В., Жиляева Л.В., Бежин А.И.
Анализ микробиоты экспериментальной инфицированной раны 77

Зудова А.И., Мухлынина Е.А., Гетте И.Ф., Соломатина Л.В.
Изменение гематологических и биохимических показателей крови мышей C57Bl/6 при остром отравлении парацетамолом 86

Каштанова Е.В., Шрамко В.С., Щербакова Л.В., Каштанова С.А., Ледовских С.Р., Зюлькова Е.А.
Оценка влияния состава питьевой воды на макро- и микроэлементный состав крови жителей Новосибирской области 94

Литвинова В.Р., Рудомётова Н.Б., Кисакова Л.А., Кисаков Д.Н., Яковлев В.А., Тигеева Е.В., Боргоякова М.Б., Иванова К.И., Марченко В.Ю., Ильичева Т.Н., Карпенко Л.И., Рудомётов А.П., Ильичёв А.А.
Иммуногенность экспериментальных ДНК-вакцин, кодирующих гемагглютинин и стебель гемагглютинина вируса гриппа A (H5N8) 100

Савченко О.А., Новикова И.И.
Оценка влияния производственных факторов на состояние внутренних органов модельных животных в 180-дневном эксперименте 109

Сергалиева М.У., Цибизова А.А., Самотруева М.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф.
Скрининговые исследования психотропной активности регуляторных пептидов в условиях гиперфункции щитовидной железы 122

Филиппов Ю.А., Степанов А.В., Шпаков А.О., Деркач К.В., Добрецов М.Г.
Электрокардиографические изменения у крыс с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа 129

Reviews

Vlasova N.A., Apanasevich V.I., Eliseeva E.V., Startsev S.S.
Etiologic, epidemic, medical and economic aspects of hepatocellular carcinoma 6

Matveev A.D., Shirshina A.M., Pridvorov G.V., Mukha O.Yu.
Benzimidazole derivatives with anticonvulsant activity and their pharmacological targets 15

Sulima A.N., Stroevsky V.V., Bakharovskaya A.S.
Anxiety disorders in patients with infertility 34

Research articles

Anatomy

Dukov D.V., Russkikh A.N., Shabokha A.D., Alyabyev F.V., Khorzhevsky V.A., Makarov A.F., Yaremin B.I.
Microstructure of the ligamentous apparatus of the fifth metatarsal bone 42

Lozinskiy A.S.
Topographic anatomy of the spleen in children and adolescents according to intravital imaging 51

Biomedical sciences

Andrievskaya I.A., Timkin P.D., Ustinov E.M.
Molecular docking in the study of the interaction between cholera toxin subunit B and lipid raft components 59

Gamaley S.G., Skarnovich M.O., Mazurkov O.Yu., Shishkina L.N., Bashkina E.S., Usova S.V., Ivanova O.S., Levagina G.M., Danilenko E.D.
Antiviral properties of composition drugs based on double-stranded RNA and human interferon alpha-2b 67

Grigoryan A.Yu., Kudryavtseva T.N., Mishina E.S., Efanov S.A., Soroka V.V., Zhilyaeva L.V., Bezhin A.I.
Analysis of the microbiota of an experimental infected wound 77

Zudova A.I., Mukhlynina E.A., Gette I.F., Solomatina L.V.
Changes in haematological and biochemical blood parameters of C57Bl/6 mice in acute paracetamol poisoning 86

Kashtanova E.V., Shramko V.S., Shcherbakova L.V., Kashtanova S.A., Ledovskikh S.R., Zyulkova E.A.
The assessment of the effect of drinking water composition on the macro- and microelement composition of the blood of residents of the Novosibirsk region 94

Litvinova V.R., Rudometova N.B., Kisakova L.A., Kisakov D.N., Yakovlev V.A., Tigeeva E.V., Borgoyakova M.B., Ivanova K.I., Marchenko V.Yu., Ilyicheva T.N., Karpenko L.I., Rudometov A.P., Ilyichev A.A.
Immunogenicity of experimental DNA vaccines encoding hemagglutinin and hemagglutinin stalk of influenza A (H5N8) virus 100

Savchenko O.A., Novikova I.I.
Assessment of the influence of production factors on the condition of the internal organs of model animals in a 180-day experiment 109

Sergalieva M.U., Tsibizova A.A., Samotrueva M.A., Andreeva L.A., Myasoedov N.F.
Screening studies of the psychotropic activity of regulatory peptides under conditions of thyroid hyperfunction 122

Filippov Yu.A., Stepanov A.V., Shpakov A.O., Derkach K.V., Dobretsov M.G.
Electrocardiographic changes in rats with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 129

Клиническая медицина

Генкель В.В., Поспелов В.Н., Кузнецова А.С., Смагина Н.В., Ведерникова Е.О., Ашмарина С.М., Шапошник И.И.

Продолжительность и дисперсия интервала QT у пациентов с циррозом печени: диагностическое и прогностическое значение 139

Малаева Е.Г., Стома И.О., Воропаев Е.В., Осипкина О.В., Ковалев А.А.

Уробиота и инфекции мочевыводящих путей при циррозе печени 148

Поселюгина О.Б., Коричкина Л.Н., Инешина К.С.

Модель прогнозирования риска развития хронической болезни почек у больных гипертонической болезнью второй стадии в зависимости от пола 158

Клинический случай

Бабухин Е.Э., Хвостовой В.В., Келямова К.Э., Цнобиладзе Э.Д., Клементьева А.И., Шумакова С.Ю.

Клиническое наблюдение: успешное лечение карциномы Меркеля у 84-летней пациентки 165

Николаев Н.С., Диомидова В.Н., Журавлева Н.В., Гурьянова Е.А., Черкесова И.В.

Лечение остеоартрита коленного сустава: улучшение результатов с помощью мультидисциплинарного подхода 174

Шнякин П.Г., Хоржевский В.А., Красицкий И.И., Трубкин А.В., Гаврилова А.О.

Клинический случай синдрома Горхэма – Стоута 184

Профилактическая медицина

Акимов А.М., Гафаров В.В., Акимова Е.В.

Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и качество сна в открытой городской популяции: гендерный аспект 193

Сухов А.А., Черкасов С.Н., Русских С.В., Федяева А.В., Саидов С.С., Тарасенко Е.А.

Сравнительный анализ медико-социальных характеристик женщин со злокачественными и доброкачественными новообразованиями молочной железы: влияние медицинской и социальной детерминант общественного здоровья 200

Организация здравоохранения

Сакбаева Г.Е., Русских С.В., Васильева Т.П., Гремякова Т.А., Степанов А.А., Тарасенко Е.А.

Информированность врачей как составляющая медицинской детерминанты общественного здоровья (на примере определения уровня знаний врачей-педиатров о ранней диагностике и лечении мышечной дистрофии Дюшенна) 212

Цыплихин Н.О., Комарова Е.В., Фёдорова М.Г., Васильев В.С.

Статистика общей заболеваемости и смертности от неопухолевых заболеваний щитовидной железы в йододефицитных регионах, находившихся в зоне радиоактивного загрязнения (на примере Пензенской области) 221

Clinical medicine

Genkel V.V., Pospelov V.N., Kuznetsova A.S., Smagina N.V., Vedernikova E.O., Ashmarina S.M., Shaposhnik I.I.
Duration and dispersion of QT interval in patients with liver cirrhosis: diagnostic and prognostic value 139

Malaeva E.G., Stoma I.O., Voropaev E.V., Osipkina O.V., Kovalev A.A.
Urobiota and urinary tract infections in liver cirrhosis 148

Poselyugina O.B., Korichkina L.N., Ineshina K.S.
A model for predicting the risk of developing chronic kidney disease in patients with second-stage hypertension, depending on gender 158

Clinical case

Babukhin E.E., Khvostovoi V.V., Kelyamova K.E., Tsnobiladze E.D., Klementyeva A.I., Shumakova S.Yu.
Clinical case: successful treatment of Merkel cell carcinoma in an 84-year-old patient 165

Nikolaev N.S., Diomidova V.N., Zhuravleva N.V., Guryanova E.A., Cherkesova I.V.
Treatment of knee joint osteoarthritis: improving outcomes by using a multidisciplinary approach 174

Shnyakin P.G., Khorzhevsky V.A., Krasnitsky I.I., Trubkin A.V., Gavrilova A.O.
Clinical case of Gorham – Stoat syndrome 184

Preventive medicine

Akimov A.M., Gafarov V.V., Akimova E.V.
Psychosocial risk factors for cardiovascular diseases and sleep quality in an open urban population: gender aspect 193

Sukhov A.A., Cherkasov S.N., Russkikh S.V., Fedyaeva A.V., Saidov S.S., Tarasenko E.A.
Comparative analysis of medical and social characteristics of women with malignant and benign breast neoplasms: the impact of medical and social determinants of public health 200

Public health

Sakbaeva G.E., Russkikh S.V., Vasilieva T.P., Gremyakova T.A., Stepanov A.A., Tarasenko E.A.
Awareness of doctors as a component of medical determinant of public health (on the example of determining the level of knowledge of pediatricians about early diagnosis and treatment of Duchenne muscular dystrophy) 212

Tsyplikhin N.O., Komarova E.V., Fedorova M.G., Vasiliev V.S.
Statistics of general morbidity and mortality from non-neoplastic diseases of the thyroid gland in iodine-deficient regions located within the zone of radioactive contamination (using the Penza region as an example) 221

УДК 616.36-006 DOI: 10.18699/SSMJ20250101
Обзор литературы / Review article

Этиологические, эпидемические и медико-экономические аспекты гепатоцеллюлярной карциномы

Н.А. Власова[1, 2], В.И. Апанасевич[2], Е.В. Елисеева[2], С.С. Старцев[1, 2]

[1] Сахалинский областной клинический онкологический диспансер
693010, г. Южно-Сахалинск, ул. Алексея Максимовича Горького, 3
[2] Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России
690002, г. Владивосток, пр. Острякова, 2

Резюме

Целью обзора является систематизация актуальных сведений о распространенности вирусных гепатитов В и С, рисках развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) на их фоне, методах ее лечения и профилактики. Наибольшая распространенность ГЦК наблюдается в странах Юго-Восточной Азии, что согласуется с распространенностью в этих регионах вирусных гепатитов В и С, а также с особенностями питания. Отмечено, что повышенный уровень потребления алкоголя и метаболический синдром также являются факторами риска возникновения ГЦК у пациентов с вирусным гепатитом В или С. При диагностике на ранних стадиях ГЦК поддается лечению с помощью локорегиональных методов, включая хирургическую резекцию, радиочастотную аблацию, трансартериальную химиоэмболизацию или трансплантацию печени. Лечение гепатитов В и С должно быть комплексным и включать как противовирусные препараты, так и средства для поддержания функции печени. К методам профилактики развития ГЦК относятся здоровый образ жизни, отказ от вредных привычек, мониторинг состояния печени при наличии у пациента вирусного гепатита. Прогнозируется, что своевременная вакцинация от гепатита В и корректное лечение гепатита С должны снизить число пациентов с ГЦК. Всеобщий скрининг для выявления инфицирования вирусом гепатита В среди населения в возрасте 18–69 лет является экономически выгодным. Стандартизация диагностики ГЦК и реализация программ наблюдения за лицами, входящими в группу риска, имеют решающее значение для более ранней диагностики. В будущем необходимо сосредоточиться на пополнении багажа знаний о причинах ГЦК, выявлении высокоспецифичных биомаркеров, профилактике ГЦК и разработке эффективных методов лечения.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, новообразования печени, противовирусные препараты, гепатит В, гепатит С, вакцинация, профилактика, факторы риска.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Власова Н.А., e-mail: vlasovanad@list.ru
Для цитирования. Власова Н.А., Апанасевич В.И., Елисеева Е.В., Старцев С.С. Этиологические, эпидемические и медико-экономические аспекты гепатоцеллюлярной карциномы. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(1):6–14. doi: 10.18699/SSMJ20250101

Etiologic, epidemic, medical and economic aspects of hepatocellular carcinoma

N.A. Vlasova[1, 2], V.I. Apanasevich[2], E.V. Eliseeva[2], S.S. Startsev[1, 2]

[1] Sakhalin Regional Clinical Oncological Dispensary
693010, Yuzhno-Sakhalinsk, Alekseya Maksimovicha Gor'kogo st., 3
[2] Pacific State Medical University of Minzdrav of Russia
690002, Vladivostok, Ostryakova ave., 2

Abstract

The objective of the review is to systematize current information on the prevalence of viral hepatitis B and C, the risks of hepatocellular carcinoma (HCC) against their background and methods of its treatment and prevention. The highest prevalence of HCC is observed in the countries of Southeast Asia, which agrees with the prevalence of viral hepatitis B

and C in these regions, as well as with the peculiarities of nutrition. It has been noted that increased alcohol consumption and metabolic syndrome are also risk factors for HCC in patients with viral hepatitis B or C. When diagnosed in early stages, HCC is treatable with locoregional techniques including surgical resection, radiofrequency ablation, transarterial chemoembolization, or liver transplantation. Methods for preventing HCC development include a healthy lifestyle, avoidance of bad habits, monitoring of liver condition if the patient has viral hepatitis. Timely vaccination against hepatitis B and correct treatment of hepatitis C are expected to reduce the number of patients with HCC. Universal screening for hepatitis B virus infection among adults aged 18–69 years is cost-effective. Standardization of HCC diagnosis and implementation of surveillance programs for at-risk individuals are critical for earlier diagnosis. Future efforts should focus on expanding our knowledge of the causes of HCC, identifying highly specific biomarkers, preventing HCC, and developing more effective treatments.

Key words: hepatocellular carcinoma, liver neoplasms, antiviral agents, hepatitis B, hepatitis C, vaccination, prevention, risk factors.

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

Correspondence author. Vlasova N.A., e-mail: vlasovanad@list.ru

Citation. Vlasova N.A., Apanasevich V.I., Eliseeva E.V., Startsev S.S. Etiologic, epidemic, medical and economic aspects of hepatocellular carcinoma. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(1):6–14. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250101

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются своеобразным медицинским и социальным «вызовом» для человечества. По данным ВОЗ, ЗНО представляют собой наиболее серьезное социально-финансовое бремя среди всех заболеваний человека, вызывая потери для общества в $244{,}6\times10^6$ DALY (disability-adjusted life year – показатель, оценивающий суммарное «бремя болезни», годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности), в то время как для ишемической болезни сердца данный показатель составляет $203{,}7\times10^6$ DALY, а для нарушений мозгового кровообращения – $137{,}9\times10^6$ DALY [1].

К наиболее распространенным ЗНО относятся рак легкого у мужчин и рак молочной железы у женщин. На третьем месте по распространенности располагается гепатоцеллюлярный рак, он же находится на втором месте среди причин смерти от ЗНО [2]. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), первичная злокачественная опухоль гепатоцитов, – наиболее часто встречающееся первичное ЗНО печени. Прогноз при выявлении ГЦК считается неблагоприятным во всех регионах мира, а уровни заболеваемости и смертности примерно одинаковы. В 2018 г. расчетный глобальный уровень заболеваемости ГЦК на 100 000 человек составил 9,3, смертности – 8,5 [3], в 2020 г. – 11,6 и 10,7 на 100 000 человек соответственно [4]. В России смертность от ГЦК составляет 7,11 на 100 000 населения [5]. В 2022 г. в нашей стране выявлен 6321 случай ГЦК и рака внепеченочных желчных протоков, из них более половины (55,8 %) – на IV стадии [6]. ГЦК – заболевание с ярко выраженной привязанностью к тому или иному региону, чаще всего она встречается в странах со средним и низким уровнем дохода, особенно в Восточной Азии и Африке, к югу от Сахары (70 % всех новых случаев ГЦК во всем мире) с уровнем заболеваемости более 20 на 100 000 человек [7]. Глобально 72,5 % от общей заболеваемости и 72,4 % от общего числа смертей от ГЦК в мире приходится на страны Азии [8]. В Республике Южная Корея ГЦК занимает пятое место среди наиболее распространенных ЗНО у обоих полов и является второй наиболее распространенной причиной смертности от рака [9].

По оценкам ВОЗ, до 3,5 % мирового населения хронически инфицированы вирусом гепатита В, наиболее часто – жители стран Африки (6,1 %), за ними следуют регионы Восточного Средиземноморья (3,3 %) и Юго-Восточной Азии (2,0 %). Вирус гепатита В имеет частично двухцепочечную ДНК, принадлежит семейству гепаднавирусов [10]. Хронический вирусный гепатит (ХВГ) В является одной из основных проблем здравоохранения, причиной хронических заболеваний печени и одним из главных факторов риска развития ГЦК. По разным оценкам, от 862 000 до 2,4 млн человек страдают ХВГ В, но только 33 % знают о своей инфекции [11]. По меньшей мере 1 млн человек во всем мире ежегодно умирает от заболеваний, связанных с инфицированием данным вирусом, а более четверти миллиона живут с ХВГ В. Большая часть этого глобального бремени может быть обусловлена передачей вируса от матери ребенку во время рождения или вскоре после него и горизонтальной бытовой передачей. Значительный прогресс достигнут в устранении перинатальной передачи вируса гепатита В благодаря всеобщей иммунизации в течение 24 ч по-

сле рождения. Тем не менее во всем мире охват вакцинацией против гепатита В при рождении составляет всего 45 %. В 2022 г. только 13 % людей, живущих с хроническим гепатитом В, прошли диагностику и 3 % – лечение [12]. В Южной Корее ежегодная смертность, связанная с вирусным гепатитом В, составляет 18,9 случая на 100 000 населения, что превышает целевой показатель ВОЗ в 4 раза, а наиболее частой причиной смерти является рак печени (54,1 %) [13]. Естественное течение при инфицировании вирусом гепатита В вариабельно и зависит от иммунного статуса и возраста пациента на момент первичного заражения. Кроме того, имеют значение вирусная нагрузка, генотип и вирусные мутации, которые могут изменить клиническое течение инфекции [14].

Вирус гепатита С относится к флавивирусам, имеет 7 генотипов и 67 подтвержденных подтипов [15]. Его распространенность на разных континентах неодинакова. В 2019 г. во всем мире 57,8 млн человек (0,8 %) жили с наличием инфицирования вирусом гепатита С, а с 2015 по 2019 г. это заболевание было выявлено у 15 млн человек [16]. Инфицирование вирусом гепатита С протекает по пути хронического некроза с последующим воспалением и фиброзом, что является основной причиной хронических заболеваний печени, развивающихся позднее с исходом в цирроз печени и ГЦК [17]. От 40 до 80 % носителей вирусного гепатита С имеют стеатогепатит, что, в свою очередь, связано с повышенным риском цирроза печени и ГЦК [18]. Хроническое инфицирование вирусами гепатитов В и С ведет к нарушению целостности ДНК, следствием чего является накопление мутаций, увеличивающих вероятность развития ГЦК [19].

Пути передачи вирусов гепатитов В и С схожи: как правило, это либо горизонтальный (парентеральный) путь, либо вертикальный – от матери ребенку [2]. Факторами передачи являются трансфузия компонентов крови, трансплантация органов, инвазивные диагностические манипуляции, использование общих средств гигиены, нанесение татуировок, пирсингов, стоматологические процедуры, незащищенный половой акт, роды и аборты [17]. Одним из специфических региональных факторов риска передачи вирусов гепатитов В и С является акупунктура. Объединенный анализ показал, что как азиатские, так и неазиатские пользователи иглоукалывания имели значительно более высокий уровень передачи вирусного гепатита С [20]. Обнаружено, что у инфицированных вирусами гепатитов анамнез иглоукалывания очень часто присутствовал в Южной Корее и был ассоциирован с высокой частотой обнаружения антител к вирусу гепатита С, особенно среди женщин [21].

В 2019 г. в Российской Федерации зарегистрировано 9324 новых случая ГЦК и рака внутрипеченочных желчных протоков. За период с 2009 по 2019 г. в нашей стране отмечается самый высокий среди ЗНО (более чем на 48 %) прирост «грубого» показателя заболеваемости (для мужчин +57 %) при почти тридцатипроцентном росте стандартизованного показателя заболеваемости ГЦК [22]. Кроме того, в последние годы отмечается увеличение частоты встречаемости комбинации рака печени с вирусным гепатитом С – с 54,8 % с начала регистрации в 1999 г. до 77,6 % в 2018 г. Не в последнюю очередь это связано с массовой вакцинацией населения против вирусного гепатита В, благодаря которой смертность от него снизилась с 17,8 % в 2015 г. до 11,7 % в 2020 г. [23].

Серьезной проблемой, ведущей к раку печени, является метаболический синдром [24]. Заболеваемость ГЦК у пациентов с более чем тремя метаболическими факторами риска (сахарный диабет, ожирение, высокий уровень триглицеридов) значительно больше (13,6 %), чем у лиц с незначительным метаболическим риском (4,83 %) [25]. Среди невирусных гепатопатий алкогольная болезнь печени остается крайне игнорируемой проблемой общественного здравоохранения без особых перспектив для немедленного улучшения [26]. Чрезмерное употребление алкоголя является общепризнанным фактором риска развития рака печени. Кроме того, алкоголь может иметь более сильную связь с риском развития ГЦК среди женщин, чем среди мужчин. Это может быть связано с различиями в активности алкогольдегидрогеназы либо с более выраженной ассоциацией потребления алкоголя и цирроза печени у женщин. В метаанализе, посвященном злоупотреблению алкоголем (>4 порций в день), отмечено почти четырехкратное увеличение риска цирроза печени у женщин и только на 59 % – у мужчин [4]. Разброс повышения риска развития ГЦК при регулярном употреблении алкоголя довольно существенен и колеблется от 1,3- до 8,4-кратного в зависимости от различных факторов [11]. Неалкогольный, или ассоциированный с метаболическим синдромом, стеатогепатит – прогрессирующая форма заболевания печени, сопровождающаяся фиброзом, циррозом печени, ГЦК и печеночной недостаточностью. Поскольку развитие данной патологии тесно связано с кардиометаболическими факторами риска (ожирение, сахарный диабет 2 типа), ее распространенность увеличивается параллельно с ростом числа этих заболеваний [27].

К другим факторам, провоцирующим развитие цирроза печени и ГЦК, относится афлатоксин

(сокращение от *Aspergillus flavus* toxins) – природный гепатотропный микотоксин, вырабатываемый плесневыми грибами рода *Aspergillus* [28]. Большинство загрязнений зерна и орехов происходит во время их сбора, транспортировки или хранения, особенно в условиях влажного теплого климата, а при употреблении в пищу афлатоксины могут вызвать острое отравление в виде острого токсического гепатита [29]. Вместе с тем гораздо чаще имеет место хроническая интоксикация, в которой основными источниками поступления афлатоксина с пищей являются соевая паста и соевый соус, изготовленные по традиционной методике, на их долю приходится 91 % общего воздействия афлатоксина на организм. Избыточный риск развития рака печени у лиц, получающих афлатоксин с пищевыми продуктами, оценивается в $5{,}78\times10^{-6}$ и $1{,}48\times10^{-4}$ для лиц, не инфицированных и инфицированных вирусом гепатита В соответственно [30]. Длительное воздействие афлатоксина даже в небольших количествах является фактором риска развития ГЦК в Азии [9].

ХВГ демонстрирует высокую скорость прогрессирования до цирроза печени, степень которого зависит от возраста и продолжительности инфицирования [31]. Фиброз печени является следствием чрезмерного накопления белков внеклеточного матрикса, таких как коллаген, ламинин, эластин, фибронектин, и в настоящее время рассматривается как реакция заживления в ответ на хроническое повреждение печени [32]. Фиброгенную активность вирусного гепатита В можно охарактеризовать как хроническое воспаление с клиническим прогрессированием до цирроза печени, когда ГЦК развивается у 90 % пациентов. Вирусная активность приводит к постоянному повреждению печени и иммунной системы, вызывая в ответ непрерывное восстановление тканей, однако в крайне дезорганизованном виде [33]. Риск развития ГЦК повышается в 2–4 раза у лиц с циррозом печени, коинфицированных вирусами гепатитов В и С, по сравнению с пациентами, инфицированными только одним из данных вирусов. Метаанализ исследований «случай–контроль» выявил синергизм между двумя вирусами в отношении канцерогенеза, причем риск является скорее аддитивным, чем мультипликативным [34].

Внедрение в клиническую практику противовирусных препаратов прямого действия произвело революцию в лечении вирусного гепатита С, они позволяют проводить высокоэффективную и хорошо переносимую терапию [35]. В настоящее время, согласно рекомендациям ВОЗ и Европейской ассоциации по изучению болезней печени, предпочтительными методами лечения гепатита С являются комбинации препаратов «глекапревир / пибрентасвир» и «софосбувир / велпастасвир». Последняя позиционируется как единственный пангенотипический метод лечения, доступный для пациентов с декомпенсированным циррозом печени, и благодаря безопасности и мощности действия составляет первую линию лечения [36]. Внедрение в клиническую практику второго поколения противовирусных препаратов прямого действия позволяет добиться излечения от вирусного гепатита С у 95–100 % пациентов [37], при этом их побочные эффекты относительно распространены, но не критичны [18]. У большинства больных длительное применение любого аналога нуклеотидов приводит к снижению, но не к полному устранению риска ГЦК, что является результатом неспособности препаратов уничтожить интегрированные последовательности ДНК вируса гепатита В [38].

Ситуация с лечением вирусного гепатита В сложнее, чем с терапией вирусного гепатита С. Как показывает практика, у большинства пациентов хроническую инфекцию и прогрессирование заболевания можно контролировать с помощью противовирусных препаратов, однако «функциональное излечение» достижимо лишь у меньшинства людей [39]. Выходом из сложившейся ситуации может стать всеобщая вакцинация – важнейшая стратегия профилактики передачи вируса гепатита В, позволяющая снизить риск ГЦК на 85 % [40]. Создание вакцины против вируса гепатита С находится на стадии исследования, так как последний может легко мутировать [11]. За последние 20 лет ГЦК стала более управляемым заболеванием, которое эффективно контролируется мерами первичной профилактики, а также отвечает на своевременное лечение при условии раннего выявления факторов риска (вирусные гепатиты В и С, стеатогепатоз, некоторые другие) [41].

В 2016 г. принята глобальная стратегия Всемирной ассамблеи здравоохранения, включавшая ликвидацию гепатитов к 2030 г., ее основной целью является снижение заболеваемости вирусными гепатитами В и С на 90 %, а смертности – на 65 %; к 2021 г. они уменьшились на 62 и 21 % соответственно. Количество людей, получающих лечение от гепатита С, за последние 5 лет выросло с 1,0 до 9,4 млн, к 2030 г. этот показатель планируется увеличить в 4 раза [42]. Для оценки фармакоэкономической эффективности раннего выявления инфицирования вирусом гепатита В M. Toy et al. рассчитали затраты, влияние на здоровье населения и экономическую эффективность однократного всеобщего скрининга, мониторинга и лечения ХВГ В. При предполагаемой распространенности недиагностированного ХГВ в 0,24 % всеобщий скрининг австралийского анти-

гена среди лиц 18–69 лет является экономически выгодным по сравнению с текущей практикой, если стоимость препаратов для противовирусного лечения остается менее 894 долларов США в год. По сравнению с существующей практикой, всеобщий скрининг позволит предотвратить дополнительно 7,4 случая компенсированного цирроза, 3,3 случая декомпенсированного цирроза, 5,5 случая ГЦК, 1,9 трансплантации печени и 10,3 смерти, связанных с вирусом гепатита В, при экономии в 263 000 долларов на 100 000 обследованных взрослых [12]. Расширение масштабов тестирования и лечения вирусных гепатитов для достижения соответствующих целевых показателей 90 и 80 % лечения потребует радикального упрощения критериев лечения, диагностических подходов и путей оказания помощи [13].

ГЦК – диагноз с мрачным исходом. По данным базы данных SEER Национального института рака (США), средняя пятилетняя выживаемость пациентов с ГЦК составляет 19,6 %, но может достигать 2,5 % при прогрессирующем, метастатическом заболевании. При диагностике на ранних стадиях заболевание поддается лечению с помощью локорегиональных методов, включая хирургическую резекцию, радиочастотную аблацию (РЧА), трансартериальную химиоэмболизацию, трансплантацию печени. Однако ГЦК обычно диагностируется на поздних стадиях, когда опухоль нерезектабельна, что делает эти методы лечения неэффективными. В таких случаях системная терапия ингибиторами тирозинкиназы становится единственным приемлемым вариантом, несмотря на то что она помогает только 30 % пациентов, обеспечивает достаточно скромное (около трех месяцев) увеличение общей выживаемости и вызывает лекарственную устойчивость в течение шести месяцев [43]. Результаты ряда когортных исследований обосновывают с точки зрения исходов анатомические резекции печени, а также у пациентов с циррозом и небольшим объемом функционирующей печеночной паренхимой – неанатомические и аблационные методы лечения [44]. При размерах новообразований менее 5 см отдаленные результаты хирургического лечения и РЧА значимо не различаются [45]. РЧА может выступить в качестве полезного дополнительного метода, в особенности при сниженной функции печени, и позволяет значимо снизить риск периоперационных геморрагических осложнений. Также имеет смысл дополнять вмешательство лапароскопическим УЗИ [46].

Чрескожная аблация под контролем визуализации считается лучшим методом лечения ГЦК на ранних стадиях. Аблация потенциально целесообразна, минимально инвазивна и легко повторяется при рецидивах. Ранее стандартом аблации было введение этанола, однако в последнее время наиболее распространенным методом лечения ГЦК является РЧА: она превосходит введение этанола с точки зрения ответа на лечение, местной излечимости новообразования и общей выживаемости. Микроволновая аблация нового поколения позволяет создать больший объем деструкции за более короткий промежуток времени, однако необходимы дальнейшие сравнительные исследования данного метода терапии и РЧА, особенно с точки зрения осложнений и отдаленной выживаемости. Сравнивать результаты аблации и хирургической резекции непросто, однако РЧА представляется возможной альтернативой резекции при ГЦК размером ≤3 см при циррозе печени класса А или В по Чайлд – Пью. Более того, РЧА может быть методом терапии первой линии при ГЦК размерами ≤2 см при циррозе печени класса А или В. Сложная аблация может стать адекватной альтернативой хирургическому вмешательству при ГЦК малых и, возможно, средних размеров [47].

К сожалению, во многих случаях система здравоохранения имеет дело с уже распространенным процессом, когда рассматривается только выбор варианта паллиативного лечения [7]. При этом в качестве современных методов терапии в нашей стране рассматриваются схемы на основе таргетных препаратов: комбинации ингибиторов PD-L1 (атезолизумаб) с антителом к VEGF бевацизумабом [48]. Альтернативой в первой линии терапии могут служить ингибиторы протеинкиназ – сорафениб / ленватиниб [49, 50]. Вместе с тем даже применение высокозатратных схем лечения не позволило существенно изменить ситуацию, увеличив период без прогрессирования для комбинации атезолизумаб / бевацизумаб до 6,9 месяца по сравнению с 4,3 месяца для лечения сорафенибом. Общая выживаемость при использовании комбинации атезолизумаб / бевацизумаб либо при монотерапии сорафенибом составила 19,2 и 13,4 месяца соответственно.

Данные об экономических последствиях лечения ГЦК ограниченны. Хотя спектр препаратов, рекомендуемых для первой линии терапии ГЦК за рубежом, значительно шире и включает, кроме вышеперечисленных, донафениб, синтилимаб и их сочетания, результаты их применения были схожими: общая выживаемость составила 3,0 месяца при лечении сорафенибом, 4,0 месяца при использовании левантениба, 11,4 месяца в случае применения донафениба и 1,46 года для комбинации атезолизумаба с бевацизумабом [51]. Вторая и последующие линии терапии предполагают включение пембролизумаба, однако даже

для экономики США с порогом готовности платить 150 тыс. долларов за QALY (quality-adjusted life years – добавленные годы жизни с поправкой на качество) стоимость лечения 47 057 долларов с повышением эффективности на 0,138 QALY по сравнению с плацебо является избыточной [52]. Экономическое бремя усугубляется необходимостью применения современных и дорогостоящих методов лечения, например, иммунотерапии, часто входящей в состав лечения нерезектабельной ГЦК. Учитывая ограниченность ресурсов здравоохранения, анализ экономической эффективности может помочь медицинским учреждениям и государственным органам в более эффективном распределении ресурсов [53].

С 2017 г. ингибиторы иммунных контрольных точек доступны для лечения прогрессирующей или нерезектабельной ГЦК, однако их включение в национальные программы медицинского страхования остается неполным. Данные об экономической эффективности могут помочь в принятии решений о лечении. Интересные результаты получили H. Gong et al.: по результатам выполненного ими систематического обзора, ингибиторы контрольных точек, включая атезолизумаб плюс бевацизумаб, синтилимаб плюс бевацизумаб/биосимиляр бевацизумаба, ниволумаб, камрелизумаб плюс ривоцераниб, пембролизумаб плюс ленватиниб, тислелизумаб, дурвалумаб и кабозантиниб плюс атезолизумаб, вероятно, не являются экономически эффективными по сравнению с ингибиторами тирозинкиназ или другими ингибиторами контрольных точек. Наиболее значимыми признаками были цена препаратов, коэффициенты опасности для беспрогрессивной и общей выживаемости, а также общее влияние на здоровье [54].

Еще одним направлением предотвращения возникновения ГЦК являются меры по минимизации загрязнения афлатоксином по всей цепочке производства арахиса. Установлено, что базовая обработка может предотвратить огромные потери для здоровья населения в размере 4079,7–21833 лет жизни в год [55]. Для стратификации риска развития ГЦК существует несколько валидированных многобалльных систем, однако их оптимальная эффективность достигается только при высокой однородности клинико-патологических, эпидемиологических, этиологических и терапевтических характеристик выборки, что и является основным препятствием для их применения в повседневной практике. Более глубокое понимание, основанное на молекулярных подходах, генетике, эпигенетике и биопсии, позволит в ближайшем будущем выявить новые биомаркеры для определения индивидуального риска развития ГЦК, что даст возможность добиться реальной и экономически эффективной персонализации наблюдения [56].

Заключение

Преимущественная диагностика ГЦК печени на последней стадии, высокая стоимость и низкая эффективность лечения делают необходимым поиск альтернативных путей борьбы с этим заболеванием. Реальным выходом из сложившейся ситуации может стать концентрация ограниченных ресурсов, сил и средств на широкой иммунизации населения от вируса гепатита В, а также на своевременном и адекватном лечении гепатита С, что не позволит заболеванию трансформироваться в стеатогепатоз и цирроз печени. Возможным вариантом усиления эффекта от профилактических мероприятий может являться работа среди пациентов, инфицированных вирусами гепатитов В и С, с целью изменения алиментарных привычек и предпочтений и профилактики прогрессирования заболевания с исходом в цирроз печени и ГЦК. Стандартизация диагностики ГЦК и реализация программ наблюдения за лицами, входящими в группу риска, имеют решающее значение для более ранней диагностики. Будущие усилия должны быть направлены на пополнение багажа знаний о причинах ГЦК, выявление высокоспецифичных биомаркеров, профилактику ГЦК и разработку более эффективных методов лечения. Перспективным, в том числе с медико-экономических позиций, может стать всеобщий скрининг для выявления инфицирования вирусами гепатитов В и С.

Список литературы / References

1. Mattiuzzi C., Lippi G. Current cancer epidemiology. *J. Epidemiol. Glob. Health.* 2019;9(4):217–222. doi: 10.2991/jegh.k.191008.001

2. de Martel C., Maucort-Boulch D., Plummer M., Franceschi S. World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2015;62(4):1190–1200. doi: 10.1002/hep.27969

3. McGlynn K.A., Petrick J.L., El-Serag H.B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2021;73(Suppl 1):4–13. doi: 10.1002/hep.31288

4. de Mattos Â.Z., Debes J.D., Boonstra A., Yang J.D., Balderramo D.C., Sartori G.D.P., de Mattos A.A. Current impact of viral hepatitis on liver cancer development: The challenge remains. *World J. Gastroenterol.* 2021;27(24):3556–3567. doi: 10.3748/wjg.v27.i24.3556

5. Хорькова Е.В., Лялина Л.В., Микаилова О.М., Ковеленов А.Ю., Останкова Ю.В., Валутите Д.Э., Стасишкис Т.А., Цветков В.В., Новак К.Е., Ришняк О.Ю., … Тягунов Д.С. Актуальные вопросы эпидемиологического надзора за хроническими

вирусными гепатитами B, C, D и гепатоцеллюлярной карциномой на региональном уровне. *Здоровье населения и среда обитания*. 2021;29(8):76–84. doi.10.35627/2219-5238/2021-29-8-76-84

Khorkova E.V., Lyalina L.V., Mikailova O.M., Kovelenov A.J., Ostankova J.V., Valutite D.J., Stasishkis T.A., Tsvetkov V.V., Novak K.E., Rishnyak O.J., … Tyagunov D.S. Topical issuesof epidemiological surveillance of chronic viral hepatitis B, C, D and hepatocellular carcinoma at the regional level. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Life Environment.* 2021;29(8):76–84. [In Russian]. doi.10.35627/2219-5238/2021-29-8-76-84

6. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова, И.В. Лисичникова. М., 2023. 239 с.

The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova, I.V. Lisichnikova. Moscow, 2023. 239 p. [In Russian].

7. Petruzziello A. Epidemiology of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) related hepatocellular carcinoma. *Open Virol. J.* 2018;12:26–32. doi: 10.2174/1874357901812010026

8. Liu Y., Liu L. Changes in the epidemiology of hepatocellular carcinoma in Asia. *Cancers (Basel).* 2022;14(18):4473. doi: 10.3390/cancers14184473

9. Choi S.I., Cho Y., Ki M., Kim B.H., Lee I.J., Kim T.H., Kim S.H., Koh Y.H., Kim H.B., Hong E.K., Kim C.M., Park J.W. Better survival of patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in South Korea: Changes in 16-years cohorts. *PLoS One.* 2022;17(3):e0265668. doi: 10.1371/journal.pone.0265668

10. Alqahtani S.A., Colombo M. Treatment for viral hepatitis as secondary prevention for hepatocellular carcinoma. *Cells*. 2021;10(11):3091. doi: 10.3390/cells10113091

11. Toy M., Hutton D., Harris A.M., Nelson N., Salomon J.A., So S. Cost-effectiveness of 1-time universal screening for chronic hepatitis B infection in adults in the United States. *Clin. Infect. Dis*. 2022;74(2):210–217. doi: 10.1093/cid/ciab405

12. Easterbrook P.J., Luhmann N., Bajis S., Min M.S., Newman M., Lesi O., Doherty M.C. WHO 2024 hepatitis B guidelines: an opportunity to transform care. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2024;9(6):493–495. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00089-X

13. Lee C.H., Choi G.H., Choi H.Y., Han S., Jang E.S., Chon Y.E., Chang Y., Kim K.A., Kim D.Y., Yim H.J., … Kim I.H. Core indicators related to the elimination of hepatitis B and C virus infection in South Korea: A nationwide study. *Clin. Mol. Hepatol.* 2023;29(3):779–793. doi: 10.3350/cmh.2023.0110

14. Smalls D.J., Kiger R.E., Norris L.B., Bennett C.L., Love B.L. Hepatitis B virus reactivation: Risk factors and current management strategies. *Pharmacotherapy.* 2019;39(12):1190–1203. doi: 10.1002/phar.2340

15. Messina J., Humphreys I., Flaxman A., Brown A., Cooke G., Pybus O., Barnes E. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* 2015;61(1):77–87. doi: 10.1002/hep.27259

16. Cui F., Blach S., Manzengo Mingiedi C., Gonzalez M.A., Sabry Alaama A., Mozalevskis A., Séguy N., Rewari B.B., Chan P.L., Le L.V., … Low-Beer D. Global reporting of progress towards elimination of hepatitis B and hepatitis C. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2023;8(4):332–342. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00386-7

17. Abu-Freha N., Mathew Jacob B., Elhoashla A., Afawi Z., Abu-Hammad T., Elsana F., Paz S., Etzion O. Chronic hepatitis C: Diagnosis and treatment made easy. *Eur. J. Gen. Pract*. 2022;28(1):102–108. doi: 10.1080/13814788.2022.2056161

18. D'souza S., Lau K.C., Coffin C.S., Patel T.R. Molecular mechanisms of viral hepatitis induced hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol*. 2020;26(38):5759–5783. doi: 10.3748/wjg.v26.i38.5759

19. Михайлов А.О., Попов А.Ф., Иванис В.А., Хамуева Е.В., Иванова Н.С., Симакова А.И. Окислительные и нитрозативные повреждения ДНК в патогенезе фиброза печени при хронических вирусных гепатитах. *Тихоокеан. мед. ж.* 2018;(4):63–70. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.63-70

Mikhaylov A.O., Popov A.F., Ivanis V.A., Khamueva E.V., Ivanova N.S., Simakova A.I. Oxidative and nitrosative DNA damage in the pathogenesis of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2018;(4):63–70. [In Russian]. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.63-70

20. Hyun M.H., Kim J.H., Jang J.W., Song J.E., Song D.S., Lee H.W., Cho Y.Y., Kim G.A., Yoon E.L., Sinn D.H., Kim S.S., Yim S.Y., Yang H., … An J. Risk of hepatitis C virus transmission through acupuncture: A systematic review and meta-analysis. *Korean J. Gastroenterol.* 2023;82(3):127–136. doi: 10.4166/kjg.2023.060

21. Shin H.R., Kim J.Y., Kim J.I., Lee D.H., Yoo K.Y., Lee D.S., Franceschi S. Hepatitis B and C virus prevalence in a rural area of South Korea: the role of acupuncture. *Br. J. Cancer*. 2002;87(3):314–318. doi: 10.1038/sj.bjc.6600436

22. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. М., 2020. 252 с.

Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds. A.D. Kaprina, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2020. 252 p. [In Russian].

23. Михайлова Ю.В., Стерликов С.А., Громов А.В. Смертность от вирусных гепатитов в

Российской Федерации (аналитический обзор). *Актуальные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2022;(1):414–436. doi: 10.24412/2312-2935-2022-1-414-437

Mikhaylova Yu.V., Sterlikov S.A., Gromov A.V. Mortality from viral hepatitis in the Russian Federation (analytical review). *Aktual'nye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki = Current Problems of Health Care and Medical Statistics.* 2022;(1):414–436. [In Russian]. doi: 10.24412/2312-2935-2022-1-414-437

24. Caines A., Selim R., Salgia R. The changing global epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin. Liver Dis*. 2020;24(4):535–547. doi: 10.1016/j.cld.2020.06.001

25. Zhang X., Guan L., Tian H., Zeng Z., Chen J., Huang D., Sun J., Guo J., Cui H., Li Y. Risk factors and prevention of viral hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *Front. Oncol.* 2021;11:686962. doi: 10.3389/fonc.2021.686962

26. Lee H.S. Viral hepatitis in Korea: past, present, and future. *Euroasian J. Hepatogastroenterol.* 2016;6(1):62–64. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1170

27. Flavin B. Nonalcoholic steatohepatitis/metabolic dysfunction-associated steatohepatitis emerging market: Preparing managed care for early intervention, equitable access, and integrating the patient perspective. *J. Manag. Care Spec. Pharm*. 2024;30(9-a Suppl):S1–S13. doi: 10.18553/jmcp.2024.30.9-a.s1

28. Victor Jeyaraj S.V., Mei J.L., Khang W.G., Yen L.L., Siok Y.C., Long C.M. Aflatoxin tests in herbal products and its quantification: Latest updates. *Front. Nutr.* 2022;9:956077. doi: 10.3389/fnut.2022.956077

29. Chidambaranathan-Reghupaty S., Fisher P.B., Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. *Adv. Cancer Res*. 2021;149:1–61. doi: 10.1016/bs.acr.2020.10.001

30. Ok H.E., Kim H.J., Shim W.B., Lee H., Bae D.H., Chung D.H., Chun H.S. Natural occurrence of aflatoxin B1 in marketed foods and risk estimates of dietary exposure in Koreans. *J. Food Prot*. 2007;70(12):2824–2828. doi: 10.4315/0362-028x-70.12.2824

31. Kanda T., Goto T., Hirotsu Y., Moriyama M., Omata M. Molecular mechanisms driving progression of liver cirrhosis towards hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C infections: A Review. *Int. J. Mol. Sci*. 2019;20(6):1358. doi: 10.3390/ijms20061358

32. Sebastiani G., Gkouvatsos K., Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(32):11033–11053. doi: 10.3748/wjg.v20.i32.11033

33. Dhar D., Baglieri J., Kisseleva T., Brenner D.A. Mechanisms of liver fibrosis and its role in liver cancer. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2020;245(2):96–108. doi: 10.1177/1535370219898141

34. Fattovich G., Stroffolini T., Zagni I., Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):35–50. doi: 10.1053/j.gastro.2004.09.014

35. Alshuwaykh O., Kwo P.Y. Current and future strategies for the treatment of chronic hepatitis C. *Clin. Mol. Hepatol*. 2021;27(2):246–256. doi: 10.3350/cmh.2020.0230

36. Santander Ballestín S., Gómez Martín D., Lorente Pérez S., Luesma Bartolomé M.J. Hepatitis C: A pharmacological therapeutic update. *J. Clin. Med*. 2021;10(8):1568. doi: 10.3390/jcm10081568

37. Zhang X. Direct anti-HCV agents. *Acta Pharm. Sin. B.* 2016;6(1):26–31. doi: 10.1016/j.apsb.2015.09.008

38. Alqahtani S.A., Colombo M. Treatment for viral hepatitis as secondary prevention for hepatocellular carcinoma. *Cells*. 2021;10(11):3091. doi: 10.3390/cells10113091

39. Schlaak J.F. Current therapy of chronic viral hepatitis B, C and D. *J. Pers. Med*. 2023;13(6):964.

40. Higuera-de la Tijera F., Servín-Caamaño A., Servín-Abad L. Progress and challenges in the comprehensive management of chronic viral hepatitis: Key ways to achieve the elimination. *World J. Gastroenterol*. 2021;27(26):4004–4017. doi: 10.3748/wjg.v27.i26.4004

41. Weledji E.P., Enow Orock G., Ngowe M.N., Nsagha D.S. How grim is hepatocellular carcinoma? *Ann. Med. Surg. (Lond).* 2014;3(3):71–76. doi: 10.1016/j.amsu.2014.06.006

42. Waheed Y., Siddiq M., Jamil Z., Najmi M.H. Hepatitis elimination by 2030: Progress and challenges. *World J. Gastroenterol*. 2018;24(44):4959–4961. doi: 10.3748/wjg.v24.i44.4959

43. Chidambaranathan-Reghupaty S., Fisher P.B., Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. *Adv. Cancer Res*. 2021:149:1–61. doi: 10.1016/bs.acr.2020.10.001

44. Moris D., Ronnekleiv-Kelly S., Rahnemai-Azar A.A., Felekouras E., Dillhoff M., Schmidt C., Pawlik T.M. Parenchymal-sparing versus anatomic liver resection for colorectal liver metastases: a systematic review. *J. Gastrointest. Surg*. 2017;21(6):1076–1085. doi: 10.1007/s11605-017-3397-y

45. Shukla P.J., Barreto S.G. Surgery for malignant liver tumors. *J. Cancer Res. Ther.* 2009;5(3):154–160. doi: 10.4103/0973-1482.57119

46. Uemoto Y., Fujikawa T., Kawamoto Y., Kajiwara M. Novel hemostatic technique during laparoscopic liver parenchymal transection: saline-linked electrocautery combined with wet oxidized cellulose (SLiC-WOC) method. *Cureus*. 2022;14(7):e27431. doi: 10.7759/cureus.27431

47. Shiina S., Sato K., Tateishi R., Shimizu M., Ohama H., Hatanaka T., Takawa M., Nagamatsu H., Imai Y. Percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: comparison of various ablation techniques and surgery. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018:2018:4756147. doi: 10.1155/2018/4756147

48. Finn R.S., Qin S., Ikeda M., Galle P.R., Ducreux M., Kim T.Y., Kudo M., Breder V., Merle P., Kaseb A.O., … Cheng A.L. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(20):1894–1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745

49. Bruix J., Raoul J., Sherman M., Mazzaferro V., Bolondi L., Craxi A., Galle P., Santoro A., Beaugrand M., Sangiovanni A., … Llovet J. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Subanalyses of a phase III trial. *J. Hepatol*. 2012;57(4):821–829. doi: 10.1016/j.jhep.2012.06.014

50. Kudo M., Finn R., Qin S., Han K., Ikeda K., Piscaglia F., Baron A., Park J., Han G., Jassem J., … Cheng A. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163–1173. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1

51. Zhao M., Pan X., Yin Y., Hu H., Wei J., Bai Z., Tang W. Cost-effectiveness analysis of five systemic treatments for unresectable hepatocellular carcinoma in China: an economic evaluation based on network meta-analysis. *Front. Public Health*. 2022;10:869960. doi: 10.3389/fpubh.2022.869960

52. Chiang C.L., Chan S.K., Lee S.F., Wong I.O., Choi H.C. Cost-effectiveness of pembrolizumab as a second-line therapy for hepatocellular carcinoma. *JAMA Netw. Open*. 2021;4(1):e2033761. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.33761

53. Mohammadnezhad G., Noqani H., Rostamian P., Sattarpour M., Arabloo J. Lenvatinib in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review of economic evaluations. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2023;79(7):885–895. doi: 10.1007/s00228-023-03502-7

54. Gong H., Ong S.C., Li F., Shen Y., Weng Z., Zhao K., Jiang Z., Wang M. Cost-effectiveness of immune checkpoint inhibitors as a first-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Health Econ. Rev*. 2024;14(1):48. doi: 10.1186/s13561-024-00526-2

55. Wang X., You S.H., Lien K.W., Ling M.P. Using disease-burden method to evaluate the strategies for reduction of aflatoxin exposure in peanuts. *Toxicol. Lett*. 2019;314:75–481. doi: 10.1016/j.toxlet.2019.07.006

56. Demirtas C.O., Brunetto M.R. Surveillance for hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis: Is it time to personalize it? *World J. Gastroenterol*. 2021;27(33):5536–5554. doi: 10.3748/wjg.v27.i33.5536

Сведения об авторах:

Власова Надежда Андреевна, ORCID: 0009-0001-9072-1842, e-mail: vlasovanad@list.ru
Апанасевич Владимир Иосифович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-0808-5283, e-mail: oncolog2222@mail.ru
Елисеева Екатерина Валерьевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-6126-1253, e-mail: yeliseeff23@gmail.ru
Старцев Сергей Станиславович, ORCID: 0009-0003-0749-0778, e-mail: sakhstar2010@mail.ru

Information about authors:

Nadezhda A. Vlasova, ORCID: 0009-0001-9072-1842, e-mail: vlasovanad@list.ru
Vladimir I. Apanasevich, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-0808-5283, e-mail: oncolog2222@mail.ru
Ekaterina V. Eliseeva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-6126-1253, e-mail: yeliseeff23@gmail.ru
Sergei S. Startsev, ORCID: 0009-0003-0749-0778, e-mail: sakhstar2010@mail.ru

Поступила в редакцию 23.06.2024
После доработки 08.12.2024
Принята к публикации 18.12.2024

Received 23.06.2024
Revision received 08.12.2024
Accepted 18.12.2024

УДК 615.213 DOI: 10.18699/SSMJ20250102
Обзор литературы / Review article

Производные бензимидазола с противосудорожной активностью и их фармакологические мишени

А.Д. Матвеев[1], А.М. Ширшина[1], Г.В. Придворов[1, 2], О.Ю. Муха[1, 3]

[1] Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России
400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1
[2] Волгоградский медицинский научный центр
400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1
[3] Научный центр инновационных лекарственных средств
Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава России
400087, г. Волгоград, ул. Новороссийская, 39

Резюме

Рассмотрены ключевые биомолекулярные мишени, принимающие участие в контроле нейрональной возбудимости, представлены актуальные данные о соединениях ряда бензимидазолов. Особое внимание уделено анализу зависимости между их структурой и противосудорожной активностью. Обзор литературы показал, что производные бензимидазола способны осуществлять модуляцию ионных каналов, рецепторов и других мишеней, вовлеченных в эпилептогенез, что делает их перспективной основой для разработки новых противоэпилептических препаратов; способны усиливать ГАМК-ергическую нейротрансмиссию, демонстрируя выраженные противосудорожные свойства на различных экспериментальных моделях эпилепсии; обладают антагонистическим действием в отношении NMDA-рецепторов, что способствует снижению гипервозбудимости нейронов и нейропротекторному эффекту; оказывают влияние на кальциевые Т-каналы и каналы TRPM7, которые являются важными мишенями для лечения абсанс-эпилепсии и предотвращения рецидивов эпилептического статуса. Селективные агонисты каппа-опиоидных рецепторов также обладают антиконвульсивным действием и способностью блокировать эксайтотоксичность. Рассмотрены лиганды, которые воздействуют на рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором гамма, KV7-каналы, пуриновые P2X3-рецепторы. Дальнейшие исследования в этой области могут привести к созданию более эффективных и безопасных лекарственных средств.

Ключевые слова: эпилепсия, противоэпилептические препараты, бензимидазолы, противосудорожная активность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Муха О.Ю., e-mail: olay.myha14@gmail.com
Для цитирования. Матвеев А.Д., Ширшина А.М., Придворов Г.В., Муха О.Ю. Производные бензимидазола с противосудорожной активностью и их фармакологические мишени. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(1):15–33. doi: 10.18699/SSMJ20250102

Benzimidazole derivatives with anticonvulsant activity and their pharmacological targets

A.D. Matveev[1], A.M. Shirshina[1], G.V. Pridvorov[1, 2], O.Yu. Mukha[1, 3]

[1] Volgograd State Medical University of Minzdrav of Russia
400131, Volgograd, Pavshikh Bortsov sq., 1
[2] Volgograd Medical Research Center
400131, Volgograd, Pavshikh Bortsov sq., 1
[3] Scientific Center for Innovative Drugs of Volgograd State Medical University of Minzdrav of Russia
400087, Volgograd, Novorossiyskaya st., 39

Abstract

Key biomolecular targets involved in regulating neuronal excitability are discussed, and recent findings on benzimidazole derivatives exhibiting anticonvulsant activity are presented. The relationship between their structure and anticonvulsant activity is closely analyzed. The literature review revealed that benzimidazoles possess diverse biological activities and significant potential for modulating ion channels, receptors, and other targets implicated in epileptogenesis, making them a promising scaffold for the development of novel antiepileptic drugs; can enhance GABAergic neurotransmission, showing strong anticonvulsant properties in various experimental models of epilepsy; antagonize NMDA receptors, which helps reduce neuronal hyperexcitability and provides neuroprotective effects; modulate T-type calcium channels and TRPM7 channels, which are important targets for treating absence epilepsy and preventing relapses of status epilepticus. Selective kappa opioid receptor agonists also demonstrate anticonvulsant effects and the ability to block excitotoxicity. Ligands that act on peroxisome proliferator-activated receptors gamma, KV7 channels, and purine P2X3 receptors are also considered. Continued research in this field may lead to the discovery of effective and well-tolerated medications for managing epilepsy.

Key words: epilepsy, antiepileptic drugs, benzimidazoles, anticonvulsant activity.

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

Correspondence author. Mukha O.Yu., e-mail: olay.myha14@gmail.com

Citation. Matveev A.D., Shirshina A.M., Pridvorov G.V., Mukha O.Yu. Benzimidazole derivatives with anticonvulsant activity and their pharmacological targets. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(1):15–33. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250102

Введение

Эпилепсия представляет собой неврологическое заболевание, характеризующееся аномальной электрической активностью нервных клеток головного мозга, которое проявляется в виде припадков или необычных форм поведения, ощущений, а иногда потери сознания, и влечет за собой неврологические, когнитивные, психологические и социальные последствия [1]. Эпилепсия является одним из самых часто встречающихся неврологических расстройств, от него страдает до 50 млн человек вне зависимости от возраста и места проживания. Риск преждевременной смерти у пациентов с эпилепсией в 3 раза выше, чем у здоровых людей [2].

Фармакотерапия эпилепсии берет свое начало с открытия противосудорожных свойств бромида калия в 1857 г., при этом на сегодняшний день для использования в клинической практике доступны 23 противоэпилептических препарата [3]. Кроме того, остается актуальной проблема недостаточной эффективности применяемых препаратов. Отмечаются значительные различия терапевтических эффектов среди пациентов [4]. Исследования показывают, что значительная доля пациентов (около 20 %) невосприимчива к применяемым противосудорожным средствам. Многие из доступных в настоящее время противоэпилептических препаратов оказывают побочные эффекты, вызывая сонливость, атаксию, желудочно-кишечные расстройства, мегалобластную анемию и проявляя гепатотоксичность, а также иные состояния, опасные для жизни [5]. Таким образом, существует значительная потребность в разработке новых, более эффективных и менее токсичных противоэпилептических препаратов [6].

Синтез бензимидазолов и их производных с целью получения фармакологически активных соединений представляет собой важное направление исследований в органической химии. Бензимидазолы и их производные находят широкое применение в качестве антибактериальных [7], анальгезирующих [8] и противогельминтных [9] средств. Многие соединения данного класса проявляют психотропную активность, включая антидепрессантную, анксиолитическую [10], гипнотическую [11] и другие. Скаффолд бензимидазола относится к «привилегированной» структуре, широко используемой в дизайне новых молекул, поскольку из-за сходства с естественными метаболитами (пуриновыми основаниями) обладает способностью взаимодействовать с различными биомишенями, при этом предоставляя широкие возможности для химической модификации [12, 13].

В настоящее время накоплен большой массив данных о противосудорожных свойствах различных производных бензимидазола, который нуждается в систематизации и обобщении с фокусом на отдельные молекулярные мишени. Настоящий литературный обзор интегрирует знания из области химии и фармакологии бензимидазолов, устанавливая важные ориентиры для дальнейших исследований и позволяя ускорить разработку новых, более эффективных противосудорожных агентов. Целью данного исследования послужи-

ли сбор, обобщение и анализ данных литературы о производных бензимидазола, проявляющих противосудорожную активность, их потенциальных механизмах действия (как новых, так и классических), а также взаимосвязи «структура–активность» для облегчения поиска перспективных направлений в ходе создания новых противосудорожных средств.

Методы сбора и анализа информации

Поиск информации осуществлялся в электронных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science Core Collection, eLibrary и CyberLeninka, охватывающих период с 2000 по 2024 г. Для обеспечения полноты и актуальности собранных данных использовались различные комбинации ключевых слов и фраз на русском и английском языках: «бензимидазол», «противосудорожная активность», «механизм действия», «benzimidazole», «anticonvulsant activity», «mechanism of action». Особое внимание уделялось публикациям, в которых изучались синтез новых производных бензимидазола, их фармакологическая активность и исследования механизмов действия.

Контент-анализ проводился на основании критериев включения и исключения публикаций. В обзор включались работы, обладающие релевантностью (исследования, посвященные бензимидазольным производным с доказанной или потенциальной противосудорожной активностью), научной новизной (публикации, содержащие новые данные о синтезе, механизмах действия или фармакологических эффектах) и адекватным качеством (работы, прошедшие рецензирование и опубликованные в авторитетных научных журналах). Исключались публикации с недостаточной методологической базой, дублирующие данные или содержащие противоречивую информацию без должного обоснования.

Собранная информация была структурирована по потенциальным механизмам действия производных бензимидазола, включая взаимодействие с ГАМК-рецепторами, глутаматными рецепторами, ионными каналами и другими биологическими мишенями. Для обеспечения объективности анализа и минимизации предвзятости проводилось сопоставление данных из различных источников, а также сравнение результатов исследований, выполненных разными научными группами. Особое внимание уделялось исследованиям с подтвержденными экспериментальными данными *in vitro* и *in vivo*. В результате проведенного поиска и анализа отобрана 31 публикация, которая легла в основу данного обзора.

ГАМК-рецепторы

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является основным тормозным нейромедиатором в мозге человека и других млекопитающих. Она воздействует на ионотропные $ГАМК_A$-, а также на метаботропные $ГАМК_B$-рецепторы. В настоящее время семейство рецепторов $ГАМК_A$ наиболее изучено, и они являются молекулярными мишенями для многих лекарственных препаратов [14, 15].

Ряд новых производных бензимидазола (1a–1d) (рис. 1) [16] оценивался на моделях судо-

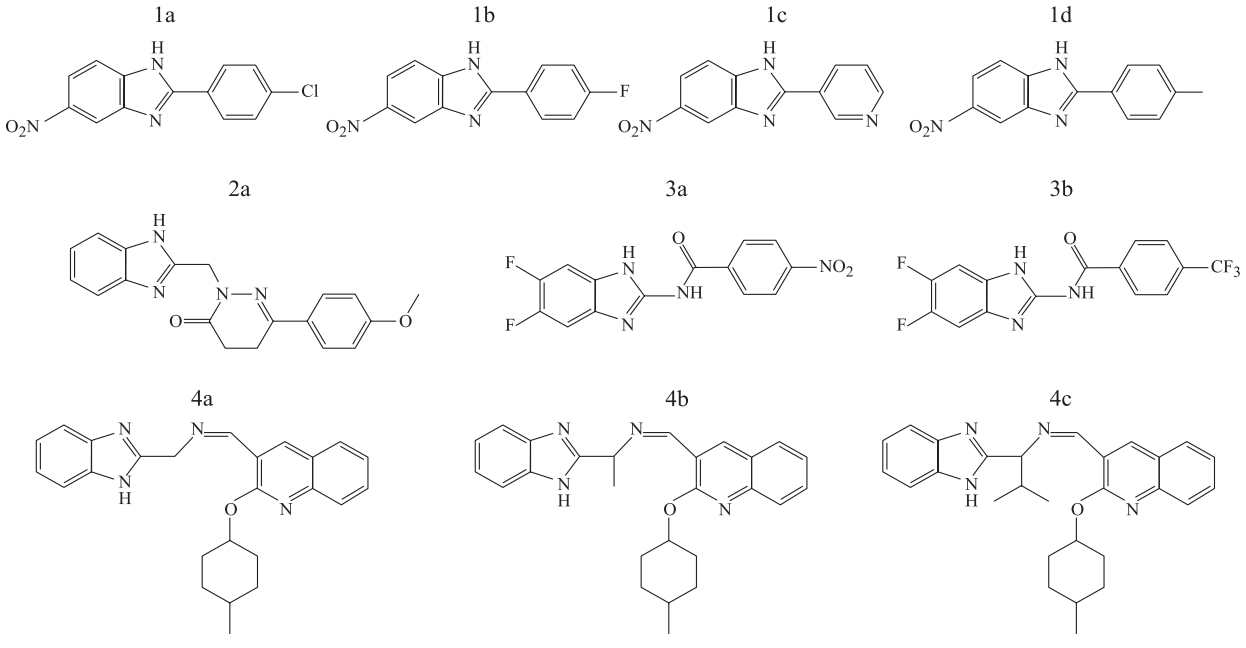


Рис. 1. *Структура производных бензимидазола, взаимодействующих с рецепторами ГАМК*
Fig. 1. *Structure of benzimidazole derivatives interacting with GABA receptors*

рог у грызунов (препараты сравнения диазепам (1 мг/кг) и фенитоин (30 мг/кг)). Результаты, полученные в тесте коразол-индуцированных судорог, показали, что соединение 1a (2-(4-хлорфенил)-5-нитро-1H-бензо[d]имидазол) обладает максимальной эффективностью. Соединение 1b (2-(4-фторфенил)-5-нитро-1H-бензо[d]имидазол) демонстрирует наибольшую активность в моделях тонических судорог (тест максимального электрошока, МЭШ). Некоторые синтезированные нитробезимидазолы оказывали противосудорожный эффект, предположительно за счет связывания с рецепторным комплексом $ГАМК_А$/BZd, однако механизм их действия до конца не ясен [16]. Среди исследованных производных бензимидазола более липофильные соединения обладали максимальной активностью и продолжительностью противосудорожного действия [16].

Исследование 19 гибридных бензимидазолсодержащих производных пиридазинонов на белых мышах в тестах МЭШ и коразол-индуцированных судорог [17] показало, что соединение 2a обладает значительной противосудорожной активностью с полуэффективной дозой (ЭД50), равной 25,10 и 85,33 мг/кг в тестах МЭШ и коразоловых судорог соответственно. При изучении гепатотоксичности соединение 2a не показало значительных изменений в биохимических параметрах печени (активность АсАТ, АлАТ, щелочной фосфатазы, содержание общего альбумина и общего белка) при хроническом введении животным в течение 15 дней в дозе 30 мг/кг. Гистопатологическая оценка ткани печени также не выявила отклонений от нормы. Установлено, что соединение 2a значительно (в 1,7 раза) увеличивает уровень ГАМК в мозге мышей, свидетельствуя о возможности реализации его противосудорожной активности через усиление ГАМК-ергической нейротрансмиссии. Выполненный с целью подтверждения этой гипотезы молекулярный докинг соединения 2a с рецептором $ГАМК_А$ и Na^+-каналом показал, что оно образует четыре водородные связи с рецептором $ГАМК_А$, демонстрируя высокое сродство к мишени (энергия связывания −7,419 кДж/моль), в то время как связывание с рецептором Na^+-канала было менее выраженным, с образованием двух водородных связей и более низким значением энергии связывания (−5,580 кДж/моль) [17].

M.S. Raghu et al. синтезировали агонисты $ГАМК_А$-рецепторов, проявившие противосудорожные свойства. Наиболее активные соединения 3a (N-(5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-нитробензамид) и 3b (N-(5,6-дифтор-1H-бензо[d] имидазол-2-ил)-4-(трифторметил)бензамид) (см. рис. 1), обладающие наибольшим сродством к $ГАМК_А$ (концентрация полумаксимального ингибирования ($ИК_{50}$) 0,74 и 0,18 мкМ соответственно), имеют нитро- и трифторметильные группы в фенильном кольце. Тестируемые соединения (включая наиболее активные агонисты $ГАМК_А$-рецепторов 3a и 3b) не обладали нейротоксичностью в исследованных дозах [18].

S.S. Tyagi et al. представили новый ряд хинолинсодержащих бензимидазолов, их активность оценивали с использованием модели коразол-индуцированных судорог. Наиболее эффективными оказались производные 4a ((1H-бензоимидазол-2-илметил)-(2-*п*-толилокси-хинолин-3-илметилен)-амин)), 4b ([1-(1H-бензоимидазол-2-ил)-этил]-(2-*п*-толилокси-хинолин-3-ил метилен)-амин) и 4c ([1-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-метилпропил]-(2-*п*-толилокси-хинолин-3-илметилен)-амин) (см. рис. 1) в дозе 30 мг/кг при подкожном введении. Молекулярный докинг также показал, что указанные соединения-лидеры могут взаимодействовать с сайтами связывания $ГАМК_А$ (энергия связывания от –5,31 до –7,03 кДж/моль). В тесте с вращающимся стержнем соединения не приводили к нарушению координации у мышей, что свидетельствует об отсутствии нейротоксических эффектов в исследованных дозах [19].

Таким образом, текущие исследования указывают на то, что бензимидазольное ядро является перспективной платформой для разработки новых противосудорожных средств с ГАМК-ергическим механизмом действия. Введение липофильных и электронно-акцепторных групп, а также гибридизация с другими активными фрагментами могут повысить эффективность новых соединений. Будущие исследования могут быть направлены на оптимизацию структуры производных бензимидазола как для повышения их селективности, так и для получения препаратов с двойным механизмом действия. Все еще сохраняется потенциал для улучшения фармакокинетических свойств соединений и минимизации побочных эффектов.

Глутаматные рецепторы

Рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA) относятся к семейству iGluRs (ионотропные глутаматные рецепторы). В физиологических условиях активация NMDA-рецепторов приводит к направленному току ионов кальция. Рецепторы играют решающую роль во многих процессах, таких как развитие нервной системы, обучение и память [20]. В патологических условиях чрезмерная стимуляция NMDA-рецепторов приводит к эксайтотоксической гибели нейронов, опосредованной запуском кальций-зависимых эндонуклеаз, фосфолипаз и протеаз, что может быть

связано с разнообразными заболеваниями ЦНС [21, 22]. В том числе рецепторы NMDA играют центральную роль в эпилептогенезе [23].

R.B. Baudy et al. исследовали конкурентные антагонисты с обобщенной формулой АР-6 (R-бензиловый эфир N-Boc-аспарагиновой кислоты). Авторы работы выяснили, что 2-амино-(фосфоноалкил)-1Н-бензимидазол-2-алкановые кислоты имеют высокое сродство к глутаматным рецепторам, в частности, несколько соединений типа АР-6 продемонстрировали высокую селективность и значительную антагонистическую активность в отношении NMDA в тестах как *in vitro*, так и *in vivo*. Соединение 5 ([R(-)]-2-амино-3-(5-хлор-1-фосфонометил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-пропионовая кислота) (рис. 2) имело значение $ИК_{50}$, равное 0,0071 мкМ, в ингибировании связывания [^{3}H]CPP (антагонист NMDA). Исследование *in vivo* проводилось с использованием модели судорог, индуцированных NMDA, ЭД50 для соединения 5 составила 0,13 мг/кг (при введении крысам внутрибрюшинно). Кроме того, при однократном внутривенном введении оно оказывало выраженное нейропротективное действие у крыс в модели фокальной ишемии, что может иметь значение при повреждениях мозга в результате судорог [24].

Таким образом, производные бензимидазола, модулирующие активность глутаматных рецепторов, в частности NMDA-рецепторов, перспективны при разработке противосудорожных препаратов с высоким нейропротекторным потенциалом. Их активность обусловлена способностью блокировать ионный канал NMDA-рецептора, предотвращая избыточный ток ионов кальция и, следовательно, уменьшая риск эксайтотоксичности – одного из ключевых механизмов нейрональной гибели при эпилептических припадках.

Цитозольнаяа минотрансфераза с разветвленной цепью

Цитозольная аминотрансфераза с разветвленной цепью (cytosolic branched-chain aminotransferase, BCATc) экспрессируется в аксонах и нервных окончаниях глутаматергических нейронов, а в ГАМК-ергических нейронах, таких как клетки Пуркинье мозжечка и пирамидные корзинчатые клетки гиппокампа, – в телах клеток [25]. Фермент катализирует перенос аминогруппы от аминокислот с разветвленной цепью к α-кетоглутарату [26]. Ингибирование BCATc представляется целесообразным в терапии эпилепсии, так как это может уменьшить синтез глутамата в ЦНС.

N. Siddiqui et al. обнаружили, что антагонисты BCATc способны снижать количество и продолжительность судорог в тесте МЭШ и в модели коразол-индуцированных судорог. Наиболее активными оказались соединения 6a (2-[(1-бензил-1Н-бензо[d]-имидазол-2-ил)метил]-N-(*n*-толил)гидразин-1-карботиоамид) и 6b (2-[(1-(2-хлорбензил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)метил]-N-(4-метоксифенил) гидразин-1-карботиоамид) (см. рис. 2), взаимодействие которых с рецептором подтверждено с помощью молекулярного докинга (энергия связывания –66,226 и –60,438 ккал/моль соответственно). Исследование острой токсичности на мышах показало, что соединение 6a не вызывало летальных исходов при дозах до 400 мг/кг, в то время как соединение 6b вызывало гибель в меньших дозах. Таким образом, соединение 6a обладает более благоприятным профилем токсичности по сравнению с веществом 6b [27].

Разработка противосудорожных препаратов на основе производных бензимидазола, ингибирующих цитозольную аминотрансферазу с разветвленной цепью, является перспективным направлением, что продемонстрировано отдельными исследованиями *in vivo*. Кроме того, валид-

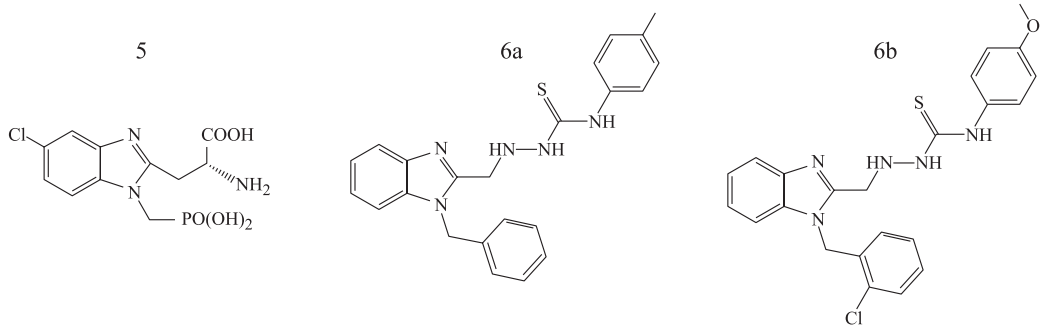


Рис. 2. *Структура производных бензимидазола, взаимодействующих с глутаматными рецепторами*
Fig. 2. *Structures of benzimidazole derivatives interacting with glutamate receptors*

ность мишени подтверждается опытом применения габапентина, который ингибирует BCATc в головном мозге [28]. Таким образом, дальнейшая оптимизация структуры производных бензимидазола и исследование их фармакологических свойств могут привести к созданию высокоэффективных противосудорожных препаратов с новым механизмом действия, направленным на снижение синтеза глутамата в ЦНС.

Каппа-опиоидные рецепторы (КОР)

КОР экспрессируются главным образом в нервной системе. Их активация влечет за собой множество эффектов, таких как снижение болевых ощущений, угнетение выработки антидиуретического гормона, седация. Рецепторы принимают участие в нейроэндокринной регуляции, обучении и памяти [29].

Собранные к настоящему времени данные подтверждают противосудорожное действие агонистов КОР в субхронической и хронической фазе эпилепсии. Эффекты, оказываемые агонистами КОР, включают в себя не только снижение судорожной активности, но и нейропротекторное действие [30]. Это особенно значимо, учитывая, что одной из основных причин повреждения нейронов является эксайтотоксичность, вызванная избыточным высвобождением глутамата во время судорожных приступов и сопутствующей им гипоксии [31]. Селективные агонисты КОР препятствуют развитию эксайтотоксичности через активацию сигнальных путей PI3K/Akt и Nrf2/HO-1 [32]. Путь PI3K/Akt является ключевым регулятором процессов выживания и пролиферации клеток, в то время как активация пути Nrf2/HO-1 направлена на борьбу с окислительным стрессом и индуцирует синтез антиоксидантных ферментов. Многочисленные исследования показали, что стимулирование этих сигнальных путей способствует выживанию нейронов [33–37].

Перспективные соединения 7a (2-(4-фторфенил)-9-[2-(пиперидин-1-ил)этил]-9H-имидазо[1,2-a]-бензимидазол) и 7b (2-(4-фторфенил)-9-[2-(пирролидин-1-ил)этил]-9H-имидазо[1,2-a]-бензимидазол) (рис. 3) проявили выраженную противосудорожную активность, уровень которой не уступал эффективности препарата сравнения (вальпроевая кислота) по способности предотвращать коразол-индуцированные клонические судороги [38]. Агонистическая активность соединений 7a и 7b в отношении КОР подтверждена на тромбоцитах кролика с использованием техники малоуглового светорассеяния. Активация тромбоцитов составила 80,4 и 87,6 % для соединений 7a и 7b соответственно.

Новое производное бензимидазола, соединение 7c (9-(2-морфолиноэтил)-2-(4-фторфенил) имидазо[1,2-a]бензимидазол) (см. рис. 3) [39], обладает высокой противосудорожной активностью, выявленной в различных моделях эпилептогенеза. В экспериментах на мышах 7c увеличивает латентный период судорог, вызванных коразолом, бикукуллином и пикротоксином [40, 41], а также снижает судорожную активность при отмене алкоголя [42]. По уровню антиконвульсивной активности и терапевтическому индексу 7d превосходит вальпроат натрия [40, 43].

Механизмы противосудорожного действия соединения 7c связаны с активацией КОР [41] и взаимодействием с $ГАМК_A$-рецепторами [44]. Каппа-опиоидная активность соединения 7c верифицирована с помощью блокатора КОР норбиналторфимина. Действие на $ГАМК_A$-рецепторы подтверждается способностью устранять эпилептиформную активность на фоне действия пикротоксина, неконкурентного блокатора рецепторов $ГАМК_A$, предположительно посредством аллостерического взаимодействия с ионофорным рецепторным комплексом $ГАМК_A$. Соединение подавляет натриевые и кальциевые ионные токи в нейронах [45], но не влияет на адренергические, серотонинергические и холинергические нейромедиаторные системы [46]. При хроническом введении 7c не вызывает развития толерантности к противосудорожному эффекту и синдрома «рикошета» после отмены, в отличие от диазепама [40]. Исходя из величин острой токсичности при энтеральном введении, соединение 7c отнесено к классу малотоксичных [47]. Таким образом, оно обладает высоким терапевтическим потенциалом в качестве противоэпилептического средства.

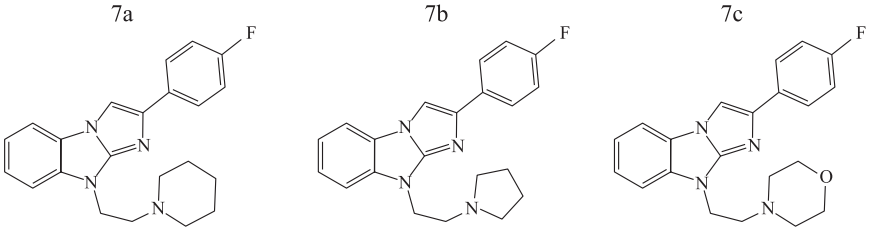


Рис. 3. *Структура производных бензимидазола, взаимодействующих с КОР*

Fig. 3. *Structures of benzimidazole derivatives interacting with kappa opioid receptors*

Таким образом, соединения демонстрируют значительные антиконвульсивные и нейропротекторные эффекты, что обусловлено их способностью модулировать как нейромедиаторные системы (включая глутаматергическую и ГАМК-ергическую), так и важные сигнальные пути, такие как PI3K/Akt и Nrf2/HO-1. Ключевым недостатком веществ является риск развития побочных эффектов, таких как седативное действие и дисфория, ассоциированные с активацией КОР. Кроме того, длительное применение таких препаратов нередко сопровождается развитием толерантности и синдрома отмены. Тем не менее селективная модификация структуры производных бензимидазола может минимизировать эти риски путем получения молекул, смещающих пострецепторный сигналинг в сторону G-белок-опосредованного каскада.

Кальциевые каналы Т-типа

Кальциевые каналы Т-типа открываются в ответ на незначительную деполяризацию плазматической мембраны. Вход положительных зарядов с каждым ионом кальция приводит к дальнейшей деполяризации мембраны и открытию каналов, имеющих более высокий порог [48]. Т-каналы выполняют роль водителя ритма в регуляции активности Na^+-каналов и высокопороговых Ca^{2+}-каналов. Т-каналы преимущественно экспрессируются в дендритах и участвуют в синаптической интеграции [48].

Исследования на трансгенных мышах доказали, что Т-каналы являются важными мишенями для лечения абсанс-эпилепсии. Установлено, что кальциевые каналы Т-типа регулируют возбудимость нейронов и тесно вовлечены в эпилептогенный механизм в моделях височной эпилепсии [49–51], применение их селективных антагонистов может оказывать положительное модифицирующее действие [52].

Среди производных бензимидазола можно выделить соединение 8 ([(1S,2S)-2-[2-[3-(1H-бензимидазол-2-ил)пропил-метиламино]этил]-6-фтор-1-пропан-2-ил-3,4-дигидро-1H-нафтален-2-ил]циклопропанкарбоксилат) (рис. 4), селективное в отношении Ca^{2+}-каналов Т-типа и проявляющее значительную антагонистическую активность со значением $ИК_{50}$ 8 мкМ [53]. Оно характеризуется низкой токсичностью *in vivo* и хорошей переносимостью, демонстрируя незначительное седативное воздействие в поведенческих тестах на животных [54].

Известно, что в нейронах ретикулярного ядра таламуса экспрессируются подтипы кальциевых каналов Т-типа Cav3.3, которые ответственны за развитие абсансной эпилепсии [55]. Поэтому предпринимаются попытки синтеза высокоселективных производных бензимидазолов [56], однако в связи с высокой степенью гомологии с созданием селективного антагониста Cav3.3 имеются затруднения.

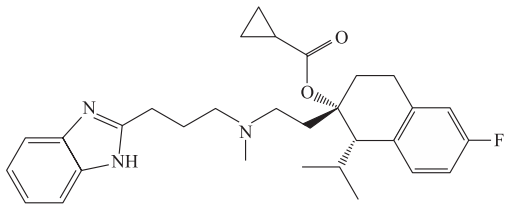


Рис. 4. *Структура производного бензимидазола, взаимодействующего с кальциевыми каналами Т-типа*

Fig. 4. *Structures of benzimidazole derivatives affecting T-type calcium channels*

Таким образом, производные бензимидазола, селективно влияющие на кальциевые каналы Т-типа, представляют интерес особенно в аспекте лечения абсанс-эпилепсии и височной эпилепсии, однако высокая гомология подтипов этих каналов создает трудности в создании высокоселективных и эффективных антагонистов.

Каналы TRPM7

TRPM7 (канал переходного рецепторного потенциала, подсемейство M, член 7) представляет собой белок, состоящий из двух функциональных фрагментов: ионного канала кальция и одновалентных катионов и протеинкиназного домена [57]. Он играет роль в гибели клеток, опосредованной Ca^{2+} токами: активация TRPM7 вызывает чрезмерный ток кальция, нарушение функционирования митохондрий и последующее развитие окислительного стресса и нейродегенерации, что провоцирует более тяжелое течение эпилепсии [58, 59]. Блокирование каналов TRPM7 *in vivo* предотвращало возникновение рецидивов эпилептического статуса и ранних судорог после индуцированного эпилептического статуса. Соединением с наиболее выраженным эффектом оказалось производное бензимидазола 9 (N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин) (рис. 5), которое се-

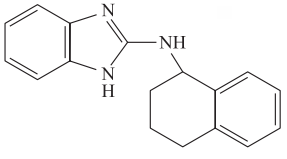


Рис. 5. *Структура производного бензимидазола, взаимодействующего с TRPM7*

Fig. 5. *Structure of a benzimidazole derivative interacting withthetransientreceptorpotentialchannel,subfamilyM, member 7*

лективно и обратимо блокировало TRPM7 [60]. Оценка проводилась методом локальной фиксации потенциала (patch clamp), $ИК_{50}$ = 1,6 мкМ.

Предварительные исследования демонстрируют эффективность ингибиторов TRPM7 в предотвращении эпилептических приступов. Однако необходимы дальнейшие исследования для оценки безопасности, фармакокинетики и долгосрочных эффектов таких веществ, а также для определения их эффективности при разных типах эпилепсии. Потенциальными недостатками могут быть побочные эффекты, связанные с влиянием на другие физиологические процессы, в которых участвует TRPM7.

Каналы KV7

Нейрональные потенциалзависимые калиевые каналы, KV7, являются молекулярными медиаторами М-тока и регулируют возбудимость мембран в центральной и периферической нервной системе. Выделяют пять подтипов каналов, причем белковая последовательность первого заметно отличается от остальных. Четвертый подтип локализован преимущественно в слуховой системе головного мозга, и его функции связаны со способностью воспринимать аудиосигналы. Второй, третий и пятый подтипы при активации формируют М-ток, который вызывает гиперполяризацию и оказывает тормозное действие при повторяющихся разрядах потенциала действия, тем самым обеспечивая тормозной контроль над возбудимостью нейронов. Таким образом, исследование агонистов KV7-каналов, в особенности второго, третьего и пятого подтипов, является перспективным направлением в терапии эпилепсии [61].

Соединение 10a (5-хлор-2-(6-хлорпиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол) (рис. 6), представитель ряда бензимидазолов, является активатором второго подтипа каналов KV7, демонстрируя восьмикратную стимуляцию тока катионов со значениями полумаксимальной эффективной концентрации (до 30 мкМ) в микромолярном диапазоне для каждого подтипа. Оно проявляет минимальную активность по отношению к другим подтипам KV7-каналов в концентрациях до 30 М. Два других соединения серии – 10b (2-(6-хлорпиридин-3-ил)-5,6-диметил-1H-бензо[d]имидазол) и 10c (6-хлор-2-(6-хлорпиридин-3-ил)-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол) (см. рис. 6) также демонстрируют сопоставимую активность в отношении каналов второго и третьего подтипа, но неактивны в отношении других подтипов [61].

Таким образом, высокоселективные активаторы KV7 на основе бензимидазола являются потенциальными соединениями для создания веществ с противоэпилептической активностью.

Пуриновые рецепторы

Пуриновые P2-рецепторы в организме активируются пуриновыми и пиримидиновыми нуклеотидами. На основании фармакологического анализа и молекулярного клонирования рецепторы P2 были разделены на P2X и P2Y. Подтип P2X является лиганд-управляемым ионным каналом, а P2Y связан с G-белками. [62]. Рецепторы P2 участвуют в физиологических и патологических реакциях, в частности, опосредуют ноцицепцию, модулируют высвобождение нейромедиаторов. Результаты, полученные в модели эпилептического статуса, вызванного пилокарпином, и у пациентов с височной эпилепсией, свидетельствуют о том, что пуринергическая передача сигналов, опосредованная различными подтипами рецепторов P2X и P2Y, играет важную роль на разных стадиях эпилептогенеза, особенно в отношении тока кальция, высвобождения глутамата и ГАМК, гипервозбудимости, воспаления и гибели клеток [63]. На модели киндлинг-эпилепсии, индуцированной коразолом у крыс, продемонстрировано противосудорожное действие антагонистов P2X3- [64] и P2Y1-рецепторов [65, 66].

Получен ряд производных бензимидазола с антагонистической активностью в отношении P2X3-рецептора, выявлено наиболее перспективное вещество 11a (6-хлоро-5-((1-(3,4-дифторбензоил) пиперидин-4-ил)амино)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-4,7-дион) ($ИК_{50}$ = 375 нМ), которое также продемонстрировало анальгезирующий эффект в модели нейропатической боли [67]. Чуть позже разработаны и синтезированы антагонисты P2X3, производные 5-метил-1H-бензо[d]имидазола под шифрами 11b (метил4-((2-(4-хлорбензил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат) и 11c

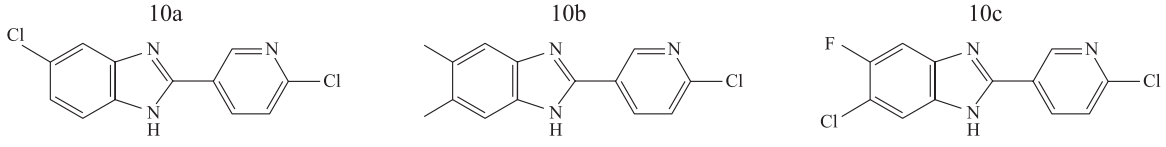


Рис. 6. *Структура производных бензимидазола, взаимодействующих с каналами KV7*

Fig. 6. *Structures of benzimidazole derivatives interacting with neuronal voltage-gated potassium channels, KV7*

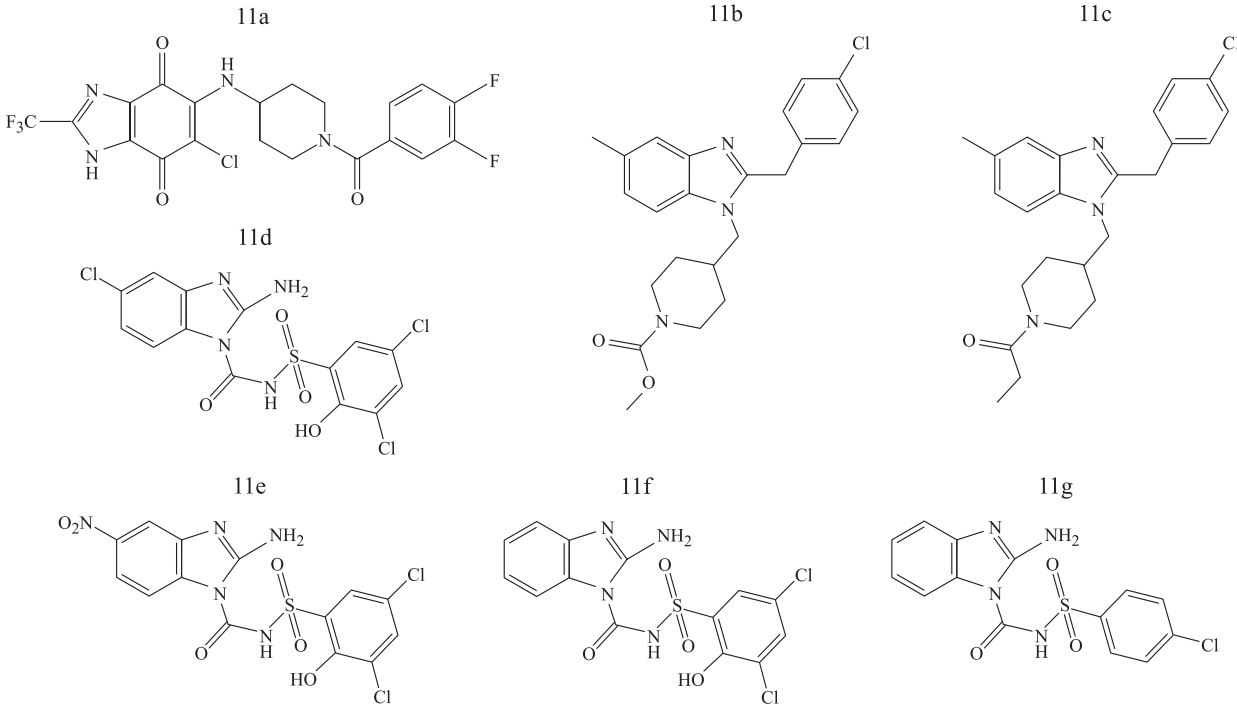


Рис. 7. *Структура производных бензимидазола, взаимодействующих с пуриновыми рецепторами*
Fig. 7. *Structures of benzimidazole derivatives interacting with purine receptors*

(1-(4-((2-(4-хлорбензил)-5-метил-1Н-бензо[d] имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он) (рис. 7), которые также показали высокую связывающую способность ($ИК_{50}$ = 145 нМ и $ИК_{50}$ = 206 нМ соответственно) и селективность (индекс селективности 60 и 41 соответственно) [68].

На основе бензимидазола и сульфонилмочевины получены антагонисты P2Y1-рецепторов. Соединение 11d (2-амино-5-хлор-N-((3,5-дихлор-2-гидроксифенил) сульфонил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксамид) показало наибольшую эффективность со значением $ИК_{50}$ 0,19 мкМ в отношении рецептора P2Y1, что сравнимо с эффективностью неселективного ингибитора сурамина. Вещества 11e (2-амино-N-((3,5-дихлор-2-гидроксифенил) сульфонил)-5-нитро-1Н-бензо[d]-имидазол-1-карбоксамид), 11f (2-амино-N-((3,5-дихлор-2-гидроксифенил)сульфонил)-1Н-бензо[d]-имидазол-1-карбоксамид) и 11g (2-амино-N-((4-хлорфенил) сульфонил)-1Н-бензо[d]-имидазол-1-карбоксамид) (см. рис. 7) также ингибировали рецептор P2Y1 ($ИК_{50}$ = 0,37 мкМ, $ИК_{50}$ = 0,46 мкМ, $ИК_{50}$ = 0,94 мкМ соответственно) [69]. Важно отметить, что все вышеописанные соединения (11a–11g) продемонстрировали низкую цитотоксичность *in vitro* при сохранении значительной ингибирующей активности в отношении целевых рецепторов.

Таким образом, разработка противосудорожных препаратов на основе производных бензимидазола, влияющих на пуринергические рецепторы P2 (в частности, подтипы P2X и P2Y), является перспективным направлением, учитывая их значительную роль в регуляции кальциевого тока, высвобождении нейромедиаторов и модуляции воспалительных процессов, ассоциированных с эпилептогенезом.

Рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPARs)

PPARs представляют собой транскрипционные факторы и подразделяются на три типа: альфа (α), гамма (γ) и дельта/бета (δ/β). PPARs играют значительную роль в метаболизме глюкозы и липидов, пролиферации и дифференцировке клеток, их агонисты оказывают антиконвульсивное действие при острых судорогах [70]. Соединения 12a ((E)-2-(3-(3-(2-(4-метилбензоил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)проп-1-ен-1-ил)фенокси) уксусная кислота) и 12b ((E)-2-метил-2-(3-(3-(2-(4-метилбензоил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил) проп-1-ен-1-ил)фенокси)пропановая кислота) (рис. 8) являются частичными агонистами PPARγ, проявляя 15–51 % от агонистической активности пиоглитазона, принятой за 100 %. При проведении диметилзамещения в альфа-положении карбоксильной группы активность в отношении PPARγ возрастает [71]. Можно заключить, что отдельные агонисты PPARγ проявляют способность снижать судорожную активность, что делает их

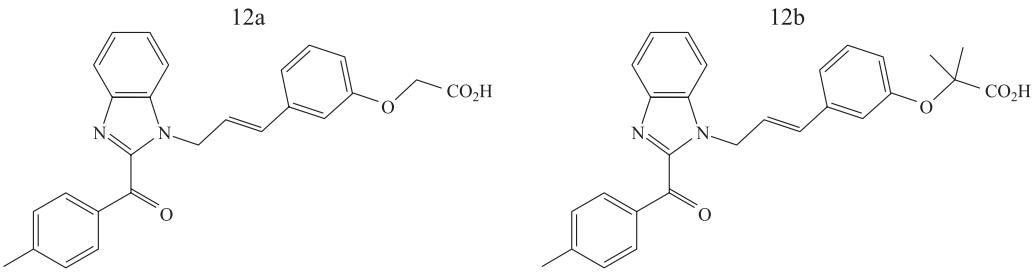


Рис. 8. *Структура производных бензимидазола, взаимодействующих с рецептором, активируемым пероксисомным пролифератором гамма (PPARγ)*

Fig. 8. *Structures of benzimidazole derivatives targeting peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ)*

потенциальными кандидатами для дальнейших исследований. Однако агонистическая активность производных бензимидазола не изучена в достаточной мере на моделях судорог *in vivo*.

Ангиотензин II

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) классически рассматривается как гуморальная, ответственная за регуляцию артериального давления и водно-электролитного баланса, при этом ангиотензин II является одним из основных эффекторов данной системы. Дальнейшие исследования подтвердили наличие компонентов РАС в различных отделах головного мозга, в том числе в гиппокампе, что было продемонстрировано с помощью иммуногистохимических методов [72–74]. Кроме того, электрофизиологические исследования, включающие внутри- и внеклеточные записи, показали, что ангиотензины II и III способны модулировать активность пирамидных клеток области CA1 гиппокампа [75]. Установлено противосудорожное действие антагонистов рецепторов ангиотензина II на крысах с аудиогенными судорогами, более того, они усиливали эффекты известных противоэпилептических средств в моделях МЭШ [76].

T. Roy et al. синтезировали и изучили 2-алкилзамещенные бензимидазолы в качестве нового класса селективных антагонистов рецептора ангиотензина II. Производные бензимидазола, замещенные во втором положении разветвленной липофильной группой (изопропильное или третбутильное кольцо), демонстрировали как высокое сродство, так и селективность по отношению к данным рецепторам [77]. H. Iqbal et al. исследовали 2-(4'-фторфенил)-1H-бензимидазол под шифром 13 (рис. 9), который блокирует рецепторы ангиотензина II, что подтверждается значительным снижением сократительного ответа сосудов на ангиотензин II и дополнительно усиливает калиевые токи, о чем свидетельствует снижение релаксационного ответа в присутствии блокаторов Ca^{2+}-активируемых калиевых каналов большой проводимости (BKCa) тетраэтиламмония и иберiотоксина [78], что может служить дополнительным фактором реализации противосудорожного эффекта. Необходимо отметить, что вещества не оценивались на моделях судорог у животных.

Разработка противосудорожных препаратов на основе производных бензимидазола, влияющих на РАС, представляется перспективным направлением исследований. Основными преимуществами данного подхода являются потенциальная эффективность при резистентных формах эпилепсии и возможность воздействия на несколько мишеней одновременно (антагонизм к рецепторам ангиотензина II и модуляция калиевых каналов). Однако существуют и некоторые ограничения: необходимость тщательного изучения долгосрочных эффектов на сердечно-сосудистую систему и возможные взаимодействия с другими препаратами, влияющими на РАС.

Прочие производные бензимидазола, проявляющие противосудорожную активность, с неустановленным механизмом действия

B.M. Sahoo et al. синтезировали новые производные бензимидазола и изучили их противосудорожную активность в тесте МЭШ. Исследуемые вещества 14a (N-(2-(1H-бензо[d] имидазол-2-ил)фенил)циннамамид), 14b ((E)-N-(2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)-3-(2-хлорфенил)акриламид), 14c ((E)-N-(2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)-3-(4-хлорфенил) акриламид), 14d ((E)-N-(2-(1H-бензо[d]имидазол-

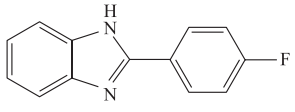


Рис. 9. *Структура производного бензимидазола, проявляющего антагонизм к рецепторам ангиотензина II*

Fig. 9. *Structure of a benzimidazole derivative blocking angiotensin II receptors*

2-ил)фенил)-3-(4-фторфенил)акриламид) и 14e ((E)-N-(2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)-3-(4-гидроксифенил)акриламид) (рис. 10) проявили более высокую активность по сравнению с контрольным препаратом (фенитоином). Нейротоксичность соединений была изучена в тесте с вращающимся стержнем через 0,5 и 4 часа после введения веществ в дозе 300 мг/кг. Нарушение координации возникало через 30 мин после инъекции соединения 14b, но не наблюдалось через 4 ч. Назначение соединений 14c–14e приводило к нарушению координации через 4 ч. Авторы полагают, что среди протестированных соединений вещество 14a с замещенной электроноакцепторной группой в фенильном кольце имеет наибольший потенциал для дальнейшего изучения [79].

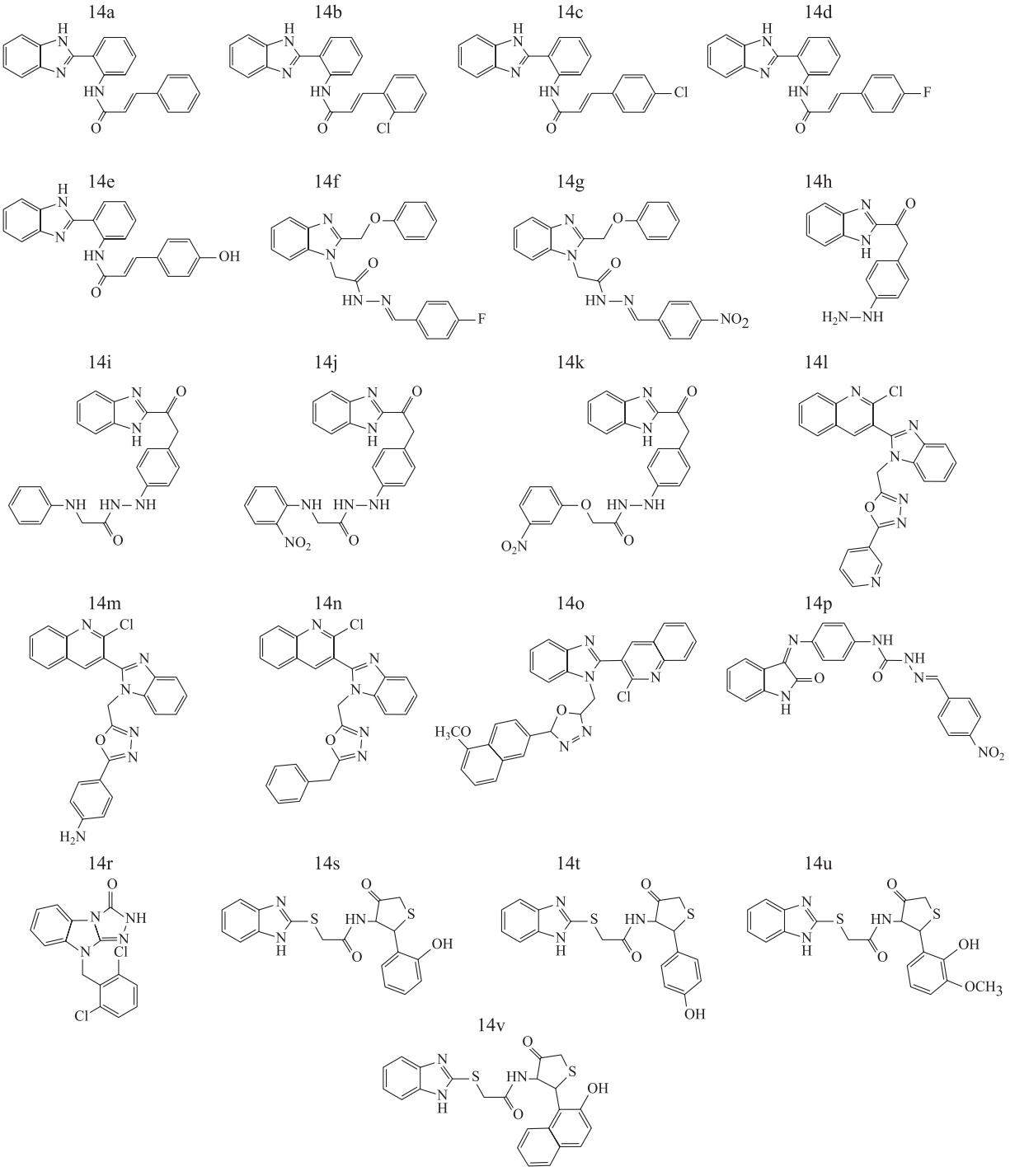


Рис. 10. *Структура производных бензимидазола, противосудорожный механизм действия которых не установлен*
Fig. 10. *Structures of benzimidazole derivatives, the mechanism of anticonvulsant action of which has not been established*

Производные бензимидазола под шифрами 14f (N'-[(Z)-(4-фторфенил)метилиден]-2-[2-(феноксиметил)-1H-бензимидазол-1-ил] ацетогидразид) и 14g (N'-[(Z)-(4-нитрофенил) метилиден]-2-[2-(феноксиметил)-1H-бензимидазол-1-ил]ацетогидразид) (см. рис. 10) обладают выраженной противосудорожной активностью; значительно более высокие значения полутоксической дозы, полученные для этих соединений, указывают на то, что они проявляют меньшую нейротоксичность по сравнению со стандартными лекарственными препаратами. [80]. Отмечается, что соединения, в структуру которых входят электроноакцепторные группы, такие как NO_2 (у соединения 14g) и фтор (у соединения 14f), обладали более высокой биологической активностью [81].

R.J. Bhor et al. синтезировали 10 новых производных бензимидазола и оценили противосудрожную активность на модели коразол-индуцированных судорог на крысах линии Wistar [82]. Соединения 14h (1-(1H-бензимидазол-2-ил)-2-(4-гидразинилфенил)этанон), 14i (N'-{4-[2-(1H-бензимидазол-2-ил)-2-оксоэтил]фенил}-2-гидроксиацетогидразид-N-фенилацетамид), 14j (N'-{4[2-(1H-бензимидазол-2-ил)-2-оксоэтил]фенил}-2-гидроксиацетогидразид-N-(2-нитрофенил) ацетамид), 14k (N'-{4-[2-(1H-бензимидазол-2-ил)-2-оксоэтил]фенил}-2-гидроксиацетогидразид-N-(3-нитрофенил) ацетамид) (см. рис. 10) оказались наиболее эффективными по сравнению с фенитоином.

Соединения 14l (2-хлор-3-(1-((5-(пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)хинолин), 14m (4-(5-((2-(2-хлорохинолин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил) метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензенамин), 14n (3-(5-((5-бензил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1H бензо[d]имидазол-2-ил)-2-хлорохинолин), 14o (2-хлор-3-(1-((5-((нафталин-2-ил)оксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил) хинолин) (см. рис. 10) имеют высокий потенциал применения, поскольку блокируют тонические судороги в тесте МЭШ, а также увеличивают время до начала клонуса и тонических судорог в тесте коразол-индуцированных судорог [83]. В отличие от стандартных препаратов, данные соединения не приводили к гибели животных в дозах 20, 50 и 100 мг/кг, тем не менее у мышей проявлялись некоторые признаки токсичности, такие как грызение, облизывание и слюнотечение после короткого периода седации.

Вещество под шифром 14p (2-((E)-4-нитробензилиден)-N-(4-(((Z)-2-оксоиндолин-3-или-ден)амино)фенил)гидразин-1-карбоксамид) (см. рис. 10) проявило высокую активность в модели МЭШ, при этом отличалось минимальной нейротоксичностью [84]. Выраженная противосудорожная активность отмечена в ряду синтезированных производных 5-метокси-2-меркаптобензимидазола, что было продемонстрировано на модели судорог, вызванных гидрохлоридом иохимбина [85]. Синтезирован ряд новых триазолонов, содержащих бензимидазол, исследована их противосудорожная активность и нейротоксичность *in vivo* с помощью МЭШ, теста с вращающимся стержнем и модели коразол-индуцированных судорог; наиболее активным было вещество 14r (9-(2,6-дихлорбензил)-2,9-дигидро-3H-1,2,4-триазоло[4,3-a]бензимидазол-3-он) (см. рис. 10) [86].

R.V. Shingalapur et al. синтезировали производные 4-тиазолидинонов и 1,3,4-оксадиазолов, содержащие бензимидазольный фрагмент. Противосудорожная активность данных соединений оценивалась на модели МЭШ. Соединения 14s (3-(1H-бензоимидазол-2-илсульфанилметил)-2-(2-гидроксифенил)-тиазолидин-4-он), 14t (3-(1H-бензоимидазол-2-илсульфанилметил)-2-(4-гидроксифенил)-тиазолидин-4-он), 14u (3-(1H-бензоимидазол-2-илсульфанилметил)-2-(2-гидрокси-3-метокси-фенил)-тиазолидин-4-он), 14v (3-(1H-бензоимидазол-2-илсульфанилметил)-2-(3-гидроксинафталин-2-ил)-тиазолидин-4-он) (см. рис. 10) продемонстрировали выраженные противосудорожные свойства [87]. Исследования SAR (анализ зависимости «структура–активность») показали, что соединения, содержащие гидроксильную группу, проявляют наиболее выраженную противосудорожную активность [87].

На основании представленных данных можно полагать, что будущие исследования должны сосредоточиться на молекулярных механизмах действия наиболее перспективных соединений, чтобы уточнить их взаимодействие с ионными каналами и рецепторами, а также определить ключевые структурные элементы, вовлеченные в противосудорожную активность.

Заключение

Исследования, проведенные различными группами ученых, демонстрируют значительный прогресс в поиске и разработке новых противосудорожных агентов на основе бензимидазола и его производных. Эти соединения обладают широким спектром действия, включая активность в отношении $ГАМК_A$-, NMDA-, пуриновых рецепторов, PPARγ, КОР, кальциевых каналов Т-типа, TRPM7- и KV7-каналов, а также P2X3 рецепторов (таблица). Молекула бензимидазола легко поддается модификации, что позволяет создавать соединения с заданными фармакологическими свойствами, поэтому многие современные исследования направлены на усовершенствование

Производные бензимидазола с противосудорожной активностью

Benzimidazole derivatives with anticonvulsant activity

Соединение	Класс соединения	Механизм действия	Противосудорожная активность	Источник
1a–1d	2-замещенные-5-нитробензимидазолы	Частичное взаимодействие с $ГАМК_A$/BZd-рецепторным комплексом	Эффективны в тестах коразоловых судорог и МЭШ	[16]
2a	Бензимидазолсодержащие производные пиридазинонов	Взаимодействие с $ГАМК_A$-рецептором и Na^+-каналами	Значительная активность в тестах МЭШ и коразоловых судорог	[17]
3a, 3b	Производные 5,6-дифтор-1H-бензо[d]имидазола	Агонисты $ГАМК_A$-рецепторов	Продемонстрировали противосудорожные свойства в тестах МЭШ и коразоловых судорог	[18]
4a–4c	Хинолинсодержащие бензимидазолы	Взаимодействие с сайтами связывания $ГАМК_A$	Активны в модели коразол-индуцированных судорог	[19]
5	2-амино-(фосфоноалкил)-1H-бензимидазол-2-алкановые кислоты	Антагонист NMDA-рецепторов	Эффективен в моделях NMDA-индуцированных судорог; демонстрирует нейропротективные свойства на модели фокальной церебральной ишемии	[24]
6a, 6b	2-[(1-(2-замещенный бензил)-1H-бензо[d] имидазол-2-ил)метил]-N-замещенный фенилгидразинкарботиоамиды	Ингибиторы BCATc	Снижение судорог в тестах МЭШ и коразоловых судорог	[27]
7a–7c	Конденсированные производные имидазо[1,2-a] бензимидазола	Агонисты KOP	Значительная активность при моделировании судорог, индуцированных коразолом, бикукулином и покротоксином	[38–46]
8	(1S,2S)-2-(2-(N-[(3-бензоимидазол-2-ил) пропил]-N-метиламино) этил)-6-фтор 1,2,3,4-тетрагидро-1-изопропил-2-нафтил циклопропанкарбоксилат	Антагонист кальциевых каналов T-типа	Требуется подтверждение в моделях *in vivo*	[53]
9	N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин	Блокатор TRPM7-каналов	Предотвращает возникновение рецидивов эпилептического статуса и ранних судорог после индуцированного эпилептического статуса	[60]
10a–10c	Производные 2-(6-хлорпиридин-3-ил)-1H-бензимидазола	Активаторы калиевых каналов KV7.2 и KV7.3	Требуется подтверждение в моделях *in vivo*	[61]
11a–11c	Производные бензимидазол-4,7-дион	Антагонист P2X3-рецепторов	Требуется подтверждение в моделях *in vivo*	[67]
11b, 11c	Производные 5-метил-1H-бензо[d]имидазола	Антагонисты P2X3-рецепторов	Требуется подтверждение в моделях *in vivo*	[68]
11d–11g	Производные бензимидазола сульфонилмочевины	Антагонисты P2Y1-рецепторов	Требуется подтверждение в моделях *in vivo*	[69]

структуры, например введение липофильных и электронно-акцепторных групп, гибридизацию с другими активными фрагментами. Это способствует улучшению связывания с мишенями, повышению проницаемости через гематоэнцефалический барьер и увеличению продолжительности действия. Бензимидазольный скаффолд оптимален для разработки препаратов с комбинированным механизмом действия, что может быть особенно востребовано при резистентных формах эпилепсии. Многие производные бензимидазола в качестве дополнительного эффекта оказывали защитное действие на нейроны, снижая риск эксайтотоксичности и гибели клеток при судорожных приступах.

Дальнейшие перспективы и направления исследований включают оптимизацию структуры производных бензимидазола для повышения селективности, улучшения фармакокинетических свойств и минимизации побочных эффектов. Необходимо более детально изучить молекулярные механизмы действия наиболее перспективных соединений. Многие вещества демонстрируют высокую активность *in vitro*, но не изучены в достаточной мере на моделях судорог *in vivo*, поэтому требуются дополнительные исследования, направленные на подтверждение эффективности и безопасности в условиях целого организма.

Таким образом, можно заключить, что производные бензимидазола обладают значительным потенциалом для разработки новых противосудорожных препаратов. Однако для достижения клинического успеха необходимо более глубокое изучение антиконвульсивных эффектов и безопасности веществ.

Список литературы / References

1. Азизова Р.Б., Абдуллаева Н.Н., Усмоналиев И.И. Изменение высших когнитивных функций у больных с эпилепсией. *Вопр. науки и образ*. 2019;28(77):87–96.

Azizova R.B., Abdullaeva N.N., Usmonaliev I.I. Changes in higher cognitive functions in patients with epilepsy. *Voprosy nauki i obrazovaniya = Science and Education Issues.* 2019;28(77):87–96. [In Russian].

2. Epilepsy: a public health imperative. Geneva: World Health Organization. 2019. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/epilepsy-a-public-health-imperative.

3. Клинические рекомендации. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/741_1

Clinical guidelines. Epilepsy and status epilepticus in adults and children. 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/741_1. [In Russian].

4. Насырова Р.Ф., Сивакова Н.А., Липатова Л.В., Иващенко Д.В., Сосина К.А., Дроков А.П., Шнайдер Н.А. Биологические маркеры эффективности и безопасности противоэпилептических препаратов: фармакогенетика и фармакокинетика. *Сиб. мед. обозрение*.. 2017;(1):17–25. doi: 10.20333/2500136-2017-1-17-25

Nasyrova R.F., Sivakova N.A., Lipatova L.V., Ivashchenko D.V., Sosina K.A., Drokov A.P., Shnaider N.A. Biological markers of the antiepileptic drugs efficacy and safety: pharmacogenetics and pharmacokinetics. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review.* 2017;(1):17–25. [In Russian]. doi: 10.20333/2500136-2017-1-17-25

5. Петрухин А.С., Воронкова К.В., Пылаева О.А., Холин А.А., Ахмедов Т.М. Principals of rational therapy for epilepsy. *Лечеб. дело*. 2010;(2):10–17.

Petrukhin A.S., Voronkova K.V., Pylaeva O.A., Kholin A.A., Akhmedov T.M. Principals of rational therapy for epilepsy. *Lechebnoye delo = Medical Care*. 2010;(2):10–17. [In Russian].

6. Hamer H.M., Holtkamp M., Kaiser T., Fey S., Rozinat K., Mayer T., Schulze-Bonhage A. Position paper of a German interdisciplinary round table on future designs of trials on adjunctive treatment with antiseizure drugs. *Seizure*. 2020;78:53–56. doi: 10.1016/j.seizure.2020.03.004

7. Jardosh H.H., Sangani C.B., Patel M.P., Patel R.G. One step synthesis of pyrido [1, 2-a] benzimidazole derivatives of aryloxypyrazole and their antimicrobial evaluation. *Chin. Chem. Lett*. 2013;24(2):123–126. doi: 10.1016/j.cclet.2013.01.021

8. Спасов А.А., Смирнова Л.А., Гречко О.Ю., Елисеева Н.В., Лифанова Ю.В., Ращенко А.В., Жуковская О.Н., Морковник А.С., Анисимова В.А. Фармакокинетические свойства нового каппа-опиоидного анальгетика – соединения RU-1205 при однократном пероральном введении. *Фармация и фармакол*. 2021;9(2):149–160.

Spasov A.A., Smirnova L.A., Grechko O.Yu., Eliseeva N.V., Lifanova Yu.V., Rashchenko A.V., Zhukovskaya O.N., Morkovnik A.S., Anisimova V.A. Pharmacokinetic properties of a new kappa-opioid analgesic RU-1205 compound at a single peroral administration. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy and Pharmacology*. 2021;9(2):149–160. [In Russian].

9. Horton J. Albendazole for the treatment of echinococcosis. *Fundam. Clin. Pharmacol*. 2003;17(2):205–212. doi: 10.1046/j.1472-8206.2003.00171.x

10. Maltsev D.V., Spasov A.A., Miroshnikov M.V., Skripka M.O., Divaeva L.N. Influence of Diazepino [1, 2-a] benzimidazole derivative (DAB-19) on behavioral aspects of animals. *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(3):9–14. doi: 10.3897/rrpharmacology.6.55142

11. Mathew B., Suresh J., Anbazhagan S., Devaraji V. Hypnotic profile of imines from benzimidazole chalcones: mechanism of synthesis, DFT studies and *in silico* screening. *Cent. Nerv. Syst. Agents Med.*

Chem. 2013;13(3):207–216. doi: 10.2174/1871524914666140406135930

12. Monga J., Ghosh N.S., Rani I., Singh R., Deswal G., Dhingra A.K., Grewal A.S. Unlocking the pharmacological potential of benzimidazole derivatives: a pathway to drug development. *Curr. Top. Med. Chem*. 2024;24(5):437–485. doi: 10.2174/1115680266283641240109080047

13. Bhrigu B., Siddiqui N., Pathak D., Alam M.S., Ali R., Azad B. Anticonvulsant evaluation of some newer benzimidazole derivatives: design and synthesis. *Acta Pol. Pharm.* 2012;69(1):53–62.

14. Bouayyadi A., Aliani A.E., Kasmi Y., Moussaif A., Abbadi N.E., Mesfioui A., Essassi E.M., Mzibri M.E. Molecular docking analysis of α2-containing GABAA receptors with benzimidazoles derivatives. *Bioinformation*. 2020;16(8):611. doi: 10.6026/97320630016611

15. Korpi E.R., Gründer G., Lüddens H. Drug interactions at GABAA receptors. *Prog. Neurobiol.* 2002;67(2):113–159.

16. Jain P., Sharma P.K., Rajak H., Pawar R.S., Patil U.K., Singour P.K. Design, synthesis and biological evaluation of some novel benzimidazole derivatives for their potential anticonvulsant activity. *Arch. Pharm. Res.* 2010;33(7):971–980. doi: 10.1007/s12272-010-0701-8

17. Partap S., Yar M.S., Hassan M.Z., Akhtar M.J., Siddiqui A.A. Design, synthesis, and pharmacological screening of pyridazinone hybrids as anticonvulsant agents *Arch. Pharm. (Weinheim).* 2017;350(10):1700135.

18. Raghu M.S., Swarup H.A., Prathibha B.S., Yogesh Kumar K., Pradeep Kumar C.B., Alharti F.A., Prashanth M.K., Jeon B.H. Design, synthesis and molecular docking studies of 5, 6-difluoro-1H-benzo [d] imidazole derivatives as effective binders to GABAA receptor with potent anticonvulsant activity. *Journal of Molecular Structure*. 2023;1285:135502. doi: 10.1016/j.molstruc.2023.135502

19. Sonakshi Tyagi S., Mazumder A., Kumar R., Datt V., Shabana K., Sharma A.S., Ahsan M.J., Yar M.S. Synthesis, characterization, *in silico* and *in vivo* evaluation of amino acid derived schiff bases of quinoline-benzimidazole hybrids as anti-epileptic agents. *Ind. J. Pharm. Edu. Res*. 2024;58(1s):80–92. doi:10.5530/ijper.58.1s.8

20. Salpietro V., Dixon C.L., Guo H., Bello O.D., Vandrovcova J., Efthymiou S., Maroofian R., Heimer G., Burglen L., Valence S., … Houlden H. AMPA receptor GluA2 subunit defects are a cause of neurodevelopmental disorders. *Nat. Commun*. 2019;10(1):3094. doi: 10.1038/s41467-019-10910-w

21. Quan J., Yang H., Qin F., He Y., Liu J., Zhao Y., Ma C., Cheng M. Discovery of novel tryptamine derivatives as GluN2B subunit-containing NMDA receptor antagonists via pharmacophore-merging strategy with orally available therapeutic effect of cerebral ischemia. *Eur. J. Med. Chem.* 2023;253:115318. doi: 10.1016/j.ejmech.2023.115318

22. Gulcan H.O., Mavideniz A., Sahin M.F., Orhan I E. Benzimidazole-derived compounds designed for different targets of Alzheimer's disease. *Curr. Med. Chem*. 2019;26(18):3260–3278. doi: 10.2174/0929867326666190124123208

23. Chen S., Xu D., Fan L., Fang Z., Wang X., Li M. Roles of N-Methyl-D-aspartate receptors (NMDARs) in epilepsy. *Front. Mol. Neurosci*. 2022;14:797253. doi: 10.3389/fnmol.2021.797253

24. Baudy R.B., Yardley J.P., Zaleska M.M., Bramlett D.R., Tasse R.P., Kowal D.M., Katz A.H., Moyer J.A., Abou-Gharbia M. Design, synthesis, SAR, and biological evaluation of highly potent benzimidazole-spaced phosphono-α-amino acid competitive NMDA antagonists of the AP-6 type. *J. Med. Chem.* 2001;44(10):1516–1529. doi: 10.1021/jm000385w

25. Sweatt A.J., Garcia-Espinosa M.A., Wallin R., Hutson S.M. Branched-chain amino acids and neurotransmitter metabolism: Expression of cytosolic branched-chain aminotransferase (BCATc) in the cerebellum and hippocampus. *J. Comp. Neurol*. 2004;477(4):360–370. doi: 10.1002/cne.20200

26. Hu L.Y., Boxer P.A., Kesten S.R., Lei H.J., Wustrow D.J., Moreland D.W., Zhang L., Ahn K., Ryder T.R., Liu X., … Ohren J. The design and synthesis of human branched-chain amino acid aminotransferase inhibitors for treatment of neurodegenerative diseases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006;16(9):2337–2340. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.07.058

27. Siddiqui N., Alam M.S., Ali R., Yar M.S., Alam O. Synthesis of new benzimidazole and phenylhydrazinecarbothiomide hybrids and their anticonvulsant activity. *Med. Chem. Res*. 2016;25(7):1390–1402. doi: 10.1007/s00044-016-1570-6

28. Goto M., Miyahara I., Hirotsu K., Conway M., Yennawar N., Islam M.M., Hutson S.M. Structural determinants for branched-chain aminotransferase isozyme-specific inhibition by the anticonvulsant drug gabapentin. *J. Biol. Chem*. 2005;280(44):37246–37256. doi: 10.1074/jbc.M506486200

29. Agostinho A.S., Mietzsch M., Zangrandi L., Kmiec I., Mutti A., Kraus L., Fidzinski P., Schneider U.C., Holtkamp M., Heilbronn R., Schwarzer C. Dynorphin-based "release on demand" gene therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy. *EMBO Mol. Med.* 2019;11(10):e9963. doi: 10.15252/emmm.201809963

30. Tortella F.C., Long J.B. Characterization of opioid peptide-like anticonvulsant activity in rat cerebrospinal fluid. *Brain Res*. 1988;456(1):139–146. doi: 10.1016/0006-8993(88)90355-1

31. Dai H., Wang P., Mao H., Mao X., Tan S., Chen Z. Dynorphin activation of kappa opioid receptor protects against epilepsy and seizure-induced brain injury via PI3K/Akt/Nrf2/HO-1 pathway. *Cell. Cycle*. 2019;18(2):226–237. doi: 10.1080/15384101.2018.1562286

32. Tong G., Zhang B., Zhou X., Zhao J., Sun Z., Tao Y., Pei J., Zhang W. Kappa-opioid agonist U50, 488H-mediated protection against heart failure following myocardial ischemia/reperfusion: dual roles of heme oxygenase-1. *Cell. Physiol. Biochem.* 2016;39(6):2158–2172. doi: 10.1159/000447911

33. Singh N., Vijayanti S., Saha L., Bhatia A., Banerjee D., Chakrabart A. Neuroprotective effect of Nrf2 activator dimethyl fumarate, on the hippocampal neurons in chemical kindling model in rat. *Epilepsy Res*. 2018;143:98–104. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2018.02.011

34. Shi Y., Mia W., Teng J., Zhang L. Ginsenoside Rb1 protects the brain from damage induced by epileptic seizure via Nrf2/ARE signaling. *Cell. Physiol. Biochem*. 2018;45(1):212–225. doi: 10.1159/000486768

35. Guo X.Q., Cao Y.L., Hao F., Yan Z.R., Wang M.L., Liu X.W. Tangeretin alters neuronal apoptosis and ameliorates the severity of seizures in experimental epilepsy-induced rats by modulating apoptotic protein expressions, regulating matrix metalloproteinases, and activating the PI3K/Akt cell survival pathway. *Adv. Med. Sci.* 2017;62(2):246–253. doi: 10.1016/j.advms.2016.11.011

36. Wei H., Duan G., He J., Meng Q., Liu Y., Chen W., Meng Y. Geniposide attenuates epilepsy symptoms in a mouse model through the PI3K/Akt/GSK3β signaling pathway. *Exp. Ther. Med.* 2018;15(1):1136–1142. doi: 10.3892/etm.2017.5512

37. Wu Q., Yi X. Down-regulation of long noncoding RNA MALAT1 protects hippocampal neurons against excessive autophagy and apoptosis via the PI3K/Akt signaling pathway in rats with epilepsy. *J. Mol. Neurosci*. 2018;65(2):234–245. doi: 10.1007/s12031-018-1093-3

38. Vasil'ev P.M., Kalitin K.Y., Spasov A.A., Grechko O.Y., Poroikov V.V., Filimonov D.A., Anisimova V.A. Prediction and study of anticonvulsant properties of benzimidazole derivatives. *Pharmac. Chem. J.* 2017;50:775–780. doi: 10.1007/s11094-017-1530-6

39. Васильев П.М., Калитин К.Ю., Спасов А.А., Гречко О.Ю., Поройков В.В., Филимонов Д.А., Анисимова В.А. Направленный поиск соединений с противосудорожной активностью в ряду производных бензимидазола. *Хим.-фармац. ж.* 2016;50(12):3–8. doi: 10.30906/0023-1134-2016-50-12-3-8

Vasil'ev P.M., Kalitin K.Yu., Spasov A.A., Grechko O.Yu., Poroikov V.V., Filimonov D.A., Anisimova V.A. Prediction and study of anticonvulsant properties of benzimidazole derivatives. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2016;50(12):3–8. [In Russian]. doi: 10.30906/0023-1134-2016-50-12-3-8

40. Гречко О.Ю., Спасов А.А., Калитин К.Ю., Жуковская О.Н., Анисимова В.А. Судорожный порог, феномен «отдачи» и развитие толерантности к противосудорожному эффекту соединения РУ-1205 и диазепама. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2016;79(12):3–6. doi: 10.30906/0869-2092-2016-79-12-3-6

Grechko O.Yu., Spasov A.A., Kalitin K.Yu., Zhukovskaya O.N., Anisimova V.A. Comparative study of the influence of benzimidazole derivative RU-1205, diazepam, and sodium valproate on the seizure threshold, anticonvulsant tolerance, and rebound effects. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology.* 2016;79(12):3–6. [In Russian]. doi: 10.30906/0869-2092-2016-79-12-3-6

41. Спасов А.А., Гречко О.Ю., Калитин К.Ю., Анисимова В.А. Рецептор-зависимые механизмы противосудорожного действия производного бензимидазола РУ-1205 в сравнении с диазепамом и U-50,488H. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2018;81(2):3–6. doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-2-3-6

Spasov A.A., Grechko O.Yu., Kalitin K.Yu., Anisimova V.A. Receptor-dependent mechanisms of anticonvulsant activity of benzimidazole derivative RU-1205 compared to diazepam and U-50,488 H. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology.* 2018;81(2):3–6. [In Russian]. doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-2-3-6

42. Калитин К.Ю., Гречко О.Ю., Спасов А.А., Анисимова В.А. Противосудорожная активность соединения РУ-1205 на киндлинг-модели интермиттирующих ингаляций паров алкоголя. *Эксперим. и клин. фармакол*. 2015;78(4):3–5. doi: 10.30906/0869-2092-2015-78-4-3-5

Kalitin K.Yu., Grechko O.Yu., Spasov A.A., Anisimova V.A. Anticonvulsant effect of novel benzimidazole derivative (RU-1205) in chronic intermittent ethanol vapor exposure model in mice. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology.* 2015;78(4):3–5. [In Russian]. doi: 10.30906/0869-2092-2015-78-4-3-5

43. Спасов А.А., Калитин К.Ю., Гречко О.Ю., Анисимова В.А. Противоэпилептическая активность нового производного бензимидазола РУ-1205. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2015;160(9):320–323.

Spasov A.A., Kalitin K.Yu., Grechko O.Yu., Anisimova V.A. Antiepileptic activity of a new derivative of benzimidazole RU-1205. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016;160(3):336–339. doi: 10.1007/s10517-016-3164-1

44. Калитин К.Ю., Гречко О.Ю., Спасов А.А., Сухов А.Г., Анисимова В.А., Матухно А.Е. ГАМКергический механизм противосудорожного эффекта соединения РУ-1205. *Бюл. эксперим. биол. и мед*. 2017;164(11):582–588.

Kalitin K.Yu., Grechko O.Yu., Spasov A.A., Sukhov A.G., Anisimova V.A., Matukhno A.E. GABAergic mechanism of anticonvulsive effect of chemical agent RU-1205. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018;164(151):629–635. doi: 10.1007/s10517-018-4047-4

45. Калитин К.Ю., Спасов А.А., Гречко О.Ю., Сухов А.Г., Вислобоков А.И., Анисимо-

ва В.А., Матухно А.Е. Противосудорожная и мембранотропная активность соединения РУ-1205. *Эксперим. и клин. фармакол*. 2017;80(9):28–34. doi: 10.30906/0869-2092-2017-80-9-28-34

Kalitin K.Yu., Spasov A.A., Grechko O.Yu., Sukhov A.G., Vislobokov A.I., Anisimova V.A., Matukhno A.E. Anticonticonvulsant and membranotropic activity of RU-1205 compound. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology.* 2017;80(9):28–34. [In Russian]. doi: 10.30906/0869-2092-2017-80-9-28-34

46. Спасов А.А., Гречко О.Ю., Штарева Д.М., Ращенко А.И., Калитин К.Ю., Литвинов Р.А. Изучение взаимодействия соединения РУ-1205 с анализаторами нейромедиаторных систем. *Вестн. ВолгГМУ*. 2014;(2):120–122.

Spasov A.A., Grechko O.Yu., Shtareva D.M., Rashchenko A.I., Kalitin K.Yu., Litvinov R.A. Study of the interaction of RU-1205 with neurotransmitter analyzers. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Volgograd State Medical University.* 2014;(2):120–122. [In Russian].

47. Семенова Ю.В., Елисеева Н.В., Мазанова Л.С., Гречко О.Ю., Анисимова В.А., Спасов А.А. Острая токсичность каппа-опиоидного агониста-соединения РУ-1205 при пероральном введении. *Волгогр. науч.-мед. ж.* 2019;(2):44–47.

Semenova Yu.V., Eliseeva N.V., Mazanova L.S., Grechko O.Yu., Anisimova V.A., Spasov A.A. Acute toxicity of new kappa-opioid antagonist-compound RU-1205 administrated intragastrically. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Volgograd Journal of Medical Research*. 2019;(2):44–47. [In Russian].

48. Nelson M.T., Todorovic S.M., Perez-Reyes E. The role of T-type calcium channels in epilepsy and pain. *Curr. Pharm. Des*. 2006;12(18):2189–2197. doi: 10.2174/138161206777585184

49. Iftinca M., McKay B.E., Snutch T.P., McRory J.E., Turner R.W., Zamponi G.W. Temperature dependence of T-type calcium channel gating. *Neuroscience*. 2006;142(4):1031–1042. doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.07.010

50. Yaari Y., Yue C., Su H. Recruitment of apical dendritic T-type Ca^{2+} channels by backpropagating spikes underlies de novo intrinsic bursting in hippocampal epileptogenesis. *J. Physiol*. 2007;580(Pt. 2):435–450. doi: 10.1113/jphysiol.2007.127670

51. David L.S., Garcia E., Cain S.M., Thau E., Tyson J.R., Snutch T.P. Splice-variant changes of the CaV3.2 T-type calcium channel mediate voltage-dependent facilitation and associate with cardiac hypertrophy and development. *Channels (Austin).* 2010;4(5):375–389. doi: 10.4161/chan.4.5.12874

52. Casillas-Espinosa P.M., Shultz S.R., Braine E.L., Jones N.C., Snutch T.P., Powell K.L., O'Brien T.J. Disease-modifying effects of a novel T-type calcium channel antagonist, Z944, in a model of temporal lobe epilepsy. *Prog. Neurobiol*. 2019;182:101677. doi: 10.1016/j.pneurobio.2019.101677

53. Lu Y., Li M., Lee G.Y., Zhao N., Chen Z., Edwards A., Zhang K. Seeking the exclusive binding region of phenylalkylamine derivatives on human T-type calcium channels via homology modeling and molecular dynamics simulation approach. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2021;9(3):e00783. doi: 10.1002/prp2.783

54. Quesada A., Bui P.H., Homanics G.E., Hankinson O., Handforth A. Comparison of mibefradil and derivative NNC 55-0396 effects on behavior, cytochrome P450 activity, and tremor in mouse models of essential tremor. *Eur. J. Pharmacol*. 2011;659(1):30–36. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.01.004

55. Weiss N., Zamponi G.W. T-type calcium channels: from molecule to therapeutic opportunities. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2019;108:34–39. doi: 10.1016/j.biocel.2019.01.008

56. Funel J.-A., Brodbeck S., Guggisberg Y., Litjens R., Seidel T., Struijk M., Abele S. Diastereospecific enolate addition and atom-efficient benzimidazole synthesis for the production of L/T calcium channel blocker ACT-280778. *Organic Process Research & Development*. 2014;18(12):1674–1685. doi: 10.1021/op400269b

57. Chubanov V., Mederos y Schnitzler M., Wäring J., Plank A., Gudermann T. Emerging roles of TRPM6/TRPM7 channel kinase signal transduction complexes. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol*. 2005;371(4):334–341. doi: 10.1007/s00210-005-1056-4

58. Aarts M.M., Tymianski M. TRPMs and neuronal cell death. *Pflugers Arch.* 2005;451(1):243–249. doi: 10.1007/s00424-005-1439-x

59. Jeong J.H., Lee S.H., Kho A.R., Hong D.K., Kang D.H., Kang B.S., Park M.K., Choi B.Y., Choi H.C., Lim M.-S., Suh S.W. The transient receptor potential melastatin 7 (TRPM7) inhibitors suppress seizure-induced neuron death by inhibiting zinc neurotoxicity. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(21):7897. doi: 10.3390/ijms21217897

60. Chubanov V., Mederos y Schnitzler M., Meißner M., Schäfer S., Abstiens K., Hofmann T., Gudermann T. Natural and synthetic modulators of SK (Kca2) potassium channels inhibit magnesium-dependent activity of the kinase-coupled cation channel TRPM7. *Br. J. Pharmacol.* 2012;166(4):1357–1376. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01855.x

61. Zhang D., Thimmapaya R., Zhang X.F., Anderson D.J., Baranowski J.L., Scanio M., Perez-Medrano A., Peddi S., Wang Z., Patel J.R. … Surowy C.S. KCNQ2/3 openers show differential selectivity and site of action across multiple KCNQ channels. *J. Neurosci. Methods*. 2011;200(1):54–62. doi: 10.1016/j.jneumeth.2011.06.014

62. Ralevic V., Burnstock G. Receptors for purines and pyrimidines. *Pharmacol. Rev.* 1998;50(3):413–492.

63. da Silva Fernandes M.J., Naffah Mazzacoratti M.D.G., Cavalheiro E.A. Pathophysiological aspects

of temporal lobe epilepsy and the role of P2X receptors. *The Open Neuroscience Journal*. 2010;4(1):35–43. doi: 10.2174/1874082001004010035

64. Xia J., Wang H., Zhang Q., Han Z. Modulation of P2X purinoceptor 3 (P2X3) in pentylenetetrazole-induced kindling epilepsy in rats. *Med. Sci. Monit*. 2018;24:6165. doi: 10.12659/MSM.910352

65. Alves M., Beamer E., Engel T. The metabotropic purinergic P2Y receptor family as novel drug target in epilepsy. *Front. Pharmacol*. 2018;9:193. doi: 10.3389/fphar.2018.00193

66. Alves M., Garcia L.D.D., Conte G., Jimenez-Mateos E.M., D'Orsi B., Sanz-Rodriguez A., Prehn J.H.M., Henshall D.S., Engel T. Context-specific switch from anti-to pro-epileptogenic function of –P2Y1 receptor in experimental epilepsy. *J. Neurosci*. 2019;39(27):5377–5392. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0089-19.2019

67. Bae J., Kim Y.O., Han X., Yoon M.H., Kim W.M., Kim Y.C. Synthesis and structure–activity relationship studies of benzimidazole-4, 7-dione-Based P2X3 receptor antagonists as novel anti-nociceptive agents. *Molecules*. 2022;27(4):1337. doi: 10.3390/molecules27041337

68. Bae J., Kang K.M., Kim Y.C. Discovery of 5-methyl-1H-benzo [d] imidazole derivatives as novel P2X3 Receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2022;72:128820. doi: 10.1016/j.bmcl.2022.128820

69. Bano S., Hussain Z., Langer P., Weisman G.A., Iqba J. Synthesis, structure-activity relationships and biological evaluation of benzimidazole derived sulfonylurea analogues as a new class of antagonists of P2Y1 receptor. *Front. Pharmacol*. 2023;14:1217315. doi: 10.3389/fphar.2023.1217315

70. Mohazab R.A., Javadi-Paydar M., Delfan B., Dehpour A.R. Possible involvement of PPAR-gamma receptor and nitric oxide pathway in the anticonvulsant effect of acute pioglitazone on pentylenetetrazole-induced seizures in mice. *Epilepsy Res*. 2012;101(1-2):28–35. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2012.02.015

71. Ushiroda K., Maruta K., Takazawa T., Nagano T., Taiji M., Kohno T., Sato Y., Horai S., Yanagi K., Nagata R. Synthesis and pharmacological evaluation of novel benzoylazole-based PPAR α/γ activators. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2011;21(7):1978–1982. doi: 10.1016/j.bmcl.2011.02.032

72. Lenkei Z., Palkovits M., Corvol P., Llorens-Cortes C. Expression of angiotensin type-1 (AT1) and type-2 (AT2) receptor mRNAs in the adult rat brain: a functional neuroanatomical review. *Front. Neuroendocrinol*. 1997;18(4):383–439. doi: 10.1006/frne.1997.0155

73. Whiting P., Nava S., Mozley L., Eastham H., Poat J. Expression of angiotensin converting enzyme mRNA in rat brain. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1991;11(1):93–96. doi: 10.1016/0169-328X(91)90026-T

74. Sirett N.E., Bray J.J., Hubbard J.I. Localization of immunoreactive angiotensin II in the hippocampus and striatum of rat brain. *Brain. Res.* 1981;217(2):405–411. doi: 10.1016/0006-8993(81)90019-6

75. Haas H.L., Felix D., Celio M.R., Inagami T. Angiotensin II in the hippocampus. A histochemical and electrophysiological study. *Experientia*. 1980;36(12):1394–1395. doi: 10.1007/BF01960117

76. Wright J.W., Harding J.W. Brain renin-angiotensin—a new look at an old system. *Prog. Neurobiol.* 2011;95(1):49–67. doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.07.001

77. Roy T., Petersen N.N., Gopalan G., Gising J., Hallberg M., Larhed M. 2-Alkyl substituted benzimidazoles as a new class of selective AT2 receptor ligands. *Bioorg. Med. Chem.* 2022;66:116804. doi: 10.1016/j.bmc.2022.116804

78. Iqbal H., Verma A.K., Yadav P., Alam S., Shafiq M., Mishra D., Khan F., Hanif K., Negi A.S., Chanda D. Antihypertensive effect of a novel angiotensin II receptor blocker fluorophenyl benzimidazole: contribution of cGMP, voltage-dependent calcium channels, and BKCa channels to vasorelaxant mechanisms. *Front. Pharmacol.* 2021;12:611109. doi: 10.3389/fphar.2021.611109

79. Sahoo B.M., Banik B.K., Rao N.S., Raju B. Microwave assisted green synthesis of benzimidazole derivatives and evaluation of their anticonvulsant activity. *Curr. Microwave Chem*. 2019;6(1):23–29. doi: 10.2174/2213335606666190429124745

80. Shaharyar M., Mazumder A., Garg R., Pandey R.D. Synthesis, characterization and pharmacological screening of novel benzimidazole derivatives. *Arabian J. Chem*. 2016;9(S1):342–347. doi: 10.1016/j.arabjc.2011.04.013

81. Partap S., Yar M.S., Hassan M.Z., Akhtar M.J., Siddiqui A.A. Design, synthesis, and pharmacological screening of pyridazinone hybrids as anticonvulsant agents. *Archiv der Pharmazie.* 2017;350(10):1700135. doi: 10.1002/ardp.201700135

82. Bhor R.J., Sable K.S., Bhosale M.S., Dighe S.B. Synthesis and anti convulsant activity of "N'-{4-[2-(1h-Benzimidazol-2-Yl)-2-Oxoethyl] Phenyl}-2-Hydroxyacetohydrazide and its derivatives". *Adv. Pharmacol. Pharm*. 2023;11(1):46–56. doi: 10.13189/app.2023.110105

83. Kumar R., Abdullah M.M. Synthesis, characterization and anticonvulsant potential of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole analogues. *Asian J. Chem.* 2019;31(6):1389–1397. doi: 10.14233/ajchem.2019.22061

84. Rajak H. Synthesis and evaluation of some novel semicarbazones based benzimidazole derivatives as anticonvulsant agent. *Int. J. Chem. Eng. Appl.* 2015;6(2):142. doi: 10.7763/IJCEA.2015.V6.469

85. Al-Karagully H.J., Mahmood A.A.R., Al-Shawi N.N., Fadhil A.A. Synthesis, characterization and anticonvulsant evaluation of new derivatives derived from 5-methoxy-2-mercapto benzimidazole. *Der Pharm. Lett*. 2016;8(18):96–101.

86. Li H., Kang D.Z., Wang S.B., Gong G.H., Quan Z.S. Synthesis and evaluation of the anticonvulsant activity of 9-alkyl-2,9-dihydro-3H-1,2,4-triazolo[4,3-a]benzimidazole-3-one derivatives. *Lat. Am. J. Pharm*. 2015;34(1):5–12.

87. Shingalapur R.V., Hosamani K.M., Keri R.S., Hugar M.H. Derivatives of benzimidazole pharmacophore: Synthesis, anticonvulsant, antidiabetic and DNA cleavage studies. *Eur. J. Med. Chem.* 2010;45(5):1753–1759. doi: 10.1016/j.ejmech.2010.01.007

Сведения об авторах:

Матвеев Александр Дмитриевич, ORCID: 0009-0008-8669-677X, e-mail: alexandr0909m@gmail.com
Ширшина Анастасия Максимовна, ORCID: 0009-0007-7494-5460, e-mail: Anastasia.shirshina.99@yandex.ru
Придворов Глеб Васильевич, ORCID: 0000-0002-8070-693X, e-mail: gleb.pridvorov@gmail.com
Муха Ольга Юрьевна, ORCID: 0000-0002-0429-905X, e-mail: olay.myha14@gmail.com

Information about the authors:

Alexandr D. Matveev, ORCID: 0009-0008-8669-677X, e-mail: alexandr0909m@gmail.com
Anastasiya M. Shirshina, ORCID: 0009-0007-7494-5460, e-mail: Anastasia.shirshina.99@yandex.ru
Gleb V. Pridvorov, ORCID: 0000-0002-8070-693X, e-mail: gleb.pridvorov@gmail.com
Olga Yu. Mukha, ORCID: 0000-0002-0429-905X, e-mail: olay.myha14@gmail.com

Поступила в редакцию 06.04.2024
После доработки 06.11.2024
Принята к публикации 03.12.2024

Received 06.04.2024
Revision received 06.11.2024
Accepted 03.12.2024

УДК 616.89:618.177 DOI: 10.18699/SSMJ20250103
Обзор литературы / Review article

Тревожные расстройства у пациенток с бесплодием

А.Н. Сулима, В.В. Строевский, А.С. Бахаровская

Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского
295051, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7

Резюме

Статья посвящена тревожным расстройствам у пациенток с бесплодием. Наряду с физическими аспектами этого состояния многие пациентки переживают значительные эмоциональные и психологические страдания. Женщины часто испытывают чувство утраты, вины и одиночества. Неудачные попытки забеременеть могут стать источником постоянного стресса, влияя на качество жизни и взаимоотношения с партнерами и близкими. В литературном обзоре представлены современные данные о классификации бесплодия, симптомах тревожного расстройства, о его этиологии, роли физиологических, психологических и социальных факторов, о диагностике тревожного расстройства с применением клинических и психометрических методов. Описаны используемые способы лечения, в том числе психофармакологические методы, психотерапия. Тревожные расстройства являются частым спутником бесплодия, но с ними можно и нужно бороться. Комплексный подход, включающий психотерапию, медикаментозное лечение и поддержку со стороны близких, помогает многим женщинам справляться с тревогой и восстанавливать психоэмоциональное равновесие.

Ключевые слова: тревожное расстройство, бесплодие, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, вспомогательные репродуктивные технологии, когнитивно-поведенческая терапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Сулима А.Н., e-mail: gsulima@yandex.ru
Для цитирования. Сулима А.Н., Строевский В.В., Бахаровская А.С. Тревожные расстройства у пациенток с бесплодием. *Сиб. науч. мед. ж*. 2025;45(1):34–41. doi: 10.18699/SSMJ20250103

Anxiety disorders in patients with infertility

A.N. Sulima, V.V. Stroevsky, A.S. Bakharovskaya

Crimean Federal University n.a. V.I. Vernadsky
295051, Simferopol, Lenina blvd., 5/7

Abstract

The article is devoted to anxiety disorders in patients with infertility. Along with the physical aspects of this condition, many patients are experiencing significant emotional and psychological suffering. Women often experience feelings of loss, guilt, and loneliness. Unsuccessful trying to get pregnant can be a source of constant stress, affecting quality of life and relationships with partners and loved ones. The literature review presents modern data on the classification of infertility, symptoms of anxiety disorder, its etiology, the role of physiological, psychological and social factors, and the diagnosis of anxiety disorder using clinical and psychometric methods. The methods of treatment used are described, including psychopharmacological methods and psychotherapy. Anxiety disorders are a frequent companion of infertility, but they can and should be fought. A comprehensive approach including psychotherapy, medical treatment and support from loved ones helps many women to cope with anxiety and restore psycho-emotional balance.

Key words: anxiety disorder, infertility, selective serotonin reuptake inhibitors, assisted reproductive technologies, cognitive behavioral therapy.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author. Sulima A.N., e-mail: gsulima@yandex.ru
Citation. Sulima A.N., Stroevsky V.V., Bakharovskaya A.S. Anxiety disorders in patients with infertility. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(1):34–41. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250103

Введение

Женское психическое здоровье имеет связь с акушерско-гинекологическими заболеваниями. Бесплодие может привести к значительному психологическому дистрессу и служить основой формирования тревожно-депрессивных расстройств. Согласно определению ВОЗ, оно представляет собой невозможность наступления беременности у супружеской пары в течение одного года при регулярной половой жизни и при отсутствии использования средств контрацепции. На данный момент в России частота бесплодия колеблется от 17,2 до 24,0 % в различных регионах [1]. Из 700 пациенток, которые обращались за медицинской помощью по поводу гинекологических проблем, только 17,14 % были полностью психически здоровы, у остальных имелись тревожные расстройства, а также психически травмирующие действия по поводу выставленного гинекологического диагноза [2]. Тревожные расстройства – распространенная проблема среди пациенток с бесплодием, усугубляющая их эмоциональное бремя. Неспособность к зачатию ребенка является стрессовым событием в жизни женщины. Многочисленные исследования показывают, что депрессия и тревога широко распространены среди женщин, страдающих бесплодием, и эти симптомы могут быть как причиной, так и следствием ненаступления беременности [3].

В исследовании V.L. Souter et al. оценено психическое благополучие 1080 женщин, проходивших обследование, и первичное лечение бесплодия, а также специфических факторов, таких как продолжительность или тип бесплодия, которые могут быть связаны с повышенным риском психологической заболеваемости. Использованы анкета общего состояния здоровья из двенадцати пунктов (опросник общего состояния здоровья, General Health Questionnaire (GHQ-12) и краткая анкета для обследования состояния здоровья (The Short Form-36, SF-36). Из 507 опрошенных по CHQ-12 32,5 % имели оценку ≥ 8/12, т.е. были подвержены риску клинически значимого психологического расстройства. Показатели GHQ-12 значительно возрастали с увеличением числа посещений клиники и снижались с повышением возраста пациенток. Данное исследование свидетельствует о том, что примерно 32 % женщин на ранних стадиях лечения бесплодия могут быть подвержены риску развития клинически значимых проблем с психическим здоровьем [4].

Лечение бесплодия может иметь экономические, эмоциональные и физические последствия для пары. Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) способны усугубить нестабильный эмоциональный фон, успех или неудача лечения бесплодия могут изменить бремя психологических расстройств [5]. В исследовании Ж.Р. Гардановой и соавт. основную группу составили 526 пациенток, страдающих бесплодием. У 56 % женщин диагностированы пограничные психические расстройства, включая расстройства адаптации, тревожные, конверсионные, соматоформные, шизотипические расстройства, дистимию [6]. A.D. Domar et al. определили распространенность тревожного расстройства у 338 пациенток с бесплодием по сравнению с 39 здоровыми женщинами. Бесплодные женщины имели значительно более высокие показатели депрессии и в 2 раза большую распространенность депрессии, чем контрольная группа. При 2–3-летнем анамнезе бесплодия ее показатели были существенно больше, чем при продолжительности бесплодия менее 1 года или более 6 лет [7]. Согласно МКБ-10, женское бесплодие может быть при отсутствии овуляции, трубного, маточного и цервикального происхождения, связанное с мужскими факторами, и неуточненное [1]. Выделяют первичное бесплодие, при котором женщина не имела беременности при регулярной половой жизни без применения контрацепции в течение одного года, и вторичное, характеризующееся наличием беременности в прошлом, но отсутствием ее в настоящее время при регулярной половой жизни в течение года [1].

В базах данных Web of Science, eLibrary, Scopus и PubMed/Medline были отобраны статьи, посвященные теме тревожного расстройства у женщин с бесплодием. Для отбора статей использовался алгоритм PRISMA. Все исследования проанализированы с момента первого упоминания о тревоге у таких пациенток. Поиск проводился по следующим ключевым словам: «тревожное расстройство», «бесплодие», «селективные ингибиторы обратного захвата серотонина», «вспомогательные репродуктивные технологии», «когнитивно-поведенческая терапия», “anxiety disorder”, “infertility”, “selective serotonin reuptake inhibitors”, “assisted reproductive technologies”, “cognitive behavioral therapy”. Методологический фильтр не применялся. В анализ включены полнотекстовые источники и литературные обзоры, связанные с изучаемой темой. Статьи, которые не относились к тревожному расстройству у пациенток с бесплодием, исследования с менее чем 20 пациентами и работы с неполными сведениями были исключены. Поиск статей выполняли независимые исследователи, в случае возникновения разногласий к работе подключался еще один специалист.

Этиология

Точные причины возникновения тревожных расстройств у женщин, страдающих бесплодием, остаются неизвестными, однако существует несколько факторов, которые могут играть в этом важную роль.

Физиологические факторы

Начиная с 1967 г. большинство исследователей придерживаются мнения, что причиной данной патологии может служить аберрантная реакция женского организма на стресс, которая опосредована гормональными изменениями. Стрессовые стимулы активируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, а также симпатонадпочечниковую систему, что способствует формированию аномально длительного стресса, значительно влияющего на женскую фертильность. Гормонально активные нейроны паравентрикулярного гипоталамуса способствуют секреции вазопрессина и кортиколиберина и, таким образом, выходу из аденогипофиза адренокортикотропного гормона, который, в свою очередь, увеличивает синтез «гормонов стресса» – кортизола и глюкокортикостероидов. Симпатонадпочечниковая система в ответ на стрессовые факторы активирует мозговое вещество надпочечников, а соответственно – секрецию адреналина и норадреналина в кровь [8].

Активность альфа-амилазы слюны (ААС) является показателем, связанным с психосоциальным стрессом, свидетельствует об эндогенной активности симпатической нервной системы, будучи связанной с повышением концентрации катехоламинов в крови [9]. В исследовании G.M. Louis et al., в котором приняли участие 374 женщины, отмечено, что вероятность наступления беременности у лиц с повышенной концентрацией альфа-амилазы слюны ААС намного ниже, чем у пациенток с низкой концентрацией фермента, что подтверждает влияние стресса на фертильность женщины [10]. Медиаторы стресса могут оказывать как защитное, так и повреждающее действие в зависимости от времени их секреции. В долгосрочной перспективе они вызывают так называемую «аллостатическую перегрузку» – изменение стабильности физиологических систем – с негативными последствиями, влияющими на фертильность [11]. Интересно, что схожие нейротрансмиттеры и ядра в гипоталамусе контролируют стресс и репродуктивную функцию [12].

Целью исследований A. Gallinelli et al. было установить, какие виды иммунных реакций характерны для пациенток, проходящих процедуру экстракорпорального оплодотворения, и как они связаны со стрессом и частотой имплантации. Имплантация произошла у 11 из 40 женщин (27,5 % наступления беременности), у 9 из которых родился здоровый ребенок. Достоверное увеличение общего количества периферических Т-клеток наблюдалось во время индукции суперовуляции, при которой происходила успешная имплантация, тогда как при неудаче обнаружено значительное снижение показателя. Эта тенденция подтверждена в день забора яйцеклетки – общее количество Т-клеток было значительно меньше в группе неудачной имплантации, чем в группе успешной имплантации (61,4 и 70,4 % соответственно). Напротив, во время суперовуляции число активированных Т-лимфоцитов значительно увеличивалось в группе неудачи (с 4,5 до 10,4 %), будучи значимо больше, чем в группе имплантации в день забора ооцитов (4,2 %). В группе имплантации по сравнению с группой неудачи отмечено достоверное снижение количества периферических Т-супрессорных лимфоцитов (34 и 30,3 % соответственно), а также значительное увеличение числа Т-хелперов (41 и 46 % соответственно) во время фармакологической суперовуляции. Таким образом, данное исследование показало, что длительное состояние стресса, вызывающее снижение способности к адаптации и преходящее тревожное состояние, в значительной степени связано с повышением числа активированных Т-клеток в периферической крови, и что такое состояние снижает частоту имплантации эмбриона у женщин, проходящих процедуру экстракорпорального оплодотворения [13].

Психологические факторы

Бесплодие, будучи трагическим и очень болезненным переживанием в жизни женщины, может нарушить ее психическое здоровье и привести к тревоге и беспокойству. Беременность становится самой важной целью в жизни, неудачные попытки могут привести к тревожно-депрессивным расстройствам, а также к ощущению собственной неполноценности. Сегодня репродуктивные технологии достигли значительных успехов в области помощи женщинам, мечтающим о беременности. ВРТ помогают в наступлении беременности, но не обеспечивают психологическое сопровождение и помощь. Консультирование по вопросам бесплодия является неотъемлемой частью междисциплинарного подхода, которое позволяет сохранить удовлетворенность жизнью при диагностированных нарушениях фертильности [14]. Идиопатическое бесплодие может быть связано с негативными психологическими событиями в детстве, такими как конфликты и разногласия в семье, социальная неудовлетворен-

ность, страх беременности и материнства, тревога о послеродовом состоянии, перекос в сторону карьеры в ущерб родительским обязанностям [15]. S. Golombok выделяет четыре типа женщин с бесплодием: 1) эмоциональные, излишне чувствительные, истеричные в отношениях с супругом; 2) агрессивные, властные, не принимающие своей женственности; 3) играющие роль матери для своего мужа; 4) стремящиеся достичь высот в своей карьере или получить эмоции от жизненных событий [16].

Социальные факторы

Очень часто именно женщин обвиняют в том, что они являются причиной неспособности пары забеременеть, а культурное и социальное давление является одним из наиболее важных факторов, способствующих развитию чувства вины и неполноценности, что может приводить к тревожным расстройствам [17]. Бездетность может быть особенно мучительной для женщин в ряде промышленно и культурно слабо развитых стран, религия и культура которых позволяют мужчинам иметь более одной жены, и неспособность женщины к зачатию дает мужу повод для повторного брака; в Пакистане рождение ребенка является основной целью супружеской пары. Такие ожидания со стороны общества могут нарушить семейный покой и привести к чувству неполноценности у женщины [17]. Ценность рождения ребенка в африканских странах описывается в работах S.J. Dyer, в которых показано, что дети в основном желанны по причинам, связанным со счастьем и личным благополучием. Они укрепляют супружеские узы, дают социальное обеспечение и социальный статус, помогают в труде, обеспечивают права собственности и наследования, преемственность через сохранение семейной линии, а также удовлетворяют эмоциональные потребности [18]. Безусловно, важную роль в жизни женщины, страдающей бесплодием, играет семья. Так, в результате опроса 101 женщины с бесплодием выяснено, что тревога и депрессия в значительной степени связаны с отсутствием поддержки со стороны мужа и чувством стресса [19]; отсутствие социальной поддержки, особенно со стороны мужа, связано с негативными эмоциями женщин и неудовлетворенностью браком, в то время как забота и внимание помогают снизить уровень стресса, депрессии и тревоги у пациенток с бесплодием [20, 21].

Симптомы

Симптомы тревожных расстройств у пациенток с бесплодием могут включать постоянную тревогу и беспокойство, чувство паники и ужаса, навязчивые мысли и действия, избегание социальных ситуаций, проблемы с концентрацией внимания, нарушения сна. В исследовании L. Wang et al., в котором приняли участие 1712 пациенток, установлено, что бесплодные женщины в 16,1 раза чаще страдали депрессией при плохом качестве сна, что свидетельствует о зависимости между неудовлетворительном качеством сна и депрессией [22]. В случае диагностированного бесплодия женщины подвергаются чувству вины и неполноценности, которые в дальнейшем могут служить толчком к развитию тревожных расстройств. При использовании ВРТ у пациентки могут возникать тревога, сомнения в положительном исходе их применения, в достаточности количества созревших яйцеклеток, в том, выносит ли она ребенка, родится ли тот здоровым. В исследовании C. Shani et al. с участием 106 пациенток с бесплодием частота суицидального риска составила 9,4 % [23]. Иногда женщины, страдающие от бесплодия, могут не осознавать, что испытывают трудности. Они могут притворяться, чтобы выглядеть более благополучными в психологическом плане [24].

Диагностика

Тревожное расстройство требует глубокого клинического анализа. На данный момент с этой целью применяются клинические и психометрические способы, которые взаимно дополняют друг друга. Первый включает в себя расспрос пациентки, оценку ее поведения, мимики, второй – применение различных опросников. GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder-7, генерализованное тревожное расстройство-7) представляет собой диагностический инструмент, который позволяет оценить, как часто пациента беспокоили семь различных симптомов тревоги в течение последних двух недель, с такими вариантами ответов, как «совсем нет» (0 баллов), «несколько дней» (1 балл), «более половины дней» (2 балла) и «почти ежедневно» (3 балла) [25]. Предложение сократить опросник GAD-7 привело к разработке инструмента GAD-2, который использует только первые два вопроса, представляющие основные симптомы тревоги. В первичных клинических случаях, когда время ограничено, врач может прибегнуть к использованию GAD-2 и понаблюдать за пациентом для дальнейшего обследования [25].

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale, Госпитальная шкала тревоги и депрессии) разработана Зигмондом и Снайтом в 1983 г. для определения частоты тревожных расстройств и депрессии среди пациентов, подразделяется на субшкалу тревоги (HADS-A) и депрессии (HADS-D), обе

из которых содержат семь смешанных пунктов [26]. SCL-90-R (Symptom Check List-90-Revised, Опросник выраженности психопатологической симптоматики) представляет собой широко используемый опросник самоотчета для измерения ряда психологических и психиатрических симптомов. Включает в себя девять основных шкал: соматизация (somatization) – для дистресса, связанного с телом/физиологическими переживаниями; обсессивно-компульсивные расстройства (obsessive-compulsive) – для навязчивых мыслей и компульсивных действий; межличностная чувствительность (interpersonal sensitivity) – описывает самовосприятие неадекватности/неполноценности в отношениях с другими; депрессия (depression) – для плохого настроения и потери жизненной энергии; тревожность (anxiety) – для тревожных симптомов и испытываемого напряжения; враждебность (hostility) – для агрессивности по отношению к другим; фобическая тревожность (phobic anxiety) – для страхов, связанных с конкретными стимулами; параноидность (paranoid ideation) – для отсутствия интереса к жизни, недостатка мотивации и потери жизненной энергии, для проективных мыслей, подозрительности; и психотизм (psychoticism) – для психотического и шизофренического поведения [27].

Шкала тревоги Бека представляет собой краткий список 21 симптома тревоги, таких как «шаткость в ногах», «испуг», «страх потерять контроль»; респондентов просят оценить, насколько сильно каждый из этих симптомов беспокоил их на прошлой неделе, по шкале от 0 до 3 [28]. HARS (The Hamilton Anxiety Rating Scale (Шкала тревоги Гамильтона), оцениваемая клиницистами шкала тяжести воспринимаемых симптомов тревоги, состоит из 14 пунктов [29]. STAI (State-Trait Anxiety Inventory, Шкала тревоги Спилбергера) содержит две подшкалы: S-Anxiety (шкала тревожности по состоянию) оценивает текущее состояние тревоги, определяя, как респонденты чувствуют себя «прямо сейчас» согласно ответам на вопросы, позволяющие оценить субъективное чувство тревоги, напряжения, нервозности, беспокойства и активации/возбуждения вегетативной нервной системы; T-Anxiety (шкала тревожности по признакам) оценивает относительно стабильные аспекты «склонности к тревожности», включая общие состояния спокойствия, уверенности и безопасности [30].

Лабораторные и инструментальные методы исследования менее информативны в диагностике тревожного расстройства у пациенток с бесплодием, однако могут использоваться в дифференциальной диагностике с соматической патологией, такой как гипотиреоз, феохромоцитома, аритмия, эпилепсия и др. [31].

Лечение

Описана возможность проведения эффективной терапии тревожного расстройства у пациенток с бесплодием при помощи как психофармакотерпии, так и психотерапии [31]. Среди методов психотерапии наиболее популярной и успешной считается когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), основанная на трехчастной модели эмоций Бека, которая предполагает, что мысли, чувства и поведение взаимосвязаны. В исследовании A.D. Domar et al. описана КПТ для пациенток с бесплодием, которых на протяжении 10 недель познакомили с широким спектром методик, включая тренинги по релаксации, когнитивной перестройке, эмоциональному самовыражению и т.д. [32]. В работе A.A. Noorbala et al. КПТ включала распознавание негативного мышления. Используемые поведенческие техники включали физическую активность (ежедневная ходьба), упражнения на расслабление мышц, на воображение, выражение чувств, соблюдение сбалансированной диеты и участие в досуге [33]. Метаанализ, проведенный Y. Frederiksen et al., показал, что психологические вмешательства, в том числе КПТ, эффективны в снижении тревожности и депрессии, при этом женщины, получившие психологическую помощь, имели в 2 раза больше шансов забеременеть по сравнению с контрольной группой [34]. Недостатком КПТ является его большая стоимость по сравнению с лекарственной терапией, а также длительность [31].

Среди современных лекарственных препаратов первой линией считаются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [31], которые не только подавляют транспортер обратного захвата серотонина (5-гидрокситриптамина), но и угнетают механизмы обратного захвата дофамина и норадреналина. Их применение способствует повышению концентрации синаптического серотонина, что, в свою очередь, увеличивает внесинаптическую диффузию [35]. Согласно рекомендациям Британской ассоциации психофармакологии 2014 г., СИОЗС обладают широким спектром эффективности в краткосрочном и долгосрочном лечении, как правило, хорошо переносятся и по этим причинам широко рассматриваются как фармакологический подход первой линии у пациентов с тревожными расстройствами [36]. Возможно также применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина – таких как венлафаксин (препарат одобрен Управлением по

контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA)) для лечения тревожного, панического расстройства и социального тревожного расстройства); фармакологически активен его метаболит, о-дезметилвенлафаксин, обладающий большей эффективностью в отношении переносчика норадреналина [35]. Лечение СИОЗС или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина нередко связано с побочными эффектами, включая усиление желудочно-кишечной диспепсии, диарею, нервозность, бессонницу и головную боль.

Другие антидепрессанты, такие как трициклические антидепрессанты и ингибиторы моноаминоксидазы, широко использовались в прошлом для лечения тревожных расстройств, но их побочные эффекты и профили безопасности сделали их гораздо менее популярными в последнее время [37]. Бензодиазепины, которые также применяются в терапии тревожного расстройства, связываются с рецептором ГАМК и служат аллостерическими модуляторами, потенцируя эффекты эндогенной ГАМК. До появления СИОЗС бензодиазепины составляли основу фармакотерапии тревожного расстройства. Данные метаанализов указывают на возможную пользу сочетания психотерапии и фармакотерапии по сравнению с изолированным применением фармакотерапии. Существуют доказательства превосходства комбинированного лечения для купирования тревожных расстройств у детей и подростков, хотя для большинства пациентов обычно рекомендуется ступенчатый подход, т.е. внедрение одного метода лечения, а затем добавление другого, если это необходимо [37, 38]. В последнее время уделяется большое внимание практикам осознанности (майндфулнес), основанные на них вмешательства могут эффективно снимать симптомы тревоги и повышать качество жизни женщин с бесплодием [39].

Прогноз

При надлежащем лечении большинство женщин могут эффективно справиться со своими симптомами. Однако некоторые пациентки могут испытывать стойкие симптомы, которые требуют длительной терапии.

Заключение

Тревожные расстройства являются распространенной проблемой у пациенток с бесплодием, что приводит к значительному психологическому дистрессу. Раннее выявление и лечение этих расстройств имеет решающее значение для улучшения качества жизни женщин. Мультидисциплинарный подход, включающий терапию, лекарства и групповую поддержку, может обеспечить наилучшие результаты лечения. Несмотря на то, что ни Американское общество репродуктивной медицины, ни Европейское общество репродукции человека и эмбриологии не предъявляют официальных требований к психологическому консультированию пациентов с бесплодием, стоит признать, что включение психологической поддержки в повседневную практику в клиниках ВРТ является полезным.

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации. Женское бесплодие. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/641_1

Clinical recommendations. Female infertility. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/641_1 [In Russian].

2. Васильева А.В. Проблемы женского психического здоровья – междисциплинарный ракурс. *РМЖ. Мед. обоз.* 2018;(10):51–56.

Vasilieva A.V. Female mental health issues – interdisciplinary perspective. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Journal. Medical Review.* 2018;(10):51–56. [In Russian].

3. Chen T.H., Chang S.P., Tsai C.F., Juang K.D. Prevalence of depressive and anxiety disorders in an assisted reproductive technique clinic. *Hum. Reprod.* 2004;19(10):2313–2318. doi: 10.1093/humrep/deh414

4. Souter V.L., Hopton J.L., Penney G.C., Templeton A.A. Survey of psychological health in women with infertility. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol*. 2002;23(1):41–49. doi: 10.3109/01674820209093414

5. Maroufizadeh S., Karimi E., Vesali S., Samani R.O. Anxiety and depression after failure of assisted reproductive treatment among patients experiencing infertility. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2015;130(3):253–256. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.03.044

6. Гарданова Ж.Р., Комиссарова Ю.В. Пограничные психические расстройства и иммунологические изменения у женщин с бесплодием в программе экстракорпорального оплодотворения. *Вестн. нов. мед. технол.* 2007;14(3):123.

Gardanova Zh.R., Komissarova Yu.V. Boundary mental disorders and immunological changes in women with infertility in program of IVF. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies.* 2007;14(3):123. [In Russian].

7. Domar A.D., Broome A., Zuttermeister P.C., Seibel M., Friedman R. The prevalence and predictability of depression in infertile women. *Fertil. Steril*. 1992;58(6):1158–1163.

8. Palomba S., Daolio J., Romeo S., Battaglia F.A., Marci R., La Sala G.B. Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on female fertility. *Re-*

prod. Biol. Endocrinol. 2018;16(1):113. doi:10.1186/s12958-018-0434-y

9. Дегтярёв Е.Н., Шифман Е.М., Тихова Г.П. Уровень альфа-амилазы слюны как показатель стресса у беременных. *Регионар. анестезия и лечение острой боли.* 2017;11(1):22–28. doi: 10.18821/1993-6508-2017-11-1-22-28

Degtyarev E.N., Shifman E.M., Tikhova G.P. Salivary alpha-amylase levels as an indicator of stress in pregnant women. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli = Regional Anesthesia and Acute Pain Management.* 2017;11(1):22–28. [In Russian]. doi: 10.18821/1993-6508-2017-11-1-22-28

10. Louis G.M.B., Lum K.J., Sundaram R., Chen Z., Kim S., Lynch C.D., Schisterman E.F., Pyper C. Stress reduces conception probabilities across the fertile window: evidence in support of relaxation. *Fertil. Steril*. 2011;95(7):2184–2189. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.078

11. McEwen B.S. Stressed or stressed out: what is the difference? *J. Psychiatry Neurosci.* 2005;30(5):315–318.

12. Dobson H., Ghuman S., Prabhakar S., Smith R. A conceptual model of the influence of stress on female reproduction. *Reproduction.* 2003;125(2):151–163. doi: 10.1530/rep.0.1250151

13. Gallinelli A., Roncaglia R., Matteo M.L., Ciaccio I., Volpe A., Facchinetti F. Immunological changes and stress are associated with different implantation rates in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil. Steril.* 2001;76(1):85–91. doi: 10.1016/s0015-0282(01)01826-x

14. van den Broeck U., Emery M., Wischmann T., Thorn P. Counselling in infertility: individual, couple and group interventions. *Patient Educ. Couns.* 2010;81(3):422–428. doi: 10.1016/j.pec.2010.10.009

15. Cox L.W. Infertility: a comprehensive programme. *British. J. Obstet. Gynaecol.* 1975;82(1):2–6. doi: 10.1111/j.1471-0528.1975.tb00554.x

16. Golombok S. Psychological functioning in infertility patients. *Hum. Reprod*. 1992;7(2):208–212. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137618

17. Yusuf L. Depression, anxiety and stress among female patients of infertility; A case control study. *Pak. J. Med. Sci*. 2016;32(6):1340–1343. doi: 10.12669/pjms.326.10828

18. Dyer S.J. The value of children in African countries – insights from studies on infertility. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2007;28(2):69–77. doi: 10.1080/01674820701409959

19. Matsubayashi H., Hosaka T., Izumi S., Suzuki T., Kondo A., Makino T. Increased depression and anxiety in infertile Japanese women resulting from lack of husband's support and feelings of stress. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2004;26(5):398–404. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2004.05.002

20. Luk B.H., Loke A.Y. The impact of infertility on the psychological well-being, marital relationships, sexual relationships, and quality of life of couples: a systematic review. *J. Sex Marital Ther*. 2015;41(6):610–625. doi: 10.1080/0092623X.2014.958789

21. Truong L.Q., Luong T.B., Tran T.H., Dang N.H., Nguyen L.H., Nguyen T.T., Nguyen P.T.H. Infertility-related stress, social support, and coping of women experiencing infertility in Vietnam. *Health Psychol. Rep.* 2022;10(2):129–138. doi: 10.5114/hpr.2022.113437

22. Wang L., Tang Y., Wang Y. Predictors and incidence of depression and anxiety in women undergoing infertility treatment: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2023;18(4):e0284414. doi: 10.1371/journal.pone.0284414

23. Shani C., Yelena S., Reut B.K., Adrian S., Sami H. Suicidal risk among infertile women undergoing in-vitro fertilization: Incidence and risk factors. *Psychiatry Res.* 2016;240:53–59. doi: 10.1016/j.psychres.2016.04.003

24. Rooney K.L., Domar A.D. The relationship between stress and infertility. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2018;20(1):41–47. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/klrooney

25. Sapra A., Bhandari P., Sharma S., Chanpura T., Lopp L. Using generalized anxiety disorder-2 (GAD-2) and GAD-7 in a primary care setting. *Cureus.* 2020;12(5):e8224. doi: 10.7759/cureus.8224

26. Bjelland I., Dahl A.A., Haug T.T., Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J. Psychosom. Res.* 2002;52(2):69–77. doi: 10.1016/s0022-3999(01)00296-3

27. Gomez R., Stavropoulos V., Zarate D., Palikara O. Symptom Checklist-90-Revised: A structural examination in relation to family functioning. *PLoS One.* 2021;16(3):e0247902. doi: 10.1371/journal.pone.0247902

28. Muntingh A.D., van der Feltz-Cornelis C.M., van Marwijk H.W., Spinhoven P., Penninx B.W., van Balkom A.J. Is the Beck Anxiety Inventory a good tool to assess the severity of anxiety? A primary care study in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *BMC Fam. Pract.* 2011;12:66. doi: 10.1186/1471-2296-12-66

29. Yang Z. Hamilton Anxiety Rating Scale. *In: Encyclopedia of Gerontology and Population Aging*. 2022. P. 2243–2246.

30. Julian L.J. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11(0 11):467–472. doi: 10.1002/acr.20561

31. Петелин Д.С., Сорокина О.Ю., Трошина Д.В., Сигиневич Ю.А., Ефимочкина С.М., Волель Б.А. Тревожные расстройства в общемедицинской практике – клиническая картина, диагностика, оптимизированные подходы к терапии. *Мед. сов.* 2023;17(3):110–118. doi: 10.21518/ms2023-053

Petelin D.S., Sorokina O.Yu., Troshina D.V., Siginevich Yu.A., Efimochkina S.M., Volel B.A. Anxiety disorders in general medical practice – clinical picture, diagnosis, optimized approaches to therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2023;17(3):110–118. [In Russian]. doi: 10.21518/ms2023-053

32. Domar A.D., Clapp D., Slawsby E., Kessel B., Orav J., Freizinger M. The impact of group psychological interventions on distress in infertile women. *Health Psychol.* 2000;19(6):568–575. doi: 10.1037//0278-6133.19.6.568

33. Noorbala A.A., Ramazanzadeh F., Malekafzali H., Abedinia N., Forooshani A.R., Shariat M., Jafarabadi M. Effects of a psychological intervention on depression in infertile couples. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2008;101(3):248–252. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.12.010

34. Frederiksen Y., Farver-Vestergaard I., Skovgård N.G., Ingerslev H.J., Zachariae R. Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2015;5(1):e006592. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006592

35. Strawn J.R., Geracioti L., Rajdev N., Clemenza K., Levine A. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review. *Expert Opin. Pharmacother.* 2018;19(10):1057–1070. doi: 10.1080/14656566.2018.1491966

36. Baldwin D.S., Anderson I.M., Nutt D.J., Allgulander C., Bandelow B., den Boer J.A., Christmas D.M., Davies S., Fineberg N., Lidbetter N. … Wittchen H.U. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J. Psychopharmacol.* 2014;28(5):403–439. doi: 10.1177/0269881114525674

37. Craske M.G., Stein M.B., Eley T.C., Milad M.R., Holmes A., Rapee R.M., Wittchen H.U. Anxiety disorders. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017;3:17024. doi: 10.1038/nrdp.2017.24

38. Cuijpers P., Sijbrandij M., Koole S.L., Andersson G., Beekman A.T., Reynolds C.F. 3rd. Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. *World Psychiatry.* 2014;13(1):56–67. doi: 10.1002/wps.20089

39. Wang G., Liu X., Lei J. Effects of mindfulness-based intervention for women with infertility: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Womens Ment. Health.* 2023;26(2):245–258. doi: 10.1007/s00737-023-01307-2

Сведения об авторах:

Сулима Анна Николаевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-2671-6985, e-mail: gsulima@yandex.ru
Строевский Владимир Владимирович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3028-0598, e-mail: vladimir.stroevskii@mail.ru
Бахаровская Анастасия Сергеевна, ORCID: 0009-0002-1489-0289, e-mail: nastyabakharovskaya@gmail.com

Information about the authors:

Anna N. Sulima, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-2671-6985, e-mail: gsulima@yandex.ru
Vladimir V. Stroevsky, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3028-0598, e-mail: vladimir.stroevskii@mail.ru
Anastasiya S. Bakharovskaya, ORCID: 0009-0002-1489-0289, e-mail: nastyabakharovskaya@gmail.com

Поступила в редакцию 04.09.2024
После доработки 08.10.2024
Принята к публикации 05.01.2025

Received 04.09.2024
Revision received 08.10.2024
Accepted 05.01.2025

УДК 611.728.6:612.086:611.018.3 DOI: 10.18699/SSMJ20250104
Оригинальное исследование / Research article

Микроструктура связочного аппарата пятой плюсневой кости

Д.В. Дуков[1], А.Н. Русских[1], А.Д. Шабоха[1], Ф.В. Алябьев[1], В.А. Хоржевский[2], А.Ф. Макаров[3], Б.И. Яремин[4, 5]

[1] Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
[2] Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3
[3] ООО «Красноярский центр пластической хирургии»
660017, г. Красноярск, пр. Мира, 93
[4] НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы
129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., 3
[5] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России
129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., 3, корп. 5

Резюме

Энтезисы уязвимы к острым травмам при чрезмерных нагрузках, а также являются основным органом-мишенью при ряде ревматических состояний. Цель исследования – изучить особенности микроскопического строения энтезисов V плюсневой кости человека. **Материал и методы.** Исследованы стопы трупов 56 мужчин 21–35 лет. На микропрепаратах V плюсневой кости с ее связочным аппаратом измеряли толщину зон фиброзно-хрящевого энтезиса с описанием расположения коллагеновых волокон и подсчитывали их удельное содержание на единицу площади в зонах обызвествленного и минерализованного волокнистого хряща энтезиса с последующим сравнительным анализом полученных данных. **Результаты и их обсуждение**. Установлено, что соединения всех четырех связок и сухожилия к V плюсневой кости по своей гистологической структуре являются фиброзно-хрящевыми энтезисами с четырьмя отдельными зонами. Выявлено достоверное преобладание толщины зоны обызвествленного волокнистого хряща над толщиной зоны минерализованного волокнистого хряща энтезисов сухожилия короткой малоберцовой мышцы, плюсневой подошвенной и коллатеральной связок с параллельным расположением извитых коллагеновых волокон и единичными зрелыми хондроцитами и их изогенными группами. Максимальная толщина зоны обызвествленного волокнистого хряща отмечена для энтезиса глубокой поперечной плюсневой связки с прямым расположением коллагеновых волокон и множеством изогенных групп хондроцитов, минимальная – для предплюсне-плесневой и длинной подошвенной связок с хаотично переплетенными коллагеновыми волокнами и множеством зрелых хондроцитов и их изогенных групп. Зубчатая базофильная линия энтезиса сухожилия короткой малоберцовой мышцы характеризуется наибольшими толщиной и амплитудой зубцов. Выявлено уменьшение доли коллагеновых волокон от обызвествленной до минерализованной зоны у энтезисов сухожилия короткой малоберцовой мышцы и комплекса предплюсне-плесневой и длинной подошвенных связок, увеличение доли коллагена в сторону минерализованной зоны у энтезиса глубокой поперечной плюсневой связок и одинаковая его доля у энтезисов плюсневой подошвенной и коллатеральной связок. **Заключение.** Проведенное исследование с обнаружением особенностей микроструктуры энтезисов V плюсневой кости свидетельствует о существовании возрастных, половых, а возможно, и конституциональных закономерностей их строения и предрасположенности к механической травме.

Ключевые слова: гистологическое исследование, пятая плюсневая кость, фиброзно-хрящевой энтезис.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Шабоха А.Д., e-mail: tat_yak@mail.ru
Для цитирования. Дуков Д.В., Русских А.Н., Шабоха А.Д., Алябьев Ф.В., Хоржевский В.А., Макаров А.Ф., Яремин Б.И. Микроструктура связочного аппарата пятой плюсневой кости. *Сиб. науч. мед. ж*. 2025;45(1):42–50. doi: 10.18699/SSMJ20250104

Microstructure of the ligamentous apparatus of the fifth metatarsal bone

D.V. Dukov[1], A.N. Russkikh[1], A.D. Shabokha[1], F.V. Alyabyev[1], V.A. Khorzhevsky[2], A.F. Makarov[3], B.I. Yaremin[4, 5]

[1]Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of Minzdrav of Russia
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 1
[2] Krasnoyarsk Regional Pathological Anatomy Bureau
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zhheleznyaka st., 3d
[3] Krasnoyarsk Center for Plastic Surgery
660017, Krasnoyarsk, Mira ave. , 93
[4] N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care
129090, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya sq., 3
[5] N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Minzdrav of Russia
129090, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya sq., 3

Abstract

Entheses are vulnerable to acute trauma under excessive loads, and are also the main target organ in a number of rheumatic conditions. Aim of the study was to investigate the features of the microscopic structure of the entheses of the fifth metatarsal bone in humans. **Material and methods.** The feet of 56 male cadavers aged 21–35 years were studied. On micropreparations of the fifth metatarsal bone with its ligamentous apparatus, the thickness of the fibrocartilaginous enthesis zones was measured, the location of collagen fibers was described, and their percentage content per unit area in the zones of calcified and mineralized fibrous cartilage of the enthesis was calculated, followed by a comparative analysis of the data obtained. **Results and discussion.** It was found that the connections of all four ligaments and the tendon to the V metatarsal bone are fibrocartilaginous entheses with four separate zones in their histological structure. A reliable predominance of the thickness of the calcified fibrous cartilage zone over the thickness of the mineralized fibrous cartilage zone of the entheses of the tendon of the short peroneus muscle, metatarsal plantar and collateral ligaments with a parallel arrangement of convoluted collagen fibers and single mature chondrocytes and their isogenic groups was revealed. The maximum thickness of the calcified fibrous cartilage zone is noted for the enthesis of the deep transverse metatarsal ligament with a direct arrangement of collagen fibers and multiple isogenic groups of chondrocytes, the minimum – for the tarsometatarsal and long plantar ligaments with chaotically intertwined collagen fibers and many mature chondrocytes and their isogenic groups. The serrated basophilic line of enthesis of the tendon of the peroneus brevis muscle is characterized by the greatest thickness and amplitude of the serrations. A decrease in the proportion of collagen fibers from the calcified to the mineralized zone was revealed at the entheses of the tendon of the short peroneus muscle and the complex of the tarsometatarsal and long plantar ligaments; an increase in the proportion of collagen towards the mineralized zone at the enthesis of the deep transverse metatarsal ligament and its equal proportion at the entheses of the metatarsal plantar and collateral ligaments. **Conclusions.** The conducted study with the discovery of the features of the microstructure of the entheses of the fifth metatarsal bone testifies to the existence of age, sex, and possibly constitutional patterns of their structure and predisposition to mechanical injury.

Key words: histological study; fifth metatarsal bone, fibrocartilaginous enthesis.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Corresponding author. Shabokha A.D., e-mail: tat_yak@mail.ru
Citation. Dukov D.V., Russkikh A.N., Shabokha A.D., Alyabyev F.V., Khorzhevsky V.A., Makarov A.F., Yaremin B.I. Microstructure of the ligamentous apparatus of the fifth metatarsal bone. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(1):42–50. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250104

Введение

Место фиксации связки или сухожилия к кости называется энтезисом, его основными функциями являются крепление, а также передача и рассеивание напряжения [1–4]. Энтезисы весьма уязвимы к острым травмам при чрезмерных физических нагрузках, поскольку именно в области энтезиса концентрация напряжения на границе раздела кости и связки/сухожилия максимальна [5]. Повторяющееся напряжение или механическая перегрузка зачастую являются лишь провоцирующими факторами развития энтезопатии,

причем поражаются чаще именно те энтезисы, которые чаще подвергались механической травме [6–8]. Они также служат основным органом-мишенью при таких ревматических состояниях, как серонегативные спондилоартропатии, в том числе наиболее известном из них – анкилозирующем спондилоартрите [9–13].

В данной работе описаны особенности микроскопического строения энтезисов V плюсневой кости человека, отличающейся от других костей плюсны биомеханикой движения, механической нагрузкой, а следовательно, поражением при целом ряде ортопедических заболеваний и энтезопатий. Исходя из того, что коллагеновый скелет любого соединения связки/сухожилия с костью – основа, позволяющая противостоять чрезмерному механическому воздействию, а увеличение межклеточного матрикса, количества изогенных групп и диаметра хондроцитов – проявление дегенеративных изменений, обусловливающих предрасположенность к травмам, целью настоящего исследования явилось изучение особенностей микроскопического строения энтезисов V плюсневой кости человека.

Материал и методы

Изучены энтезисы V плюсневой кости обеих стоп трупов 56 мужчин 21–35 лет. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (выписка № 100/2020 от 23.09.2020).

После изъятия биологический материал фиксировался стандартным образом в 10%-м растворе формалина. После декальцинации макропрепаратов были изготовлены микропрепараты V плюсневой кости с ее связочным аппаратом на уровне головки и основания – мест типичного прикрепления связок и сухожилия. В работе использована классификация гистологической структуры энтезисов, основанная на типе ткани, присутствующей в месте прикрепления – волокнистая («непрямое» соединение) либо фиброзно-хрящевая («прямое» соединение) [14, 15].

Для более четкой визуализации коллагенового волокна (верификации соединительной ткани), его направления и количественного анализа, а также определения зон фиброзно-хрящевого энтезиса применен метод трихромного окрашивания образцов ткани по К. Массону. Микропрепараты с окрашенными гистологическими срезами сканировали на микроскопе Pannoramic 250 Flash II 68 (3DHistech Ltd., Венгрия) в автоматическом режиме при увеличении объектива ×40 и исследовали в программе CaseViewer v.2.3 3DHistech, позволяющей проводить полную морфометрию с получением реальных размеров расстояний в метрической системе. Измеряли толщину зон фиброзно-хрящевого энтезиса с описанием расположения коллагеновых волокон (пучки коллагеновых волокон ориентированы в направлении наибольшего напряжения) и подсчитывали их удельное содержание на единицу площади в зонах обызвествленного и минерализованного волокнистого хряща энтезиса неизмененной ткани изучаемых срезов. Критерий включения – отсутствие каких-либо дегенеративно-дистрофических, а также воспалительных изменений со стороны соединения связки/сухожилия с костью [16]. Дана характеристика состояния базофильной линии, которая представляет собой настоящий переход ткани сухожилия к кости и создает границу с субхондральной спонгиозой. От выраженности неровности этой линии зависит прочность соединения сухожилия с костью – чем она больше, тем прочнее соединение [10, 11, 17].

Проведен сравнительный анализ микроструктурных особенностей энтезисов с использованием программ SPSS Statistics 23,0 и Microsoft Excel. Для определения нормальности распределения выборки использовали критерий Шапиро – Уилка. Вариационные ряды количественных признаков с непараметрическим характером распределения описаны с помощью медианы (Me) и процентилей [P_{25}; P_{75}]. При сравнении двух независимых выборок непараметрических данных применяли критерий Манна – Уитни, критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05 [18].

Результаты

V плюсневая кость человека имеет пять энтезисов, два из которых располагаются в проекции головки кости и представляют собой остеолигаментозное соединение (рис. 1, *а*). Это соединение кости с глубокой поперечной плюсневой и коллатеральной связками. Остальные три энтезиса находятся в проекции основания кости, два из них остеолигаментозные – соединение с плюсневой, длинной и предплюсне-плюсневой подошвенными связками, а одно остеотендинозное – с сухожилием короткой малоберцовой мышцы (рис. 1, *б*). В результате исследования установлено, что места контактов всех четырех связок и сухожилия с V плюсневой костью имеют прямое соединение с ней и, соответственно, по своей микроскопической структуре являются фиброзно-хрящевыми энтезисами.

На рис. 2 представлен фиброзно-хрящевой энтезис сухожилия короткой малоберцовой мышцы с бугристостью V плюсневой кости. Он имеет

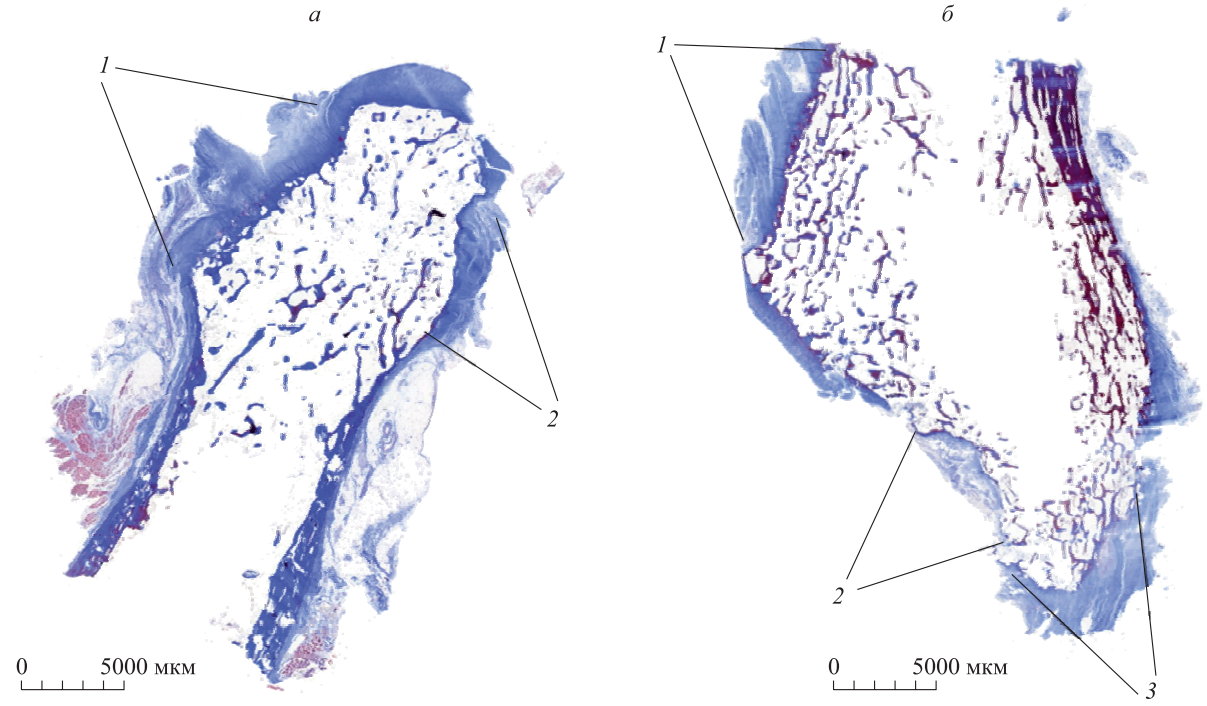


Рис. 1. *Энтезисы головки (а) и основания (б) V плюсневой кости, трихромное окрашивание по К. Массону, ув. ×10; а: 1 – глубокая поперечная плюсневая связка, 2 – коллатеральная связка; б: 1 – плюсневая подошвенная связка, 2 – предплюсне-плесневая и длинная подошвенные связки, 3 – сухожилие короткой малоберцовой мышцы*

Fig. 1. *Entheses of the head (a) and of the base of the V metatarsal bone (б), trichrome staining according to K. Masson, magnification ×10; a: 1 – deep transverse metatarsal ligament, 2 – collateral ligament; б: 1 – metatarsal plantar ligament, 2 – tarsometatarsal and long plantar ligaments, 3 – tendon of the short peroneus muscle*

четыре отдельные зоны, которые структурно образуют непрерывный переход от соединительной ткани к костной. Первая зона данного соединения (*1*) – обогащенная фибробластами плотная оформленная соединительная ткань, тяжи коллагеновых волокон которой ориентированы преимущественно в одной плоскости. Вторая зона (*2*) – волокнистый хрящ без признаков обызвествления или вторичной оссификации, характеризующийся наличием множественных аваскулярных участков. Основу данной зоны составляют зрелые хондроциты, порой формирующие изо-

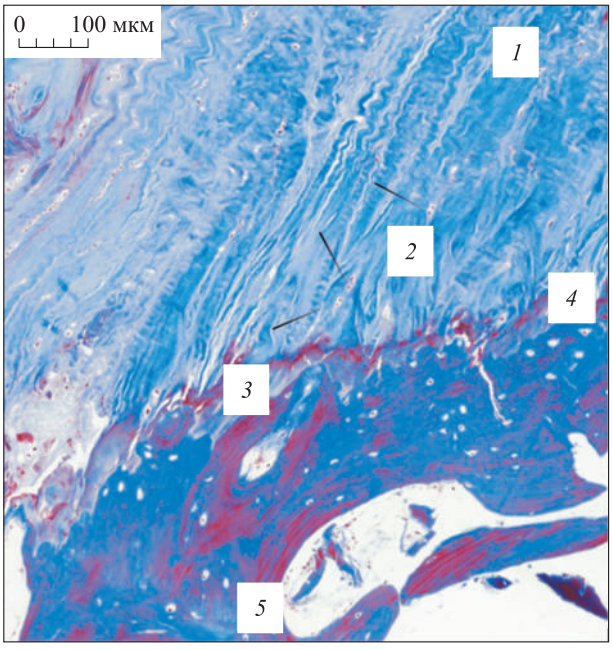


Рис. 2. *Зоны фиброзно-хрящевого энтезиса (сухожилие короткой малоберцовой мышцы с бугристостью V плюсневой кости) (трихромное окрашивание по К. Массону, ув. ×100). 1 – плотная волокнистая соединительная ткань, 2 – некальцинированный фиброзно-хрящевой материал с наличием изогенных групп хондроцитов (стрелки), 3 – кальцинированный фиброзно-хрящевой материал, 4 – базофильная линия, 5 – кость*

Fig. 2. *Zones of fibrocartilaginous enthesis (tendon of the peroneus brevis muscle with the tuberosity of the 5th metatarsal bone) (trichrome staining according to K. Masson, magnification ×100. 1 – dense fibrous connective tissue, 2 – non-calcified fibrocartilaginous material with the presence of isogenic groups of chondrocytes (arrows), 3 – calcified fibrocartilaginous material, 4 – basophilic line, 5 – bone*

генные группы, и межклеточный коллагеновый матрикс. Третья зона (*3*) – минерализованный волокнистый хрящ. Это аваскулярная зона, представленная хрящевой тканью с признаками обызвествления, основную клеточную популяцию в которой составляют хондроциты и фиброциты коллагеновых пучков, ориентированных преимущественно в одной плоскости. Вторая и третья зоны отделены друг от друга «меткой прилива» (*4*) – базофильной линией. Четвертая зона представлена собственно костной тканью (*5*).

Толщина зоны обызвествленного волокнистого хряща энтезиса сухожилия короткой малоберцовой мышцы и минерализованного волокнистого хряща составляет 440 [220; 520] и 188 [117; 212] мкм соответственно ($p = 0,02$). Параллельным ходом извитых коллагеновых волокон, наличием зрелых хондроцитов и их единичных изогенных групп характеризуется зона обызвествленного волокнистого хряща энтезисов плюсневой подошвенной и коллатеральной связок (рис. 3, 4), ее толщина составляет 350 [330; 380] и 220 [178; 240] мкм соответственно, будучи в обоих случаях больше зоны минерализованного волокнистого хряща (125 [90; 198] и 98 [78; 104] мкм соответственно) ($p = 0,02$).

Соединение глубокой поперечной плюсневой связки с V плюсневой костью характеризуется практически прямыми параллельно расположенными коллагеновыми волокнами с множеством изогенных групп хондроцитов зоны обызвествленного волокнистого хряща и максимальным значением ее толщины, которая в несколько раз больше толщины энтезисов V плюсневой кости и зоны минерализованного волокнистого хряща (табл. 1). Волокна коллагена здесь расположены хаотично, между ними встречаются единичные хондроциты. Особой микроструктурой зон во-

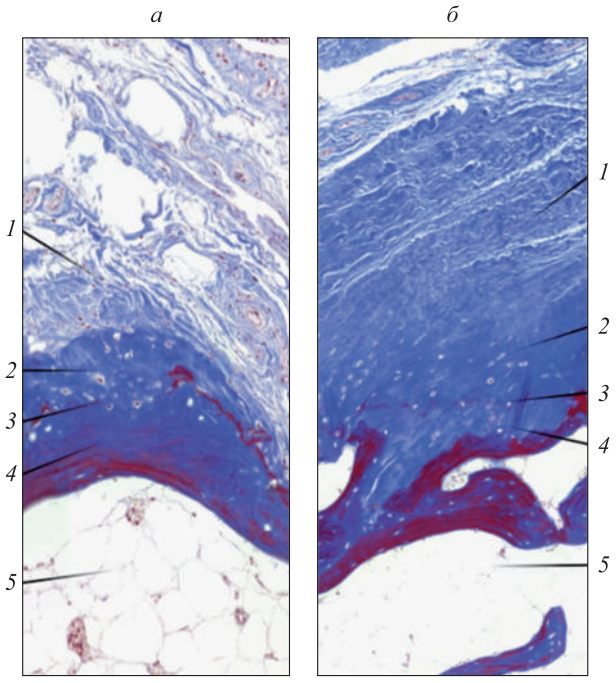


Рис. 3. *Зоны фиброзно-хрящевого энтезиса основания V плюсневой кости с предплюсне-плюсневой и длинной подошвенной связками (а), плюсневой подошвенной связкой (б) (трихромное окрашивание по К. Массону, ув.×100). 1 – плотная волокнистая соединительная ткань, 2 – некальцинированный фиброзно-хрящевой материал, 3 – кость, 4 – базофильная линия, 5 – костный мозг*

Fig. 3. *Zones of fibrocartilaginous enthesis of the base of the 5th metatarsal bone with tarsometatarsal and long plantar ligaments (a), metatarsal plantar ligament (б) (trichrome staining according to K. Masson, magnification ×100). 1 – dense fibrous connective tissue, 2 – non-calcified fibrocartilaginous material, 3– bone, 4 – basophilic line, 5 – bone marrow*

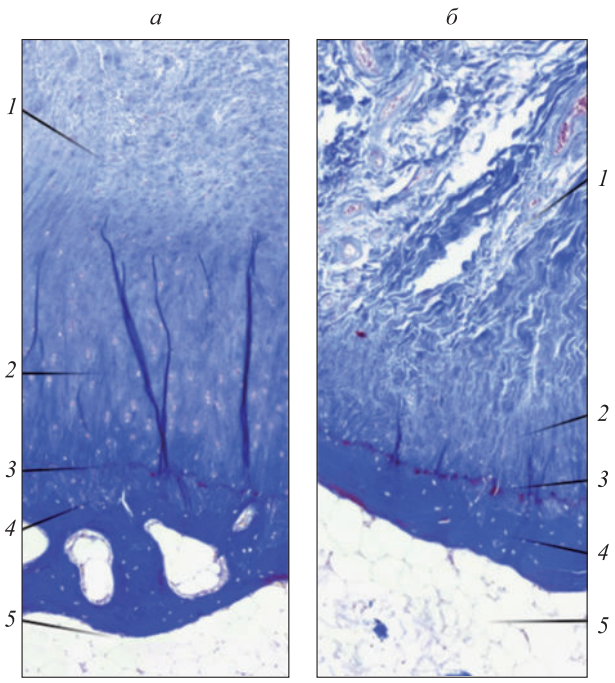


Рис. 4. *Зоны фиброзно-хрящевого энтезиса головки V плюсневой кости с глубокой поперечной плюсневой связкой (а) и коллатеральной связкой (трихромное окрашивание по К. Массону, ув.×100). 1 – плотная волокнистая соединительная ткань, 2 – некальцинированный фиброзно-хрящевой материал, 3 – кость, 4 – базофильная линия, 5 – костный мозг*

Fig. 4. *Zones of fibrocartilaginous enthesis of the head of the 5th metatarsal bone with deep transverse metatarsal ligament and with collateral ligament (trichrome staining according to K. Masson, magnification ×100). 1 – dense fibrous connective tissue, 2 – non-calcified fibrocartilaginous material, 3 – bone, 4 – basophilic line, 5 – bone marrow*

Таблица 1. *Толщина зон обызвествленного и минерализованного волокнистого хряща, базофильной линии энтезисов V плюсневой кости трупов мужчин, мкм*

Table 1. *Thickness of calcified and mineralized fibrocartilage zones, basophilic line of entheses of the V metatarsal bone in male cadavers, μm*

Энтезис	Обызвествленный волокнистый хрящ	Минерализованный волокнистый хрящ	Базофильная линия	Уровень значимости различий
	1	2	3	
Сухожилие короткой малоберцовой мышцы	440 [220,00; 520]	188 [117; 212]	68 [44; 74]	p_{1-2}=0,02
Предплюсне-плюсневая и длинная подошвенные связки	56 [38; 64]	88 [76; 98]	20 [18; 24]	p_{1-2}=0,04
Плюсневая подошвенная связка	350 [330; 380]	125 [90; 198]	26 [20; 36]	p_{1-2}=0,02
Глубокая поперечная плюсневая связка	712 [690; 734]	95 [80; 108]	9 [7; 14]	p_{1-2}=0,01
Коллатеральная связка	220 [178; 240]	98 [78; 104]	25 [21; 30]	p_{1-2}=0,02

локнистого хряща отличается энтезис комплекса предплюсне-плюсневой и длинной подошвенной связок. Во-первых, картина хаотично переплетенных коллагеновых волокон зоны плотной оформленной соединительной ткани прослеживается и в зоне обызвествленного волокнистого хряща. Здесь же определяются множество хондроцитов, увеличенных в размере, и их изогенные группы (см. рис. 3). Во-вторых, толщина зоны обызвествленного волокнистого хряща значимо меньше толщины как этой зоны других энтезисов, так и зоны минерализованного волокнистого хряща, чего не регистрируется у других энтезисов (см. табл. 1).

Базофильная линия энтезиса сухожилия короткой малоберцовой мышцы с V плюсневой костью представляет собой зубчатую, крайне неровную линию (см. рис. 2), амплитуда зубцов которой на всем протяжении соединения сухожилия с костью колеблется от 84 до 218 мкм, а толщина статистически значимо больше значений этого показателя других энтезисов V плюсневой кости. Базофильные линии энтезисов исследуемых связок с V плюсневой костью менее зубчатые (см. рис. 3, 4), амплитуда зубцов не превышает 60 мкм, а толщина составляет 18–36 мкм. Единственным энтезисом, базофильная линия которого характеризуется сглаженностью на всем протяжении соединения и минимальной толщиной, является энтезис глубокой поперечной плюсневой связки (см. рис. 4, табл. 1).

Соотношение межклеточного матрикса и коллагеновых волокон на единицу площади в зонах обызвествленного и минерализованного волокнистого хряща энтезисов V плюсневой кости в ряде случаев имеет статистически значимые различия (табл. 2). Так, доля коллагеновых волокон соединения сухожилия короткой малоберцовой мышцы

Таблица 2. *Доля коллагеновых волокон зон обызвествленного и минерализованного волокнистого хряща энтезисов V плюсневой кости трупов мужчин, %*

Table 2. *Proportion of collagen fibers in the zones of calcified and mineralized fibrocartilage of the entheses of the fifth metatarsal bone in male cadavers, %*

Энтезис	Обызвествленный волокнистый хрящ	Минерализованный волокнистый хрящ	Уровень значимости различий
Сухожилие короткой малоберцовой мышцы	95,45 [93,50; 96,17]	85,22 [82,50; 88,12]	p = 0,03
Предплюсне-плюсневая и длинная подошвенные связки	96,20 [92,10; 97,40]	74,14 [68,10; 80,16]	p = 0,01
Плюсневая подошвенная связка	94,15 [88,50; 97,70]	88,05 [84,12; 93,10]	p = 0,43
Глубокая поперечная плюсневая связка	77,01 [68,76; 79,56]	85,34 [83,05; 86,14]	p = 0,03
Коллатеральная связка	94,66 [89,54; 96,12]	89,14 [88,08; 90,47]	p = 0,31

и комплекса предплюсне-плюсневой и длинной подошвенных связок с костью уменьшается от зоны обызвествленного в сторону минерализованного волокнистого хряща, противоположная картина характерна для энтезиса глубокой поперечной плюсневой связки с костью. Процентное содержание коллагеновых волокон в зонах обызвествленного и минерализованного волокнистых хрящей энтезисов плюсневой подошвенной и коллатеральной связок с костью значимо не различается. Следует отметить минимальные значения доли коллагеновых волокон в зоне обызвествленного волокнистого хряща энтезиса глубокой поперечной плюсневой связки и в зоне минерализованного волокнистого хряща энтезиса предплюсне-плюсневой и длинной подошвенной связок относительно других исследуемых энтезисов ($p < 0,05$) (см. табл. 2).

Обсуждение

Известными особенностями строения фиброзно-хрящевого энтезиса, приводящими к дегенеративным изменениям и способствующими снижению сопротивляемости и возможности к распределению напряжения, а следовательно, его повышенной хрупкости и уязвимости к переломам, являются увеличение толщины минерализованной зоны волокнистого хряща, истончение и прямолинейность базофильной линии, параллельный ход прямо расположенных коллагеновых волокон и уменьшение их доли, появление зрелых хондроцитов и увеличение количества их изогенных групп [19–21].

Проводя параллели между вышеуказанными признаками и найденными особенностями микроскопического строения энтезисов V плюсневой кости человека, можно констатировать наличие у них того или иного маркера предрасположенности к острым травмам при чрезмерных нагрузках либо ревматическим состояниям. Однако все они так или иначе обладают компенсаторными возможностями, судя по особенностям микроскопического строения. Прямое расположение коллагеновых волокон и множество изогенных групп хондроцитов в зоне обызвествленного волокнистого хряща энтезиса глубокой поперечной плюсневой связки и сглаженность его базофильной линии связаны с однонаправленным напряжением в этой связке, отсутствием необходимости в его распределении и нивелируются увеличением толщины зоны обызвествленного волокнистого хряща и доли коллагеновых волокон в зоне минерализованного волокнистого хряща.

Минимальная толщина зоны обызвествленного волокнистого хряща энтезиса комплекса предплюсне-плюсневой и длинной подошвенных связок с множеством зрелых хондроцитов и их изогенных групп и минимальной долей коллагена в зоне минерализованного волокнистого хряща компенсируется увеличением доли коллагена в зоне обызвествленного хряща, а зубчатость базофильной линии свидетельствует о прочности соединения. Хаотичность переплетения коллагеновых волокон в зонах плотной соединительной ткани и обызвествленного волокнистого хряща этого энтезиса является характерным соединением одновременно двух связок в одном месте кости, что свидетельствует о разнонаправленном распределении напряжения. Преобладание толщины зоны обызвествленного волокнистого хряща над толщиной минерализованного хряща с большей долей параллельно расположенных извитых коллагеновых волокон и единичными зрелыми хондроцитами при выраженной зубчатости базофильной линии энтезисов плюсневой подошвенной, коллатеральной связок и сухожилия короткой малоберцовой мышцы подтверждает их прочность и структурную готовность противостоять чрезмерной физической нагрузке.

Заключение

Проведенное исследование показало, что соединения всех четырех связок и сухожилия к V плюсневой кости по своей гистологической структуре являются фиброзно-хрящевыми энтезисами с четырьмя отдельными зонами. Найденные закономерности гистоструктуры энтезисов плюсневой подошвенной, коллатеральной связок и сухожилия короткой малоберцовой мышцы обусловлены их функцией и свидетельствуют об их потенциальной устойчивости к механической травме. Микроструктура комплекса предплюсне-плюсневой и длинной подошвенных связок, а также глубокой поперечной плюсневой связки, несмотря на свою неоднозначность, имеет «компенсирующие» характеристики, повышающие их прочность. Полученные результаты также свидетельствуют о существовании возрастных, половых, а возможно, и конституциональных закономерностей их строения, поскольку до сих пор непонятно, почему одни люди более подвержены травмам и развитию энтезопатий, а другие – нет, что, безусловно, требует дальнейшего, более детального изучения особенностей микроструктуры энтезисов V плюсневой кости с учетом указанных характеристик.

Список литературы / References

1. Apostolakos J., Durant T.J., Dwyer C.R., Russell R.P., Weinreb J.H., Alaee F., Beitzel K., McCarthy M.B., Cote M.P., Mazzocca A.D. The enthesis: a review of the tendon-to-bone insertion. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014;4(3):333–342.

2. Aydin S.Z., Deodhar A. Are all entheses the same? *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(1):1–2. doi: 10.1093/rheumatology/kead288

3. Турчин Е.А., Григоровская А.В., Коструб А.А., Лябах А.А. Гистологические особенности строения плантарной пластинки капсулы плюснефалангового сустава. *Травма.* 2019;20(3):49–53. doi: 10.22141/1608-1706.3.20.2019.172093

Turchin E.A., Grigorovskaja A.V., Kostrub A.A., Ljabakh A.A. Histological features of metatarsophalangeal plantar plate structure. *Travma = Trauma.* 2019;20(3):49–53. [In Ukrainian]. doi: 10.22141/1608-1706.3.20.2019.172093

4. Турчин Е.А., Григоровская А.В., Коструб А.А., Лябах А.А. Гистологические изменения энтезиса подошвенного апоневроза при подошвенном фасциите. *Травма*. 2019;20(5):41–45. doi: 10.22141/1608-1706.5.20.2019.185554

Turchin E.A., Grigorovskaja A.V., Kostrub A.A., Ljabakh A.A. Histological changes of the plantar aponeurosis enthesis in plantar fasciitis. *Travma = Trauma*. 2019; 20(5):41–45. [In Ukrainian]. doi: 10.22141/1608-1706.5.20.2019.185554

5. Benjamin M., Kaiser E., Milz S. Structure-function relationships in tendons: a review. *J. Anat.* 2008;212(3):211-228. doi: 10.1111/j.1469-7580.2008.00864.x

6. Benjamin M., McGonagle D. Entheses: tendon and ligament attachment sites. *Scand. J. Med. Sci. Sports*. 2009;19(4):520–527. doi: 10.1111/j.1600-0838.2009.00906.x

7. Nery C., Umans H., Baumfeld D. Etiology, clinical assessment, and surgical repair of plantar plate tears. *Semin. Musculoskelet. Radiol*. 2016;20(2):204–212. doi: 10.1055/s-0036-1581114

8. Becker S.K. Osteoarthritis, entheses, and long bone cross-sectional geometry in the Andes: Usage, history, and future directions. *Int. J. Paleopathol*. 2020;29:45–53. doi: 10.1016/j.ijpp.2019.08.005

9. Bryceland J.K., Powell A.J., Nunn T. Knee menisci. *Cartilage*. 2017;8(2):99–104. doi: 10.1177/1947603516654945

10. Coronel L., Mandl P., Miguel-Pérez M., Blasi J., D'Agostino M.A., Martinoli C., Bong D.A., Möller I. Characterization of digital annular pulleys and their entheses: an ultrasonographic study with anatomical and histological correlations. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(11):3050–3055. doi: 10.1093/rheumatology/kead614

11. Coughlin M.J., Baumfeld D.S., Nery C. Second MTP joint instability: grading of the deformity and description of surgical repair of capsular insufficiency. *Phys. Sportsmed.* 2011;39(3):132–141. doi: 10.3810/psm.2011.09.1929

12. Deland J.T., Lee K.T., Sobel M., DiCarlo E.F. Anatomy of the plantar plate and its attachments in the lesser metatarsal phalangeal joint. *Foot Ankle Int.* 1995;16(8):480–486. doi: 10.1177/107110079501600804

13. Doty J.F., Coughlin M.J. Metatarsophalangeal joint instability of the lesser toes and plantar plate deficiency. *J. Am. Acad. Orthop. Surg*. 2014;22(4):235–245. doi: 10.5435/JAAOS-22-04-235

14. Finney F.T., McPheters A., Singer N.V., Scott J.C., Jepsen K.J., Holmes J.R., Talusan P.G. Microvasculature of the plantar plate using nano-computed tomography. *Foot Ankle Int.* 2019;40(4):457–464. doi: 10.1177/1071100718816292

15. Johnston 3rd R.B., Smith J., Daniels T. The plantar plate of the lesser toes: An anatomical study in human cadavers. *Foot Ankle Int.* 1994;15(5):276–282. doi: 10.1177/107110079401500508

16. Maas N.M.G., Grinten M., Bramer W.M., Kleinrensink G.-J. Metatarsophalangeal joint stability: a systematic review on the plantar plate of the lesser toes. *J. Foot Ankle Res*. 2016;9:32. doi: 10.1186/s13047-016-0165-2

18. Umans H., Srinivasan R., Elsinger E., Wilde G.E. MRI of lesser metatarsophalangeal joint plantar plate tears and associated adjacent interspace lesions. *Skeletal Radiol.* 2014;43(10):1361–1368. doi: 10.1007/s00256-014-1920-8

18. Баврина А.П. Современные правила использования методов описательной статистики в медико-биологических исследованиях. *Мед. альм.* 2020;63(2):95–105.

Bavrina A.P. Modern rules for use descriptive statistics methods in medical and biological research. *Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac*. 2020;63(2):95–105. [In Russian].

19. Bloebaum R.D., Kopp D.V. Remodeling capacity of calcified fibrocartilage of the hip. *Anat. Rec. A. Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.* 2004;279(2):736–739. doi: 10.1002/ar.a.20066

20. Shea J.E., Hallows R.K., Bloebaum R.D. Experimental confirmation of the sheep model for studying the role of calcified fibrocartilage in hip fractures and tendon attachments. *Anat. Rec.* 2002;266(3):177–183. doi: 10.1002/ar.10051

21. Benjamin M., Toumi H., Suzuki D., Redman S., Emery P., McGonagle D. Microdamage and altered vascularity at the enthesis-bone interface provides an anatomic explanation for bone involvement in the HLA-B27-associated spondylarthritides and allied disorders. *Arthritis Rheum.* 2007;56(1):224–233. doi: 10.1002/art.22290

Сведения об авторах:

Дуков Денис Владимирович, ORCID: 0000-0002-6002-0009, e-mail: denis_garant@mail.ru
Русских Андрей Николаевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-2548-8044, e-mail: chegevara-84@mail.ru
Шабоха Анна Дмитриевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3462-962X, e-mail: tat_yak@mail.ru
Алябьев Федор Валерьевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4438-1717, e-mail: alfedval@mail.ru
Хоржевский Владимир Алексеевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9196-7246, e-mail: vladpatholog@yandex.ru
Макаров Александр Федорович, к.м.н., ORCID: 0009-0000-6190-049X, e-mail: afmakaroff@gmail.com
Яремин Борис Иванович, к.м.н., ORCID: 0000-000105889-8675, e-mail: boris@yarem.in

Information about the authors:

Denis V. Dukov, ORCID: 0000-0002-6002-0009, e-mail: denis_garant@mail.ru
Andrey N. Russkikh, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2548-8044, e-mail: chegevara-84@mail.ru
Anna D. Shabokha, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3462-962X, e-mail: tat_yak@mail.ru
Fedor V. Alyabyev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4438-1717, e-mail: alfedval@mail.ru
Vladimir A. Khorzhevsky, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9196-7246, e-mail: vladpatholog@yandex.ru
Alexandr F. Makarov, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0000-6190-049X, e-mail: afmakaroff@gmail.com
Boris I. Yaremin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-000105889-8675, e-mail: boris@yarem.in

Поступила в редакцию 30.08.2024
После доработки 29.10.2024
После повторной доработки 05.01.2025
Принята к публикации 05.01.2025

Received 30.08.2024
Revision received 29.10.2024
Second revision received 05.01.2025
Accepted 05.01.2025

УДК 611.06 DOI: 10.18699/SSMJ20250105
Оригинальное исследование / Research article

Топографическая анатомия селезенки детей и подростков по данным прижизненной визуализации

А.С. Лозинский

Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России
460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6

Резюме

Цель исследования – установление возрастных и половых закономерностей топографической анатомии селезенки детей и подростков по данным прижизненной визуализации. **Материал и методы**. Проанализированы компьютерные томограммы брюшной полости 88 детей и подростков без видимой патологии со стороны органов живота. Обследованные разделены на четыре возрастные группы: периоды раннего, первого и второго детства, подростковый период. Определены расстояние от селезенки до срединной сагиттальной плоскости, от селезенки до органов живота, скелетотопия селезенки и расстояние от селезенки до поверхности тела. **Результаты и их обсуждение.** Установлено значимое увеличение расстояния от селезенки до срединной сагиттальной плоскости с возрастом. При этом в первых трех возрастных группах значение показателя было больше у девочек в сравнении с мальчиками, а в подростковом возрасте – меньше. Определено значимое увеличение расстояния от селезенки до печени, поджелудочной железы, аорты, нижней полой вены и петель тощей и подвздошной кишок от раннего детского к подростковому возрасту; у лиц первого и раннего детского возраста расстояние до печени, поджелудочной железы, аорты, нижней полой вены было одинаковым, у подростков – больше, чем у обследованных второго детского возраста. В пределах одной группы различий между девочками и мальчиками по величине показателей не выявлено. Скелетотопически с возрастом селезенка имела тенденцию к более низкому расположению. Верхний полюс селезенки в подавляющем большинстве случаев опустился с Th_{IX} до межпозвоночного диска Th_X–Th_{XI}, ворота селезенки – с Th_{XII} до межпозвоночного диска Th_{XII}–L_I, нижний полюс – с L_I до межпозвоночного диска L_I–L_{II}. Расстояние от селезенки до поверхности тела значимо увеличивалось от раннего детского к подростковому возрасту по передней срединной, левой средней подмышечной и левой лопаточной линиям; у лиц первого и раннего детского возраста оно было одинаковым, у детей во втором детском и подростковом возрасте в сравнении с предыдущими возрастными периодами увеличивалось. В подростковой группе среди мальчиков показатель был больше, чем среди девочек, по передней срединной, левой средней подмышечной и левой лопаточной линиям. **Заключение.** Представлена топографо-анатомическая характеристика селезенки детей и подростков и установлены закономерности изменений с учетом пола и возраста обследованных.

Ключевые слова: селезенка, компьютерная томография, дети, подростки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Лозинский А.С., e-mail: a-lozinskiy@mail.ru
Для цитирования. Лозинский А.С. Топографическая анатомия селезенки детей и подростков по данным прижизненной визуализации. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(1):51–58. doi: 10.18699/SSMJ20250105

Topographic anatomy of the spleen in children and adolescents according to intravital imaging

A.S. Lozinskiy

Orenburg State Medical University of Minzdrav of Russia
460000, Orenburg, Sovetskaya st., 6

Abstract

The aim of the study was to establish age and gender patterns of topographic anatomy of the spleen in children and adolescents based on intravital imaging data. **Material and methods.** Computed tomograms of the abdominal cavity of 88 children and adolescents without visible pathology of the abdominal organs were analyzed. The subjects were

divided into 4 age groups: early, first and second childhood, and adolescence. The distance from the spleen to the median sagittal plane, the distance from the spleen to the abdominal organs, the skeletotopy of the spleen and the distance from the spleen to the surface of the body were determined. **Results and discussion.** A significant increase in the distance from the spleen to the median sagittal plane with age was found. In the first three age groups, the value of the indicator was higher for girls compared to boys, and lower in adolescence. A significant increase in the distance from the spleen to the liver, pancreas, aorta, inferior vena cava, and loops of the jejunum and ileum was determined from early childhood to adolescence; in individuals of the first and early childhood ages, the distance to the liver, pancreas, aorta, and inferior vena cava was the same, while in adolescents it was greater than in those examined in the second childhood. Within one group, no differences were found between the indicators for girls and boys. Skeletotopically, the spleen tended to be located lower with age. The upper pole of the spleen in the overwhelming majority of cases descended from Th_{IX} to the intervertebral disc Th_{X}–Th_{XI}, the hilum of the spleen – from Th_{XII} to the intervertebral disc Th_{XII}–L_{I}, the lower pole – from L_{I} to the intervertebral disc L_{I}–L_{II}. The distance from the spleen to the body surface significantly increased from early childhood to adolescence along the anterior median, left middle axillary and left scapular lines; in individuals of the first and early childhood ages it was the same, in children of the second childhood and adolescence it increased in comparison with previous age periods. In the adolescent group, the indicator was higher among boys than among girls along the anterior median, left middle axillary and left scapular lines. **Conclusions.** The article presents the topographic and anatomical characteristics of the spleen in children and adolescents and establishes patterns of change taking into account the sex and age of the subjects.

Key words: spleen, computed tomography, children, adolescents.

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

Correspondence author. Lozinskiy A.S., e-mail: a-lozinskiy@mail.ru

Citation. Lozinskiy A.S. Topographic anatomy of the spleen in children and adolescents according to intravital imaging. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(1):51–58. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250105

Введение

На сегодняшний день выполнено достаточно много работ, посвященных заболеваниям и травмам органов живота, в том числе селезенки, у детей [1–4]. Данный факт диктует необходимость более детального и всестороннего изучения особенностей ее топографической анатомии в детском и подростковом возрасте. В литературе имеются работы, содержащие как посмертные, так и прижизненные сведения по морфометрии селезенки среди детей [5–9]. Имеются публикации по прижизненной топографии селезенки, однако в данных работах исследование выполнено на взрослых [10]. Вместе с тем практически отсутствуют данные, отражающие особенности топографии селезенки у детей и подростков по данным прижизненной визуализации в возрастном и половом аспектах, которые могут быть полезны для оптимизации диагностических и лечебных манипуляций при ее патологии.

Цель исследования – установить возрастные и половые закономерности топографической анатомии селезенки детей и подростков по данным прижизненной визуализации.

Материал и методы

С января 2017 г. по апрель 2019 г. с диагностической целью выполнен анализ компьютерных томограмм живота 88 детей и подростков (42 девочки, 46 мальчиков) из архива рентгенологического отделения ГАУЗ «Областная детская клиническая больница» (г. Оренбург). В исследование включены лица, не имеющие на момент проведения исследования видимой патологии органов живота и оперативных вмешательств на них в анамнезе. Его проведение одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России (протокол № 75 от 12.11.2024), письменное согласие законных представителей пациентов получено. Компьютерные томограммы были анонимизированы и деперсонифицированы. Обследованных разделили на четыре возрастные группы в соответствии со схемой возрастной периодизации онтогенеза человека, принятой в 1965 г. (табл. 1).

Исследования выполнены на 16-срезовых компьютерных томографах BrightSpeed (General Electric, США) и Aquilion (Toshiba, Япония) с толщиной среза 1–1,25 мм в нативную, раннюю артериальную, портальную венозную и отсроченную венозную фазу. Для контрастного усиления использовали неионизированный низкоосмолярный рентгеноконтрастный препарат «Ультравист 370». С помощью программы RadiAnt DICOM Viewer (версия 2022.1.1) (Medixant, Польша) на уровне середины тела позвонка от Th_{XII} до L_{IV} с

Таблица 1. *Распределение обследованных по возрастным группам и подгруппам*

Table 1. *Distribution of subjects by age groups and subgroups*

Группа (возрастной период)	Возраст	Подгруппа	Количество обследованных
Группа 1 (период раннего детства)	От 1 до 2 лет	Всего	21
		Девочки	8
		Мальчики	13
Группа 2 (период первого детства)	От 3 до 7 лет	Всего	23
		Девочки	10
		Мальчики	13
Группа 3 (период второго детства)	От 8 до 12 лет (мальчики); от 8 до 11 лет (девочки)	Всего	21
		Девочки	12
		Мальчики	9
Группа 4 (подростковый период)	От 13 до 16 лет (мальчики); от 12 до 15 лет (девочки)	Всего	23
		Девочки	12
		Мальчики	11

последующим расчетом средних значений для каждого обследуемого определяли расстояние от ближайшей точки селезенки до срединной сагиттальной плоскости, проведенной через середину масс тел позвонков; расстояние от селезенки до печени, желудка, поперечной ободочной кишки, нисходящей ободочной кишки, петель тощей и подвздошной кишок, поджелудочной железы, левой почки, левого надпочечника, аорты, нижней полой вены; скелетотопию верхнего полюса, ворот и нижнего полюса селезенки; расстояние от ближайшей точки селезенки до поверхности тела по продолжениям передней срединной, левой среднеключичной, левой средней подмышечной и левой лопаточной линий. Схема измерений некоторых показателей топографии селезенки представлена на рис. 1.

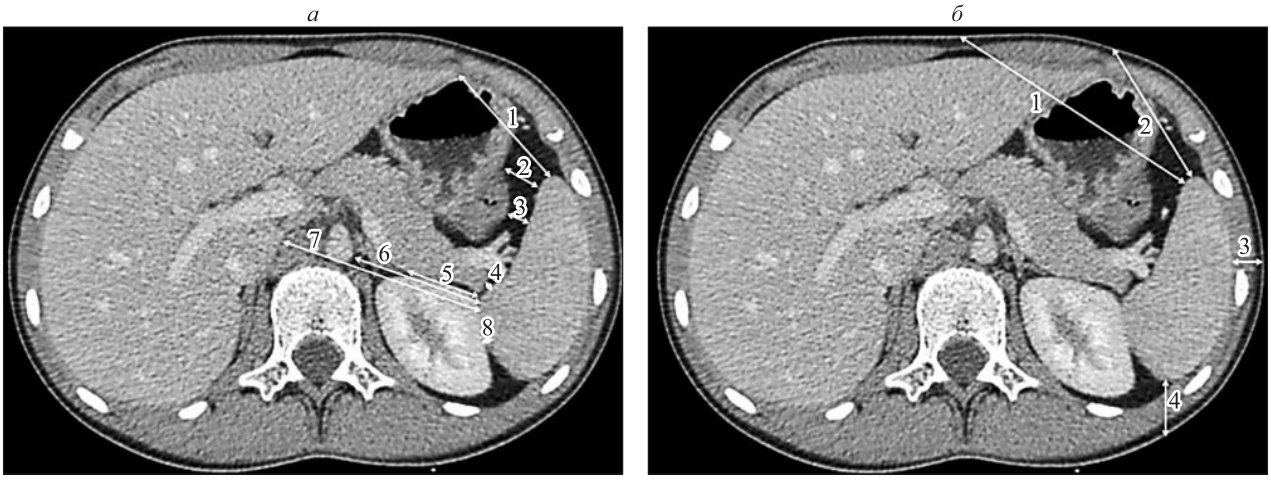


Рис. 1. *Схема измерений показателей топографии селезенки: а – расстояние от селезенки до близлежащих органов и анатомических образований: 1 – до печени, 2 – до желудка, 3 – до поперечной ободочной кишки, 4 – до поджелудочной железы, 5 – до левого надпочечника, 6 – до аорты, 7 – до нижней полой вены, 8 – до левой почки; б – расстояние от ближайшей точки селезенки до поверхности тела по продолжениям передней срединной, левой среднеключичной, левой средней подмышечной и левой лопаточной линий: 1 – до передней срединной линии, 2 – до левой среднеключичной линии, 3 – до левой средней подмышечной линии, 4 – до левой лопаточной линии*

Fig. 1. *Scheme of measuring the parameters of the spleen topography: a – the distance from the spleen to nearby organs and anatomical structures: 1 – distance to the liver, 2 – distance to the stomach, 3 – distance to the transverse colon, 4 – distance to the pancreas, 5 – distance to the left adrenal gland, 6 – distance to the aorta, 7 – distance to the inferior vena cava, 8 – distance to the left kidney; б – the distances from the nearest point of the spleen to the body surface along the extensions of the anterior median, left midclavicular, left middle axillary and left scapular lines: 1 – to the anterior median line, 2 – to the left midclavicular line, 3 – to the left midaxillary line, 4 – to the left scapular line*

Полученные данные были подвергнуты вариационно-статистической обработке с помощью программы Statistica 10.0. Проверка распределения изучаемых признаков на нормальность была осуществлена с помощью критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова, по ее результатам данные представлены в виде медианы и значений 25-го – 75-го процентилей (Me [25 %;75 %]), для оценки различий полученных значений использовали критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Расстояние между селезенкой и срединной сагиттальной плоскостью среди всех обследованных составило 4,52 [4,03; 5,07] см, минимальное значение определено на уровне 2,83 см, максимальное – на уровне 6,89 см. У девочек соответствующие значения составили 4,57 [4,19; 5,07], 3,23 и 6,89 см, у мальчиков – 4,44 [3,82; 4,89], 2,83 и 6,80 см. С возрастом определено значимое увеличение рассматриваемого показателя (рис. 2). При этом значения рассматриваемых показателей

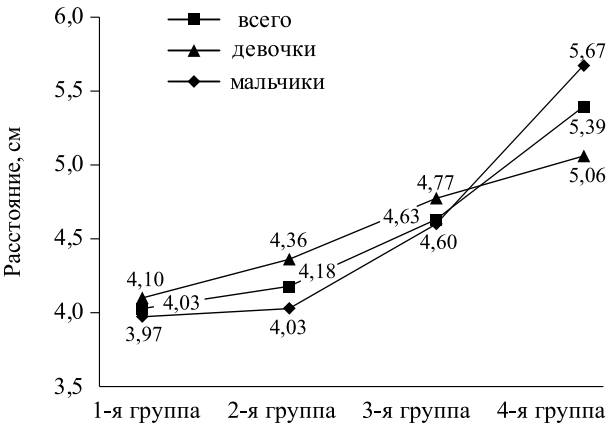


Рис. 2. *Значения медианы расстояния от селезенки до срединной сагиттальной плоскости*

Fig. 2. *Values of the median distance from the spleen to the median sagittal plane*

в первых трех возрастных группах были больше у девочек в сравнении с мальчиками, а в подростковом возрасте – меньше (см. рис. 2).

Анализируя синтопические взаимодействия (табл. 2) между селезенкой и другими органами и анатомическими структурами, можно отметить

Таблица 2. *Расстояние от селезенки до других органов и анатомических образований живота, см*

Table 2. *Distance from the spleen to other organs and anatomical structures of the abdomen, cm*

Группа		№ подгруппы	Печень	Поджелудочная железа	Аорта	Нижняя полая вена	Тощая и подвздошная кишка
Группа 1	Всего	1	4,23 [3,05; 5,19][10]	1,21 [0,26; 2,06][10]	3,24 [3,13; 3,61][10]	5,11 [5,04; 5,51][7,10]	0,38 [0,07; 0,82][7,10]
	Д	2	4,26 [3,24; 5,50][11]	1,37 [1,15; 1,96][11]	3,30 [3,17; 3,76][11]	5,11 [5,10; 5,38][8,11]	0,34 [0,16; 0,39][8,11]
	М	3	4,07 [3,05; 4,57][12]	0,95 [0,14; 1,92][12]	3,24 [3,12; 3,61][12]	5,10 [4,67; 5,64][12]	0,55 [0,07; 0,83][9,12]
Группа 2	Всего	4	4,44 [3,80; 5,03][10]	2,09 [1,14; 3,19][10]	3,25 [2,88; 3,60][10]	5,17 [4,80; 5,49][7,10]	0,73 [0,17; 1,30][7]
	Д	5	4,46 [4,80; 5,05]	2,14 [1,79; 3,31][11]	3,36 [3,04; 3,60][11]	5,16 [4,82; 5,53][8,11]	0,57 [0,07; 1,30][8]
	М	6	4,12 [3,28; 4,54][12]	2,02 [1,14; 2,64][12]	3,06 [2,81; 3,58][12]	5,30 [4,80; 5,41][12]	0,73 [0,38; 1,40]
Группа 3	Всего	7	4,51 [2,93; 5,10][10]	2,66 [0,71; 3,33][10]	3,43 [3,12; 4,18][10]	5,59 [5,31; 5,99][1,4,10]	1,48 [1,01; 2,29][1,4]
	Д	8	4,89 [2,75; 5,27]	2,62 [0,47; 3,38][11]	3,62 [3,29; 4,33]	5,66 [5,29; 6,37][2,5,11]	1,50 [0,79; 2,39][2,5]
	М	9	4,35 [3,11; 4,86]	2,71 [1,31; 3,19]	3,23 [3,04; 3,54][12]	5,53 [5,43; 5,95][12]	1,45 [1,01; 1,78][3]
Группа 4	Всего	10	5,67 [3,98; 6,89][1,4,7]	4,12 [3,10; 4,44][1,4,7]	4,32 [3,56; 4,67][1,4,7]	6,87 [6,11; 7,05][1,4,7]	1,84 [0,70; 1,90][1]
	Д	11	5,78 [3,64; 7,04][2]	4,02 [3,31; 4,31][2,5,8]	4,01 [3,44; 4,58][2,5]	6,89 [6,05; 7,04][2,5,8]	1,90 [0,97; 1,98][2]
	М	12	5,67 [4,26; 6,89][3,6]	4,21 [1,70; 5,08][3,6]	4,37 [3,86; 4,67][3,6,9]	6,84 [6,37; 7,27][3,6,9]	1,80 [1,42; 1,90][3]

Примечание. Д – девочки, М – мальчики; надстрочными знаками указаны подгруппы, с которыми имеются статистически значимые различия.

отсутствие достоверных различий у лиц первого и раннего детского возраста. Расстояние от селезенки до печени, поджелудочной железы и аорты достоверно увеличилось во втором детском периоде по сравнению с первым и в подростковом по сравнению со вторым детским периодом. Расстояние от селезенки до нижней полой вены значимо увеличилось в первом детском, втором детском и подростковом возрасте в сравнении с предыдущими возрастными группами. Значимых изменений расстояний от селезенки до желудка, поперечной и нисходящей ободочной кишки, левой почки и левого надпочечника не выявлено. Расстояние от селезенки до соседних анатомических образований у девочек и мальчиков в пределах одной возрастной группы было одинаковым.

Скелетотопическая характеристика верхнего и нижнего полюса селезенки представлена на рис. 3 и 4 соответственно. Ворота селезенки у детей группы 1 определялись на уровне Th_{XII} в 50,0 % случаев среди девочек и в 38,5 % наблюдений у мальчиков, в подростковом возрасте – на уровне межпозвоночного диска Th_{XII}–L_I у 41,7 % девочек и у 36,4 % мальчиков.

Как видно из табл. 3, расстояние от поверхности тела до селезенки по передней срединной, левой средней подмышечной и левой лопаточной линиям в первом и раннем детском возрасте были одинаковыми, а во втором детском возрасте – больше, чем в первом. Среди подростков в сравнении с обследованными второго детского возраста определено достоверное увеличение расстояния от поверхности тела до селезенки по передней срединной и левой лопаточной линиям.

Расстояние от поверхности тела до селезенки по передней срединной линии увеличилось от группы 1 к группе 4 как у девочек, так и у мальчиков. Аналогичная тенденция определена при оценке расстояний между селезенкой и поверхностью тела по левой средней подмышечной и левой лопаточной линиям. Расстояние от селезенки до поверхности тела по левой среднеключичной

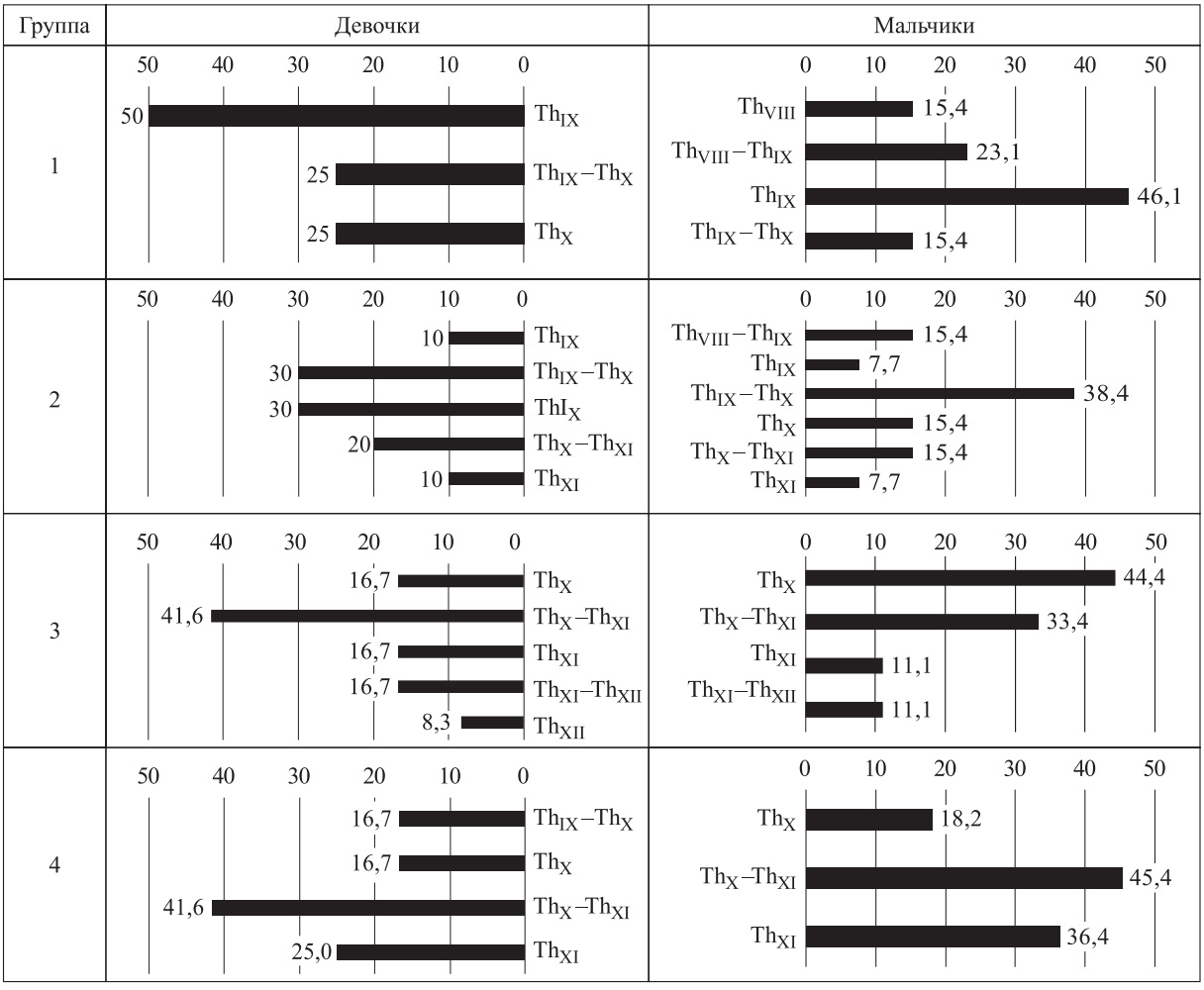


Рис. 3. *Скелетотопическая характеристика верхнего полюса селезенки, %*
Fig. 3. *Skeletotopic characteristics of the upper pole of the spleen, %*

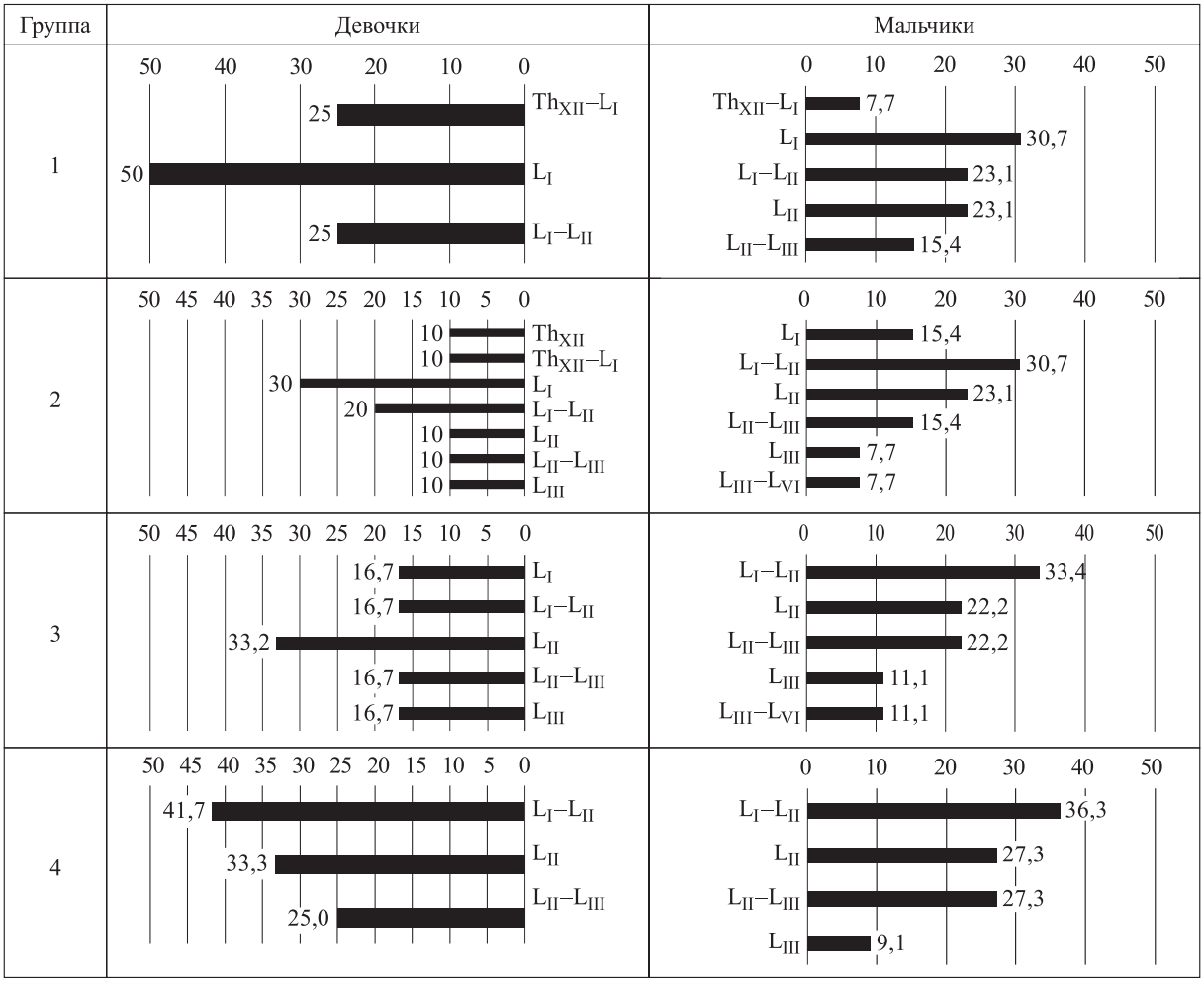


Рис. 4. *Скелетотопическая характеристика нижнего полюса селезенки, %*

Fig. 4. *Skeletotopic characteristics of the lower pole of the spleen, %*

Таблица 3. *Расстояние от селезенки до поверхности тела, см*

Table 3. *Distance from the spleen to the body surface, cm*

Группа		№ подгруппы	Передняя срединная линия	Левая среднеключичная линия	Левая средняя подмышечная линия	Левая лопаточная линия
1		2	3	4	5	6
Группа 1	Всего	1	7,92 [7,73; 9,14][7,10]	4,34 [3,75; 5,50]	1,17 [1,01; 1,39][7,10]	1,23 (1,04; 1,57)[7,10]
	Д	2	7,72 [6,83; 8,92][8,11]	4,31 [4,16; 5,90]	1,33 [0,95; 1,82][11]	1,42 (1,13; 1,56)[2,11]
	М	3	8,01 [7,73; 9,34][12]	4,48 [3,75; 5,36]	0,96 [0,61; 1,27][9,12]	1,23 (1,04; 1,98)[9,12]
Группа 2	Всего	4	8,10 [6,98; 8,99][7,10]	4,47 [2,26; 5,34]	1,29 [0,93; 1,48][7,10]	1,45 (1,25; 2,24)[7,10]
	Д	5	8,93 [8,37; 9,19][11]	4,44 [4,30; 5,28]	1,38 [1,10; 1,85][11]	1,83 (1,42; 2,27)[8,11]
	М	6	8,34 [6,83; 8,50][9,12]	4,58 [3,25; 4,87]	1,17 [0,90; 1,37][9,12]	1,38 (1,17; 1,94)[9,12]

Окончание табл. 3

1		2	3	4	5	6
Группа 3	Всего	7	8,92 [8,57; 10,06][1,4,10]	4,51 [3,23; 5,11]	1,85 [1,46; 2,18][1,4]	2,76 (2,30; 3,31)[1,4,10]
	Д	8	8,93 [8,60; 9,92][2]	4,48 [3,24; 4,97]	1,81 [1,43; 2,13]	2,79 (2,03; 3,30)[2,5]
	М	9	8,90 [8,54; 10,19][6,12]	4,64 [3,22; 5,26]	1,89 [1,64; 2,23][3,6,12]	2,73 (2,49; 3,32)[3,6,12]
Группа 4	Всего	10	10,46 [9,70; 11,14][1,4,7]	4,97 [4,25; 5,82]	2,05 [1,84; 2,60][1,4]	3,77 (3,36; 4,66)[1,4,7]
	Д	11	9,82 [8,92; 10,45][2,5,12]	4,71 [4,39; 5,22]	1,91 [1,73; 2,05][2,5,12]	3,55 (3,03; 3,78)[2,5,12]
	М	12	11,01 [10,46; 11,54][3,6,9,11]	5,05 [4,25; 5,93]	2,37 [2,05; 2,65][3,6,9,11]	4,66 (3,64; 5,79)[3,6,9,11]

Примечание. Д – девочки, М – мальчики; надстрочными знаками указаны подгруппы, с которыми имеются статистически значимые различия.

линии не изменялось. Значимые различия расстояний от селезенки до поверхности тела среди девочек и мальчиков одной возрастной группы определены только среди подростков по передней срединной ($p = 0{,}019$), левой средней подмышечной ($p = 0{,}008$) и левой лопаточной ($p = 0{,}019$) линиям.

Заключение

Установлено увеличение расстояния от селезенки до срединной сагиттальной плоскости с возрастом, при этом в первых трех возрастных группах у девочек оно было больше, чем у мальчиков, а в подростковом возрасте – меньше. Определено увеличение расстояния от селезенки до печени, поджелудочной железы, аорты, нижней полой вены и петель тощей и подвздошной кишок от раннего детского к подростковому возрасту; у лиц первого и раннего детского возраста расстояние до печени, поджелудочной железы, аорты, нижней полой вены было одинаковым, у подростков – больше, чем у обследованных второго детского возраста. В пределах одной группы различий между девочками и мальчиками по величине показателей не выявлено.

Скелетотопически с возрастом селезенка имела тенденцию к более низкому расположению. Верхний полюс селезенки в подавляющем большинстве случаев опустился с Th_{IX} до межпозвоночного диска Th_X–Th_{XI}, ворота селезенки – с Th_{XII} до межпозвоночного диска Th_{XII}–L_I, нижний полюс – с L_I до межпозвоночного диска L_I–L_{II}.

Расстояние от селезенки до поверхности тела значимо увеличивалось от раннего детского к подростковому возрасту по передней срединной, левой средней подмышечной и левой лопаточной линиям; у лиц первого и раннего детского возраста оно было одинаковым, у детей во втором детском и подростковом возрасте в сравнении с предыдущими возрастными периодами увеличивалось. В подростковой группе среди мальчиков показатель был выше, чем среди девочек, по передней срединной, левой средней подмышечной и левой лопаточной линиям.

Список литературы / References

1. Подкаменев В.В., Пикало И.А. Травма селезенки у детей (с комментарием). *Хирургия. Ж. им. Н.И. Пирогова.* 2015;(5):40–44.

Podkamenev V.V., Pikalo I.A. Spleen trauma in children. *Khirurgiya. Zhurnal imeni Nikolaya Ivanovicha Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2015;(5):40–44. [In Russian].

2. Coccolini F., Montori G., Catena F., Kluger Y., Biffl W., Moore E.E., Reva V., Bing C., Bala M., Fugazzola P., … Ansaloni L. Splenic trauma: WSES classification and guidelines for adult and pediatric patients. *World J. Emerg. Surg.* 2017;12:40. doi: 10.1186/s13017–017–0151–4

3. Lynch T., Kilgar J., Al Shibli A. Pediatric abdominal trauma. C*urr. Pediatr. Rev.* 2018;14(1):59–63. doi: 10.2174/1573396313666170815100547

4. Yung N., Solomon D., Schuster K., Christison-Lagay E. Closing the gap in care of blunt solid organ injury in children. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2020;89(5):894–899. doi: 10.1097/TA.0000000000002757

5. di Serafino M., Verde F., Ferro F., Vezzali N., Rossi E., Acampora C., Valente I., Pelliccia P., Speca S., Vallone G. Ultrasonography of the pediatric spleen:

a pictorial essay. *J. Ultrasound.* 2019;22(4):503–512. doi: 10.1007/s40477-018-0341-2

6. Rousan L.A., Fataftah J., Al-Omari M., Hayajneh W., Miqdady M., Khader Y. Sonographic assessment of liver and spleen size based on age, height, and weight: evaluation of Jordanian children. *Minerva Pediatrica.* 2019;71(1):28–33. doi: 10.23736/S0026-4946.16.04433-9

7. Tsehay B., Shitie D., Afenigus A., Essa M. Sonographic evaluation of spleen size in apparently healthy children in north–west Ethiopia, 2020: time to define splenomegaly. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):318. doi: 10.1186/s12887-021-02792-z

8. Thulani U.B., Mettananda K.C.D., Warnakulasuriya D.T.D., Peiris T.S.G., Kasturiratne K.T.A.A., Ranawaka U.K., Chakrewarthy S., Dassanayake A.S., Kurukulasooriya S.A.F., Niriella M.A., … Wickremasinghe A.R. Ultrasonographic parameters of the liver, spleen and kidneys among a cohort of school children in Sri Lanka. *BMC Pediatrics.* 2017;17(1):192. doi: 10.1186/s12887-017-0943-4

9. Winter T. Ultrasound measurement of spleen size in children. *J. Ultrasound Med.* 2020;39(9):1881. doi: 10.1002/jum.15286

10. Пикин И.Ю., Нузова О.Б., Каган И.И. Новые данные по прижизненной анатомии и топографии селезенки. *Природные ресурсы Земли и охрана окружающей среды*. 2021;2(2):48–53. doi: 10.26787/nydha-2713-203X-2021-2-2-48-53

Pikin I.Yu., Nuzova O.B., Kagan I.I. New data on living anatomy and topography of the spleen. *Prirodnye resursy Zemli i okhrana okruzhayushchey sredy = Natural Resources of the Earth and Environmental Protection.* 2021;2(2):48–53. [In Russian]. doi: 10.26787/nydha-2713-203X-2021-2-2-48-53

Сведения об авторе:

Лозинский Андрей Сергеевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7279-9195, e-mail: a-lozinskiy@mail.ru

Information about the author:

Andrey S. Lozinskiy, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7279-9195, e-mail: a-lozinskiy@mail.ru

Поступила в редакцию 10.10.2024
После доработки 12.11.2024
Принята к публикации 20.01.2025

Received 10.10.2024
Revision received 12.11.2024
Accepted 20.01.2025

УДК 577.352.336:577.125.8 (616.932:615.919) DOI: 10.18699/SSMJ20250106
Оригинальное исследование / Research article

Молекулярный докинг в исследовании взаимосвязи субъединицы B холеротоксина с компонентами липидных рафтов

И.А. Андриевская[1], П.Д. Тимкин[2], Е.М. Устинов[1]

[1] Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания
675004, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22
[2] Всероссийский НИИ сои
675028, г. Благовещенск, Игнатьевское ш., 19

Резюме

Целью настоящего исследования явилось прогнозирование с применением молекулярного докинга образования комплексов субъединицы B холеротоксина (CTB) с компонентами липидных рафтов – ганглиозиды GM1 и GM3, лактозилцерамид (LacCer), холестерин. **Материал и методы.** В работе использовались моделирование трехмерной структуры комплекса «липидные рафты–CTB» с получением информации о координатах и энергии связывания лигандов, анализ аминокислотных последовательностей D цепи CTB, молекулярный докинг. **Результаты.** С помощью метода молекулярного докинга получены трехмерные структуры комплексов. Предложена топология лигандов GM1, GM3 и холестерина в молекулярной полости D цепи CTB. Показано, что конформации CTB с лигандами GM1, GM3 и холестерина имеют отрицательную энергию связывания, свидетельствующую о возможности образования устойчивых комплексов. Исключением стал LacCer, который из-за своих химических особенностей, связанных с образованием нестабильных конформеров, не может быть исследован методом докинга. **Заключение.** Предложенные алгоритмы создают научную основу для решения важных прикладных задач биоинформатики и фармакологии по изучению патогенеза заболеваний, связанных с дисфункцией липидных рафтов, и их лечения.

Ключевые слова: молекулярный докинг, липидные рафты, B-субъедница холеротоксина.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (соглашение № 23-25-00049 от 12.01.2023).
Благодарности. Авторы благодарят Н.А. Бельман за создание рисунков визуализации молекулярных взаимодействий холеротоксина B.
Автор для переписки. Андриевская И.А., e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru
Для цитирования. Андриевская И.А., Тимкин П.Д., Устинов Е.М. Молекулярный докинг в исследовании взаимосвязи субъединицы B холеротоксина с компонентами липидных рафтов. *Сиб. науч. мед. ж*. 2025;45(1):59–66. doi: 10.18699/SSMJ20250106

Molecular docking in the study of the interaction between cholera toxin subunit B and lipid raft components

I.A. Andrievskaya[1], P.D. Timkin[2], E.M. Ustinov[1]

[1] Far Eastern Research Center for Physiology and Pathology of Respiration
675004, Blagoveshchensk, Kalinina st., 22
[2]All-Russian Research Institute of Soybean
675028, Blagoveshchensk, Ignatievskoye highw., 19

Abstract

The aim of this study was to predict, using molecular docking, the formation of complexes between cholera toxin subunit B (CTB) and lipid raft components – gangliosides GM1 and GM3, lactosylceramide (LacCer), and cholesterol. **Material and methods.** The study involved modeling the three-dimensional structure of the lipid raft–CTB complex to obtain

information on ligand coordinates and binding energy, analysis of the amino acid sequences of the CTB D-chain, and molecular docking. **Results.** Three-dimensional structures of the complexes were obtained using molecular docking. The topology of ligands GM1, GM3, and cholesterol in the molecular pocket of the CTB D-chain was proposed. It was shown that the conformations of CTB with GM1, GM3, and cholesterol ligands exhibited negative binding energy, indicating the potential formation of stable complexes. LacCer was an exception, as its chemical characteristics, associated with the formation of unstable conformers, rendered it unsuitable for docking analysis. **Conclusions.** The proposed algorithms lay a scientific foundation for solving important applied problems in bioinformatics and pharmacology, specifically in the study of the pathogenesis and treatment of diseases related to lipid raft dysfunction.

Key words: molecular docking, lipid rafts, cholera toxin subunit B.

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

Financing. The research was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (Agreement No. 23-25-00049 dated 12.01.2023).

Acknowledgments. We would like to thank N.A. Belman for creating the visualizations of molecular interactions of cholera toxin B.

Correspondence author. Andrievskaya I.A., e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Citation. Andrievskaya I.A., Timkin P.D., Ustinov E.M. Molecular docking in the study of the interaction between cholera toxin subunit B and lipid raft components. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(1):59–66. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250106

Введение

B-субъединица холеротоксина (CTB) служит мощным инструментом в молекулярных исследованиях благодаря своей способности специфически связываться с одним из представителей гликосфинголипидов – моносиалотетрагексозилганглиозидом (GM1), который является структурным компонентом липидного слоя клеточной мембраны. Липидные рафты представляют собой микродомены мембраны, обогащенные холестерином и сфинголипидами и выполняющие ключевую роль в организации мембранных белков и передаче сигналов [1]. Эти структуры обладают высокой подвижностью и участвуют в процессах эндоцитоза, экзоцитоза, межклеточных взаимодействиях, а также в работе сигнальных путей, что делает их крайне необходимыми для нормальной функции клеток.

CTB – это пентамерный белок, состоящий из пяти идентичных субъединиц, каждая из которых обеспечивает специфичное связывание токсина с мембраной через ганглиозид GM1 [2]. Данное взаимодействие критично для проникновения токсина в клетку и запуска соответствующего клеточного ответа, что включает активацию различных сигнальных каскадов. Специфичность связывания CTB с ганглиозидом GM1 обусловлена его структурными особенностями, такими как уникальные аминокислотные последовательности. Благодаря этой особенности CTB широко используется в иммуногистохимии и иммунохимии для маркировки и визуализации липидных рафтов в живых клетках [3]. Применение данного белка для изучения структуры мембраны имеет несколько преимуществ. Во-первых, CTB обеспечивает высокую специфичность связывания, что позволяет изучать структурно-функциональные особенности липидных рафтов, включая их значение в регуляции активности рецепторов, транспорте веществ через мембрану и организации мембранных белков в сигнальные комплексы [4]. Во-вторых, с помощью CTB можно исследовать образование и стабилизацию нанодоменов в клеточных мембранах [5]. Примером является везикулярный транспорт, который включает перемещение веществ внутри клетки посредством липосом [6]. Показано использование CTB для изучения динамики мембранных нанодоменов и взаимодействий с ганглиозидом GM1 [7], обсуждается возможность применения CTB в роли кросс-линкера для липидных компонентов мембраны [8]. Однако данные о возможности CTB образовывать комплексы с моносиалодигексозилганглиозидом (GM3), лактозилцерамидом (LacCer) и холестерином отсутствуют.

Современные методы молекулярного моделирования позволяют оценить и спрогнозировать появление липид-белковых связей. Строгое соблюдение методологии ведения молекулярного докинга с высокой степенью достоверности обеспечит результат. Целью настоящего исследования явилось прогнозирование с применением молекулярного докинга образования комплексов CTB с липидными рафтами. Для достижения поставленной цели решалась задача оценки характера стыковки и режимов связывания CTB с GM1, GM3, LacCer и холестерином. Понимание того, как CTB взаимодействует с липидными рафтами,

открывает новые перспективы для решения прикладных задач биоинформатики и фармакологии по изучению патогенеза заболеваний, связанных с дисфункцией клеточных мембран, и их лечения.

Материал и методы

Для получения информации о трехмерной структуре СТВ использована международная база данных RCSB PDB (https://www.rcsb.org). В исследовании применялась модель под индексом 1CHP в формате pdb (protein data bank). [9]. Выбор координат молекулярных полостей для проведения межмолекулярного докинга проводился в нейронной сети PrankWeb (https://prankweb.cz/). Информация о трехмерной структуре лигандов (GM1, GM3, LacCer, холестерин) взята из базы данных PubChem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/) в формате sdf. Для проведения стыковки отбирали трехмерные конформеры, в случае их отсутствия экспортировали двумерные файлы с расширением sdf и двумерные конформеры превращали в трехмерные с использованием стороннего программного обеспечения, имеющего в своем функционале силовое поле Amber14:EHT [10]. В дальнейшем все конформеры были конвертированы в формат pdbqt программным пакетом openbabel.

Молекулярный докинг осуществляли с помощью программного пакета AutoDock 4.2 (The Scripps Research Institute, США) с графическим интерфейсом MGLTools (The Scripps Research Institute). Первым этапом были импорт белка-мишени (СТВ) в поле MGLTools, удаление молекул воды и коррекция степени протонирования (добавление полярных атомов водорода) к белковой цепи в местах потенциальных связей с лигандами. После подготовки пентамера удаляли аминокислотные цепи белка, за исключением D-цепи, что позволило сократить время, необходимое для вычислений, сохранив при этом ключевые взаимодействия, после чего добавляли лиганд в формате pdbqt. На втором этапе проводили наложение пространственной сетки (Grid Box) по координатам и размерам, полученным из программы PrankWeb. Для всех лигандов использовали Grid Box размером 40×40×40 с интервалом 0,375 Å, что соответствует стандартным параметрам AutoDock. Третий этап включал поиск конформаций белок-лигандного комплекса. Для каждого из лигандов было выполнено 300 итераций.

Результаты моделирования анализировали на основе файлов dlg, содержащих информацию о координатах комплекса, энергии связывания, RMSD (среднеквадратичное отклонение положений атомов) и других параметров. Наиболее успешными считали результаты, которые включали кластеры с наибольшим количеством идентичных вариантов и минимальной энергией связывания. В тех случаях, когда кластер с наибольшим числом идентичных вариантов имел энергию связывания больше на 1 ккал/моль по сравнению с первым вариантом, предпочтение отдавалось последнему.

Отобранные конформации лиганда (pdb-файлы) импортировали в программу PyMol [11] вместе с перезаписанным в AutoDock pdb-файлом цепи D-рецептора. Полученный комплекс импортировали в программный пакет Discovery studio для создания двумерных изображений белок-лигандных взаимодействий [12], на основании которых делали выводы об аминокислотах, участвующих в связывании лиганда. Параллельно использовали альтернативный алгоритм визуализации с применением программного обеспечения Molecular Operating Environment [12]. Пентамеры создавали в молекулярном визуализаторе PyMol путем последовательного трехмерного выравнивания белок-лигандного комплекса на каждую из цепей, с последующим импортом всех цепей в единый файл pdb.

Результаты

В качестве мишени для молекулярного докинга использована модель СТВ. Трехмерная модель белка после удаления всех аминокислотных цепей, за исключением цепи D, представлена на рис. 1. Получены координаты девяти предполагаемых молекулярных полостей, среди которых выбрана одна, обладающая наибольшим рейтингом. Данная полость образована следующими аминокислотными остатками: Asp-7, Ala-10, Glu-11, Gln-49, Val-50, Glu-51, Pro-53, Ser-55, Gln-56, His-57, Asp-59, Ser-60, Lys-62, Lys-63, Ala-64, Arg-67, Val-87, Asn-89, Asn-90, Ala-95 и Ile-96. Координаты в трехмерном пространстве по осям X, Y и Z – 39.865, 26.986 и 39.503 соответственно.

Трехмерные конформеры низкомолекулярных лигандов GM1 и GM3, а также холестерина импортировали из базы данных PubChem. Лиганд LacCer имел двухмерный конформер (табл.1), нестабильный из-за большого количества атомов, а также гибких и неопределенных стереоцентров [13]. В трехмерный конформер его преобразовывали с использованием силового поля методом молекулярной динамики. Данный метод имеет ряд нежелательных ограничений, которые связаны с использованием силового поля, не оптимизированного для работы с большими липидными молекулами, а также движка программы, моделирующего взаимодействия лиганда с мишенью.

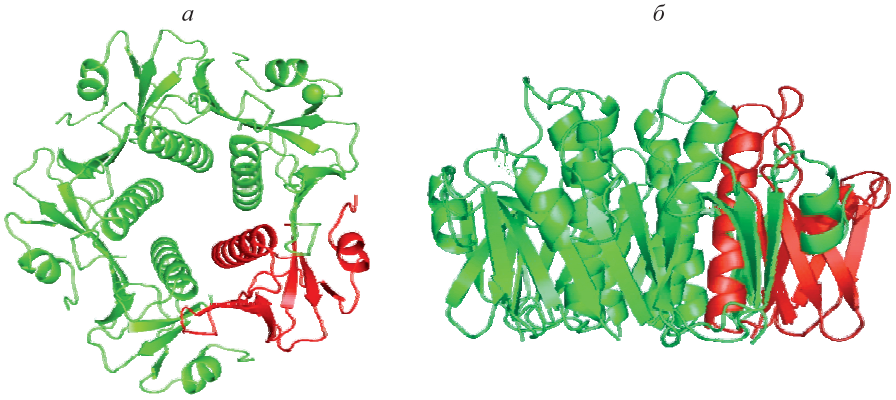
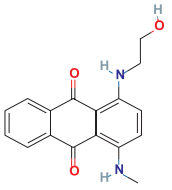
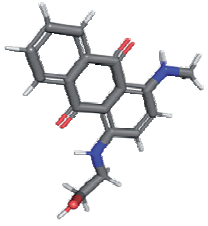
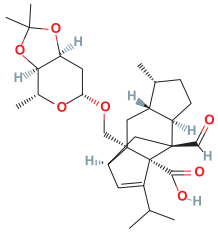
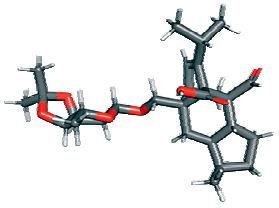
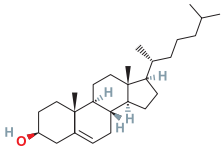
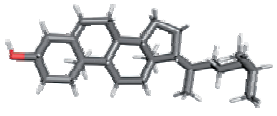
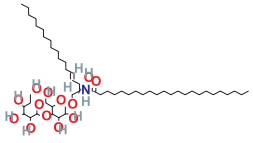
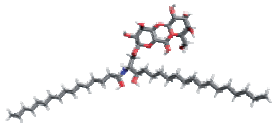


Рис. 1. *Трехмерная структура СТВ (красным цветом выделена цепь D): а – фронтальный вид, б – вид сбоку*
Fig. 1. *Three-dimensional structure of cholera toxin subunit B (D-chain highlighted in red): a – frontal view, б – side view*

Таблица 1. *Лиганды, использованные в работе*

Table 1. *Ligands used in the study*

Лиганд	Двумерное изображение	Трехмерное изображение	Ссылка на источник
GM1			National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 17191, Disperse blue 3. Retrieved June 24, 2024 from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Disperse-blue-3
GM3			National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 477019. Retrieved June 24, 2024 from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/477019
Холестерин			National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 5997, Cholesterol. Retrieved June 24, 2024 from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cholesterol
LacCer			National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 16760533, LacCer. Retrieved June 24, 2024 from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/LacCer

Общее количество торсионных степеней свободы (TORSDOF) для лигандов GM1, GM3 и холестерина составило 32, для LacCer – значительно больше, 44. Данную проблему решали через блокировку углеродного остова с C12-C17 с одного конца и C28-C33 с другого, что позволило приступить к моделированию комплекса «лиганд–СТВ». Все лиганды, кроме LacCer, продемонстрировали хорошую способность к образованию стабильных комплексов с СТВ (табл. 2). Конформации СТВ с лигандами GM1, GM3 и холестерином имели отрицательную энергию связывания, что свидетельствовало о высоком сродстве молекул и возможности образования комплекса «лиганд–мишень» (рис. 2). Между СТВ и LacCer, несмотря на снижение количества анализируемых торсион-

Таблица 2. *Энергия связывания комплексов и количество итераций в кластере*

Table 2. *Binding energy of complexes and the number of iterations in the cluster*

Лиганд	Ранг кластера	Минимальная энергия связывания, ккал/моль	Количество итераций в кластере из 300, %
GM1	2	–7,22	~41,6
GM3	1	–7,50	~22,6
Холестерин	1	–8,08	72
LacCer	1	+12,72	19

ных углов, энергия связывания была положительной, что указывало на невозможность образования комплекса в данном молекулярном кармане.

Для подтверждения устойчивости образования комплексов нами дополнительно проанализировано количество успешных итераций в кластере. Для лиганда GM1 количество итераций во втором кластере было в 2 раза больше, чем в первом. Минимальная энергия связывания в первом кластере составила –7,28 ккал/моль. Такие малые различия в энергии связывания свидетельствуют о наиболее вероятном образовании комплекса GM1–СТВ по сценарию конформаций из второго кластера. Для холестерина большинство итераций находилось в первом кластере, остальные варианты были разделены на десять групп с процентным содержанием от ~0,3 до ~10,6 %. Результаты показали незначительность остальных кластеров по сравнению с первым. Для GM3, несмотря на довольно большое число конформаций в первом кластере, их количество было меньше, чем во втором. Минимальная энергия связывания была выше на ~1,01 ккал/моль, что может указывать на большую устойчивость комплекса GM3–СТВ. Вместе с тем дополнительно получено еще три гипотетически возможных сценария образования комплекса, что делает данный прогноз менее очевидным по сравнению с результатами для лигандов GM1 и холестерина.

Следует заметить, что для каждого из лигандов, несмотря на идентичный заданный Grid Box во время проведения молекулярного докинга, продемонстрировано образование связей с различными аминокислотными остатками, что может свидетельствовать о разнообразии механизмов образования белковых комплексов (рис. 3). Учитывая, что существуют дополнительные неканонические сайты связывания, можно объяснить разнообразие аминокислотных остатков, участвующих во взаимодействии с СТВ.

При этом следует учесть особенности алгоритмов, лежащих в основе двумерной визуализации и отображения связей и их характеристик. Энергетическая функция любого взаимодействия представляет собой непрерывную кривую с заданной границей, ниже которой взаимодействие не отображается. В большинстве программ можно настроить пороговые значения в зависимости от желания исследователя и обнаружить потенциальные взаимодействия с высокой чувствительностью или же выделить только самые сильные и значимые. Что касается водородных связей, некоторые программы полностью полагаются на расстояние между донором и акцептором, в то время как другие учитывают угол между донором, атомом водорода и акцептором. Любой набор координат представляет собой лишь двумерное изображение молекулы. Если оценивать взаимодействия по траектории, полученной в молекулярно-динамической симуляции, можно наблюдать изменение связей ввиду того, что межатомные расстояния меняются с течением времени. Более того, многие из взаимодействий, каталогизированных более проницательными

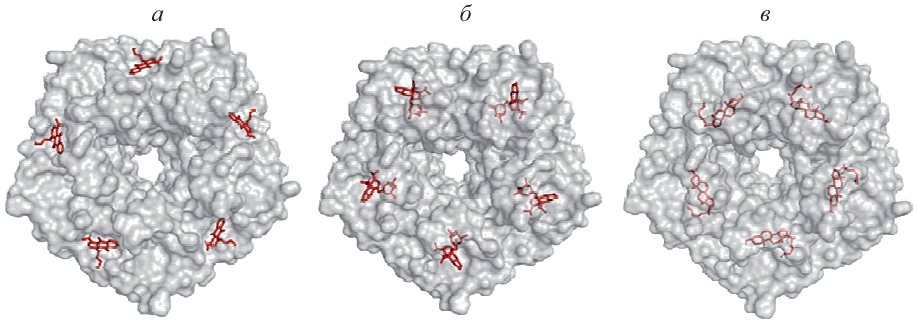


Рис. 2. *Трехмерная визуализация субъединицы B холеротоксина с лигандами (красный цвет): а – GM1, б – GM3, в – холестерин*

Fig. 2. *Three-dimensional visualization of cholera toxin subunit B with ligands (red): a – GM1, б – GM3, в – cholesterol*

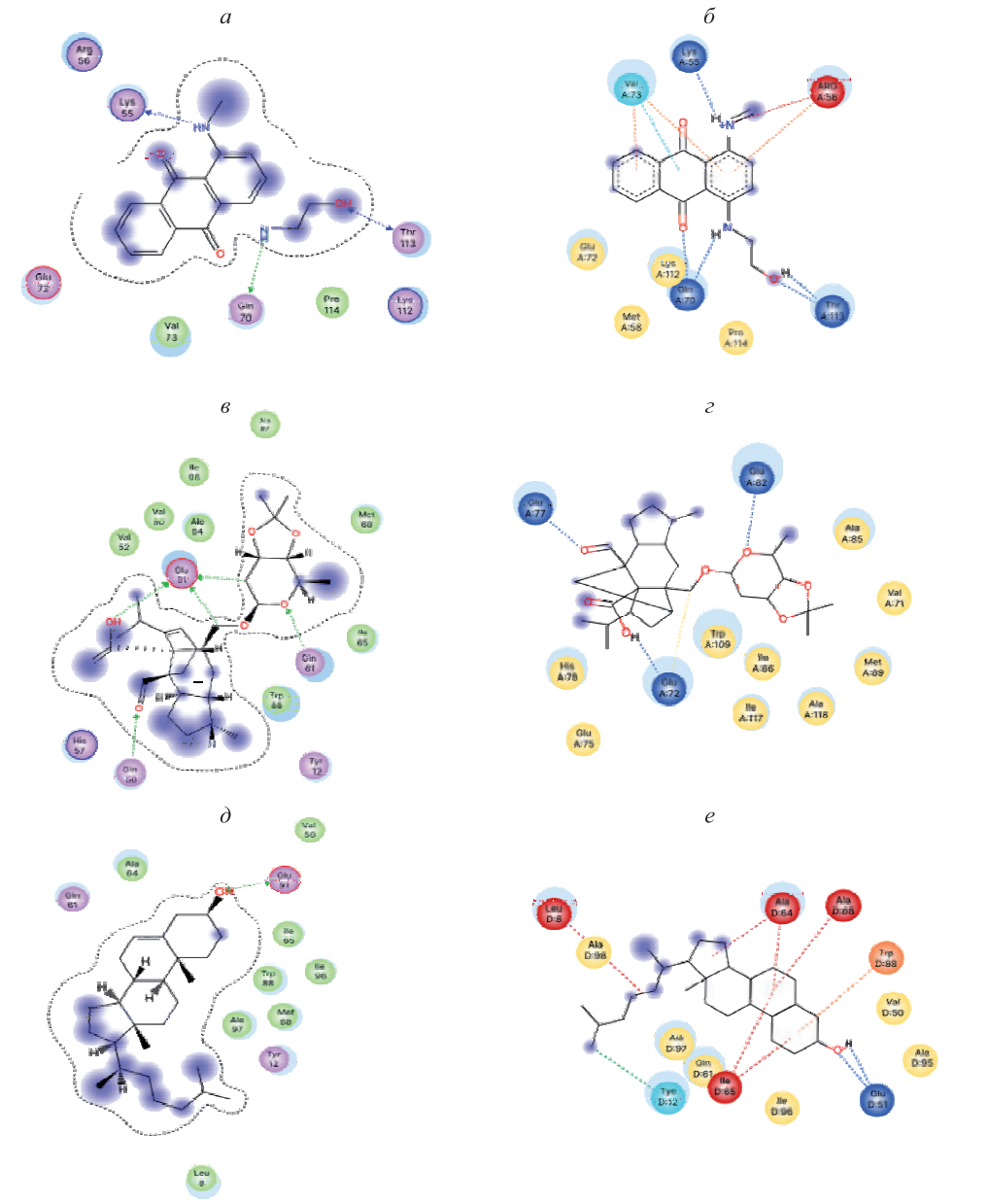


Рис. 3. *Двумерная визуализация молекулярных взаимодействий СТВ с GM1 (а, б), GM3 (в, г), холестерином (д, е); а, в, д – интерпретация в Molecular Operating Environment, б, г, е – интерпретация в Discovery studio*

Fig. 3. *Two-dimensional visualization of molecular interactions of cholera toxin subunit B with GM1 (а, б), GM3 (в, г), холестерином (д, е); а, в, д – interpreted in Molecular Operating Environment, б, г, е – interpreted in Discovery Studio*

программами, являются лишь частными случаями взаимодействий «заряд–заряд» и индуцированных зарядов или взаимодействий орбиталей при квантово-химическом описании молекулы.

Обсуждение

При использовании метода молекулярного докинга получены трехмерные структуры комплексов «липидные рафты – СТВ». Предложена

гипотетическая топология лигандов GM1, GM3 и холестерина в молекулярной полости белка. Для этих лигандов показана отрицательная энергия связывания, что может свидетельствовать об устойчивом образовании комплексов. Следует заметить, что GM1 имел минимальную энергию связывания, подтверждающую высокое сродство лиганда к СТВ. Исключением стал LacCer, исследование которого с помощью докинга невозможно из-за ограничений, возникающих для молекул с нестабильными конформерами [14]. Для решения этой задачи может быть использован метод молекулярной динамики, где в систему включаются не одна, а несколько молекул LacCer. Однако отсутствие стабильных трехмерных конформеров в базах данных значительно затрудняет исследования, делая результаты потенциально ограниченными. Тем не менее метод остается наиболее перспективным в изучении взаимодействия компонентов липидных рафтов с СТВ. Метод молекулярного докинга может быть дополнен технологиями визуализации – рентгеноструктурным анализом и криоэлектронной микроскопией [15].

Липидные рафты представляют собой динамические структуры мембраны, обогащенные холестерином, гликосфинголипидами, сфингомиелином и другими компонентами, что делает их ключевыми участниками сигнальных путей, эндоцитоза и других клеточных процессов [16]. Они выступают в качестве организационных центров взаимодействия компонентов мембраны. Использование СТВ как маркера липидных рафтов может предоставить исследователям возможность поиска более эффективных способов изучения структуры клеток и взаимодействий. Также наше исследование открывает возможности для создания новых биоинженерных технологий, таких как наносомы или липосомы, нацеленных на доставку лекарственных средств через определенные участки клеточных мембран. Так, целевая доставка терапевтических агентов в клетки с повышенной экспрессией GM1 может быть использована для лечения ряда заболеваний, связанных с дисфункцией липидных рафтов [17], отдельные компоненты липидного бислоя мембран способны выполнять роль биосенсоров интенсивности реакций врожденного и приобретенного иммунитета [18].

Следовательно, липидные рафты могут выступать в роли многофункциональных модулей, выявление и определение структуры которых обеспечивают визуализацию и нахождение целевых клеток, а также доставку лекарственных средств и их контролируемое высвобождение, сообщение о результатах терапии.

Заключение

Результаты нашего исследования не только углубляют понимание молекулярных взаимодействий СТВ с компонентами липидных рафтов, но и создают предпосылки для разработки терапевтических и диагностических подходов в лечении заболеваний, связанных с нарушением мембранных структур.

Список литературы / References

1. Levental I., Levental K.R., Heberle F.A. Lipid rafts: controversies resolved, mysteries remain. *Trends Cell Biol.* 2020;30(5):341–353. doi: 10.1016/j.tcb.2020.01.009

2. Stratmann T. Cholera toxin subunit B as adjuvant – an accelerator in protective immunity and a break in autoimmunity. *Vaccines (Basel).* 2015;3(3):579–596. doi: 10.3390/vaccines3030579

3. Klotzsch E., Schutz G.J. A critical survey of methods to detect plasma membrane rafts. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2013;368(1611):20120033. doi: 10.1098/rstb.2012.0033

4. Day C.A., Kenworthy A.K. Mechanisms underlying the confined diffusion of cholera toxin B-subunit in intact cell membranes. *PLoS One.* 2012;7(4):e34923. doi: 10.1371/journal.pone.0034923

5. Kenworthy A.K., Petranova N., Edidin M. High-resolution FRET microscopy of cholera toxin B-subunit and GPI-anchored proteins in cell plasma membranes. *Mol. Biol. Cell.* 2000;11(5):1645–1655. doi: 10.1091/mbc.11.5.1645

6. Fujinaga Y., Wolf A.A., Rodighiero C., Wheeler H., Tsai B., Allen L., Jobling M.G., Rapoport T., Holmes R.K., Lencer W.I. Gangliosides that associate with lipid rafts mediate transport of cholera and related toxins from the plasma membrane to endoplasmic reticulum. *Mol. Biol. Cell.* 2003;14(12):4783–4793. doi: 10.1091/mbc.e03-06-0354

7. Kenworthy A.K., Schmieder S.S., Raghunathan K., Tiwari A., Wang T., Kelly C.V., Lencer W.I. Cholera Toxin as a probe for membrane biology. *Toxins (Basel).* 2021;13(8):543. doi: 10.3390/toxins13080543

8. Day C.A., Kenworthy A.K. Functions of cholera toxin B-subunit as a raft cross-linker. *Essays Biochem.* 2015;57:135–145. doi: 10.1042/bse0570135

9. Merritt E.A., Sarfaty S., Chang T.T., Palmer L.M., Jobling M.G., Holmes R.K., Hol W.G. Surprising leads for a cholera toxin receptor-binding antagonist: crystallographic studies of CTB mutants. *Structure.* 1995;3(6):561–570. doi: 10.1016/s0969-2126(01)00190-3

10. Brooks B.R., Brooks C.L.III, MacKerell A.D. Jr., Nilsson L., Petrella R.J., Roux B., Won Y., Archontis G., Bartels C., Boresch S., … Karplus M. CHARMM: The biomolecular simulation program. *J. Comput. Chem.* 2009;30(10):1545–1614. doi: 10.1002/jcc.21287

11. Schrödinger L., DeLano W. PyMOL. Available at: http://www.pymol.org/pymol

12. Dassault Systèmes BIOVIA. Discovery Studio Modeling Environment, Release 2017. Dassault Systèmes; 2016. Available at: https://www.3ds.com/products/biovia/discovery-studio

13. PubChem. Cholera Toxin B-subunit. Available at: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16760533#section=Structures

14. Krivák R., Hoksza D. P2Rank: machine learning based tool for rapid and accurate prediction of ligand binding sites from protein structure. *J. Cheminform.* 2018;10(1):39. doi: 10.1186/s13321-018-0285-8

15. Sweeney A., Mulvaney T., Maiorca M., Topf M. ChemEM: Flexible docking of small molecules in Cryo-EM structures. *J. Med. Chem.* 2024;67(1):199–212. doi: 10.1021/acs.jmedchem.3c01134

16. Simons K., Toomre D. Lipid rafts and signal transduction. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2000;1(1):31–39. doi: 10.1038/35036052

17. Agu P.C., Afiukwa C.A., Orji O.U., Ezeh E.M., Ofoke I.H., Ogbu C.O., Ugwuja E.I., Aja P.M. Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. *Sci. Rep.* 2023;13(1):13398. doi: 10.1038/s41598-023-40160-2

18. Varshney P., Yadav V., Saini N. Lipid rafts in immune signalling: current progress and future perspective. *Immunology.* 2016;149(1):13–24. doi: 10.1111/imm.12617

Сведения об авторах:

Андриевская Ирина Анатольевна, д.б.н., проф. РАН, ORCID: 0000-0003-0212-0201, e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru
Тимкин Павел Дмитриевич, ORCID: 0000-0001-6655-1049, e-mail: tpd@vniisoi.ru
Устинов Егор Михайлович, ORCID: 0000-0002-6235-8732, e-mail: eustinov.asma@gmail.com

Information about the authors:

Irina A. Andrievskaya, doctor of biological sciences, professor of the RAS, ORCID: 0000-0003-0212-0201, e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru
Pavel D. Timkin, ORCID: 0000-0001-6655-1049, e-mail: tpd@vniisoi.ru
Egor M. Ustinov, ORCID: 0000-0002-6235-8732, e-mail: eustinov.asma@gmail.com

Поступила в редакцию 24.09.2024
После доработки 09.12.2024
Принята к публикации 15.01.2025

Received 24.09.2024
Revision received 09.12.2024
Accepted 15.01.2025

УДК 615.281.8 DOI: 10.18699/SSMJ20250107
Оригинальное исследование / Research article

Противовирусные свойства композиционных препаратов двуспиральных РНК и интерферона альфа-2b человека

С.Г. Гамалей, М.О. Скарнович, О.Ю. Мазурков, Л.Н. Шишкина, Е.С. Башкина, С.В. Усова, О.С. Иванова, Г.М. Левагина, Е.Д. Даниленко

Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора 630559, Новосибирская область, р.п. Кольцово

Резюме

Целью данной работы являлось получение и исследование противовирусных свойств лекарственного препарата для интраназального применения, содержащего дрожжевую двуспиральную РНК (дсРНК) и рекомбинантный интерферон альфа-2b (ИФН-α2b) человека в средстве доставки (молекулярной конструкции). **Материал и методы.** Препараты молекулярных конструкций, несущих ИФН-α2b и дсРНК, получали по оригинальной методике. В исследовании использовали образцы интраназальных лекарственных форм трех составов, содержащих в одной дозе 50 мкг дсРНК и 10, 50 или 100 МЕ ИФН-α2b. Противовирусную активность композиционных препаратов *in vitro* определяли в культурах клеток L929 и L-68 по подавлению цитопатического действия вируса энцефаломиокардита мышей (EMCV), штамм «Колумбия». Защитные свойства препаратов *in vivo* исследовали на самцах белых аутбредных мышей ICR, инфицированных интраназально 10 полулетальными дозами вируса гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2). По показателям гибели и средней продолжительности жизни животных рассчитывали коэффициент защиты. **Результаты и их обсуждение**. Все композиционные препараты обладали способностью ингибировать деструктивное действие тест-вируса и повышать число жизнеспособных клеток в культурах L929 и L-68, при этом защитный эффект усиливался при увеличении дозы ИФН-α2b в составе препарата. Наибольшей активностью обладал препарат, содержащий 50 мкг дсРНК и 100 МЕ ИФН-α2b на дозу. Композиционный препарат того же состава при трехкратном интраназальном введении мышам по лечебно-профилактической схеме в дозе (2,5 мг дсРНК и 5000 МЕ ИФН-α2b)/кг защищал от гибели 50 % животных, чего не наблюдалось после введения одной дсРНК. ИФН-α2b в дозе, эквивалентной его содержанию в композиционном препарате, обладал аналогичным, но менее выраженным действием. **Заключение.** Результаты экспериментального исследования, проведенного *in vitro* и *in vivo*, подтверждают тот факт, что объединение ИФН и его индуктора усиливает противовирусный эффект композиционного препарата по сравнению с эффектом его компонентов. Полученные данные свидетельствуют о перспективности создания интраназальной формы лекарственных препаратов с использованием ИФН и дсРНК в составе средства доставки.

Ключевые слова: двуспиральные РНК, интерферон альфа-2b человека, молекулярная конструкция, культура клеток, вирус гриппа, противовирусная активность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, тема ГЗ-38/21.

Автор для переписки. Гамалей С.Г., e-mail: gamaley_sg@vector.nsc.ru

Для цитирования. Гамалей С.Г., Скарнович М.О., Мазурков О.Ю., Шишкина Л.Н., Башкина Е.С., Усова С.В., Иванова О.С., Левагина Г.М., Даниленко Е.Д. Противовирусные свойства композиционных препаратов двуспиральных РНК и интерферона альфа-2b человека. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(1):67–76. doi: 10.18699/SSMJ20250107

Antiviral properties of composition drugs based on double-stranded RNA and human interferon alpha-2b

S.G. Gamaley, M.O. Skarnovich, O.Yu. Mazurkov, L.N. Shishkina, E.S. Bashkina, S.V. Usova, O.S. Ivanova, G.M. Levagina, E.D. Danilenko

State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector" of Rospotrebnadzor 630559, Novosibirsk region, Koltsovo

Abstract

The aim of this work was to obtain and study antiviral properties of a drug for intranasal use containing yeast double-stranded RNA (dsRNA) and recombinant human interferon alpha-2b (IFN-α2b) incorporated into a delivery system (molecular construct). **Material and methods.** Molecular constructs carrying IFN-α2b and dsRNA were obtained by our original method. For present study, the samples of intranasal dosage forms of three formulations were chosen: 50 μg of dsRNA and 10, 50 or 100 IU of IFN-α2b per one dose. The *in vitro* antiviral activity of the composition preparations was determined by inhibition of cytopathic effect (CPE) of murine encephalomyocarditis virus (EMCV), Columbia strain, in mouse L929 and L-68 cell cultures. The *in vivo* protective properties of the preparations were studied in white outbred ICR male mice intranasally infected with 10 lethal dose, 50 %, of influenza virus strain A/Aichi/2/68 (H3N2). The protection coefficient was calculated by average life expectancy and death of animals. **Results and discussion.** All the composition preparations used in this study demonstrated the ability to inhibit the destructive effect of the test virus and increase the number of viable cells in L929 and L-68 cultures. The enhancement of the protective effect was observed with increasing IFN-α2b content in the drug formulation. The greatest antiviral activity was shown for the preparation containing 50 μg of dsRNA and 100 IU of IFN-α2b per dose. A composition preparation of the same formulation, administered intranasally three times at a dose of (2.5 mg dsRNA and 5000 IU IFN-α2b)/kg according to the therapeutic and prophylactic regimen, protected 50 % of animals from death, which was not observed in a group administered with dsRNA alone. IFN-α2b used at a dose equivalent to its content in the composition preparation had a similar but less pronounced effect. **Conclusions.** The results of the *in vitro* and *in vivo* experiments have confirmed the fact that combining interferon and its inducer enhances the antiviral effect of the composition drug compared to that of its components used separately. The data obtained testify to the prospects for the development of intranasal forms of antiviral drugs using a combination of interferon and dsRNA incorporated in a delivery system.

Key words: double-stranded RNAs, human interferon alpha-2b, molecular construct, cell culture, influenza virus, antiviral activity.

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

Financing. The study was conducted with the financial support of the State Assignment of the State Research Centre of Virology and Biotechnology "Vector" of Rospotrebnadzor, GZ-38/21.

Correspondence author. Gamaley S.G., e-mail: gamaley_sg@vector.nsc.ru

Citation. Gamaley S.G., Skarnovich M.O., Mazurkov O.Yu., Shishkina L.N., Bashkina E.S., Usova S.V., Ivanova O.S., Levagina G.M., Danilenko E.D. Antiviral properties of composition drugs based on double-stranded RNA and human interferon alpha-2b. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(1):67–76. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250107

Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) представляют собой наиболее распространенные инфекционные заболевания человека. К патогенным агентам, способным вызывать ОРВИ, относятся вирусы гриппа (ВГ), парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, адено- и коронавирусы и ряд других вирусов. Один из самых опасных возбудителей респираторных инфекций – ВГ, быстрая эволюция которого приводит к появлению новых вирусных штаммов, способных «ускользать» от иммунного надзора организма. Результатом этого, согласно данным Института гриппа, является развитие ежегодных эпидемий, затрагивающих от 5 до 20 % населения, либо, при значительном изменении свойств вируса, – пандемий, в ходе которых заболевает каждый второй человек в популяции. Наибольшей опасности заражения подвержены представители группы риска: дети, пожилые люди, беременные женщины, лица с различными иммунодефицитами [1]. В случае тяжелых форм гриппа наблюдается развитие вторичных осложнений: присоединение бактериальной инфекции, развитие цитокинового шторма, внутренних геморрагий, которые в отдельных случаях способны приводить к летальному исходу [2].

Основным способом контроля быстро эволюционирующих вирусов служит вакцинация, обеспечивающая наиболее надежную защиту от заражения при совпадении характеристик вакцинного штамма и штамма-возбудителя инфекции. Однако высокая изменчивость вируса нередко приводит к появлению вариантов, по антигенным характеристикам не соответствующих антителам, выработанным в ходе вакцинации. Кроме того, мировой опыт иммунопрофилактики показывает, что в любой популяции встречаются люди с противопоказаниями к вакцинации [1], а среди вакцинированных всегда имеется группа лиц, не отвечающих на вакцину или слабо реагирующих на нее [3]. Поэтому нередко един-

ственным способом предотвращения развития заболевания и борьбы с ним является химиотерапия. К несомненным достоинствам применения химиотерапевтических средств специфического действия относится направленность воздействия и, как следствие, выраженность клинического эффекта. В то же время следует отметить и ряд недостатков специфической терапии, таких как развитие побочных эффектов, быстрое формирование устойчивости к препаратам вирусных агентов, особенно на фоне длительного применения у лиц с ослабленной иммунной системой [4]. В связи с этим понятен интерес к неспецифическим средствам противовирусной защиты, в частности интерферонам (ИФН) и их индукторам.

Двуспиральные РНК (дсРНК) принадлежат к особому классу индукторов ИФН, обладающих широким спектром биологического действия. Первичный каскад ответных реакций организма на вирусное заражение и введение экзогенной дсРНК (узнавание, инициация внутриклеточных сигнальных путей) имеет много общего, что позволяет рассматривать эти соединения как естественные регуляторы противовирусных реакций [5, 6]. Препараты дсРНК оказывают защитный эффект в отношении широкого спектра вирусов, таких как вирусы гриппа, герпеса, клещевого энцефалита, ВИЧ и т.д. [7–9]. Другим классом противовирусных лекарственных средств, интерес к которым не угасает уже несколько десятилетий, являются ИФН, прежде всего ИФН-α. В настоящее время накоплен большой объем данных, свидетельствующих о выраженной активности ИФН данного типа в отношении вирусов разных семейств (вирусы гепатита В и С, поксвирусы, флавивирусы) [10–12], причем эффекты ИФН могут усиливаться при их одновременном применении с индукторами [13, 14]. Эти данные позволяют предположить, что сочетание в одном препарате ИФН и его индуктора способно привести к повышению эффективности противовирусного средства.

Одной из проблем применения белковых и нуклеиновых препаратов в клинической практике является их быстрая деградация под действием ферментов биологических жидкостей. Среди методических приемов, которые используются для решения данной проблемы, можно выделить разработку средств доставки – транспортных форм, способных обеспечить защиту биологически активных компонентов, пролонгацию и, в определенных случаях, усиление их биологической активности. Работы по созданию транспортных форм цитокинов (в виде неорганических наночастиц, синтетических полимеров, липосом) ведутся во многих странах мира. Накоплен довольно внушительный экспериментальный материал, свидетельствующий о том, что использование этих транспортных систем позволяет обеспечить стабилизацию и повысить активность белков [15–17].

В ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии (ГНЦ ВБ) «Вектор» Роспотребнадзора разработана модель молекулярной конструкции для депонирования белков и нуклеиновых кислот с целью их защиты от ферментов и транспортировки к клеткам-мишеням. Конструкция представляет собой наночастицу, которая содержит в центральной части дрожжевую дсРНК, покрытую оболочкой из спермидина и полиглюкина, удерживаемой за счет ионного взаимодействия между положительно заряженным спермидином и отрицательно заряженной дсРНК, а на поверхности – молекулы рекомбинантных белков [18]. Данный методический подход использован нами для получения композиционного препарата, содержащего в своем составе дсРНК и ИФН-α2b человека.

Поскольку «входными воротами» респираторных инфекций являются слизистые оболочки, очевидно, что для лечения данных заболеваний предпочтителен трансмукозальный (интраназальный) способ доставки лекарственных препаратов. Целью настоящей работы являлось получение и исследование противовирусных свойств лекарственного препарата для интраназального применения, содержащего индуктор ИФН, дрожжевую дсРНК, и рекомбинантный ИФН-α2b человека в составе молекулярной конструкции.

Материал и методы

Для получения молекулярных конструкций, содержащих дсРНК и рекомбинантный ИФН-α2b, использовали натриевую соль дсРНК (субстанция) с содержанием дсРНК 21,96 % (производство Института медицинской биотехнологии ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Россия) и ИФН-α2b человека (субстанция) (АО «Вектор-Медика», Россия) с активностью $6{,}6\times10^6$ МЕ/мл. Процесс получения конструкций включал две стадии: синтез конъюгата ИФН-α2b с полиглюкином и спермидином и сборку молекулярной конструкции. На первой стадии декстран 40000 Да (AppliChem, США) окисляли периодатом натрия (Sigma-Aldrich, США) в соотношении 1:40 (моль/моль) в течение 1 ч с последующей очисткой от непрореагировавших компонентов гель-фильтрацией на колонке с сефадексом G-25 (Pharmacia, Швеция). В раствор активированного декстрана вносили последовательно, с интервалом в 2 ч, ИФН-α2b в соот-

ношении 1:1 (моль декстрана/моль периодата) и спермидин (Sigma-Aldrich) в соотношении 1:10 (моль декстрана/моль спермидина). После 2 ч инкубирования реакцию останавливали боргидридом натрия (Sigma-Aldrich) в соотношении 1:80 (моль декстрана/моль боргидрида). Раствор выдерживали 2 ч, после чего проводили очистку синтезированного конъюгата от исходных компонентов гель-фильтрацией на колонке с сефадексом G-25. Все процессы на данной стадии велись при комнатной температуре. Молекулярную конструкцию на второй стадии процесса получали смешиванием дсРНК и конъюгата в соотношении 5×10^6:1; 1×10^6:1; 5×10^5:1 (по массе и мкг/мкг соответственно, состав 1, 2 и 3). Реакционную смесь выдерживали в течение 1 ч при 2–8 °С, продукт очищали от непрореагировавших компонентов гель-фильтрацией на сефарозе-6В (Pharmacia).

Интраназальную форму препарата получали путем смешивания раствора молекулярной конструкции со вспомогательными компонентами: динатриевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (AppliChem, Германия), диметилсульфоксидом (ООО «Йодные Технологии и Маркетинг», Россия), полиэтиленгликолем 400 (Panreac, Германия) и хлоридом натрия в условиях асептики с последующей лиофилизацией. Конечная концентрация каждого вспомогательного компонента в составе интраназальной формы препарата составляла 0,5 мг/мл. Процесс лиофилизации вели в камере лиофильной сушки с опцией пневматической укупорки в автоматическом режиме с заморозкой образцов до –(70 ± 2) ºС в течение 6 ч и сублимацией в течение 16 ч при температуре 22 ± 2 ºС.

Препараты анализировали методом электрофореза в 1%-м геле агарозы (Serva, Германия) с последующим окрашиванием бромистым этидием (Sigma-Aldrich) в камере для электрофореза SE-1 с источником питания «Эльф-4» («ДНК-технологии», Россия). О подлинности препарата судили по наличию индивидуальных (L- и M-) форм дсРНК. Гели документировали с помощью системы GI-2 («Хеликон», Россия) с трансиллюминатором ECX-20.M (VilberLourmat, Франция). Содержание белка в образцах определяли методом Лоури.

Противовирусную активность препаратов *in vitro* определяли микрометодом в 96-луночных планшетах по подавлению цитопатического действия тест-вируса в культуре клеток в соответствии с [19]. Оценку противовирусной активности дсРНК проводили в культуре мышиных фибробластов L929, клон линии клеток L; ИФН-α2b – на линии диплоидных клеток эмбриона легкого человека L-68, полученных из коллекции культур клеток ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. Перед проведением анализа на культуре клеток L929 исследуемые препараты и препарат сравнения (субстанция дсРНК) вводили белым аутбредным самцам мышей ICR с массой тела 18–20 г (2,5 мг/кг по дсРНК, внутрибрюшинно), через 6 ч после введения забирали образцы крови и готовили сыворотки для определения противовирусной активности. Для титрования на культуре L-68 готовили двукратные последовательные разведения исследуемых препаратов, после чего проводили анализ в соответствии с [19]. В качестве тест-вируса использовали вирус энцефаломиокардита мышей (EMCV), штамм «Колумбия», полученный из Государственной коллекции вирусов Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. Препаратами сравнения служили препараты субстанции дсРНК и ИФН-α2b. Противовирусную активность оценивали по титру ИФН, который определяли как величину, обратную разведению сыворотки крови мышей либо препаратов, защищавшему 50 % клеток от цитопатического действия EMCV в дозе 100 $ЦПД_{50}$ (50%-я цитопатическая доза), и выражали в двоичных логарифмах 50%-х интерфероновых единиц в миллиметрах ($\log_2$ $ИЕ_{50}$/мл).

Результаты исследования в культуре клеток обрабатывали с помощью пакета программ Statgraphics, Vers.5.0 (Statistical Graphics Corp., США). Для оценки межгрупповых различий применяли непараметрический H-критерий Краскела – Уоллиса и U-критерий Манна – Уитни. Критический уровень статистической значимости (p) для множественных сравнений принимали равным 0,05. При обнаружении статистически значимых различий проводили апостериорные сравнения с помощью двухвыборочного критерия Манна – Уитни, при этом скорректированный критический уровень значимости (p) для шести попарных сравнений принимали равным 0,0085 (при p = 95 %).

Противовирусную активность препаратов в системе *in vivo* исследовали на белых аутбредных самцах мышей ICR 5-недельного возраста с массой тела 14–17 г, полученных из питомника ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. Содержание мышей и эксперименты на них осуществляли в соответствии с российскими и международными требованиями по гуманному содержанию и использованию животных в экспериментальных исследованиях (Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза

по охране животных, используемых в научных целях).

Для воспроизведения вирусной модели использовали адаптированный к мышам ВГ A/Aichi/2/68 (H3N2) из коллекции ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. Мышей, анестезированных изофлураном с помощью установки для газовой анестезии SomnoFlo (Kent Scientific Corporation, США), интраназально заражали ВГ в дозе 10 $ЛД_{50}$ (полулетальная доза) в объеме 40 мкл суммарно в обе ноздри. Для оценки противовирусной активности препаратов животных распределяли на девять экспериментальных групп случайным образом, по 10 особей в группе. Мышам опытных групп интраназально вводили препараты трех составов. Доза дсРНК во всех вариантах составляла 2,5 мг/кг (50 мкг на мышь), доза ИФН-α2b при введении препарата состава 1 – 500 МЕ/кг, состава 2 – 2500 МЕ/кг, состава 3 – 5000 МЕ/кг (10, 50 или 100 МЕ на мышь соответственно). Животные групп сравнения получали интраназально раствор субстанции дсРНК либо ИФН-α2b в дозах, эквивалентных введенным мышам опытных групп. Композиционные препараты и препараты сравнения вводили интраназально за 3 ч до заражения ВГ, через 1 и 3 сут после заражения в объеме 25 мкл/мышь суммарно. Положительным контролем являлся противовирусный препарат тамифлю (F. Hoffmann–La Roche, Швейцария), который вводили мышам восьмой группы перорально через 1 ч после заражения ВГ и далее дважды в сутки в течение 4 сут после заражения в разовой дозе 15 мг/кг (суточная доза 30 мг/кг). Животные, инфицированные ВГ и не получавшие препаратов, составляли группу отрицательного контроля.

Противовирусную активность препаратов оценивали по показателю гибели животных в течение 16 суток наблюдения после заражения ВГ, рассчитывали коэффициент защиты как разницу между долей выживших опытных и контрольных мышей, определяли среднюю продолжительность их жизни (СПЖ). За максимальное значение продолжительности жизни для выживших животных принимали 16 суток после заражения ВГ, т.е. гарантированное время прекращения гибели инфицированных мышей.

Статистическую обработку и сравнение данных, полученных при изучении противовирусной активности препаратов, осуществляли с помощью пакета компьютерных программ анализа данных Statistica 12 (StatSoft, США). Для проверки статистических гипотез о виде распределения показателей применяли критерий Колмогорова – Смирнова при вероятности ошибки $p > 0{,}10$. СПЖ представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – ошибка среднего. Сравнение СПЖ мышей в разных группах проводили с использованием U-критерия Манна – Уитни. Для оценки межгрупповых различий доли выживших животных использовали критерий χ^2 с учетом поправки Йейтса для малых выборок. Различия показателей выживаемости животных оценивали с помощью кривых Каплана – Майера по логранговому критерию. Отличия считались статистически значимыми при $p \leq 0{,}05$.

Результаты и их обсуждение

Ранее в ходе экспериментов на культурах клеток и мышах, инфицированных вирусом гриппа, показано, что композиции, содержащие природные дсРНК, выделенные из различных источников (дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*, фаг φ6), и рекомбинантные ИФН-α и ИФН-γ человека обладают более высокой иммуномодулирующей и противовирусной активностью по сравнению с индивидуальными препаратами [20, 21]. Синергидный эффект компонентов в композициях отмечен при соотношении: дсРНК – 50 мкг на дозу (0,2 мл) восстановленного раствора, ИФН – от 10 до 100 МЕ. Аналогичный диапазон доз использован при получении препаратов, содержащих дсРНК и ИФН-α2b в составе молекулярных конструкций: препарат состава 1 – дсРНК 50 мкг, ИФН-α2b 10 МЕ/дозу; состав 2 – дсРНК 50 мкг, ИФН-α2b 50 МЕ/дозу; состав 3 – дсРНК 50 мкг, ИФН-α2b 100 МЕ/дозу. Интраназальные формы содержали, помимо активных компонентов, вспомогательные вещества – этилендиаминтетрауксусную кислоту (антиоксидант, хелатообразователь), диметилсульфоксид (активатор всасывания), полиэтиленгликоль 400 (неионогенное поверхностно-активное вещество) и хлорид натрия (стабилизатор, обеспечивающий изотоничность восстановленного раствора). Исследование на культурах клеток показало, что все препараты дсРНК – ИФН-α2b проявляют противовирусные свойства, различающиеся по степени выраженности.

В соответствии с дизайном эксперимента противовирусную активность дсРНК оценивали по способности повышать синтез ИФН у мышей, активность которого определяли на фибробластах. Защитный эффект сывороток крови мышей, которым вводили препараты дсРНК в конструкциях, в культуре клеток L929, инфицированной EMCV, усиливался при введении в состав препарата ИФН-α2b; противовирусная активность препарата, содержащего дсРНК (50 мкг/дозу) и ИФН-α2b (100 МЕ/дозу), статистически значимо больше, чем препарата сравнения дсРНК и ком-

Таблица 1. *Противовирусная активность препаратов, содержащих дсРНК и ИФН-α2b, определенная в культурах клеток L929 и L-68*

Table 1. *Antiviral activity of drugs containing dsRNA and IFN-α2b, determined in L929 and L-68 cell cultures*

Клеточная линия	Титр ИФН ($\log_2$ ИЕ$_{50}$/мл) в композиционных препаратах (L-68) и сыворотке крови получавших их мышей (L929), содержащих ИФН-α2b в количестве			
	0	10 МЕ / доза	50 МЕ / доза	100 МЕ / доза
L929	10,07 ± 0,32 (20)	9,87 ± 0,27 (20)	10,47 ± 0,36 (20)	11,97 ± 0,36 (20) * p = 0,0005; # p = 0,0001; ^ p = 0,0064
L-68	12,32 ± 0 (4)	11,65 ± 0,33 (4)	11,99 ± 0,88 (4)	13,07 ± 0,22 (4)

Примечание. В скобках указан объем выборки; обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы с содержанием ИФН-α2b: * – 0, # – 10 МЕ / доза, ^ – 50 МЕ / доза.

позиционных препаратов с меньшим содержанием ИФН (табл. 1). Противовирусную активность человеческого ИФН-α2b, как компонента конструкции, оценивали в культуре эмбриональных клеток легкого человека L-68. Достоверных отличий в титрах ИФН в этом случае не наблюдали, однако следует отметить тенденцию к увеличению значений показателя под действием препарата, содержащего ИФН в максимальной дозе (100 МЕ/дозу) (см. табл. 1).

Исследование противовирусной активности конструкций, содержащих дсРНК и ИФН-α2b, *in vivo* проведено на экспериментальной модели гриппозной инфекции, вызванной введением вируса гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2), в сравнении с тамифлю. Показано, что введение тамифлю в течение 5 суток после заражения летальной дозой вируса гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2) (группа 8) защищало от гибели 60 % инфицированных мышей (табл. 2). СПЖ мышей этой группы значительно превышала показатели контрольных животных (более чем на 5 суток). Эти данные подтверждают адекватность использованной вирусной модели в экспериментах на мышах и ее чувствительность к противовирусным препаратам. Введение препарата состава 3 по лечебно-профилактической схеме (группа 3) обеспечивало защиту 50 % инфицированных животных при достоверном отличии доли выживших и незначительном увеличении СПЖ на 3,8 суток (p = 0,2) по сравнению с контрольной группой (см. табл. 2). Доля выживших и СПЖ мышей, которым вводили препарат состава 3, статистически значимо не отличались от показателей животных группы препарата сравнения тамифлю ($1{,}0 \geq p \geq 0{,}4$).

Выраженная тенденция к увеличению защитного действия отмечена в группе 7, которой вводили ИФН-α2b в дозе 5000 МЕ/кг: препарат защищал от гибели 40 % животных, а СПЖ увеличилась на 3,2 дня (p = 0,1) относительно группы контроля (см. табл. 2). Обращает на себя внимание отсутствие отличий по показателям выживаемости мышей групп 3 и 7 от животных группы тамифлю. В группах мышей 1 и 6, которым вводили исследуемый препарат состава 1 или препарат сравнения ИФН-α2b в дозе 2500 МЕ/кг, к концу срока наблюдения выжило 20 % инфицированных животных, а СПЖ практически не изменилась (см. табл. 2). В группе 2, животным которой вводили препарат состава 2, отмечена выживаемость одной мыши из 10, что соответствует показателям контроля (см. табл. 2). Препарат сравнения ИФН-α2b в дозе 500 МЕ/кг (группа 5) не обеспечивал защиты инфицированных мышей, погибли все животные (см. табл. 2).

Анализ графиков выживаемости, построенных по методу Каплана – Майера (рисунок), выявил значимые отличия между контрольной группой мышей, инфицированных штаммом ВГ A/Aichi/2/68 (H3N2) в дозе 10 ЛД$_{50}$, и группой инфицированных животных, получавших тамифлю (p = 0,01). В группах мышей, которым вводили препарат состава 3 (группа 3) и препарат сравнения ИФН-α2b в дозе 5000 МЕ/кг (группа 7), продемонстрирована выраженная тенденция к повышению выживаемости относительно контроля (p = 0,08 и p = 0,07 соответственно). При этом отличий выживаемости инфицированных ВГ мышей в группах при введении тамифлю, состава 3 (группа 3) и ИФН-α2b в дозе 5000 МЕ/кг (группа 7) не обнаружено (p = 0,52). Не наблюдалось различий выживаемости инфицированных ВГ мышей при введении состава 1 и 2, а также препаратов сравнения дсРНК (группа 4) и ИФН-α2b в дозах 500, 2500 (группы 5, 6) (на графиках не представлены) от контрольной группы инфицированных ВГ мышей ($p > 0{,}05$).

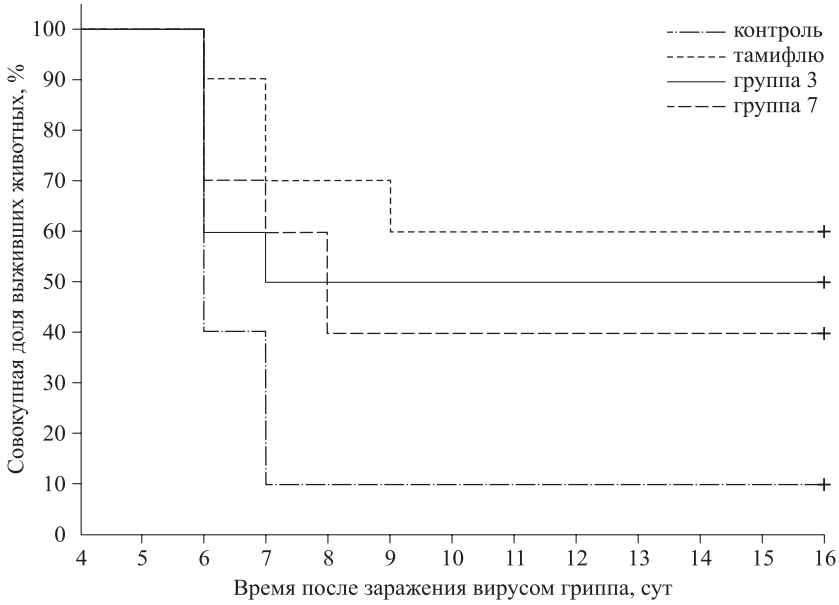
Таким образом, данные, полученные в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, подтверждают тот факт, что объединение ИФН и его индуктора уси-

Таблица 2. *Показатели выживаемости мышей, инфицированных вирусом гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2) в дозе 10 $ЛД_{50}$ при введении препаратов дсРНК и ИФН-α2b и в контроле*

Table 2. *Survival rates of mice infected with 10 LD_{50} of influenza A/Aichi/2/68 (H3N2) virus in groups received dsRNA and IFN-α2b preparations and in control*

№ группы	Препарат	Доза и схема введения препарата	Выжившие животные, *n* (%)	Коэффициент защиты, %	СПЖ, сут
1	Состав 1 (*n* = 10)	дсРНК – 2,5 мг/кг, ИФН-α2b – 500 МЕ/кг и/н, за 3 ч д/з; через 1 и 3 сут п/з	2$^{\#}$ (20)	10	8,3 ± 4,1$^{\#}$
2	Состав 2 (*n* = 10)	дсРНК – 2,5 мг/кг, ИФН-α2b – 2500 МЕ/кг и/н, за 3 ч д/з; через 1 и 3 сут п/з	1$^{\#}$ (10)	0	7,8 ± 3,0$^{\#}$
3	Состав 3 (*n* = 10)	дсРНК – 2,5 мг/кг, ИФН-α2b – 5000 МЕ/кг и/н, за 3 ч д/з; через 1 и 3 сут п/з	5* (50)	40	11,1 ± 5,2
4	Субстанция дсРНК	2,5 мг/кг и/н, за 3 ч д/з; через 1 и 3 сут п/з	2$^{\#}$ (20)	10	8,4 ± 4,1$^{\#}$
5	ИФН-α2b, 10 МЕ/мышь (*n* = 10)	500 МЕ/кг и/н, за 3 ч д/з; через 1 и 3 сут п/з	0$^{\#}$ (0)	(–10)	6,4 ± 0,5$^{\#}$
6	ИФН-α2b, 50 МЕ/мышь (*n* = 10)	2500 МЕ/кг и/н, за 3 ч д/з; через 1 и 3 сут п/з	2$^{\#}$ (20)	10	8,6 ± 3,9$^{\#}$
7	ИФН-α2b, 100 МЕ/мышь (*n* = 10)	5000 МЕ/кг и/н, за 3 ч д/з; через 1 и 3 сут п/з	4 (40)	30	10,5 ± 4,8
8	Тамифлю (*n* = 10)	По 15 мг/кг 2 раза в сутки, п/о через 1 ч п/з ВГ и далее в течение 4-х сут п/з	6* (60)	50	12,5 ± 4,6*
9	Контроль ВГ (*n* = 10)	н/в	1$^{\#}$ (10)	н/о	7,3 ± 3,1$^{\#}$

Примечание. И/н – интраназально; п/о – перорально; д/з – до заражения; п/з – после заражения; н/в – препараты не вводили; н/о – показатель не определяют; обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы контроля, ^ – группы тамифлю.



Графики выживаемости животных, построенные по методу Каплана – Мейера, при заражении штаммом ВГ A/Aichi/2/68 (H3N2) в дозе 10 $ЛД_{50}$ в группах контроля и тамифлю и при введении препаратов в группах 3 и 7; «+» – окончание срока наблюдения (эмпирически установленное, гарантированное время прекращения гибели мышей, инфицированных ВГ)

Kaplan – Meier survival curves of mice infected with influenza virus strain A/Aichi/2/68 (H3N2) at a dose of 10 LD_{50} in control and tamiflu groups, and in groups 3 and 7 administered with composition drugs; "+" – end of observation period (an empirically established, guaranteed death termination time of influenza virus-infected mice)

ливает эффект композиционного препарата по сравнению с эффектом его компонентов, что ранее мы уже наблюдали на примере композиций того же состава [20, 21]. Отсутствие существенных различий между показателями мышей, которым вводили препарат состава 3 и ИФН-α2b в эквивалентной дозе, свидетельствует о значимом вкладе в реализацию противовирусного эффекта данного компонента конструкции. Как известно, один из ключевых механизмов противовирусного действия ИФН, синтез которых в клетке усиливают дсРНК, связан с экспрессией двух типов ферментов: генов 2'-5'-олигоаденилатсинтетазы/РНКазы L (OAS/RNase L), продукты которых вызывают деградацию вновь синтезированной в клетке матричной РНК, в том числе вирусной [22], а также гена протеинкиназы R (PKR), ингибирующей синтез белка [23, 24]. При этом установлено, что оба фермента являются дсРНК-зависимыми и переходят в активное состояние лишь в присутствии дсРНК [25, 26]. Данный факт свидетельствует о том, что дсРНК являются не только индукторами ИФН, но и модуляторами ИФН-индуцированных внутриклеточных противовирусных реакций. Можно предположить, что именно это взаимодействие лежит в основе синергидного эффекта, наблюдавшегося в наших экспериментах, хотя не исключена взаимная модуляция и на уровне клеток и систем организма.

Заключение

В экспериментах на культурах клеток L929 и L-68 показано, что препарат, содержащий дсРНК и ИФН-α2b в составе молекулярной конструкции, оказывает более выраженный противовирусный эффект по сравнению с компонентами конструкции, препятствуя деструктивному действию вируса EMCV. Отмечено дозозависимое усиление эффекта при увеличении в препарате содержания ИФН-α2b. На экспериментальной модели гриппозной инфекции мышей установлено, что препарат, содержащий ИФН-α2b и индуктор ИФН дсРНК, при трехкратном интраназальном введении в дозе (2,5 мг дсРНК и 5000 МЕ ИФН- α2b)/кг проявляет противовирусную активность в отношении ВГ A/Aichi/2/68 (H3N2), чего не наблюдалось после введения дсРНК. Препарат сравнения ИФН-α2b в дозе, эквивалентной его содержанию в конструкции, обладал аналогичным, но менее выраженным действием. Полученные данные свидетельствуют о перспективности создания интраназальной формы лекарственных препаратов с использованием ИФН и дсРНК в составе средства доставки.

Список литературы / References

1. Зарубаев В.В., Гаршинина А.В., Слита А.В., Белявская С.В., Лавреньева И.Н. Противовирусная активность Кагоцела на модели экспериментальной летальной гриппозной инфекции. *Антибиотики и химиотерапия.* 2020;65(1-2):15–20. doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-1-2-15-20

Zarubaev V.V., Garshinina A.V., Slita A.V., Belyavskaya S.V., Lavrentieva I.N. Antiviral activity of Kagocel® on the model of experimental lethal influenza infection. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy.* 2020;65(1-2):15–20. [In Russian]. doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-1-2-15-20

2. Khanna M., Kumar P., Choudhary K., Kumar B., Vijayan V.K. Emerging influenza virus: a global threat. *J. Biosci.* 2008;33(4):475–482. doi: 10.1007/s12038-008-0066-z

3. Омельченко Н.Д., Иванова И.А., Беспалова И.А., Филиппенко А.В. Иммуномодуляторы и специфическая профилактики инфекционных заболеваний. *Пробл. особо опас. инфекций.* 2017;(3):21–26. doi: 10.21055/0370-1069-2017-3-21-26

Omel'chenko N.D., Ivanova I.A., Bespalova I.A., Filippenko A.V. Immunomodulators and specific prophylaxis of infectious diseases. *Problemy osobo opasnykh infektsiy = Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2017;(3):21–26. [In Russian]. doi: 10.21055/0370-1069-2017-3-21-26

4. Kossyvakis A., Mentis A.A., Tryfinopoulou K., Pogka V., Kalliaropoulos A., Antalis E., Lytras T., Meijer A., Tsiodras S., Karaktisos P., Mentis A.F. Antiviral susceptibility profile of influenza A viruses: keep an eye on immunocompromised patients under prolonged treatment. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2017;36(2):361–371. doi: 10.1007/s10096-016-2809-3

5. Даниленко Е.Д., Белкина А.О., Сысоева Г.М. Создание лекарственных препаратов на основе высокополимерных двуспиральных РНК для противовирусной и противоопухолевой терапии. *Биомед. химия.* 2019;65(4):277–293. doi: 10.18097/PBMC20196504277

Danilenko E.D., Belkina A.O., Sysoeva G.M. Development of drugs based on high-polymeric double-stranded RNA for antiviral and antitumor therapy. *Biochemistry (Moscow), Suppl. Ser. B.* 2019;13(4):308–323. doi: 10.1134/S1990750819040036

6. Semple S.L., Au S.K.W., Jacob R.A., Mossman K.L., DeWitte-Orr S.J. Discovery and use of long dsRNA mediated RNA interference to stimulate antiviral protection in interferon competent mammalian cells. *Front. Immunol.* 2022;(13):859749. doi: 10.3389/fimmu.2022.859749

7. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях. *Вопр. вирусол*. 2015;60(2):5–10.

Ershov F.I., Narovlyansky A.N. Usage of interferon inducers during viral infections. *Voprosy virusologii = Problems of Virology.* 2015;60(2):5–10. [In Russian].

8. Полосков В.В., Ершов Ф.И. Активаторы синтеза интерферонов (обзор). *Разработ. и регистрац. лекарств. средств.* 2017;(1):188–192.

Poloskov V.V., Ershov F.I. Activation of synthesis of endogenous interferon (Review). *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development and Registration.* 2017;(1):188–192. [In Russian].

9. Wong J.P., Nagata L.P., Christopher M.E., Salazar A.M., Dale R.M. Prophylaxis of acute respiratory virus infections using nucleic acid-based drugs. *Vaccine.* 2005;23(17-18):2266–2268. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.01.037

10. de Clercq E. Interferon and its inducers – a never-ending story: "old" and "new" data in a new perspective. *J. Infect. Dis.* 2006;194(Suppl 1);19–26. doi: 10.1086/505351

11. Pierson T.C., Diamond M.S. The continued emerging threat of flaviviruses. *Nat. Microbiol.* 2020;5(6):796–812. doi: 10.1038/s41564-020-0714-0

12. Мясников А.Л., Бернс С.А., Талызин П.А., Ершов Ф.И. Интерферон гамма в терапии пациентов с COVID-19 среднетяжелого течения. *Вопр. вирусол.* 2021;66(1):47–54. doi: 10.36233/0507-4088-24

Myasnikov A.L., Berns S.A., Talyzin P.A., Ershov F.I. Interferon gamma in the treatment of patients with moderate COVID-19. *Voprosy virusologii = Problems of Virology.* 2021;66(1):47–54. [In Russian]. doi: 10.36233/0507-4088-24

13. Pantelic L., Sivakumaran H., Urosevic N. Differential induction of antiviral effects against West Nile virus in primary mouse macrophages derived from flavivirus-susceptible and congenic resistant mice by alpha/beta interferon and poly(I-C). *J. Virol.* 2005;79(3):1753–1764. doi: 10.1128/JVI.79.3.1753-1764.2005

14. Morrey J.D., Day C.W., Julander J.G., Blatt L.M., Smee D.F., Sidwell R.W. Effect of interferon-alpha and interferon-inducers on West Nile virus in mouse and hamster animal models. *Antivir. Chem. Chemother.* 2004;15(2):101–109. doi: 10.1177/095632020401500202

15. Farma J.M., Puhlmann M., Soriano P.A., Cox D., Paciotti G.F., Tamarkin L., Alexander H.R. Direct evidence for rapid and selective induction of tumor neovascular permeability by tumor necrosis factor and a novel derivative, colloidal gold bound tumor necrosis factor. *Int. J. Cancer.* 2007;120(11):2474–2480. doi: 10.1002/ijc.22270

16. Messerschmidt S.K., Musyanovych A., Altvater M., Scheurich P., Pfizenmaier K., Landfester K., Kontermann R.E. Targeted lipid-coated nanoparticles: delivery of tumor necrosis factor-functionalized particles to tumor cells. *J. Control. Release.* 2009;137(1):69–77. doi: 10.1016/j.jconrel.2009.03.010

17. Johnson M.B., Chandler M., Afonin K.A. Nucleic acid nanoparticles (NANPs) as molecular tools to direct desirable and avoid undesirable immunological effects. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2021;(173):427–438. doi: 10.1016/j.addr.2021.04.011

18. Масычева В.И., Лебедев Л.Р., Даниленко Е.Д., Сысоева Г.М., Гамалей С.Г. Противоопухолевое средство на основе наночастиц, несущих рекомбинантный фактор некроза опухоли альфа человека. Пат. 2386447 РФ; опубл. 20.04.2010.

Masycheva V.I., Lebedev L.R., Danilenko E.D., Sysoeva G.M., Gamaley S.G. Anticancer drug based on nanoparticles bearing recombinant human tumour necrosis factor alpha. Patent 2386447 RF; published 20.04.2010. [In Russian].

19. ОФС.1.7.2.0002.15 Биологические методы испытания препаратов интерферона с использованием культур клеток. *Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV издание*, 2018, 2, 2740–2749. Режим доступа: https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-7-2-0002-15-biologicheskie-metody-ispytaniya-preparatov-interferona-s-ispolzovaniem-kultur-kletok/

OFS.1.7.2.0002.15. Cell-Culture Bioassays for Interferon Products. *State Pharmacopoeia of the Russian Federation*, XIV edition, 2018, 2, 2740–2749. Available at: https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-7-2-0002-15-biologicheskie-metody-ispytaniya-preparatov-interferona-s-ispolzovaniem-kultur-kletok/ [In Russian].

20. Гамалей С.Г., Скарнович М.О., Макаревич Е.В., Мазурков О.Ю., Шишкина Л.Н., Иванова О.С., Левагина Г.М., Даниленко Е.Д. Противовирусная активность композиционного препарата дрожжевой двуспиральной РНК и интерферона альфа на модели экспериментальной гриппозной инфекции мышей. *Антибиотики и химиотерапия.* 2023;68(7–8):27–33. doi: 10.10.37489/0235-2990-2023-68-7-8-27-33

Gamaley S.G., Skarnovich M.O., Makarevich E.V., Mazurkov O.Yu., Shishkina L.N., Ivanova O.S., Levagina G.M., Danilenko E.D. Antiviral activity of double-stranded ribonucleic acid and interferon alpha composition in the model of experimental influenza infection of mice. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023;68(7–8):27–33. [In Russian]. doi: 10.10.37489/0235-2990-2023-68-7-8-27-33

21. Иванова О.С., Левагина Г.М., Башкина Е.С., Усова С.В., Телегина Ю.В., Гамалей С.Г., Ломзов А.А., Даниленко Е.Д. Лекарственные средства для интраназального применения на основе интерферонов и их индуктора: получение и исследование свойств. *Биофармац. ж.* 2023;15(4): 14–20. doi: 10.30906/2073-8099-2023-15-4-14-20

Ivanova O.S., Levagina G.M., Bashkina E.S., Usova S.V., Telegina Yu.V., Gamaley S.G., Lomzov A.A., Danilenko E.D. Drugs for intranasal use based on interferons and their inductor: obtaining and investigation

of properties. *Biofarmatsevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biopharmaceuticals.* 2023;15(4):32–44. [In Russian]. doi: 10.30906/2073-8099-2023-15-4-14-20

22. Silverman R.H. Viral encounters with 2',5'-oligoadenylate synthetase and RNase L during the interferon antiviral response. *J. Virol.* 2007;81(23):12720–12729. doi: 10.1128/JVI.01471-07

23. García M.A., Gil J., Ventoso I., Guerra S., Domingo E., Rivas C., Esteban M. Impact of protein kinase PKR in cell biology: from antiviral to antiproliferative action. *Microbiol. Mol. Biol. Rev*. 2006;70(4):1032–1060. doi: 10.1128/MMBR.00027-06

24. Zhang P., Samuel C.E. Protein kinase PKR Plays a stimulus- and virus-dependent role in apoptotic death and virus multiplication in human cells. *J. Virol.* 2007;81(15):8192–8200. doi: 10.1128/JVI.00426-07

25. Cole J.L. Activation of PKR: An open and shut case? *Trends Biochem. Sci.* 2007;32(2):57–62. doi: 10.1016/j.tibs.2006.12.003

26. Calderon B.M., Conn G.L. A human cellular noncoding RNA activates the antiviral protein 2'-5'-oligoadenylate synthetase 1. *J. Biol. Chem.* 2018;293(41):16115–16124. doi: 10.1074/jbc.RA118.004747

Сведения об авторах:

Гамалей Светлана Георгиевна, ORCID: 0000-0002-7441-333X, e-mail: gamaley_sg@vector.nsc.ru
Скарнович Максим Олегович, ORCID: 0000-0001-7096-5754, e-mail: skarnovich@vector.nsc.ru
Мазурков Олег Юрьевич, к.б.н., ORCID: 0000-0001-8164-4091, e-mail: mazurkov_oyu@vector.nsc.ru
Шишкина Лариса Николаевна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-8264-0217, e-mail: shish@vector.nsc.ru
Башкина Елена Сергеевна, ORCID: 0009-0004-4134-2303, e-mail: bashkina_es@vector.nsc.ru
Усова Светлана Владимировна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5059-2778, e-mail: usova_sv@vector.nsc.ru
Иванова Ольга Сергеевна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-4243-3600, e-mail: ivanova_os@vector.nsc.ru
Левагина Галина Михайловна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-6749-5074, e-mail: levagina_gm@vector.nsc.ru
Даниленко Елена Дмитриевна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-5026-1602, e-mail: danilenko_ed@vector.nsc.ru

Information about the authors:

Svetlana G. Gamaley, ORCID: 0000-0002-7441-333X, e-mail: gamaley_sg@vector.nsc.ru
Maxim O. Skarnovich, ORCID: 0000-0001-7096-5754, e-mail: skarnovich@vector.nsc.ru
Oleg Yu. Mazurkov, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-8164-4091, e-mail: mazurkov_oyu@vector.nsc.ru
Larisa N. Shishkina, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8264-0217, e-mail: shish@vector.nsc.ru
Elena S. Bashkina, ORCID: 0009-0004-4134-2303, e-mail: bashkina_es@vector.nsc.ru
Svetlana V. Usova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5059-2778, e-mail: usova_sv@vector.nsc.ru
Olga S. Ivanova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-4243-3600, e-mail: ivanova_os@vector.nsc.ru
Galina M. Levagina, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-6749-5074, e-mail: levagina_gm@vector.nsc.ru
Elena D. Danilenko, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-5026-1602, e-mail: danilenko_ed@vector.nsc.ru

Поступила в редакцию 25.09.2024
После доработки 01.11.2024
Принята к публикации 10.01.2025

Received 25.09.2024
Revision received 01.11.2024
Accepted 10.01.2025

УДК 616-001.4-002:616.5-078 DOI: 10.18699/SSMJ20250108
Оригинальное исследование / Research article

Анализ микробиоты экспериментальной инфицированной раны

А.Ю. Григорьян[1], Т.Н. Кудрявцева[2], Е.С. Мишина[1], С.А. Ефанов[2], В.В. Сорока[2], Л.В. Жиляева[1], А.И. Бежин[1]

[1] Курский государственный медицинский университет Минздрава России
305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3
[2] Курский государственный университет
305000, г. Курск, ул. Радищева, 33

Резюме

Раны кожи встречаются часто и представляют собой серьезную проблему для здравоохранения и экономики из-за риска осложнений и значительного негативного влияния на качество жизни пациентов. Процесс заживления ран включает в себя взаимодействие множества клеток кожи, иммунных клеток, клеточных компонентов крови, факторов роста и цитокинов. Однако внешние факторы, такие как микробиота кожи, тоже могут играть важную роль в заживлении ран. Последние исследования показали взаимодействие между различными видами микроорганизмов, а также между микроорганизмами и иммунной системой макроорганизма в раневой среде. Цель исследования: на примере экспериментальной инфицированной раны провести анализ микробиоты и определить ее корреляцию с pH раневой среды. **Материал и методы**. В эксперименте на 60 крысах породы Вистар, у которых моделировали инфицированную рану, изучена ее микробиота методом масс-спектрометрии микробных маркеров с помощью газового хроматографа с масс-селективным детектором «Маэстро», также проводили измерение pH раневой поверхности. **Результаты и их обсуждение**. Микробиота инфицированной раны состояла из ассоциации 26 родов и отдельных видов микроорганизмов. Превосходство сохранялось за грамположительными бактериями на протяжении всего срока эксперимента; более 70 % от общего числа микроорганизмов приходилось на строгие анаэробы. Обнаружена тесная положительная корреляция между 18 родами микроорганизмов, а также связь между pH раневой среды и уровнем контаминации раны. **Заключение**. При выборе средств для местного лечения инфицированных ран следует учитывать, что в состав раневой микробиоты входят грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные бактерии, а также микроскопические грибы. Следовательно, лекарственные средства не только должны обладать бактерицидным эффектом в отношении аэробных бактерий как наиболее частой причины раневой инфекции, но и быть эффективными в отношении анаэробных бактерий и проявлять фунгицидную активность. Данные о корреляционной связи между pH и уровнем контаминации ран могут быть использованы для мониторинга раневого процесса.

Ключевые слова: раневой процесс, инфицированная рана, микробиота раны, мониторинг раны, pH-метрия ран.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00021.
Благодарность. Авторы выражают глубокую благодарность заведующей лабораторией микробиологии и магнитобиологии НИИ общей патологии ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России профессору О.А. Медведевой и младшему научному сотруднику Е.С. Ворсиной.
Автор для переписки. Григорьян А.Ю., e-mail: arsgrigorian@mail.ru
Для цитирования. Григорьян А.Ю., Кудрявцева Т.Н., Мишина Е.С., Ефанов С.А., Сорока В.В., Жиляева Л.В., Бежин А.И. Анализ микробиоты экспериментальной инфицированной раны. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(1):77–85. doi: 10.18699/SSMJ20250108

Analysis of the microbiota of an experimental infected wound

A.Yu. Grigoryan[1], T.N. Kudryavtseva[2], E.S. Mishina[1], S.A. Efanov[2], V.V. Soroka[2], L.V. Zhilyaeva[1], A.I. Bezhin[1]

[1]Kursk State Medical University of Minzdrav of Russia
305041, Kursk, Karla Marksa st., 3
[2]Kursk State University
305000, Kursk, Radishcheva st., 33

Abstract

Skin wounds are common and represent a major public health and economic problem due to the risk of complications and significant negative impact on patients' quality of life. The wound healing process involves the interaction of multiple skin cells, immune cells, blood cellular components, growth factors and cytokines. However, external factors such as the skin microbiota may also play an important role in wound healing. Recent studies have shown interactions between different types of microorganisms, as well as between microorganisms and the host immune system in the wound environment. The aim of the study: to analyze the microbiota and determine its correlation with the pH of the wound environment using an experimental infected wound as an example. **Material and methods.** In an experiment on 60 Wistar rats, in which an infected wound was modeled, its microbiota was studied by mass spectrometry of microbial markers using a gas chromatograph with a «Maestro» mass-selective detector, the pH of the wound surface was also measured. **Results and discussion**. The microbiota of the infected wound consisted of an association of 26 genera and individual species of microorganisms. Gram-positive bacteria remained dominant throughout the entire experiment; more than 70 % of the total number of microorganisms were strict anaerobes. A strong positive correlation was found between 18 genera of microorganisms, as well as a relationship between the pH of the wound environment and the level of wound contamination. **Conclusions**. When choosing agents for local treatment of infected wounds, it should be taken into account that the wound microbiota includes gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic bacteria, as well as microscopic fungi. Therefore, drugs not only should have a bactericidal effect on aerobic bacteria, as the most common cause of wound infection, but also be effective against anaerobic bacteria and exhibit fungicidal activity. The data regarding the correlation between pH and the level of wound contamination can be used to monitor the wound process.

Key words: wound process, infected wound, wound microbiota, wound monitoring, wound pH-metry.

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

Financing. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation No. 23-25-00021.

Acknowledgments. The authors express their deep gratitude to the head of the laboratory of microbiology and magnetobiology of the Research Institute of General Pathology of Kursk State Medical University, Professor O.A. Medvedeva, and junior research fellow E.S. Vorsina.

Correspondence author. Grigoryan A.Yu., e-mail: arsgrigorian@mail.ru

Citation. Grigoryan A.Yu., Kudryavtseva T.N., Mishina E.S., Efanov S.A., Soroka V.V., Zhilyaeva L.V., Bezhin A.I. Analysis of the microbiota of an experimental infected wound. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(1):77–85. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250108

Введение

Основополагающую роль в патогенезе хирургических инфекций кожи и мягких тканей играет устойчивость макроорганизма в отношении микроогранизмов-возбудителей раневой инфекции [1–3]. Кожа обладает защитными факторами, которые предохраняют организм от микробной инвазии [4–6]. Возбудителями большинства неосложненных хирургических инфекций кожи и мягких тканей являются грамположительные кокки, в свою очередь осложненные формы инфекций кожи и мягких тканей, а также некоторые неосложненные формы специфической локализации (например, перианальная область) представляют собой ассоциации бактерий, как грамположительных, так и грамотрицательных [1, 3, 5, 7]. В подобных ситуациях они могут вызывать тяжелые состояния, которые диктуют необходимость немедленного реагирования. На сегодняшний день в раневом отделяемом все чаще выделяют *Enterococcus* spp. (в основном *Enterococcus faecalis*), а также коагулазонегативные стафилококки [4, 6–8]. Кроме того, важную роль в развитии инфекций кожи и мягких тканей играют вирусы, простейшие и грибы [2, 7, 9–11]. Также нередко в раневом отделяемом обнаруживаются представители семейства Enterobacteriaceae, среди которых кишечная палочка встречается в 30,6 % случаев, а клебсиелла – в 25,7 % [3, 12]. На фоне трофических нарушений при формировании язв в их отделяемом, как правило, высеваются представители строгих аэробов, факультативных и строгих анаэробных микроорганизмов. Преимущественно это *Streptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Bacteroides* spp., Enterobacteriaceae, *Enterococcus* spp. и *Pseudomonas aeruginosa* [1, 4, 9, 10].

Около 90 % бактерий существуют в природе не в виде отдельных планктонных форм, а как прикрепленные к субстрату биопленки, которые обнаруживаются в 60 % случаях в хронических ранах и в 6 % – в свежих [10–12]. Биопленки способны снижать чувствительность микроорганизмов к антибиотикам в 100–1000 раз. Некоторые

авторы отмечают наличие эффекта синергизма между различными видами микроорганизмов в биопленке, который обусловливает вирулентность биопленки и ключевой патогенетический эффект в развитии раневого процесса [2, 3, 6, 8]. С клинической точки зрения, способность микроорганизмов образовывать биопленку увеличивает время, необходимое для очищения раны, грануляции и формирования лимбального эпителия, что влияет на продолжительность пребывания больного в стационаре.

Одним из факторов, оказывающих неблагоприятное воздействие на мультипликацию микроорганизмов, является pH кожи, которая в среднем составляет 3,5–6,7 [3, 11]. Такая среда не только подавляет рост бактерий, но и усиливает рост фибробластов, приводит к большему снабжению кислородом тканей и является показателем успешного самозаживления ран [2, 3, 11]. Будучи результатом гликометаболизма большинства патогенов, pH широко используется для определения бактериальных инфекций. В слабощелочной среде микроорганизмы чувствуют себя комфортно, что способствует их размножению и распространению [4, 6, 7, 12]. Таким образом, колебания pH раны можно использовать для мониторинга раневого процесса.

Цель исследования: на примере экспериментальной инфицированной раны провести анализ микробиоты и определить ее корреляцию с pH раневой среды.

Материал и методы

Эксперимент выполнен в лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии НИИ экспериментальной медицины ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет (КГМУ) Минздрава России на 60 самцах крыс породы Вистар. Исследование одобрено региональным этическим комитетом при ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 05.11.2013).

Крысы содержались в виварии экспериментально-биологической клиники ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России в одинаковых условиях в индивидуальных боксах на стандартном пищевом рационе, доступ к пище и воде свободный. Всем животным под ингаляционным масочным наркозом изофлураном выполнено моделирование раны путем иссечения кожи и подкожной клетчатки диаметром 1,8 см в области спины (таким образом, площадь раны составляла 254 ± 5,8 мм^2), затем подшивалось устройство, препятствующее попаданию в нее инородных тел. В полученную рану вводили марлевый шарик, содержащий 1 млн микробных тел суточной культуры *Staphylococcus aureus* 592 на 1 мл, после чего устройство для защиты ран закрывалось крышкой. Следует отметить, что сохранялась возможность для инфицирования микроорганизмами, мигрирующими в область раны с окружающей неповрежденной кожи. Через трое суток после моделирования марлевый шарик извлекали из раны и начинали наблюдение за процессом заживления (первые сутки наблюдения). Животных выводили из эксперимента путем CO_2-индуцированной эвтаназии на 1-е, 3-и, 5-е, 8-е,10-е и 15-е сутки по 10 особей.

У всех животных в контрольные сроки измеряли pH раны с помощью pH-метра “pH Bluetooth YY-1031”. Следует отметить, что pH неповрежденной кожи у крыс составляла 5,2–5,9. Для определения микробиоты забирали ткань раны после эвтаназии, качественное и количественное определение микроорганизмов проводили методом масс-спектрометрии микробных маркеров с помощью газового хроматографа с масс-селективным детектором «Маэстро» ГХ 7820 (хроматограф) Agilent 5975 (детектор) (ООО «ИНТЕРАБ», Россия), число микроорганизмов выражали в 10^5 клеток/г. Работа выполнена в условиях лаборатории микробиологии и магнитобиологии НИИ общей патологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России.

Статистический анализ проведен при помощи программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, США) и Statistica, версия 13 (TIBCO Software Inc., США). Согласно критерию Колмогорова – Смирнова выявлено, что изучаемые вариационные ряды не подчиняются закону распределения Гаусса. Учитывая данное обстоятельство, мы выражали цифровые данные как медиану, нижнюю и верхнюю квартили (Me [Q1; Q3]), для их попарного сравнения использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ проводили с применением коэффициента *r* Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

На первые сутки наблюдения у всех экспериментальных животных наблюдали гиперемию и отек краев раны, дно было покрыто налетом фибрина с участками некроза, отмечали наличие гнойного отделяемого из раны в объеме 0,5–0,7 мл, при этом общая обсемененность раны суммарно составила 415,7×10^8 клеток/г, что свидетельствовало о формировании инфицированной раны с развитием активного воспаления в ответ на контаминацию патогенными микроорганизмами. При этом ассоциации микроорганизмов состояли из следующих представителей (табл. 1): *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Streptococ-*

Таблица 1. *Динамика микробиоты инфицированных ран, 10^5 клеток/г*

Table 1. *Dynamics of microbiota of infected wounds, 10^5 cells/g*

Наименование микроорганизма	Допустимый уровень	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	8-е сутки	10-е сутки	15-е сутки
1	2	3	4	5	6	7	8
Enterococcus spp.	266	50 [0; 141,3]	781 [491,3; 925,8]	962 [792; 1312]*	337,5 [267,3; 602]&	1372 [1204,5; 1457]*#@	833 [551,3; 1315,3]*
Streptococcus spp.	89	0 [0; 0]	116 [72,8; 180,3]	98 [0; 1163]	238 [144; 373,3]	368,5 [163,8; 635,5]*#	403 [273,3; 863,5]*#
S. mutans	645	1958,5 [1516; 2501,3]	4530 [3731,8; 6319,5]*	2631 [2153,5; 5197,5]*	1930,5 [1581,3; 2844]#	3544 [2592,8; 4410,8]*@	2578 [2196,8; 3136,3]#
S. aureus	242	376,5 [331,5; 447]	526 [434,5; 581,3]	602 [509; 654,5]*	379,5 [286,3; 622]	434 [342,3; 462,8]&	353,5 [311; 369,3]#&
Bifidobacterium spp.	455	0 [0; 0]	0 [0; 0]	682 [0; 1436]*#	600 [302,5; 1095]*#	0 [0; 559]	597 [192; 1228,5]*#^
Clostridium spp. (группа *C. tetani*)	225	185,5 [154,5; 233,8]	340,5 [228,8; 693,5]	533 [403; 2119,5]	608,5 [482,8; 1006]	601 [285; 896,3]	752 [509; 1228,5]
C. difficile	275	2895,5 [2662,8; 3689]	5628 [5238; 6668]*	3825 [3449; 10221]	3627,5 [3155,8; 4585,8]	8485,5 [6105,5; 10849,3]*@	6503,5 [4797,8; 6984,5]*@
C. perfringens	33	6 [4,3; 7]	43 [37,8; 65]	30 [21,5; 53]	22 [15,3; 31]#	25,5 [21; 99,5]	47 [27; 122,3]*@
C. propionicum	78	0 [0; 0]	0 [0; 31,8]	356 [129,5; 573]#	130,5 [34,5; 155,5]	16,5 [0; 67,8]&	274 [130,5; 496,8]#@^
C. ramosum	1484	5305 [4397; 5883,8]	8268 [7406; 9247]	7270 [6587,5; 8946,5]*	6859 [5688; 10484,8]	7041,5 [6141; 7407]#	6972,5 [6513,3; 7305]#
Eubacterium spp.	3564	11010,5 [5460,5; 12674,3]	19165,5 [9790,8; 19584,3]	8632 [5394; 13533,5]	6553,5 [3986; 8958,3]#	6791,5 [2877,8; 14431,8]	17053 [14145,8; 18353,8]*@^
Lactobacillus spp.	4323	7663 [7341; 9081,5]	12246 [10745,5; 14402,5]	10883 [9933; 12664]	12290 [10051; 18562,5]*	12900 [11137,3; 13627,5]*	12204 [10527,5; 13927,3]*
P. anaerobius 18623	0	70 [0; 140,3]	162,5 [62,5; 217]	395 [186,5; 860]*	0 [0; 92,8]&	518 [244,3; 1145,5]*@	358 [20,8; 706,3]
P. anaerobius 17642	0	142,5 [127; 173,3]	146 [143,5; 155]	150 [142; 167,5]	150 [134,5; 168,8]	117 [103,3; 128]*#	157 [146,3; 164,8]^
Prevotella spp.	0	33,5 [25,5; 47,3]	137 [127,8; 154]*	35 [15; 54,5]#	108 [74,5; 139]*&	65,5 [33,3; 128,8]*&	102,5 [100; 116,8]*&
Propionibacterium spp.	0	0 [0; 0]	37 [1,3; 58,5]*	22 [0; 47]*	14 [0,3; 22,3]	46,5 [25,5; 54,3]*@	59,5 [40,5; 81,3]*@
Ruminicoccus spp.	600	411 [366,8; 488,3]	544 [491,3; 778,3]	769 [525; 1478]*	461 [384,8; 678,8]&	972 [763,5; 1343,5]*#@	701 [612; 989,3]*
Corynebacterium spp.	177	118,5 [92,8; 155]	322,5 [300,8; 418,5]*	167 [100,5; 275]	142,5 [111,5; 180,5]#	414,5 [282,5; 552,8]*&@	259 [221,3; 358,5]*@

Nocardia spp.	53	67,5 [62; 88,8]	158,5 [105,3; 182,8]	205 [154,5; 341]*	112 [97,3; 142]&	149,5 [133,8; 191,5]@	179,5 [155,5; 192,3]
N. asteroids	900	459,5 [323; 488,8]	745 [566,8; 1007,8]*	1038 [911; 1331]*	370,5 [286,5; 663,3]&	817,5 [703,5; 866,8]*	890 [756,3; 2010]*@
Enterobacteriaceae spp. (*E.coli* и др.)	71	1247 [338; 2825,3]	2384 [1613,3; 2767,3]	356 [88,5; 771]#	1727 [939,5; 2074,8]#&	819,5 [441,8; 1209]#&@	1529 [1314,5; 1823,3]#&^
Alcaligenes spp. / *Klebsiella* spp.	77	19 [16,5; 20,8]	127,5 [110,3; 142]*	0 [0; 24,5]#	43,5 [30; 47,3]#&	114 [97,8; 127,8]*&@	36 [26,8; 39,3]#&^
Kingella spp.	12	67,5 [52,5; 74]	22 [18; 25]*	50 [47,5; 56]#	19,5 [17,5; 26,5]*&	29 [19,3; 46,8]*&	21,5 [15,3; 31,5]*&
C. trachomatis	9	568 [419; 746]	1393 [1209; 1569,5]*	657 [372; 1289,5]#	600 [411,3; 1213,5]	1482,5 [1194; 1693,8]*@	1100,5 [962,5; 1271,8]*^
Микроскопические грибы, продуцирующие кампестерол	78	2542,5 [1976,3; 2812,3]	2081,5 [1780,5; 2196,8]	1137 [592; 1632,5]*#	1490,5 [1218,5; 2706,3]	2302,5 [1950,3; 2537,5]*&	1379 [1138,3; 1997,5]*^
Микроскопические грибы, продуцирующие ситостерол	177	2727 [1782,5; 3892]	3185 [3004,5; 3565,3]	1493 [1013,5; 2340]#	1710,5 [1193; 2286]*#	2720 [2477,8; 4751,3]*@	1993,5 [1504; 2433,5]#^

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – 1-х суток, # – 3-х суток, & –5-х суток, @ – 8-х суток, ^ – 10-х суток.

cus mutans, Staphylococcus aureus, Bifidobacterium spp.*, Clostridium* spp. (группа *C. tetani*)*, Clostridium difficile, Clostridium perfringens, Clostridium propionicum, Clostridium ramosum, Eubacterium* spp.*, Lactobacillus* spp.*, Peptostreptococcus anaerobius 18623, Peptostreptococcus anaerobius 17642, Prevotella* spp.*, Propionibacterium* spp.*, Ruminicoccus* spp.*, Corynebacterium* spp.*, Nocardia* spp.*, Nocardia asteroids,* Enterobacteriaceae spp. (включая *E. coli*), *Alcaligenes* spp./*Klebsiella* spp.*, Kingella* spp.*, Chlamydia trachomatis*, микроскопические грибы, продуцирующие кампестерол, микроскопические грибы, продуцирующие ситостерол.

Суммарное число микроорганизмов возрастало на 3-и и 5-е сутки (627,8 и 585,3×10^8 клеток/г соответственно), на 8-е сутки снижалось в 1,3 раза, практически достигая уровня первых суток (456,9×10^8 клеток/г), с последующим увеличением на 10-е и 15-е сутки (561,3 и 585,7×10^8 клеток/г соответственно) до уровня показателя 5-х суток. Клинические признаки воспаления начиная с 6–7-х суток наблюдения были субъективно менее выражены по сравнению с состоянием на 1-е сутки эксперимента.

При распределении микроорганизмов на грамположительные / грамотрицательные / микроскопические грибы (в %) мы наблюдали следующую динамику: на первые сутки – 80/5,5/14,5, на 5-е сутки происходил максимальный прирост удельного веса грамположительных микроорганизмов (92,5/2,5/5), к 10-м суткам он постепенно уменьшался, и увеличивался удельный вес микроскопических грибов – 85,5/4,5/10, на 15-е сутки распределение было следующим – 89,1/4,8/6,1. На протяжении всего эксперимента превосходство сохранялось за грамположительными микроорганизмами, удельный вес грамотрицательных микроорганизмов составлял от 2,5 до 5,6 %, а микроскопических грибов – от 5 до 14,5 %. Также следует отметить, что удельный вес строгих анаэробов составлял от 71,2 до 78,3 % на протяжении всего срока наблюдения, однако признаков анаэробной инфекции у экспериментальных животных мы не наблюдали.

По динамике численности исследуемых микроорганизмов можно было выделить несколько групп: стабильный уровень на протяжении всего срока наблюдения (*C. ramosum, Lactobacillus* spp.); прогрессивный рост (*Streptococcus* spp.*, Clostridium* spp. (группа *C. tetani*)); прогрессивное снижение (*S. aureus, Kingella* spp.); волнообразное течение с уменьшением на 15-е сутки (*Alcaligenes* spp./*Klebsiella* spp., микроскопические грибы, продуцирующие кампестерол, микроскопические грибы, продуцирующие ситостерол, *Corynebacterium* spp.*, C. trachomatis, Enterococcus* spp.*, S. mutans, C. difficile, P. anaerobius*

Таблица 2. *Корреляционные связи между численностью*

Table 2. *Correlation relationships between the number*

Наименование микроорганизмов	*Enterococcus* spp.	*Streptococcus* spp.	*S. mutans*	*S. aureus*	*Bifidobacterium* spp.	*Clostridium* spp. (группа *C. tetani*)	*C. difficile*	*C. perfringens*	*C. propionicum*	*C. ramosum*	*Eubacterium* spp.
Enterococcus spp.											
Streptococcus spp.	0,64										
S. mutans	**0,64**	**0,30**									
S. aureus	0,33	0,19	**0,74**								
Bifidobacterium spp.	–0,02	0,08	–0,24	–0,19							
Clostridium spp. (группа *C. tetani*)	**0,58**	**0,89**	**0,32**	**0,33**	0,22						
C. difficile	0,62	**0,34**	**0,74**	**0,44**	–0,05	**0,27**					
C. perfringens	**0,65**	**0,69**	**0,65**	**0,47**	0,05	**0,71**	**0,50**				
C. propionicum	0,48	0,63	**0,33**	**0,32**	**0,36**	**0,72**	0,25	**0,62**			
C. ramosum	**0,61**	**0,56**	**0,70**	**0,62**	0,04	**0,65**	**0,51**	**0,69**	**0,53**		
Eubacterium spp.	0,21	0,02	**0,34**	0,09	0,21	0,11	0,24	**0,32**	**0,26**	**0,31**	
Lactobacillus spp.	**0,73**	**0,65**	**0,65**	**0,47**	0,09	**0,64**	**0,58**	**0,65**	**0,48**	**0,80**	0,19
P. anaerobius 18623	**0,46**	**0,26**	**0,64**	**0,53**	–0,11	0,24	**0,80**	**0,38**	**0,36**	**0,36**	0,12
P. anaerobius 17642	**–0,32**	**–0,35**	**–0,30**	–0,19	**0,29**	–0,25	–0,22	–0,15	–0,09	–0,13	0,12
Prevotella spp.	0,07	0,23	**0,26**	0,06	0,19	0,24	0,21	**0,31**	0,06	**0,34**	**0,53**
Propionibacterium spp.	**0,35**	**0,28**	**0,29**	–0,11	0,08	0,15	**0,68**	**0,26**	0,17	**0,26**	0,23
Ruminicoccus spp.	**0,74**	**0,40**	**0,65**	**0,42**	0,21	**0,41**	**0,68**	**0,60**	**0,47**	**0,45**	**0,28**
Corynebacterium spp.	**0,48**	0,06	**0,68**	**0,26**	–0,01	–0,06	**0,79**	**0,41**	0,06	**0,32**	**0,41**
Nocardia spp.	**0,71**	**0,69**	**0,61**	**0,49**	0,04	**0,76**	**0,52**	**0,74**	**0,68**	**0,59**	0,18
N. asteroids	**0,62**	**0,52**	**0,46**	**0,30**	0,18	**0,59**	**0,49**	**0,68**	**0,45**	**0,50**	**0,25**
Enterobacteriaceae spp. (*E. coli* и др.)	**–0,39**	–0,12	0,07	0,07	0,02	–0,09	–0,04	–0,02	–0,25	0,06	**0,35**
Alcaligenes spp. / *Klebsiella* spp.	**0,40**	**0,26**	**0,42**	0,04	–0,24	0,11	**0,37**	**0,41**	–0,15	0,25	0,15
Kingella spp.	–0,07	**–0,39**	0,10	**0,37**	**–0,26**	**–0,30**	0,08	**–0,27**	–0,06	–0,14	–0,12
C. trachomatis	**0,38**	–0,02	**0,31**	–0,02	0,07	–0,07	**0,42**	0,11	–0,21	**0,35**	**0,29**
Микроскопические грибы, продуцирующие кампестерол	–0,11	**–0,35**	0,13	0,06	**–0,33**	**–0,45**	0,13	**–0,34**	**–0,42**	–0,06	0,14
Микроскопические грибы, продуцирующие ситостерол	0,02	**–0,31**	**0,36**	0,12	**–0,40**	**–0,39**	0,25	–0,02	**–0,43**	0,03	**0,36**

Примечание. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые корреляционные связи.

18623, Ruminicoccus spp.); волнообразное течение с ростом на 15-е сутки (*Prevotella* spp., Enterobacteriaceae spp. (*E. coli* и др.), *Eubacterium* spp., *C. propionicum*, *C. perfringens, Propionibacterium* spp., *Nocardia* spp., *N. asteroids, Bifidobacterium* spp., *P. anaerobius 17642)*. Чаще всего рост числа одних и снижение количества других микроорганизмов наблюдались на 5-е и 8-е сутки наблюдения.

В табл. 2 представлены корреляционные зависимости между численностью всех исследованных микроорганизмов. Наиболее выраженную положительную связь (r от 0,7 до 0,9) имели *Enterococcus* spp. (с *Lactobacillus* spp., *Ruminicoccus* spp., *Nocardia* spp.), *S. mutans* (с *S. aureus*, *C. difficile*, *C. ramosum*), *Clostridium* spp. (группа *C. tetani*) (с *C. perfringens*, *C. propionicum*, *Nocardia* spp., *Streptococcus* spp.), *C. difficile* (с *P. anaerobius 18623*, *Corynebacterium* spp., *S. mutans*), *C. perfringens* (с *Nocardia* spp.), *C. ramosum* (с *Lactobacillus* spp., *S. mutans*), *Prevotella* spp. (с Enterobacteriaceae spp. *(E. coli* и др.)), микроскопические грибы, продуцирующие кампестерол (с микроскопическими грибами, продуцирующими ситостерол).

исследованных микроорганизмов

of studied microorganisms

Lactobacillus spp.	*P. anaerobius 18623*	*P. anaerobius 17642*	*Prevotella* spp.	*Propionibacterium* spp.	*Ruminicoccus* spp.	*Corynebacterium* spp.	*Nocardia* spp.	*N. asteroides*	Enterobacteriaceae spp. (*E. coli* и др.)	*Alcaligenes* spp./ *Klebsiella* spp.	*Kingella* spp.	*C. trachomatis*	Микроскопические грибы, продуцирующие кампестерол
0,32													
–0,20	**–0,32**												
0,31	–0,09	0,01											
0,33	**0,45**	0,07	0,16										
0,61	**0,54**	–0,24	0,09	**0,37**									
0,41	**0,53**	–0,02	**0,37**	**0,53**	**0,59**								
0,62	**0,59**	**–0,28**	0,06	**0,26**	**0,61**	**0,26**							
0,49	**0,38**	–0,09	0,14	**0,33**	**0,65**	**0,35**	**0,69**						
–0,04	–0,20	0,14	**0,73**	–0,06	–0,20	0,10	**–0,27**	–0,12					
0,43	0,06	–0,12	**0,45**	**0,27**	0,24	**0,56**	0,20	0,16	0,14				
–0,24	**0,38**	–0,03	**–0,58**	–0,18	0,10	–0,07	0,04	–0,15	**–0,33**	**–0,46**			
0,41	0,07	–0,02	**0,29**	**0,38**	0,25	**0,58**	–0,03	0,19	0,05	**0,49**	**–0,26**		
0,01	0,01	–0,17	0,18	–0,08	–0,08	0,25	**–0,31**	**–0,31**	**0,29**	0,18	0,15	**0,38**	
–0,02	0,12	–0,19	**0,34**	–0,01	0,02	**0,43**	–0,15	–0,10	**0,35**	**0,45**	0,03	**0,37**	**0,75**

На первые сутки наблюдения pH раневой поверхности составлял 7,89 [7,76; 7,93], на 3-и – 7,74 [7,67; 8,04], на 5-е – 7,13 [6,84; 7,29], на 8-е – 6,61 [6,43; 6,88], на 10-е – 6,91 [6,78; 7,05], на 15-е – 6,96 [6,7; 7,05]. При этом наблюдали статистически значимые различия первых и третьих суток по сравнению с остальными. Обращает на себя внимание снижение pH на 8-е сутки наблюдения, что соответствует максимальному уменьшению суммарного числа микроорганизмов (r = 0,41; $p < 0,05$).

Обсуждение

Анализ результатов исследования показал, что микробиота инфицированной раны носила полимикробный характер у всех животных. Несмотря на то что первоначальное заражение раны производилось *S. aureus,* штамм 592, уже на первые сутки наблюдения в ранах обнаружены 22 разновидности родов и отдельных видов микроорганизмов, количество которых к 5-м суткам увеличилось до 26, что говорило об активной миграции микроорганизмов с поверхности не-

поврежденной кожи в область раневого дефекта (при условии, что рана не подвергалась лечебному воздействию). Кроме того, в ране преобладали грамположительные бактерии, при этом доля грамотрицательных бактерий и микроскопических грибов достигала 5,6 и 14,5 % соответственно, что соотносится с данными литературы. Также в ранах обнаружено значительное количество облигатных анаэробных бактерий, при определенных условиях вызывающих анаэробные инфекции, смертность от которых достигает 80 %. В настоящем исследовании мы не наблюдали анаэробной инфекции, так как отсутствовали необходимые условия для ее развития в связи с видом моделируемой раны. Различия в динамике численности микроорганизмов указывали на различные типы взаимоотношений между ними. Установлено, что число бактерий рода *Clostridium* тесно коррелировало с большим количеством других видов микроорганизмов. Очевидно, поглощение кислорода аэробными бактериями создает благоприятные условия для развития анаэробной флоры. Критическим сроком для большинства микроорганизмов были 5-е и 8-е сутки наблюдения, можно предположить, что в этот период времени конкуренция между микроорганизмами достигала своего пика, после чего происходило либо дальнейшее снижение, либо повышение концентрации исследуемых микроорганизмов.

Корреляционная связь, выявленная между pH раневой поверхности и численностью микроорганизмов, указывала на то, что слабощелочная среда более предпочтительна для мультипликации микроорганизмов и поддержания воспалительной фазы раневого процесса.

Заключение

Таким образом, при выборе препаратов для местного лечения ран следует учитывать полимикробный состав микрофлоры инфицированной раны, в ассоциацию которых входят грамположительные и грамотрицательные аэробы и анаэробы, а также микроскопические грибы. Следовательно, следует применять многокомпонентные препараты с бактерицидной активностью широкого спектра действия в отношении аэробных бактерий (как наиболее частых возбудителей раневой инфекции) с обязательным включением в состав компонентов, направленных на уничтожение анаэробных бактерий, и фунгицидной активностью, даже при отсутствии признаков анаэробной и/или грибковой инфекции с целью ее профилактики, а данные о pH раны можно использовать для мониторинга раневого процесса в аспекте повышения уровня контаминации ран при смещении pH в щелочную сторону.

Список литературы / References

1. Юдин С.М., Егорова А.М., Макаров В.В. Анализ микробиоты человека. Российский и зарубежный опыт. *Междунар. ж. прикл. и фундам. исслед*. 2018;11(1):175–180.

Yudin S.M., Egorova A.M., Makarov V.V. Analysis of human microbiota. Russian and foreign experience. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research*. 2018;11(1):175–180. [In Russian].

2. Olsson M., Jarbrink K., Divakar U., Bajpai R., Upton Z., Schmidtchen A., Car J. The humanistic and economic burden of chronic wounds: A systematic review. *Wound Repair Regen*. 2019;27(1):114–125. doi: 10.1111/wrr.12683

3. Wolcott R., Sanford N., Gabrilska R., Oates J.L., Wilkinson J.E., Rumbaugh K.P. Microbiota is a primary cause of pathogenesis of chronic wounds. *J. Wound Care*. 2016;25(10):33–43. doi: 10.12968/jowc.2016.25.Sup10.S33

4. Ярец Ю.И., Славников И.А., Дундаров З.А. Микробиота острых и хронических ран с учетом клинического состояния и стадии инфекционного процесса. *Хирургия. Вост. Европа*. 2022;11(3):329–344. doi: 10.34883/PI.2022.11.3.014

Yarets Yu., Slavnikov I., Dundarov Z. Microbiota of acute and chronic wounds with respect to clinical condition and the stage of infection process. *Khirurgiya. Vostochnaya Yevropa = Surgery. Eastern Europe*. 2022;11(3):329–344. [In Russian]. doi: 10.34883/PI.2022.11.3.014

5. Сухопарова Е.П., Зиновьев Е.В., Хрусталёва И.Э., Князева Е.С. Прогнозирование осложненного течения раневого процесса у больных с избыточной массой тела в зависимости от состава микробиоты кишечника. *Вестн. эксперим. и клин. хирургии*. 2023;16(1):10–17. doi: 10.18499/2070-478X-2023-16-1-10-17

Sukhoparova E.P., Zinoviev E.V., Khrustaleva I.E., Knyazeva E.S. Prediction of the complicated wound process in overweight patients depending on the composition of the intestinal microbiota. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii = Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2023;16(1):10–17. [In Russian]. doi: 10.18499/2070-478X-2023-16-1-10-17

6. Федянин С.Д. Влияние совместного применения септомирина и хлоргексидина на бактериальную обсемененность гнойных ран. *Пробл. здоровья и экол*. 2021;18(1):35–40. doi: 10.51523/2708-6011.2021-18-1-5

Fedyanin S.D. Influence of the combined use of septomyrin and chlorhexidineon bacterial load of pu-

rulent wounds. *Problemy zdorov'ya i ekologii = Health and Environment Issues*. 2021;18(1):35–40. [In Russian]. doi: 10.51523/2708-6011.2021-18-1-5

7. Легонькова О.А., Коротаева А.И., Стаффорд В.В., Оганнисян А.С., Терехова Р.П. Оценка биобезопасности аэрогелей при местном лечении гнойных ран. *Вопр. биол., мед. и фармац. химии*. 2021;24(5):38–45. doi: 10.29296/25877313-2021-05-05

Legonkova O.A., Korotaeva A.I., Stafford V.V., Ogannisyan A.S., Terekhova R.P. Aerogels' biosafety assessment in local treatment of purulent wounds. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii = Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2021;24(5):38–45. [In Russian]. doi: 10.29296/25877313-2021-05-05

8. Ostroushko A.P., Glukhov A.A., Andreev A.A., Vecherkin V.A., Shishkina V.V., Laptiyova A.Yu., Lobas S.V., Sazhnev D.I., Shmarin A.A., Mikulich E.V., Boyev S.N. Flow sorption debridement of aseptic and purulent soft tissue wounds. *International Journal of Biomedicine*. 2022;12(1):49–54. doi: 10.21103/Article12(1)_OA6

9. Uberoi A., McCready-Vangi A., Grice E.A. The wound microbiota: microbial mechanisms of impaired wound healing and infection. *Nat. Rev. Microbiol*. 2024;22(8):507–521. doi: 10.1038/s41579-024-01035-z

10. Zielinska M., Pawlowska A., Orzel A., Sulej L., Muzyka-Placzynska K., Baran A., Filipecka-Tyczka D., Pawlowska P., Nowinska A., Boguslawska J., Scholz A. Wound microbiota and its impact on wound healing. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(24):17318. doi: 10.3390/ijms242417318

11. Xu Z., Hsia H.C. The Impact of microbial communities on wound healing: a review. *Ann. Plast. Surg.* 2018;81(1):113–123. doi: 10.1097/SAP.0000000000001450

12. Canchy L., Kerob D., Demessant A., Amici J. Wound healing and microbiome, an unexpected relationship. *Acad. Dermatol. Venereol*. 2023;37(Suppl. 3):7–15. doi: 10.1111/jdv.18854

Сведения об авторах:

Григорьян Арсен Юрьевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5039-5384, e-mail: arsgrigorian@mail.ru
Кудрявцева Татьяна Николаевна, к.х.н., ORCID: 0000-0003-1009-3004, e-mail: kudr15@yandex.ru
Мишина Екатерина Сергеевна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3835-0594, e-mail: mishinaes@kursksmu.net
Ефанов Сергей Анатольевич, ORCID: 0000-0001-5971-0654, e-mail: efanoff.sergey2016@yandex.ru
Сорока Виталий Витальевич, ORCID: 0000-0002-9374-8258, e-mail: alpenlogs@gmail.com
Жиляева Людмила Владимировна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-0390-4155, e-mail: zhiljaevalv@kursksmu.net
Бежин Александр Иванович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-3776-9449, e-mail: bezhinai@kursksmu.net

Information about the authors:

Arsen Yu. Grigoryan, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5039-5384, e-mail: arsgrigorian@mail.ru
Tatyana N. Kudryavtseva, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0003-1009-3004, e-mail: kudr15@yandex.ru
Ekaterina S. Mishina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3835-0594, e-mail: mishinaes@kursksmu.net
Sergey A. Efanov, ORCID: 0000-0001-5971-0654, e-mail: efanoff.sergey2016@yandex.ru
Vitaly V. Soroka, ORCID: 0000-0002-9374-8258, e-mail: alpenlogs@gmail.com
Lyudmila V. Zhilyaeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0390-4155, e-mail: zhiljaevalv@kursksmu.net
Alexandr I. Bezhin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-3776-9449, e-mail: bezhinai@kursksmu.net

Поступила в редакцию 29.07.2024
После доработки 02.09.2024
Принята к публикации 23.12.2024

Received 29.07.2024
Revision received 02.09.2024
Accepted 23.12.2024

УДК 616-099 DOI: 10.18699/SSMJ20250109
Оригинальное исследование / Research article

Изменение гематологических и биохимических показателей крови мышей C57Bl/6 при остром отравлении парацетамолом

А.И. Зудова, Е.А. Мухлынина, И.Ф. Гетте, Л.В. Соломатина

Институт иммунологии и физиологии УрО РАН
620078, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106

Резюме

Парацетамол является одним из пяти наиболее распространенных лекарственных препаратов, вызывающих гепатотоксичность, связанную с летальным исходом. Мышиная модель гепатотоксичности парацетамола адекватно отражает отравление препаратом у человека, однако существует много противоречий, связанных с пониманием патогенетических механизмов процесса. Цель исследования – выявить признаки системного поражения различных органов на основании оценки гематологических и биохимических показателей периферической крови экспериментальных животных после введения полулетальной дозы парацетамола. **Материал и методы.** Самцам мышей линии C57Bl/6 в возрасте 10 недель однократно внутрибрюшинно вводили раствор парацетамола в концентрации 14 мг/мл в дозе 600 мг/кг массы тела или физиологический раствор в эквивалентном объеме, через 6, 12, 24 и 48 ч забирали кровь и выполняли гематологический и биохимический анализ. **Результаты и их обсуждение.** Введение парацетамола вызывает у мышей повышение активности АлАТ и АсАТ, снижение содержания общего белка, альбуминов, глобулинов. Отмечается рост уровня мочевины и креатинина. В периферической крови наблюдается преходящая моноцитопения, лимфо- и тромбоцитопения, гранулоцитоз. **Заключение.** После введения парацетамола в дозе 600 мг/кг массы тела у мышей выявлены признаки нарушения функции печени (изменение активности АлАТ и АсАТ, содержания общего белка, мочевины) и почек (уровень креатинина). В периферической крови определяется классическая картина воспалительного ответа (лимфопения и гранулоцитоз) с признаками нарушения гемостаза в виде тромбоцитопении. Генерализованных изменений, затрагивающих все органы, не выявлено, что определяет необходимость использования для обнаружения признаков системного воспаления более чувствительных и специфических методов.

Ключевые слова: парацетамол, отравление, экспериментальная модель, мыши, анализ крови.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 24-25-00469 и с использованием оборудования ЦКП Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Автор для переписки. Зудова А.И., e-mail: tina.zudova@mail.ru

Для цитирования. Зудова А.И., Мухлынина Е.А., Гетте И.Ф., Соломатина Л.В. Изменение гематологических и биохимических показателей крови мышей C57Bl/6 при остром отравлении парацетамолом. *Сиб. науч. мед. ж*. 2025;45(1):86–93. doi: 10.18699/SSMJ20250109

Changes in haematological and biochemical blood parameters of C57Bl/6 mice in acute paracetamol poisoning

A.I. Zudova, E.A. Mukhlynina, I.F. Gette, L.V. Solomatina

Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the RAS
620078, Ekaterinburg, Pervomayskaya st., 106

Abstract

Paracetamol is one of the five most common drugs causing fatal hepatotoxicity. The mouse model of paracetamol hepatotoxicity adequately reflects the mechanism of drug poisoning in humans. However, there are many controversies associated with understanding the pathogenetic mechanisms of process. Aim of the study was to reveal the signs of systemic damage of various organs on the basis of estimation of haematological and biochemical indices of peripheral blood of experimental animals after administration of a half-year dose of paracetamol. **Material and methods.** Male

C57Bl/6 mice aged 10 weeks were given a single intraperitoneal injection of a paracetamol solution at a concentration of 14 mg/ml at a dose of 600 mg/kg body weight or saline in an equivalent volume, after 6, 12, 24 and 48 hours, blood was collected and haematological and biochemical analysis were performed. **Results and discussion.** Paracetamol administration causes in mice an increase in alanine and aspartate aminotransferase activity, decrease in total protein, albumin, globulin content. There is an increase in the urea and creatinine level. Transient monocytopenia, lympho- and thrombocytopenia, granulocytosis are observed in peripheral blood. **Conclusions.** After administration of paracetamol at a dose of 600 mg/kg body weight, signs of liver (change of alanine and aspartate aminotransferase activity, total protein and urea content) and kidney (creatinine level) dysfunction were detected in mice. In peripheral blood, the classic picture of inflammatory response is determined (lymphopenia and granulocytosis) with signs of impaired haemostasis in the form of thrombocytopenia. No generalized changes affecting all organs were detected, which determines the need to use more sensitive and specific methods to detect signs of systemic inflammation.

Key words: paracetamol, drug overdose, animal model, mice, hematologic tests.

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

Financing. The work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (grant No. 24-25-00469) and using the equipment of the Collective Use Center of the Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the RAS.

Correspondence author. Zudova A.I., e-mail: tina.zudova@mail.ru

Citation. Zudova A.I., Mukhlynina E.A., Gette I.F., Solomatina L.V. Changes in haematological and biochemical blood parameters of C57Bl/6 mice in acute paracetamol poisoning. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(1):86–93. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250109

Введение

Парацетамол (ацетаминофен) широко используется в качестве обезболивающего и жаропонижающего средства. Однако случайная или преднамеренная передозировка данного препарата часто вызывает острый гепатоцеллюлярный некроз с высокой летальностью [1]. Парацетамол метаболизируется преимущественно путем сульфатирования и глюкуронирования с экскрецией метаболитов через почки [2]. При этом около 5 % препарата преобразуется в токсичный метаболит N-ацетил-р-бензохинонамин (NAPQI) при воздействии ферментов печени – семейства цитохрома Р450 [3]. При приеме терапевтических доз парацетомола метаболит связывается с глутатионом клеток печени, переходя в меркаптуровую кислоту, и в дальнейшем выводится из организма [4]. При остром отравлении данным лекарственным средством образование NAPQI в избыточном количестве запускает ряд молекулярных механизмов, приводящих в конечном итоге к гибели гепатоцитов и нарушению функции печени (рис. 1) [2, 5–8].

По данным Центра сотрудничества ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств, парацетамол является одним из пяти наиболее распространенных препаратов, вызывающих поражение печени, ассоциированное со смертельным исходом. Таким образом, повреждение печени, вызванное лекарственными препаратами, в частности парацетамолом, является важной клинической проблемой современной медицины [9]. Патогенез отравления парацетамолом у мышей тождественен таковому у человека [10], поэтому данная модель часто используется для изучения механизмов лекарственного повреждения печени. При этом, несмотря на большое число экспериментальных исследований в данной области, до сих пор существует много противоречий, связанных с пониманием патогенетических механизмов острого отравления парацетамолом.

В последнее время получила развитие теория системного воспаления, в качестве его основных феноменов рассматривают системную воспалительную реакцию, системное микротромбообразование, системную альтерацию и дистресс-реакцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. При этом отмечается вклад системного воспаления в летальность при различных острых критических состояниях и тяжелых хронических заболеваниях [11], в этой связи высказано предположение, что оно влияет на смертельные исходы и течение заболевания при остром отравлении парацетамолом. Данная гипотеза требует экспериментального подтверждения с выявлением признаков нарушения функционирования различных органов, изменений в иммунной системе и системе свертывания, что и определило цель настоящей работы.

Цель исследования – выявить признаки системного поражения различных органов на основании оценки гематологических и биохимических показателей периферической крови экспериментальных животных после введения полулетальной дозы парацетамола.

Рис. 1. *Патогенез воздействия NAPQI на клетки печени после острой передозировки парацетамолом*

Fig. 1. *The pathogenesis of the effect of N-acetyl-p-benzoquinonamine on liver cells after an acute overdose of paracetamol*

Материал и методы

Эксперимент проводился в виварии ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН при строгом соблюдении требований по уходу и содержанию животных, в соответствии с принципами гуманности, изложенными в директивах Европейского сообщества (86/609/EEC) и Хельсинкской декларации. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН (протокол № 04/22 от 18.11.2022).

Самцы мышей линии C57Bl/6 (n = 63), возраст 10 недель, разделены на девять одинаковых по численности групп: 1 – интактная, 2–5 – контрольные группы, 6–9 – экспериментальные группы. Животным экспериментальных групп однократно внутрибрюшинно вводили раствор парацетамола (Sigma-Aldrich, США) в концентрации 14 мг/мл в дозе 600 мг/кг массы тела, контрольных – 0,9%-й раствор NaCl в эквивалентном объеме. Мышей выводили из эксперимента через 6, 12, 24 и 48 ч под изофлурановым наркозом (Laboratorios Karizoo, Испания), забирали кровь из бедренной вены в микропробирки с ЭДТА-К3 (Sarstedt, Германия). Гематологический анализ выполняли с помощью автоматизированного анализатора BC-2800Vet (Mindray, China). Для выполнения биохимического анализа кровь центрифугировали 15 минут при 1000g, отбирали плазму, в которой определяли активность АлАТ, АсАТ, амилазы, щелочной фосфатазы, содержание общего белка, альбумина, мочевины, креатинина при помощи наборов реагентов фирмы Vital (г. Санкт-Петербург).

Статистический анализ выполнен в программах Statistica 10 (Statsoft, США) и GraphPad Prism 8.0.1.244 (Dotmatics, США). Проверка распределения на соответствие нормальному закону проводилась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Так как распределение данных в выборке отличалось от нормального, данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Me [Q1; Q3]). Для оценки различия количественных признаков в двух независимых группах применяли непараметрический критерий Манна – Уитни. При уровне $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми.

Результаты и их обсуждение

Биохимические показатели крови

При активном цитолизе гепатоцитов происходит выделение в кровь печеночных ферментов, таких как АлАТ и АсАТ, поэтому величину их активности в крови используют в качестве маркера гепатотоксичности. Проведенные исследования свидетельствуют о резком повышении активности ферментов у животных уже через 6 ч после введения препарата (рис. 2), что указывает на токсическое повреждение печени. АлАТ локализована преимущественно в цитоплазме гепатоцитов, а АсАТ присутствует как в гепатоцитах, так и в скелетных и сердечной мышцах [12]. Поэтому диагностируемое в нашем исследовании снижение

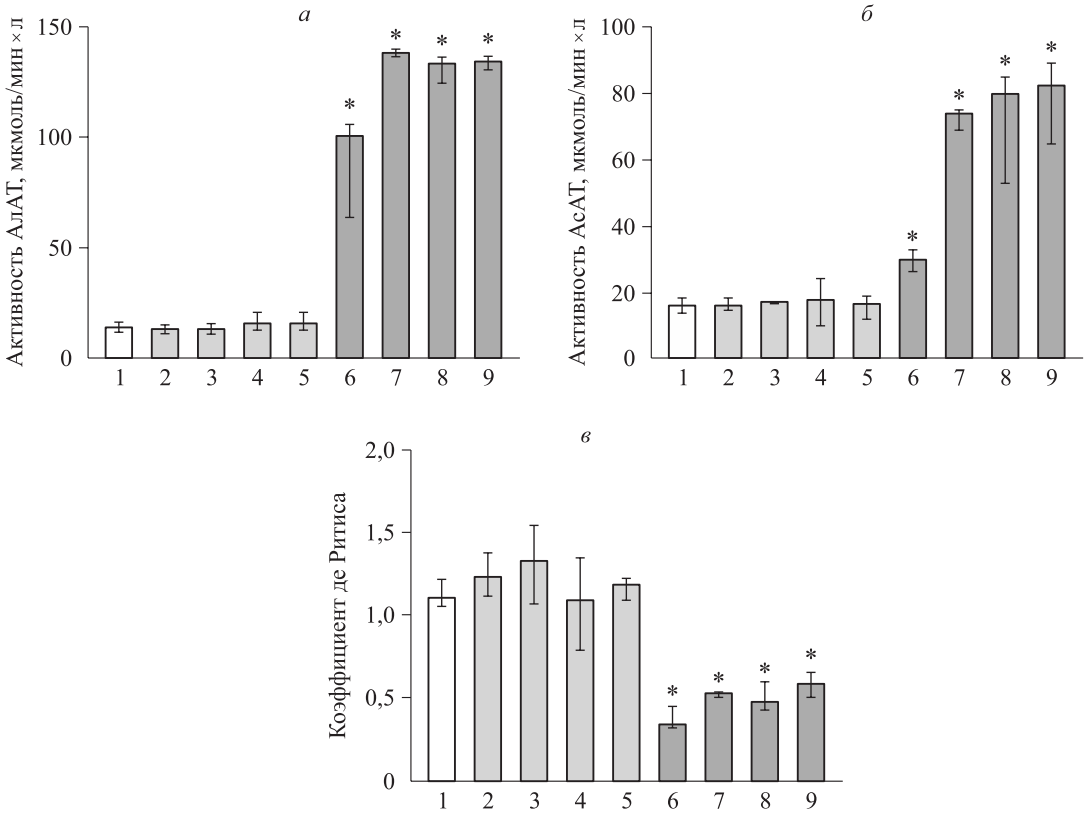


Рис. 2. *Активность АлАТ (а), АсАТ (б) и коэффициент де Ритиса (в) у мышей С57Bl/6 после введения полулетальной дозы парацетамола. 1 – интактная группа; 2–5 – контрольные группы; 6–9 – экспериментальные группы с выведением животных из эксперимента через 6, 12, 24 и 48 ч соответственно; * - отличие от величины соответствующего показателя интактной группы статистически значимо при p < 0,05*

Fig. 2. *Alanine aminotransferase (a), aspartate aminotransferase (б) and de Ritis coefficient (в) in the blood of C57Bl/6 mice after administration of a half-lethal dose of paracetamol. 1 – intact group; 2–5 – control groups; 6–9 – experimental groups with animals withdrawn from the experiment after 6, 12, 24 and 48 hours, respectively; * - p < 0.05 compared to intact group*

коэффициента де Ритиса (соотношение АсАТ/АлАТ) дополнительно указывает на поражение печени, подчеркивая, что патологический процесс затрагивает в большей степени гепатоциты (см. рис. 2, *в*). Данные биохимического анализа крови также указывают на нарушение белоксинтезирующей и дезинтоксикационной функции печени, о чем свидетельствует снижение содержания общего белка, альбуминов и глобулинов в исследуемые сроки (рис. 3, *а*, *б*, *в*), мочевины – через 6 ч после введения препарата (рис. 3, *д*).

Через 24 и 48 ч уровень мочевины и креатинина в периферической крови растет (рис. 4), что указывает на развитие повреждения почек и нарушение их выделительной функции, вызванное передозировкой парацетамолом. Полученные результаты согласуются с известными клиническими данными о тубулярном повреждении в почках, в том числе даже при отсутствии деструкции печени [13]. Почечная недостаточность, обусловленная воздействием высоких доз парацетамола, встречается примерно у 2–10 % пациентов [14]. Активность амилазы в крови мышей не претерпевает значимых изменений, что говорит о сохранении нормальной экзокринной функции поджелудочной железы. При этом по данным некоторых авторов в клинической практике отмечаются случаи развития острого панкреатита на фоне приема парацетамола, в том числе без лекарственного повреждения печени [15].

Таким образом, проведенное экспериментальное исследование выявило у мышей С57Bl/6 признаки нарушения функции печени и почек без серьезных поражений поджелудочной железы и сердца, в то время как в клинических работах встречаются упоминания о развитии патологий данных органов [13, 14, 16–19]. Возможно, это связано с низкой частотой встречаемости данных осложнений или необходимостью выбора более специфических критериев с высокой чувствительностью.

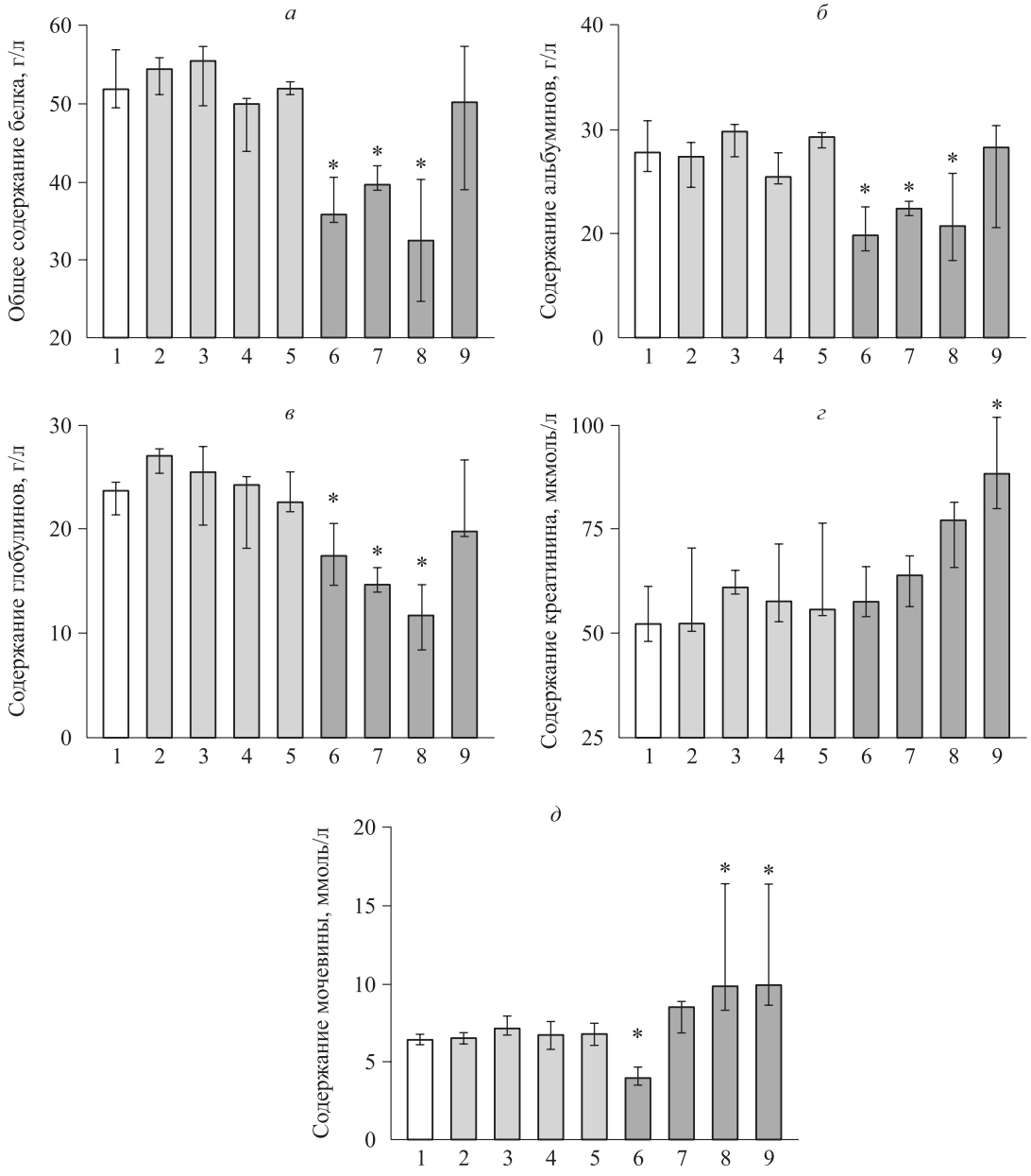


Рис. 3. *Содержание общего белка (а), альбуминов (б), глобулинов (в), креатинина (г) и мочевины (д) в крови мышей C57Bl/6 после введения полулетальной дозы парацетамола. 1 – интактная группа; 2–5 – контрольные группы; 6–9 – экспериментальные группы с выведением животных из эксперимента через 6, 12, 24 и 48 ч соответственно*

Fig. 3. *Level of total protein (a), albumins (б), globulins (в), creatinine (г) and urea (д) in the blood of C57Bl/6 mice after administration of a half-lethal dose of paracetamol. 1 – intact group; 2–5 – control groups; 6–9 – experimental groups with animals withdrawn from the experiment after 6, 12, 24 and 48 hours, respectively*

Гематологические показатели

Абсолютное содержание лейкоцитов во все сроки эксперимента достоверно не изменяется. При этом в раннюю фазу отравления (первые 6 ч после введения препарата [20]) отмечается снижение числа моноцитов и лимфоцитов, а через 12 ч после острой интоксикации в фазу раннего восстановления повышается абсолютное и относительное содержание гранулоцитов (см. рис. 4, *а*, *б*). Полученные в настоящем исследовании результаты согласуются с данными общего анализа крови у людей после острого отравления парацетамолом: при поступлении в стационар у пациентов отмечают снижение содержания моноцитов; к 4-му дню госпитализации их количество

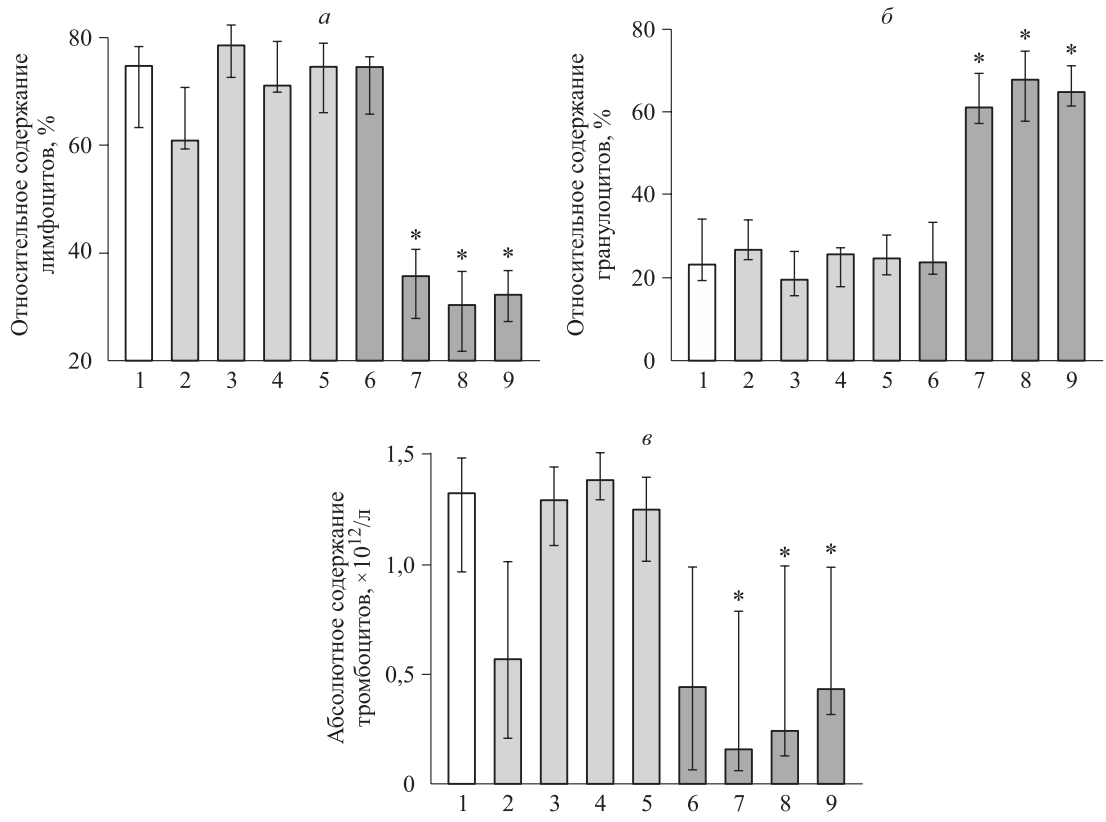


Рис. 4. *Относительное содержание лимфоцитов (а) и гранулоцитов (б), абсолютное содержание тромбоцитов (в) в крови мышей C57Bl/6 после введения полулетальной дозы парацетамола. 1 – интактная группа; 2–5 – контрольные группы; 6–9 – экспериментальные группы с выведением животных из эксперимента через 6, 12, 24 и 48 ч соответственно*

Fig. 4. *Relative lymphocyte (a) and granulocyte count (б), absolute platelet count (в) in the blood of C57Bl/6 mice after administration of a semi-lethal dose of paracetamol. 1 – intact group; 2–5 – control groups; 6–9 – experimental groups with animals removed from the experiment after 6, 12, 24 and 48 hours, respectively*

повышается, но развиваются нейтрофильный гранулоцитоз и лимфопения [21]. В эритроцитарном ряду (содержание эритроцитов, гемоглобин, гематокрит и т.д.) при отравлении парацетамолом статистически значимых различий между группами не выявлено. Содержание тромбоцитов в крови мышей экспериментальных групп снижается относительно уровня контрольных животных начиная с 12 ч после введения токсической дозы парацетамола (рис. 4, *в*). Полученные результаты подтверждают данные об активации системы свертывания у экспериментальных животных и пациентов с острой интоксикацией ацетаминофеном [22]. В эксперименте K. Miyakawa et al. [23] показано, что тромбоциты накапливаются в печени при повреждении, индуцированном парацетамолом, что может способствовать гепатотоксичности.

Заключение

После введения парацетамола в полулетальной дозе (600 мг/кг массы тела) у самцов мышей C57Bl/6 наблюдаются биохимические признаки токсического повреждения печени (изменение активности АлАТ и АсАТ, содержания общего белка, мочевины) и почек (уровень креатинина). Обнаруженные гематологические изменения в периферической крови (содержание иммунных клеток – моноцитов, лимфоцитов, гранулоцитов) дополняют картину развития воспалительной реакции в ответ на повреждение печени токсической дозой лекарственного препарата. Кроме того, отмечены изменения в системе свертывания крови с развитием тромбоцитопении. Следует отметить, что наблюдаемые признаки не свидетельствуют о развитии системной воспалительной

реакции, поскольку касаются только отдельных органов. Это определяет необходимость проведения дальнейших исследований с применением более специфических методов выявления системного воспалительного ответа.

Список литературы / References

1. Ramachandran A., Jaeschke H. Acetaminophen hepatotoxicity. *Semin. Liver Dis.* 2019;39(2):221–234. doi: 10.1055/s-0039-1679919
2. Ramachandran A., Jaeschke H. Acetaminophen toxicity: novel insights into mechanisms and future perspectives. *Gene Expr.* 2018;18(1):19–30. doi: 10.3727/105221617X15084371374138
3. Vigo M.B., Pérez M.J., de Fino F., Gómez G., Martínez S.A., Bisagno V., di Carlo M.B., Scazziota A., Manautou J.E., Ghanem C.I. Acute acetaminophen intoxication induces direct neurotoxicity in rats manifested as astrogliosis and decreased dopaminergic markers in brain areas associated with locomotor regulation. *Biochem. Pharmacol*. 2019;170:113662. doi: 10.1016/j.bcp.2019.113662
4. Lee W.M. Acetaminophen (APAP) hepatotoxicity-Isn't it time for APAP to go away? *J. Hepatol*. 2017;67(6):1324–1331. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.005
5. Yang R., Tonnesseen T.I. DAMPs and sterile inflammation in drug hepatotoxicity. *Hepatol. Int.* 2019;13(1):42–50. doi: 10.1007/s12072-018-9911-9
6. Iorga A., Dara L., Kaplowitz N. Drug-induced liver injury: cascade of events leading to cell death, apoptosis or necrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(5):1018. doi: 10.3390/ijms18051018
7. Krenkel O., Mossanen J.C., Tacke F. Immune mechanisms in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2014;3(6):331–343. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.01
8. Jaeschke H., Ramachandran A. Mechanisms and pathophysiological significance of sterile inflammation during acetaminophen hepatotoxicity. *Food Chem. Toxicol*. 2020;138:111240. doi: 10.1016/j.fct.2020.111240
9. Björnsson E., Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Dig. Liver Dis*. 2006;38(1):33–38. doi: 10.1016/j.dld.2005.06.004
10. Jaeschke H., Xie Y., McGill M.R. Acetaminophen-induced Liver Injury: from Animal Models to Humans. *J. Clin. Transl. Hepatol*. 2014;2(3):153–161. doi: 10.14218/JCTH.2014.00014
11. Zotova N., Zhuravleva Y., Chereshnev V., Gusev E. Acute and chronic systemic inflammation: features and differences in the pathogenesis, and integral criteria for verification and differentiation. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(2):1144. doi: 10.3390/ijms24021144
12. Karatas M., Keles N., Parsova K.E., Ciftci H.O., Ozkok S., Kahraman E., Durak F., Kocogullari C.U., Yiyit N. High AST/ALT ratio is associated with cardiac involvement in acute COVID-19 patients. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(6):1163. doi: 10.3390/medicina59061163
13. Saad M., Flament J. Paracetamol overdose causing acute kidney injury without hepatotoxicity: a case report. *Int. J. Emerg. Med.* 2024;17(1):81. doi: 10.1186/s12245-024-00662-w
14. Stollings J.L., Wheeler A.P., Rice T.W. Incidence and characterization of acute kidney injury after acetaminophen overdose. *J. Crit. Care*. 2016;35:191–194. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.06.004
15. He Y.H., Lu L., Wang Y.F., Huang J.S., Zhu W.Q., Guo Y., Li C.X., Li H.M. Acetaminophen-induced acute pancreatitis: A case report and literature review. *World J. Clin. Cases*. 2018;6(9):291–295. doi: 10.12998/wjcc.v6.i9.291
16. KhabazianZadeh F., Kazemi T., Nakhaee S., Ng P.C., Mehrpour O. Acetaminophen poisoning-induced heart injury: a case-based review. *Daru*. 2019;27(2):839–851. doi: 10.1007/s40199-019-00307-x
17. Philippot G., Hosseini K., Yakub A., Mhajar Y., Hamid M., Buratovic S., Fredriksson R. Paracetamol (acetaminophen) and its effect on the developing mouse brain. *Front. Toxicol.* 2022;4:867748. doi: 10.3389/ftox.2022.867748
18. Smith G.J., Cichocki J.A., Doughty B.J., Manautou J.E., Jordt S.E., Morris J.B. Effects of acetaminophen on oxidant and irritant respiratory tract responses to environmental tobacco smoke in female mice. *Environ. Health Perspect.* 2016;124(5):642–650. doi: 10.1289/ehp.1509851
19. Gosselin M., Dazé Y., Mireault P., Crahes M. Toxic myocarditis caused by acetaminophen in a multidrug overdose. *Am. J. Forensic. Med. Pathol*. 2017;38(4):349–352. doi: 10.1097/PAF.0000000000000339
20. Jaeschke H., Adelusi O.B., Akakpo J.Y., Nguyen N.T., Sanchez-Guerrero G., Umbaugh D.S., Ding W.X., Ramachandran A. Recommendations for the use of the acetaminophen hepatotoxicity model for mechanistic studies and how to avoid common pitfalls. *Acta Pharm. Sin. B*. 2021;11(12):3740–3755. doi: 10.1016/j.apsb.2021.09.023
21. Moore J.K., MacKinnon A.C., Man T.Y., Manning J.R., Forbes S.J., Simpson K.J. Patients with the worst outcomes after paracetamol (acetaminophen)-induced liver failure have an early monocytopenia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017;45(3):443–454. doi: 10.1111/apt.13878
22. Groeneveld D., Cline-Fedewa H., Baker K.S., Williams K.J., Roth R.A., Mittermeier K., Lisman T., Palumbo J.S., Luyendyk J.P. Von Willebrand factor delays liver repair after acetaminophen-induced acute liv-

er injury in mice. *J. Hepatol.* 2020;72(1):146–155. doi: 10.1016/j.jhep.2019.09.030

23. Miyakawa K., Joshi N., Sullivan B.P., Albee R., Brandenberger C., Jaeschke H., McGill M.R., Scott M.A., Ganey P.E., Luyendyk J.P., Roth R.A. Platelets and protease-activated receptor-4 contribute to acetaminophen-induced liver injury in mice. *Blood*. 2015;126(15):1835–1843. doi: 10.1182/blood-2014-09-598656

Сведения об авторах:

Зудова Алевтина Игоревна, ORCID: 0000-0002-0086-1201, e-mail: tina.zudova@mail.ru
Мухлынина Елена Артуровна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-5159-4465, e-mail: elena.mukhlynina@yandex.ru
Гетте Ирина Федоровна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-3012-850X, e-mail: i.goette@yandex.ru
Соломатина Лилия Владимировна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-4900-5019, e-mail: slv10@list.ru

Information about the authors:

Alevtina I. Zudova, ORCID: 0000-0002-0086-1201, e-mail: tina.zudova@mail.ru
Elena A. Mukhlynina, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-5159-4465, e-mail: elena.mukhlynina@yandex.ru
Irina F. Gette, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-3012-850X, e-mail: i.goette@yandex.ru
Liliya V. Solomatina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4900-5019, e-mail: slv10@list.ru

Поступила в редакцию 22.07.2024
После доработки 11.10.2024
Принята к публикации 15.12.2024

Received 22.07.2024
Revision received 11.10.2024
Accepted 15.12.2024

УДК 504.75.05 DOI: 10.18699/SSMJ20250110
Оригинальное исследование / Research article

Оценка влияния состава питьевой воды на макро- и микроэлементный состав крови жителей Новосибирской области

Е.В. Каштанова[1, 2], В.С. Шрамко[1], Л.В. Щербакова[1], С.А. Каштанова[2], С.Р. Ледовских[1], Е.А. Зюлькова[3]

[1] НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1
[2] Новосибирский государственный технический университет
630073, г. Новосибирск, пр. Карла Маркса, 20
[3] Центр гигиены и эпидемиологии в Новосибирской области
630099, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 84

Резюме

Существенное влияние на здоровье населения, преимущественно проживающего в сельских населенных пунктах, оказывает неудовлетворительное качество питьевой воды. В силу природных особенностей качество подземных вод в регионе характеризуется выраженной минерализацией, жесткостью, щелочностью, повышенной концентрацией железа, бора, марганца, натрия и дефицитом фтора, что делает их непригодными для питьевого водоснабжения без предварительной водоподготовки и может являться фактором риска возникновения патологии органов пищеварения, мочеполовой системы. Целью нашей работы было изучить изменения макро- и микроэлементого состава в крови, а также их ассоциации с повышенной общей жесткостью питьевой воды и некоторыми терапевтическими заболеваниями у жителей сельского и городского населения Новосибирской области. **Материал и методы.** В исследование включено 185 человек, городские (контрольная группа) и сельские (основная группа) жители Новосибирской области, проходившие скрининговое обследование в НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН. У всех пациентов проводился сбор анамнестических и социально-демографических данных, забор крови для биохимического исследования. В сыворотке крови определяли уровень кальция, фосфора, магния, железа и креатинина. Проведен физико-химический анализ водопроводной воды в местах проживания обследованных. **Результаты и их обсуждение.** Сравнительный анализ химических показателей воды выявил различия по уровню кальция, магния, марганца, меди и общей жесткости. Содержание в крови лиц основной группы кальция, железа и креатинина было статистически значимо больше, чем у обследованных контрольной группы, среди первых чаще встречалась хроническая болезнь почек (в 2,4 раза; $p = 0{,}006$) и мочекаменная болезнь (в 1,6 раза; $p = 0{,}051$). **Заключение.** Описаны региональные различия в минеральном составе водопроводной воды и показателях крови жителей этих населенных пунктов. Уровень креатинина и таких микро- и макроэлементов, как железо и кальций, в крови жителей сельской местности выше.

Ключевые слова: микроэлементы, кальций, жесткость воды, креатинин, факторы риска, заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Статья подготовлена в рамках выполнения государственного задания «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике» № FWNR-2024-0004, а также при поддержке гранта Правительства Новосибирской области, 2024.

Автор для переписки. Каштанова Е.В., e-mail: elekastanova@yandex.ru

Для цитирования. Каштанова Е.В., Шрамко В.С., Щербакова Л.В., Каштанова С.А., Ледовских С.Р., Зюлькова Е.А. Оценка влияния состава питьевой воды на макро- и микроэлементный состав крови у жителей Новосибирской области. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(1):94–99. doi: 10.18699/SSMJ20250110

The assessment of the effect of drinking water composition on the macro- and microelement composition of the blood of residents of the Novosibirsk region

E.V. Kashtanova[1, 2], V.S. Shramko[1], L.V. Shcherbakova[1], S.A. Kashtanova[2], S.R. Ledovskikh[1], E.A. Zyulkova[3]

[1] Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova st., 175/1
[2] Novosibirsk State Technical University
630073, Novosibirsk, Karla Marksa ave., 20
[3] The Center of Hygiene and Epidemiology in the Novosibirsk region
630099, г. Novosibirsk, Frunze st., 84

Abstract

The unsatisfactory quality of drinking water has a significant impact on the health of the population, mainly living in rural settlements. Due to natural features, the quality of groundwater in the region is characterized by severe mineralization, hardness, alkalinity, increased iron, boron, manganese, sodium concentration and fluoride deficiency, which makes them unsuitable for drinking water supply without preliminary water treatment and may be risk factor for the pathology of the digestive and genitourinary systems. Aim of the study was to investigate changes in the macro- and microelement composition in the blood, as well as their associations with increased general hardness of drinking water and some therapeutic diseases in rural and urban residents of the Novosibirsk region. **Material and methods.** The study included 185 people, urban and rural residents of the Novosibirsk region, who underwent screening at the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS. Anamnestic and socio-demographic data were collected in all patients, and blood was taken for biochemical examination. Serum level of calcium, phosphorus, magnesium, iron and creatinine were determined. A physicochemical analysis of tap water was carried out in the places of residence of the subjects. **Results and discussion**. A comparative analysis of the chemical parameters of water revealed differences in the levels of calcium, magnesium, manganese, copper and total hardness. The blood level of calcium, iron and creatinine in were statistically significantly higher than in the control group; among the main group patients, chronic kidney disease (2.4 times, $p = 0.006$) and urolithiasis (1.6 times, $p = 0.051$) were more common. **Conclusions.** Regional differences in the mineral composition of tap water and blood parameters of residents of these settlements are described. The level of creatinine and micro- and macronutrients such as iron and calcium in the blood of rural residents is higher.

Key words: trace elements, calcium, water hardness, creatinine, risk factors, diseases.

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

Financing. The article was prepared within the framework of the state task "Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention" No. FWNR-2024-0004, as well as with the support of a Grant from the Government of the NSO, 2024.

Correspondence author. Kashtanova E.V., e-mail: elekastanova@yandex.ru

Citation. Kashtanova E.V., Shramko V.S., Shcherbakova L.V., Kashtanova S.A., Ledovskikh S.R., Zyulkova E.A. The assessment of the effect of drinking water composition on the macro- and microelement composition of the blood of residents of the Novosibirsk region. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(1):94–99. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250110

Введение

Организм человека представляет собой саморегулирующуюся систему гомеостаза, в которой важную роль играют химические элементы. Их концентрация в организме очень мала, однако они выполняют целый ряд функций: входят в состав ферментов, обеспечивают стабилизацию сложных белковых структур, нуклеиновых кислот, мембран и др. Поэтому как недостаток, так и избыток макро- и микроэлементов может приводить к поражению различных систем органов. Особое место в нарушении физиологических процессов и формировании патологических состояний принадлежит окружающей среде.

К числу важнейших факторов охраны здоровья населения относится обеспечение населения доброкачественной питьевой водой.

По данным Государственного доклада «О состоянии и об охране окружающей среды Новосибирской области в 2023 году» доля населения г. Новосибирска, обеспеченного доброкачественной питьевой водой, составляет 95,8 % [1]. Однако в пределах Новосибирской области используются подземные источники, которые по качеству и требуемой степени водоподготовки относятся ко 2-му классу источников водоснабжения. Вода из них не отвечает санитарным правилам по содержанию железа и марганца, что объясняется природными особенностями области. Неудовлетворительное качество питьевой воды может являться важным этиологическим фактором риска развития патологии пищеварительной, мочевыделительной и других систем органов.

Цель исследования – изучить изменения макро- и микроэлементого состава в крови, а также их ассоциации с общей жесткостью питьевой воды и некоторыми терапевтическими заболеваниями у жителей сельского и городского населения Новосибирской области.

Материал и методы

В исследование включено 185 городских и сельских жителей Новосибирской области, проходивших скрининговое обследование в НИИ терапии и профилактической медицины – филиале ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН). Клиническое обследование пациентов проводила бригада врачей и медицинских сестер НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН. В программу обследования входили сбор демографических и социальных данных, опрос об истории хронических заболеваний и употреблении медикаментов, 3-кратное измерение артериального давления (АД), антропометрия (измерение роста, массы тела, окружности талии и бедер, расчет индекса массы тела). У всех пациентов кровь для биохимического исследования брали утром натощак из локтевой вены не ранее чем через 12 ч после последнего приема пищи.

В основную группу вошли 62 человека, возраст 63,6 ± 10,4 года, сельские жители одного из районов Новосибирской области, в котором показатели качества подаваемой населению питьевой воды превышают среднеобластные значения [1]. Контрольную группу составили 123 человека, возраст 62,9 ± 10,2 года, жители г. Новосибирска, сопоставимые по полу и возрасту с основной группой. Все пациенты подписали информированное согласие на обследование и обработку персональных данных. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 69 от 29.09.2020). В сыворотке крови определяли уровень кальция, фосфора, магния, железа и креатинина с использованием стандартных наборов Диакон-ДС (Россия) и Thermo Fisher Scientific (США) на биохимическом анализаторе KonelabPrime 30i (Thermo Fisher Scientific).

Физико-химическое исследование проб воды централизованного водоснабжения села проводилось в испытательном лабораторном центре ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Новосибирской области» стандартными приборами в соответствии со стандартными процедурами. Данные по химическим показателям городской воды взяты из общедоступного отчета Центральной химико-бактериологической лаборатории водопровода МУП г. Новосибирска «Горводоканал» по качеству питьевой воды за март 2024 г.

Статистическая обработка результатов проводилась в программе SPSS 13.0. Применение метода Колмогорова – Смирнова показало нормальность распределения непрерывных признаков, которые представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. Категориальные показатели представлены в виде относительных значений (%). Для оценки различий количественных данных использовали t-критерий Стьюдента, категориальных – критерий Пирсона (χ^2). Ассоциативные связи изучены с помощью многофакторной логистической регрессионной модели. Результаты представлены как отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (ДИ) для ОШ. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Анализ химических показателей воды позволил установить, что уровень кальция, магния, меди и показатель общей жесткости соответственно в 1,4, 3, 3,2 и 1,6 раза выше в воде сельской местности, чем в городской (табл. 1), а содержание марганца – меньше в 12,7 раза, однако эти значения не выходят за пределы нормативных показателей. По уровню железа разницы не выявлено.

Одним из наиболее распространенных лабораторных параметров, с помощью которого можно оценить нарушения функции почек, является концентрация креатинина в крови, поэтому данный показатель был включен в протокол наших исследований. Сравнительный анализ био-

Таблица 1. *Химические показатели исследуемой воды*

Table 1. *Chemical parameters of the water under study*

Содержание химического элемента	Населенный пункт	
	Город	Село
Кальций, мг/дм^3	56	80,67 ± 8,07
Магний, мг/дм^3	11,3	34,6 ± 3,5
Медь, мг/дм^3	0,0062	0,020 ± 0,008
Железо, мг/дм^3	< 0,05	< 0,05
Общая жесткость, °Ж	3,6	5,97 ± 0,90

Примечание. Данные по химическим показателям городской воды взяты из общедоступного отчета Центральной химико-бактериологической лаборатории водопровода МУП г. Новосибирска «Горводоканал» по качеству питьевой воды за март 2024 г.

химических показателей крови выявил, что у лиц основной группы содержание в крови кальция, железа и креатинина больше, чем в контрольной группе (табл. 2), так же как систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД). Изучение анамнестических данных показало, что встречаемость хронической болезни почек (ХБП) в 2,4 раза (p = 0,006), а мочекаменной болезни (МКБ) в 1,6 раза (p = 0,051) выше в основной группе в сравнении с контрольной (см. табл. 2), по другим терапевтическим заболеваниям статистически значимой разницы не установлено.

На следующем этапе проведен многофакторный логистический регрессионный анализ связи наличия ХБП с изучаемыми параметрами (зависимая переменная: наличие/отсутствие ХБП, независимые переменные: место проживания, возраст, САД, содержание креатинина, железа, кальция) (табл. 3). Его результаты показали, что риск наличия ХБП у лиц, проживающих в сельской местности, в 4 раза выше, чем у городских жителей.

Обсуждение

В нашем исследовании были описаны региональные различия в минеральном составе водопроводной воды и показателях крови жителей городского и сельского населенных пунктов Новосибирской области. Более высокие уровень креатинина в сыворотке крови и встречаемость ХБП у жителей сельской местности могут быть связаны с более высоким общим содержанием растворенных в воде твердых веществ. Так, показано, что при увеличении содержания общих растворенных твердых веществ в воде вероятность развития ХБП неизвестной этиологии возрастает [2], увеличение концентрации кальция в воде может повышать САД [3]. В нашем исследовании САД также было больше у жителей населенного пункта, вода которого имела более высокие уровень кальция и общую жесткость воды.

Мы не получили статистически значимой разницы в исследуемых группах по частоте МКБ, однако наблюдалась явная тенденция (p = 0,051) к повышению встречаемости МКБ в основной

Таблица 2. *Уровень АД, биохимических показателей крови и встречаемость некоторых терапевтических заболеваний в исследуемых группах*

Table 2. *Blood pressure, biochemical parameters and occurrence of certain therapeutic diseases of blood in the studied groups*

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p
САД, мм. рт. ст.	151,7 ± 26,3	133,8 ± 22,0	0,0001
ДАД, мм. рт. ст.	94,7 ± 12,8	83,9 ± 11,4	0,0001
Содержание магния, ммоль/л	0,98 ± 0,1	0,96 ± 0,11	0,349
Содержание кальция, ммоль/л	2,26 ± 0,17	2,19 ± 0,12	0,010
Содержание железа, мкмоль/л	19,48 ± 5,84	17,31 ± 5,85	0,036
Содержание фосфора, ммоль/л	0,99 ± 0,14	01,01 ± 0,17	0,584
Содержание креатинина, мкмоль/л	90,55 ± 15,96	82,55 ± 14,95	0,001
Хронический бронхит, %	17,7	21,1	0,659
Бронхиальная астма, %	8,1	4,9	0,540
Сердечная недостаточность, %	19,4	16,3	0,367
Хронический холецистит, %	37,1	31,7	0,656
Желчнокаменная болезнь, %	16,1	23,6	0,197
Язва желудка или 12-перстной кишки, %	11,3	17,1	0,086
ХБП, в том числе пиелонефрит, %	29,0	12,2	0,006
МКБ, %	19,4	12,2	0,051
Сахарный диабет, %	14,5	11,4	0,377

Таблица 3. *Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа*

Table 3. *Results of multivariate logistic regression analysis*

Показатель	ОШ	95 % ДИ		*p*
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Место жительства, село или город	4,034	1,602	10,156	0,003
Возраст, на 1 год	1,028	0,982	1,077	0,242
САД, на 1 мм. рт. ст.	0,996	0,977	1,015	0,685
Креатинин	0,974	0,944	1,005	0,101
Железо	0,975	0,913	1,040	0,437
Кальций	1,596	0,089	28,703	0,751

группе. Результаты исследований возможной связи характеристик питьевой воды с камнеобразованием в почках носят противоречивый характер. Так, A. Ramello et al. сообщают об отсутствии ассоциации распространенности МКБ с химическим составом водопроводной воды [4]. В то же время А.В. Синьков и соавт. продемонстрировали, что лица, проживающие в сельской местности и употребляющие жесткую воду, имеют в 8 раз больший риск возникновения нефролитиаза по сравнению с употребляющими воду средней жесткости [5]. Е.В. Медведев показал зависимость уровня заболеваемости МКБ от содержания кальция в питьевой воде [6], И.Ю. Балалаева и соавт. отметили особенности распределения детей и подростков с МКБ на территории Воронежской области – большая часть их являются жителями областного центра, где природная вода, используемая для хозяйственно-питьевых нужд, имеет достаточно высокую жесткость [7]. Этиология МКБ сложна и является результатом взаимодействия многих факторов – питание, образ жизни, окружающая среда, генетические факторы, которые предрасполагают людей к заболеванию. Вопрос о том, имеет ли значение химический состав питьевой воды в развитии данного заболевания, все еще остается дискуссионным, а механизмы возникновения камней при загрязненности питьевой воды требуют дальнейшего изучения.

Что касается других терапевтических заболеваний, изученных в нашей работе, то по ним мы не получили разницы в исследуемых группах. Хотя в литературе имеется достаточное количество публикаций, демонстрирующих влияние жесткости воды на формирование здоровья населения, но полученные результаты не позволяют сделать однозначные выводы. Так, показана обратная связь между жесткостью питьевой воды и частотой сердечно-сосудистых заболеваний [8–10], в то время как в исследовании, проведенном в г. Орле, обнаружены достоверные прямые корреляционные связи жесткости питьевой воды с общей заболеваемостью детского и взрослого населения, а также болезнями органов дыхания, желчного пузыря и желчных путей у детей, ишемической болезнью сердца, сосудистыми заболеваниями головного мозга и сахарным диабетом у взрослых [11].

Несмотря на множество сообщений, предполагающих взаимосвязь между жесткостью воды, концентрацией кальция и магния и состоянием здоровья, исследования на эту тему продолжаются, и причинно-следственную связь еще предстоит выяснить.

Ограничения исследования

Данное исследование является пилотным. Небольшой размер выборки не позволяет сделать вывод о какой-либо определенной причинно-следственной связи между химическим составом воды и развитием заболеваний мочевыделительной системы, поэтому необходимо дальнейшее изучение данного вопроса. В работе не учитывался тип питания.

Список литературы / Referens

1. Государственный доклад «О состоянии и об охране окружающей среды Новосибирской области в 2023 году». Режим доступа: https://mpr.nso.ru/sites/mpr.nso.ru/wodby_files/files/wiki/2021/02/gosdoklad_2023_god_prilozhenie.pdf.

State report “On the state and protection of the environment of the Novosibirsk region in 2023”. Available at: https://mpr.nso.ru/sites/mpr.nso.ru/wodby_files/files/wiki/2021/02/gosdoklad_2023_god_prilozhenie.pdf. [In Russian].

2. Gobalarajah K., Subramaniam P., Jayawardena U.A., Rasiah G., Rajendra S., Prabagar J. Impact of water quality on chronic kidney disease of unknown etiology (CKDu) in Thunukkai Division in Mullaitivu District, Sri Lanka. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):507. doi: 10.1186/s12882-020-02157-1

3. Nerbrand C., Agréus L., Lenner R.A., Nyberg P., Svärdsudd K. The influence of calcium and magnesium

in drinking water and diet on cardiovascular risk factors in individuals living in hard and soft water areas with differences in cardiovascular mortality. *BMC Public Health.* 2003;3:21. doi: 10.1186/1471-2458-3-21

4. Ramello A., Vitale C., Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. *J. Nephrol.* 2000;13(S 3):45–50.

5. Синьков А.В., Волосатова И.Н., Синькова Г.М., Николаева Л.А. Распространенность и факторы риска нефролитиаза у лиц молодого возраста, проживающих в сельской местности. *Урология.* 2017;(2):71–75. doi: 10.18565/urol.2017.2.71-75

Sin'kov A.V., Volosatova I.N., Sin'kova G.M., Nikolaeva L.A. Prevalence and risk factors for nephrolithiasis among young rural residents]. *Urologiya = Urology.* 2017;(2):71–75. [In Russian]. doi: 10.18565/urol.2017.2.71-75

6. Медведев Е.В. Связь содержания микроэлементов в питьевой воде с развитием мочекаменной болезни у населения Московской области. *Мед. труда и пром. экол.* 2007;(2):14–17.

Medvedev E.V. Relationship between microelements content of drinkable water and nephro-lithiasis formation in Moscow region residents. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2007;(2):14–17. [In Russian].

7. Балалаева И.Ю., Поздняков А.М., Степанова Т.В., Звягина Т.Г. Мочекаменная болезнь у детей и подростков в зависимости от особенностей состава питьевой воды в городе Воронеж и Воронежской области. *Науч.-мед. вестн. Центр. Черноземья.* 2018;(71):115–120.

Balalaeva I.Yu., Pozdnyakov A.M., Stepanova T.V., Zvyagina T.G. Urinary stones disease in children and adolescents and features of water in the Voronezh city and Voronezh region. *Nauchno-meditsinskiy vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya = Scientific and Medical Bulletin of the Central Black Earth Region.* 2018;(71):115–120. [In Russian].

8. Nagy J., Sipka S., Sipka S., Kocsis J., Horváth Z. The hardness of drinking water negatively while socio-economic deprivation positively correlate with the age-adjusted mortality rates due to cardiovascular diseases in Hungarian wine regions. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019;16(18):3437. doi: 10.3390/ijerph16183437

9. Rapant S., Cvečková V., Fajčíková K., Hajdúk I., Hiller E., Stehlíková B. Hard water, more elastic arteries: A case study from Krupina district, Slovakia. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019;16(9):1521. doi: 10.3390/ijerph16091521

10. Rapant S., Letkovičová A., Jurkovičová D., Kosmovský V., Kožíšek F., Jurkovič Ľ. Differences in health status of slovak municipalities supplied with drinking water of different hardness values. *Environ. Geochem. Health*. 2021;43(7):2665–2677. doi: 10.1007/s10653-020-00664-6

11. Канатникова Н.В., Егорова Н.А. Влияние жесткости питьевой воды на заболеваемость населения г. Орла. *Гигиена и сан.* 2017;96(3):235–240. doi: 10.18821/0016-9900-2017-96-3-235-240

Kanatnikova N.V., Egorova N.A. The impact of the drinking water hardness on the morbidity rate of the population of the city of Orel. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2017;96(3):235–240. [In Russian]. doi: 10.18821/0016-9900-2017-96-3-235-240

Сведения об авторах:

Каштанова Елена Владимировна, д.б.н., ORCID: 0000-0003-2268-4186, e-mail: elekastanova@yandex.ru
Шрамко Виктория Сергеевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0436-2549, e-mail: Nosova@211.ru
Щербакова Лилия Валерьевна, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru
Каштанова Софья Александровна, ORCID: 0009-0002-8148-933X, e-mail: kashtanovasa@yandex.ru
Ледовских София Радиковна, ORCID: 0000-0001-7345-0473, e-mail: ledovskikh.sofiya@mail.ru
Зюлькова Елена Анатольевна, e-mail: zjulkova@rambler.ru

Information about the authors:

ElenaV. Kashtanova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2268-4186, e-mail: elekastanova@yandex.ru
Viktoriya S. Shramko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0436-2549, e-mail: Nosova@211.ru
Liliya V. Shcherbakova, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru
Sofia A. Kashtanova, ORCID: 0009-0002-8148-933X, e-mail: kashtanovasa@yandex.ru
Sofia R. Ledovskikh, ORCID: 0000-0001-7345-0473, e-mail: ledovskikh.sofiya@mail.ru
Elena A. Zyulkova, e-mail: zjulkova@rambler.ru

Поступила в редакцию 11.10.2024
После доработки 06.11.2024
Принята к публикации 17.01.2025

Received 11.10.2024
Revision received 06.11.2024
Accepted 17.01.2025

УДК 577.29 DOI: 10.18699/SSMJ20250111
Оригинальное исследование / Research article

Иммуногенность экспериментальных ДНК-вакцин, кодирующих гемагглютинин и стебель гемагглютинина вируса гриппа А (H5N8)

В.Р. Литвинова, Н.Б. Рудомётова, Л.А. Кисакова, Д.Н. Кисаков, В.А. Яковлев, Е.В. Тигеева, М.Б. Боргоякова, К.И. Иванова, В.Ю. Марченко, Т.Н. Ильичева, Л.И. Карпенко, А.П. Рудомётов, А.А. Ильичёв

Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора 630559, Новосибирская обл., р.п. Кольцово

Резюме

Вирус гриппа птиц А субтипа H5 широко распространен в популяции птиц, и существует риск его передачи человеку, поэтому для предотвращения распространения вируса необходимо создание эффективной вакцины. Целью данного исследования являлась разработка прототипов ДНК-вакцин, кодирующих модифицированные варианты тримера гемагглютинина и стебля гемагглютинина высокопатогенного вируса гриппа птиц А (H5N8), и изучение их иммуногенных свойств. **Материал и методы**. Спроектированы, наработаны и очищены ДНК-конструкции, проведен анализ их экспрессии в эукариотических клетках с помощью ПЦР с обратной транскрипцией и вестерн-блот-анализа. Выполнена иммунизация лабораторных животных (сирийских хомяков) экспериментальными ДНК-вакцинами методом струйной инжекции, в сыворотке их крови с помощью ИФА определен титр антител. Сыворотки также исследованы в реакции вируснейтрализации в культуре клеток MDCK. **Результаты и их обсуждение.** Подтверждена экспрессия целевых генов в составе экспериментальных ДНК-вакцин на уровне транскрипции и трансляции. Анализ иммуногенности показал, что иммунизация сирийских хомяков конструкциями pVAX-H5 и pVAX-H5 delT4, кодирующими варианты эктодомена гемагглютинина с тримеризующим доменом фибритина бактериофага Т4 и без него, с помощью струйной инжекции приводит к формированию специфических антител (средние титры $1:3\times10^4$ и $1:5\times10^3$ соответственно), обладающих вируснейтрализующей активностью (средний 50%-й нейтрализующий титр 1:40). При этом в группе животных, иммунизированных ДНК-вакциной, кодирующей стебель гемагглютинина, специфические антитела не выявлены. **Заключение**. В ходе работы спроектированы и получены ДНК-вакцины, кодирующие варианты тримера гемагглютинина вируса гриппа подтипа А (H5N8) и его фрагмент (стебель). Проведено сравнение иммуногенности экспериментальных ДНК-вакцин и установлен наиболее перспективный вариант конструкции – pVAX-H5, кодирующий модифицированный тример гемагглютинина вируса гриппа с тримеризующим доменом фибритина бактериофага Т4.

Ключевые слова: ДНК-вакцины, вирус гриппа А (H5N8), струйная инжекция, иммуногенность, ИФА, вируснейтрализация.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФБУН Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Автор для переписки. Литвинова В.Р., e-mail: viktoriya_litvinova_1999@mail.ru

Для цитирования. Литвинова В.Р., Рудомётова Н.Б., Кисакова Л.А., Кисаков Д.Н., Яковлев В.А., Тигеева Е.В., Боргоякова М.Б., Иванова К.И., Марченко В.Ю., Ильичева Т.Н., Карпенко Л.И., Рудомётов А.П., Ильичёв А.А. Иммуногенность экспериментальных ДНК-вакцин, кодирующих гемагглютинин и стебель гемагглютинина вируса гриппа А (H5N8). *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(1):100–108. doi: 10.18699/SSMJ20250111

Immunogenicity of experimental DNA vaccines encoding hemagglutinin and hemagglutinin stalk of influenza A (H5N8) virus

V.R. Litvinova, N.B. Rudometova, L.A. Kisakova, D.N. Kisakov, V.A. Yakovlev, E.V. Tigeeva, M.B. Borgoyakova, K.I. Ivanova, V.Yu. Marchenko, T.N. Ilyicheva, L.I. Karpenko, A.P. Rudometov, A.A. Ilyichev

Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector" of Rospotrebnadzor
630559, Novosibirsk Region, Koltsovo

Abstract

Avian influenza A virus subtype H5 is widespread in the bird population, and there is a risk of its transmission to humans, therefore, it is necessary to develop an effective vaccine to prevent virus spread. The aim of the work was to develop prototypes of DNA vaccines encoding modified variants of the hemagglutinin trimer of highly pathogenic avian influenza A virus (H5N8) and its fragment (stem) and to study their immunogenic properties. **Material and methods**. DNA constructs were designed, produced and purified, their expression was analyzed in eukaryotic cells using reverse transcription PCR and Western blot analysis. Laboratory animals (Syrian hamsters) were immunized with experimental DNA vaccines using the jet injection method, the antibody titer in their sera was determined using ELISA. The sera were also tested in the virus neutralization reaction in MDCK cell culture. **Results and discussion**. Expression of target genes in experimental DNA vaccines was confirmed at the transcription and translation levels. Immunogenicity analysis showed that immunization of Syrian hamsters with pVAX-H5 and pVAX-H5 delT4 constructs encoding hemagglutinin ectodomain variants with and without the fibritin trimerizing domain of bacteriophage T4 using jet injection resulted in the formation of specific antibodies (average titer $1:3\times10^4$ and $1:5\times10^3$, respectively) with virus-neutralizing activity (average 50 % neutralizing titer 1:40). At the same time, specific antibodies were not detected in the group of animals immunized with the DNA vaccine encoding the hemagglutinin stalk. **Conclusions**. In the course of the work, DNA vaccines encoding variants of the hemagglutinin trimer of the influenza virus subtype A (H5N8) and its fragment (stem) were designed and obtained. A comparison of the immunogenicity of experimental DNA vaccines was conducted and the most promising variant of the design – pVAX-H5, encoding a modified trimer of the hemagglutinin of the influenza virus with a trimerizing domain of the fibritin of the bacteriophage T4 – was established.

Key words: DNA vaccines, influenza A virus (H5N8), jet injection, immunogenicity, ELISA, virus neutralization.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study was conducted under the state assignment of FBRI SRC VB "Vector" of Rospotrebnadzor.
Correspondence author. Litvinova V.R., e-mail: viktoriya_litvinova_1999@mail.ru
Citation. Litvinova V.R., Rudometova N.B., Kisakova L.A., Kisakov D.N., Yakovlev V.A., Tigeeva E.V., Borgoyakova M.B., Ivanova K.I., Marchenko V.Yu., Ilyicheva T.N., Karpenko L.I., Rudometov A.P., Ilyichev A.A. Immunogenicity of experimental DNA vaccines encoding hemagglutinin and hemagglutinin stalk of influenza A (H5N8) virus. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(1):100–108. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250111

Введение

Вирусы гриппа А относятся к семейству Orthomyxoviridae и характеризуются одноцепочечным РНК-геномом негативной полярности, состоящим из восьми сегментов [1]. До 1997 г. считалось, что вирусы птичьего гриппа А подтипа H5 не передаются непосредственно человеку, поскольку не связываются с рецептором сиаловой кислоты-α2,6-галактозы человека с высокой аффинностью. Однако в 1997 г. в Гонконге впервые зарегистрировано 18 случаев респираторных заболеваний у людей (из них шесть – со смертельным исходом), которые были вызваны высокопатогенными вирусами птичьего гриппа подтипа А (H5N1). С тех пор ВОЗ подтвердила более 900 случаев инфицирования человека и более 400 смертей (летальность ~ 49 %) [2]. В частности, с 2020 по 2022 г. зарегистрировано шесть случаев заражения людей вирусом гриппа H5 2.3.4.4b, в том числе один смертельный исход [3]. В марте 2024 г. в США зафиксированы случаи инфицирования крупного рогатого скота вирусом гриппа А

(H5N1) [4]. Некоторые реассортантные вирусы H5 с разными подтипами NA (например, H5N2, H5N8 и H5N6), которые произошли от одного и того же вируса H5N1, недавно появились в Китае и распространились в другие страны Евразии и Северной Америки. Так, в начале декабря 2020 г. в России впервые выявлены случаи заражения людей вирусом A (H5N8) [5]. Хотя сообщений об устойчивой передаче вируса от человека к человеку не поступало, показано, что лишь нескольких аминокислотных замен (например, замены Gln на Leu в позиции 226 в гемагглютинине [6]) достаточно для того, чтобы вирусы линии A/H5 стали передаваться воздушно-капельным путем между млекопитающими [7].

Постоянно появляющиеся новые штаммы вируса гриппа усиливают потребность в усовершенствовании вакцинных технологий, которые будут обеспечивать эффективный иммунный ответ и иметь возможность организации быстрого и масштабируемого производства. В настоящее время одобренные Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) и лицензированные цельновирусные и живые аттенуированные вакцины против вирусов гриппа А человека в основном производятся на куриных эмбрионах, и процесс может длиться до девяти месяцев [8]. Один из новых подходов – создание вакцин на основе нуклеиновых кислот. Они обладают такими характеристиками, как неинфекционность, отсутствие антивекторного иммунного ответа, способность индуцировать гуморальный и клеточный иммунные ответы. Производство таких вакцин является однотипным, быстрым и масштабируемым [9]. Эти преимущества делают их перспективными для разработки вакцин против гриппа. Для повышения иммуногенности ДНК-вакцин используют различные методы доставки, например физические (электропорация, генная пушка, микроиглы, струйная инжекция) и химические (липосомы, дендримеры и др.). К перспективным относится метод транспортировки с помощью струйной инжекции с использованием индивидуальных насадок. ДНК-вакцины, доставленные таким способом, обладают высокой иммуногенностью и вызывают минимальные побочные эффекты [10].

Гемагглютинин является одним из основных компонентов вакцин против гриппа, поскольку именно он индуцирует образование нейтрализующих антител, которые обеспечивают формирование защитного иммунного ответа. Разработка универсальной вакцины, способной вызывать иммунный ответ против широкого спектра штаммов вируса гриппа, также очень актуальна. Фрагмент гемагглютинина вируса гриппа – стебель – представляет собой перспективную мишень для разработки такой вакцины, поскольку содержит консервативные эпитопы, способные индуцировать антитела и цитотоксические Т-лимфоциты к широкому спектру подтипов вируса гриппа [11–13].

В настоящей работе представлены данные о разработке прототипов ДНК-вакцин, кодирующих модифицированный гемагглютинин высокопатогенного гриппа птиц A (H5N8) и его фрагмент (стебель) и результаты исследования их иммуногенных свойств.

Материал и методы

Штаммы бактерий, культуры клеток, плазмиды

Для наработки плазмидной ДНК использовали штамм *E. coli* Stbl3 (F' proA+B+ lacIq Δ(lacZ) M15 zzf::Tn10 (TetR) Δ(ara-leu) 7697 araD139 fhuA ΔlacX74 galK16 galE15 e14- Φ80dlacZΔM15 recA1 relA1 endA1 nupG rpsL (StrR) rph spoT1 Δ(mrr-hsdRMS-mcrBC)), полученный из коллекции ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии (ГНЦ ВБ) «Вектор» Роспотребнадзора. В реакции вируснейтрализации использовали штамм вируса гриппа A/turkey/Stavropol/320-01/2020 (H5N8) (EPI_ISL_1114749), выделенный в отделе зоонозных инфекций и гриппа ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, и культуру клеток MDCK (Коллекция культур клеток ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора). Для анализа экспрессии генов использовали культуру клеток HEK293 (коллекция культур клеток ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора).

Получение плазмид pVAX-H5, pVAX-H5 delT4 и pVAX-H5 stebl

Дизайн нуклеотидной последовательности, кодирующей гемагглютинин вируса гриппа A (H5N8), осуществляли на основе природного гена гемагглютинина (A/turkey/Stavropol/320-01/2020 EPI_ISL_1114749). Последовательность, кодирующая стабилизированный белок гемагглютинина, синтезирована в коммерческой компании «ДНК-Синтез» (Россия). На ее основе получали следующие варианты генов, кодирующие модифицированные тримеры гемагглютинина A (H5N8) с тримеризующим доменом фибритина бактериофага T4 и без него и стебель гемагглютинина A (H5N8) с тримеризующим доменом фибритина бактериофага T4. Полученные гены клонировали в составе вектора pVAX1 (Thermo Fisher Scientific, США) с помощью эндонуклеаз рестрикции AsuNHI, BglII и CciNI (SibEnzyme,

Россия), структуры рекомбинантных плазмид подтверждены секвенированием по методу Сэнгера и рестрикционным анализом. Препараты ДНК-вакцин наработаны и очищены с помощью набора EndoFree Plasmid Giga Kit (Qiagen, ФРГ) в соответствии с рекомендациями производителя и растворены в 0,9%-м растворе NaCl.

Трансфекция клеточной линии HEK293 и обратная транскрипция, совмещенная с ПЦР (ОТ-ПЦР)

Клетки линии HEK293 трансфицировали рекомбинантными плазмидами pVAX-H5, pVAX-H5 stebl, pVAX-H5 delT4 с использованием липофектамина (Lipofectamin 3000, Thermo Fisher Scientific, США), через 48 ч центрифугирования культуральную среду отбирали и замораживали. Клеточный осадок суспендировали в PBS и выделяли общий пул РНК с использованием реагента «ЛИРА» (Биолабмикс, Россия). Выделенные образцы РНК обрабатывали ДНКазой (Thermo Fisher Scientific) и хранили при –80 °С. Реакцию ОТ проводили с использованием синтезированных фирмой «Биоссет» (Россия) праймеров (таблица) для получения кДНК генов, кодирующих гемагглютинин вируса гриппа А (H5N8) и стебель гемагглютинина вируса гриппа, с помощью набора БиоМастер ОТ-ПЦР-Экстра (2×) (Биолабмикс). Продукты амплификации анализировали с помощью электрофореза в 1%-м агарозном геле.

Вестерн-блот-анализ культуральной среды после трансфекции клеточной линии HEK293 рекомбинантными плазмидами pVAX-H5, pVAX-H5 stebl, pVAX-H5 delT4

Вестерн-блот-анализ проводили с использованием системы SNAP i.d. 2.0 (Millipore, США). В качестве первичных антител использовали сыворотку хорька, иммунизированного инактивированным вирусом гриппа А (H5N8) (разведение 1:200), в качестве вторичных антител – мышиные анти-хорьковые иммуноглобулины (разведение 1:3000) (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора). После вторичных антител добавляли козьи анти-мышиные IgG, конъюгированные со щелочной фосфатазой (1:5000) (Sigma-Aldrich, США). Визуализацию иммунного комплекса осуществляли субстратом 1-Step™ NBT/BCIP (Thermo Fisher Scientific).

Иммунизация сирийских хомяков прототипами ДНК-вакцин с помощью струйной инжекции

Работа с животными проводилась в соответствии с «Руководством по уходу и использованию лабораторных животных», с соблюдением принципов гуманности в соответствии с протоколами, утвержденными Биоэтическим комитетом ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» (номер разрешения: НЦ ВБ «Вектор» 1/ 21.03.2023).

Праймеры, использованные для проведения ОТ-ПЦР

Primers used for RT-PCR

Название праймера	Нуклеотидная последовательность (5'-3')
F-pVAX Uni	TCGAAATTAATACGACTCACTATAGGGAG
R-pVAX Uni	CTGGCAACTAGAAGGCACAG

В работе использовали самцов сирийских хомяков массой 140 г в возрасте 4–6 недель. Препараты ДНК-вакцин pVAX-H5, pVAX-H5 stebl и pVAX-H5 delT4, а также плазмиду phMGFP (использованную в качестве отрицательного контроля), растворенные в 50 мкл 0,9%-го раствора NaCl, вводили в заднюю бедренную мышцу методом струйной инжекции с помощью инжектора Comfort-IN (Mika Medical Co., Австралия). Для обездвиживания применяли ингаляционный наркоз (RWD) с 2,5%-м изофлураном. Животные были разделены на пять групп по 6 голов в каждой: 1-й группе вводили 100 мкг pVAX-H5 stebl, 2-й группе – 100 мкг pVAX-H5 delT4, 3-й группе – 100 мкг pVAX-H5, 4-й – 100 мкг phMGFP, 5-я группа состояла из интактных животных. Иммунизацию проводили 3 раза с интервалом в 4–5 недель. Через 14 дней после третьей иммунизации забирали кровь из ретроорбитального синуса.

ИФА

ИФА проводили по методике, описанной в работе М.Б. Боргояковой и соавт. [14]. В качестве антигена использовали рекомбинантный гемагглютинин вируса гриппа A/turkey/Stavropol/320-01/2020 (H5N8) [15], в качестве первичных антител – сыворотки иммунных животных (разведение от 1:10), в качестве вторичных антител – козьи антитела против IgG хомяка, конъюгированные с пероксидазой хрена (Invitrogen, США). В качестве хромогенного субстрата использовали раствор тетраметилбензидина (ИМТЭК, Россия). Реакцию останавливали 1н раствором соляной кислоты. Оптическую плотность измеряли на анализаторе Varioskan LUX (Thermo Fisher Scientific) при длине волны 450 нм. Конечный титр определяли по последнему разведенному образцу, давшему положительные результаты на ИФА.

Анализ вируснейтрализующей активности иммунных сывороток

Перед анализом сыворотку животных обрабатывали ферментом, разрушающим рецепторы (RDE, Denka Seiken, Япония), и инактивировали нагреванием перед анализом. Стандартизированный вирус содержал 200 TCID50/200 мкл поддерживающей среды (культуральная среда DMEM с GlutaMAX™-I; 0,2 % альбумина бычьего; 80 мкг/мл реагента «антибиотик-антимикотик» (Gibco, Thermo Fisher Scientific); трипсин TPCK (Sigma-Aldrich) 2 мкг/мл). Готовили двойные разведения сыворотки крови в 200 мкл поддерживающей среды, затем в каждую пробирку добавляли по 200 мкл стандартизированных вирусов и инкубировали в течение 1 ч при 37 °C, 5 % CO_2; в качестве контроля использовали сыворотку неиммунных хомяков. После этого 200 мкл суспензии переносили в лунки 96-луночного планшета с культурой клеток MDCK-SIAT1, инкубировали в течение 48 ч при 37 °C, 5 % CO_2, окрашивали раствором кристаллического фиолетового и анализировали с помощью многорежимного считывателя клеток Agilent BioTek Cytation 5 (Thermo Fisher Scientific). Титр сыворотки в тесте на нейтрализацию вируса равен разведению сыворотки, при котором остается 50 % живых клеток. В контроле оставалось не более 5 % живых клеток.

Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и ошибки стандартного отклонения ($M \pm SD$). Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Получение экспериментальных ДНК-вакцин, кодирующих гемагглютинин вируса гриппа и его фрагмент (стебель)

Гемагглютинин вируса гриппа является основным компонентом современных противогриппозных вакцин [16, 17]. В данной работе за основу был взят вирус гриппа птиц A (H5N8), циркулировавший в Ставропольском крае в 2020 г., в его последовательность были внесены замены для стабилизации конформации. Для более эффективного формирования гомотримеров гемагглютинина и повышения иммуногенности антигена к последовательности был добавлен тримеризующий домен фибритина бактериофага T4. Более подробно дизайн иммуногена, названного H5, описан в нашей работе [18]. На его основе также были получены последовательности, несущие модифицированный тример гемагглютинина вируса гриппа A (H5N8) без тримеризующего домена (H5 delT4) и стебель гемагглютинина вируса гриппа A (H5N8) с тримеризующим доменом (H5 stebl). Далее последовательности H5, H5 stebl и H5 delT4 клонировали в составе вектора pVAX1. Так были получены плазмиды pVAX-H5 (кодирует модифицированный тример гемагглютинина A (H5N8) с тримеризующим доменом фибритина бактериофага T4), pVAX-H5 delT4 (кодирует модифицированный тример гемагглютинина A (H5N8)) и pVAX-H5 stebl (кодирует модифицированный стебель гемагглютинина A (H5N8) с тримеризующим доменом фибритина бактериофага T4).

Исследование экспрессии целевых генов в составе ДНК-вакцин с помощью ОТ-ПЦР и вестерн-блот-анализа

Экспрессию целевых генов в составе плазмид pVAX-H5, pVAX-H5 stebl, pVAX-H5 delT4 анализировали с помощью ОТ-ПЦР и вестерн-блот-анализа. Результаты ОТ-ПЦР, представленные на электрофореграмме (рис. 1, *а*) показывают, что размеры амплифицированных фрагментов соответствуют размерам спроектированных генов. Для анализа экспрессии генов на уровне продукции целевого белка проводили вестерн-блоттинг культуральной среды с использованием сыворотки хорька, иммунизированного вирусом гриппа A (H5N8), который показал наличие целевого белкового продукта в культуральной среде для конструкций pVAX-H5 и pVAX-H5 delT4 (рис. 1, *б*) и его отсутствие для конструкции pVAX-H5 stebl, что может быть связано с низкой эффективностью выхода белка из клетки. Таким образом, установлено, что конструкции pVAX-H5 и pVAX-H5 delT4 обеспечивают синтез целевых мРНК и белков в эукариотических клетках.

Анализ иммуногенности экспериментальных ДНК-вакцин и вируснейтрализующей активности иммунных сывороток

В настоящее время основными модельными животными для оценки эффективности вакцин против гриппа служат мыши и хорьки [19]. Однако сирийские хомяки являются хорошей дополнительной моделью ввиду восприимчивости к естественным изолятам вируса гриппа и большего удобства в работе и содержании по сравнению с хорьками [20, 21]. Поэтому в данном исследовании было решено использовать их как один из вариантов модельных животных перед тем как тестировать иммуногенность конструкций на более крупных моделях, таких как хорьки. Для сравнения иммуногенности полученных экспериментальных ДНК-вакцин выполнена трехкратная иммунизация сирийских хомяков полученными

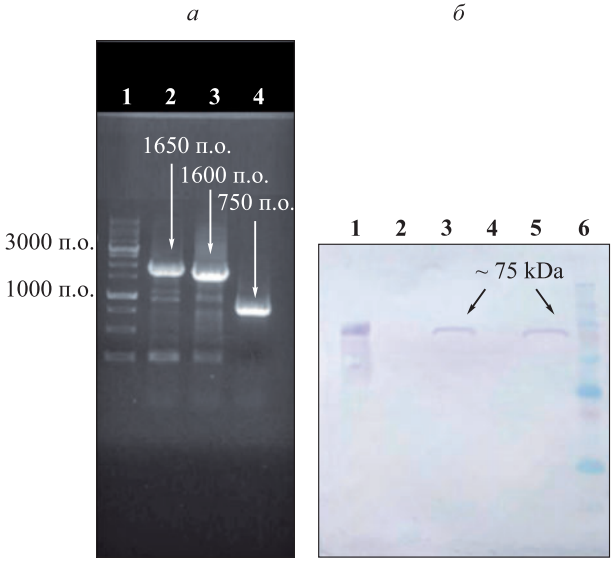


Рис. 1. *Результаты ОТ-ПЦР (а): 1 – маркер M12 (SibEnzyme), 2, 3, 4 – использование в качестве матрицы тотальной РНК pVAX-H5, pVAX-H5 delT4 и pVAX-H5 stebl соответственно; анализ продукции целевых белков с помощью вестерн-блоттинга (б): 1 – рекомбинантный гемагглютинин HA/H5 вируса гриппа A (H5N8) (K+) [15], 2 – культуральная среда, собранная с нетрансфицированных клеток HEK293, 3, 4, 5 – культуральная среда, собранная с клеток HEK293, трансфицированных плазмидой pVAX-H5 delT4, pVAX-H5 stebl и pVAX-H5 соответственно, 6 – маркер молекулярных масс Precision Plus Protein Dual Color Standards (Bio-Rad, США)*

Fig. 1. *RT PCR results (a): 1 – M12 marker (SibEnzyme), 2, 3, 4 – using of pVAX-H5, pVAX-H5 delT4 and pVAX-H5 stebl total RNA as a template, respectively; analysis of target protein production in HEK293 cells using Western blotting (б): 1 – recombinant hemagglutinin HA/H5 of influenza A virus (H5N8) (K+) [15], 2 – culture medium collected from untransfected HEK293 cells, 3 – culture medium collected from HEK293 cells transfected with pVAX-H5 delT4, pVAX-H5 stebl and pVAX-H5 plasmid, respectively, 6 – molecular weight marker Precision Plus Protein Dual Color Standards (Bio-Rad, USA)*

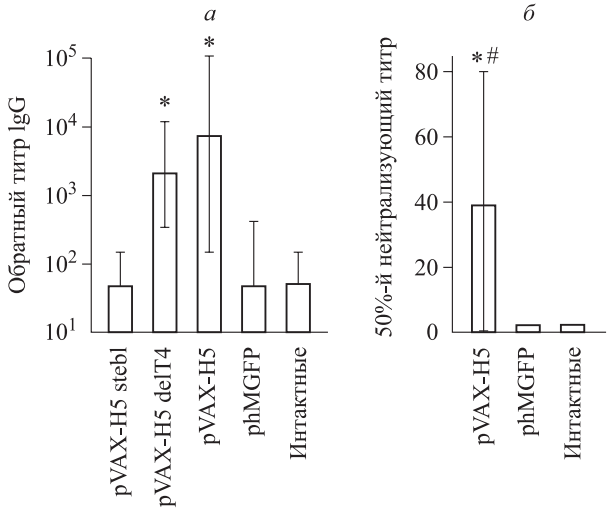


Рис. 2. *Результаты ИФА по оценке иммуногенности ДНК-конструкций, кодирующих гемагглютинин вируса гриппа и его фрагменты (а), и вирус-нейтрализующая активность иммунных сывороток в отношении вируса гриппа A/turkey/Stavropol/320-01/2020 (H5N8) (б); обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – интактных животных, # – животных, иммунизированных ДНК-конструкцией phMGFP*

Fig. 2. *Results of ELISA for assessing the immunogenicity of DNA constructs encoding influenza virus hemagglutinin and its fragments (a), and virus-neutralizing activity of immune sera against the influenza virus A/turkey/Stavropol/320-01/2020 (H5N8) (б); * $p < 0,05$ compared to intact animals, # $p < 0,05$ compared to animals immunized with DNA construct phMGFP*

ДНК-конструкциями с помощью струйной инжекции. Титры специфических антител выявлены в группах животных, иммунизированных pVAX-H5 и pVAX-H5 delT4 ($1:3\times10^4$ и $1:5\times10^3$ соответственно) (рис. 2, *а*), наиболее иммуногенной оказалась конструкция pVAX-H5, несущая гемагглютинин вируса гриппа A (H5N8) с тримеризующим доменом. Таким образом, показано, что экспериментальные ДНК-вакцины pVAX-H5 и pVAX-H5 delT4 индуцируют формирование вирус-специфического гуморального ответа у иммунизированных животных.

В группе животных, иммунизированных конструкцией pVAX-H5 stebl, специфические антитела не выявлены. Согласно результатам вестерн-блоттинга (см. рис. 1, *б*), целевой белковый продукт для конструкции pVAX-H5 stebl выходит из клетки с низкой эффективностью, что могло препятствовать формированию гуморального иммунного ответа на данную конструкцию. Также есть данные, показывающие, что удаление домена HA1 из последовательности гемагглютинина может приводить к неправильной конформации целевого иммуногена и требовать дополнительной оптимизации нуклеотидной последовательности [22]. Таким образом, дальнейшие исследования будут направлены на оптимизацию последова-

тельности стебля гемагглютинина для стабилизации конформации иммуногена и для более эффективной презентации иммунной системы.

Для конструкции pVAX-H5, обладающей, по результатам ИФА, наибольшей иммуногенностью (см. рис. 2, *а*), далее было решено провести анализ вируснейтрализующей активности. Сыворотки хомяков, иммунизированных конструкцией pVAX-H5, исследовали в реакции вируснейтрализации на культуре клеток MDCK. В качестве контроля анализ также проводили с сыворотками крови животных, иммунизированных phMGFP. Установлено, что только сыворотки животных, иммунизированных ДНК-вакциной pVAX-H5, способны нейтрализовать живой вирус гриппа штамм A/turkey/Stavropol/320-01/2020, средний 50%-й нейтрализующий титр составил 1:40 (рис. 2, *б*). Иммуногенные и протективные свойства конструкции pVAX-H5 были также изучены на модели мышей линии BALB/c в работе [18].

Заключение

В ходе работы спроектировано и получено несколько вариантов ДНК-вакцин, кодирующих модифицированные варианты тримера гемагглютинина вируса гриппа подтипа A (H5N8) и его фрагмент (стебель). Показано, что полученные конструкции pVAX-H5 и pVAX-H5 delT4 обеспечивают синтез целевых мРНК и белков в эукариотических клетках. Установлено, что разработанные ДНК-вакцины (pVAX-H5, pVAX-H5 delT4) индуцируют формирование вирус-специфического гуморального ответа у животных, иммунизированных с помощью струйной инжекции (средние титры в ИФА составили $1:3\times10^4$ и $1:5\times10^3$ соответственно), наиболее иммуногенна конструкция pVAX-H5, несущая модифицированный тример гемагглютинина вируса гриппа A (H5N8) с тримеризующим доменом. Показано, что специфические к гемагглютинину антитела в сыворотках животных, иммунизированных экспериментальной ДНК-вакциной pVAX-H5, обладают вируснейтрализующей активностью (средний 50%-й нейтрализующий титр составил 1:40). Данный вариант ДНК-вакцины является перспективным для дальнейших исследований.

Список литературы / References

1. Gao F., Liu X., Dang Y., Duan P., Xu W., Zhang X., Wang S., Luo J., Li X. AddaVax-adjuvanted H5N8 inactivated vaccine induces robust humoral immune response against different clades of H5 viruses. *Vaccines (Basel).* 2022;10(10):1683. doi: 10.3390/vaccines10101683

2. WHO. Avian influenza weekly update number 977. Human infection with avian influenza A(H5) viruses. Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wpro---documents/emergency/surveillance/avian-influenza/ai_20241213.pdf

3. WHO. Assessment of risk associated with recent influenza A(H5N1) clade 2.3.4.4b viruses 21 December 2022. Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/avian-and-other-zoonotic-influenza/h5-risk-assessment-dec-2022.pdf?sfvrsn=a496333a_1&download=true

4. Eisfeld A.J., Biswas A., Guan L., Gu C., Maemura T., Trifkovic S., Wang T., Babujee L., Dahn R., Halfmann P.J., … Kawaoka Y.. Pathogenicity and transmissibility of bovine H5N1 influenza virus. *Nature*. 2024;633(8029):426–432. doi: 10.1038/s41586-024-07766-6

5. Жирнов О.П., Львов Д.К. Птичий грипп: «По ком звонит колокол?». *Вопр. вирусол*. 2024;69(2):101–118. doi: 10.36233/10.36233/0507-4088-213

Zhirnov O.P., Lvov D.K. Avian flu: «For whom the bell tolls»? *Voprosy virusologii = Problems of Virology*. 2024;69(2):101–118. [In Russian]. doi: 10.36233/10.36233/0507-4088-213

6. Xiong X., Xiao H., Martin S.R., Coombs P.J., Liu J., Collins P.J., Vachieri S.G., Walker P.A., Lin Y.P., McCauley J.W., Gamblin S.J., Skehel J.J. Enhanced human receptor binding by H5 haemagglutinins. *Virology*. 2014;456-457(100):179–187. doi: 10.1016/j.virol.2014.03.008

7. Kok A., Fouchier R.A.M., Richard M. Cross-reactivity conferred by homologous and heterologous prime-boost A/H5 influenza vaccination strategies in humans: a literature review. *Vaccines*. 2021;9(12):1465. doi: 10.3390/vaccines9121465

8. Furuyama W., Reynolds P., Haddock E., Meade-White K., Quynh Le M., Kawaoka Y., Feldmann H., Marzi A. A single dose of a vesicular stomatitis virus-based influenza vaccine confers rapid protection against H5 viruses from different clades. *NPJ Vaccines*. 2020;5(1):4. doi: 10.1038/s41541-019-0155-z

9. Litvinova V.R., Rudometov A.P., Karpenko L.I., Ilyichev A.A. mRNA vaccine platform: mRNA production and delivery. *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2023;49(2):220–235. doi: 10.1134/S1068162023020152

10. Ledesma-Feliciano C., Chapman R., Hooper J.W., Elma K., Zehrung D., Brennan M.B., Spiegel E.K. Improved DNA vaccine delivery with needle-free injection systems. *Vaccines*. 2023;11(2):280. doi: 10.3390/vaccines11020280

11. Bazhan S., Antonets D., Starostina E., Ilyicheva T., Kaplina O., Marchenko V., Durymanov A., Oreshkova S., Karpenko L. Immunogenicity and protective efficacy of influenza a dna vaccines encoding artificial antigens based on conservative hemagglutinin stem region and M2 protein in mice. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3):448. doi: 10.3390/vaccines8030448

12. Fukuyama H., Shinnakasu R., Kurosaki T. Influenza vaccination strategies targeting the hemagglutinin stem region. *Immunol. Rev*. 2020;296(1):132–141. doi: 10.1111/imr.12887

13. Cui X., Vervaeke P., Gao Y., Opsomer L., Sun Q., Snoeck J., Devriendt B., Zhong Z., Sanders N.N. Immunogenicity and biodistribution of lipid nanoparticle formulated self-amplifying mRNA vaccines against H5 avian influenza. *NPJ Vaccines.* 2024;9(1):138. doi: 10.1038/s41541-024-00932-x

14. Borgoyakova M.B., Karpenko L.I., Rudometov A.P., Volosnikova E.A., Merkuleva I.A., Starostina E.V., Zadorozhny A.M., Isaeva A.A., Nesmeyanova V.S., Shanshin D.V., … Ilyichev A.A. Self-assembled particles combining SARS-CoV-2 RBD protein and RBD DNA vaccine induce synergistic enhancement of the humoral response in mice. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(4):2188. doi: 10.3390/ijms23042188

15. Rudometova N.B., Fando A.A., Kisakova L.A., Kisakov D.N., Borgoyakova M.B., Litvinova V.R., Yakovlev V.A., Tigeeva E.V., Vahitov D.I., Sharabrin S.V., … Karpenko L.I. Immunogenic and protective properties of recombinant hemagglutinin of influenza A (H5N8) virus. *Vaccines.* 2024;12(2):143. doi: 10.3390/vaccines12020143

16. Milder F.J., Jongeneelen M., Ritschel T., Bouchier P., Bisschop I.J.M., de Man M., Veldman D., Le L., Kaufmann B., Bakkers M.J.G., … Langedijk J.P.M. Universal stabilization of the influenza hemagglutinin by structure-based redesign of the pH switch regions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2022;119(6):e2115379119. doi: 10.1073/pnas.2115379119

17. Catani J.P.P., Job E.R., Ysenbaert T., Smet A., Ray S., LaRue L., Stegalkina S., Barro M., Vogel T.U., Saelens X. Pre-existing antibodies directed against a tetramerizing domain enhance the immune response against artificially stabilized soluble tetrameric influenza neuraminidase. *NPJ Vaccines.* 2022;7(1):11. doi: 10.1038/s41541-022-00435-7

18. Litvinova V.R., Rudometov A.P., Rudometova N.B., Kisakov D.N., Borgoyakova M.B., Kisakova L.A., Starostina E.V., Fando A.A., Yakovlev V.A., Tigeeva E.V., … Karpenko L.I. DNA vaccine encoding a modified hemagglutinin trimer of avian influenza a virus H5N8 protects mice from viral challenge. *Vaccines (Basel)*. 2024;12(5):538. doi: 10.3390/vaccines12050538

19. Nguyen T.Q., Rollon R., Choi Y.K. Animal models for influenza research: strengths and weaknesses. *Viruses*. 202;13(6):1011. doi: 10.3390/v13061011

20. Iwatsuki-Horimoto K., Nakajima N., Ichiko Y., Sakai-Tagawa Y., Noda T., Hasegawa H., Kawaoka Y. Syrian hamster as an animal model for the study of human influenza virus infection. *J. Virol*. 2018;92(4):e01693–17. doi: 10.1128/JVI.01693-17

21. Hoxie I., Vasilev K., Clark J.J., Bushfield K., Francis B., Loganathan M., Campbell J.D., Yu D., Guan L., Gu C. … Krammer F. A recombinant N2 neuraminidase-based CpG 1018® adjuvanted vaccine provides protection against challenge with heterologous influenza viruses in mice and hamsters. *Vaccine*. 2024;42(24):126269. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.126269

22. de Jong N.M.C., Aartse A., van Gils M.J., Eggink D. Development of broadly reactive influenza vaccines by targeting the conserved regions of the hemagglutinin stem and head domains. *Expert. Rev. Vaccines*. 2020;19(6):563–577. doi: 10.1080/14760584.2020.1777861

Сведения об авторах:

Литвинова Виктория Руслановна, ORCID: 0009-0003-6524-3222, e-mail: viktoriya_litvinova_1999@mail.ru
Рудомётова Надежда Борисовна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-1684-9071, e-mail: andreeva_nb@vector.nsc.ru
Кисакова Любовь Александровна, ORCID: 0000-0001-7214-1855, e-mail: orlova_la@vector.nsc.ru
Кисаков Денис Николаевич, ORCID: 0000-0003-4889-6865, e-mail: def_2003@mail.ru
Яковлев Владимир Андреевич, ORCID: 0009-0009-4563-2099, e-mail: yakovlev_va@vector.nsc.ru
Тигеева Елена Витальевна, ORCID: 0009-0001-5203-2130, e-mail: tigeeva_ev@vector.nsc.ru
Боргоякова Мария Борисовна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-0768-1561, e-mail: borgoyakova_mb@vector.nsc.ru
Иванова Ксения Ивановна, ORCID: 0009-0002-3191-1360, e-mail: ivanova_ki@vector.nsc.ru
Марченко Василий Юрьевич, д.б.н., ORCID: 0000-0002-1339-6732, e-mail: marchenko_vyu@vector.nsc.ru
Ильичева Татьяна Николаевна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-2354-7688, e-mail: ilicheva_tn@vector.nsc.ru
Карпенко Лариса Ивановна, д.б.н., ORCID: 0000-0003-4365-8809, e-mail: karpenko@vector.nsc.ru
Рудомётов Андрей Павлович, к.б.н., ORCID: 0000-0003-2808-4309, e-mail: rudometov_ap@vector.nsc.ru
Ильичёв Александр Алексеевич, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0001-5356-0843, e-mail: ilyichev@vector.nsc.ru

Information about the authors:

Victoria R. Litvinova, ORCID: 0009-0003-6524-3222, e-mail: viktoriya_litvinova_1999@mail.ru
Nadezhda B. Rudometova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-1684-9071, e-mail: andreeva_nb@vector.nsc.ru
Lyubov A. Kisakova, ORCID: 0000-0001-7214-1855, e-mail: orlova_la@vector.nsc.ru
Denis N. Kisakov, ORCID: 0000-0003-4889-6865, e-mail: def_2003@mail.ru
Vladimir A. Yakovlev, ORCID: 0009-0009-4563-2099, e-mail: yakovlev_va@vector.nsc.ru
Elena V. Tigeeva, ORCID: 0009-0001-5203-2130, e-mail: tigeeva_ev@vector.nsc.ru
Mariya B. Borgoyakova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-0768-1561, e-mail: borgoyakova_mb@vector.nsc.ru
Ksenia I. Ivanova, ORCID: 0009-0002-3191-1360, e-mail: ivanova_ki@vector.nsc.ru
Vasiliy Yu. Marchenko, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-1339-6732, e-mail: marchenko_vyu@vector.nsc.ru
Tatyana N. Ilyicheva, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-2354-7688, e-mail: ilicheva_tn@vector.nsc.ru
Larisa I. Karpenko, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0003-4365-8809, e-mail: karpenko@vector.nsc.ru
Andrey P. Rudometov, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2808-4309, e-mail: rudometov_ap@vector.nsc.ru
Alexandr A. Ilyichev, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5356-0843, e-mail: ilyichev@vector.nsc.ru

Поступила в редакцию 16.09.2024
После доработки 07.12.2024
Принята к публикации 13.01.2025

Received 16.09.2024
Revision received 07.12.2024
Accepted 13.01.2025

УДК 575: 612: 613: 616 DOI: 10.18699/SSMJ20250112
Оригинальное исследование / Research article

Оценка влияния производственных факторов на состояние внутренних органов модельных животных в 180-дневном эксперименте

О.А. Савченко, И.И. Новикова

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

Резюме

Оценка влияния производственных факторов на состояние внутренних органов в модельных условиях становится все более актуальной для установления начальных проявлений патологии на этапе экспертизы связи заболевания с профессией у работающих во вредных производственных условиях. Цель исследования – оценка влияния производственных факторов (на уровне 1,5 ПДК, ПДУ) на состояние внутренних органов у крыс линии Wistar в модельных условиях 180-дневного эксперимента в зависимости от вида и продолжительности их воздействия. **Материал и методы**. При оценке 180-дневной динамики (от 0 суток – 6 месяцев (фон) до 60–120–180 суток – 8–10–12 месяцев) воздействия производственных факторов на морфологическое состояние тканей и органов крыс линии Wistar использовались общепринятые и унифицированные методы. Животные (n = 72) обоего пола распределены в равном количестве (по 18 особей в каждой) на группу сравнения (не подвергавшуюся воздействиям производственных факторов) и три опытные группы (воздействие вибрации, шума, химическое воздействие). Дополнительно в группу сравнения для фонового анализа выделено 10 особей, которых выводили из эксперимента на 0-е сутки – 6 месяцев (фон). Через каждые 60 дней (в 180-дневной динамике) после воздействия производственных факторов животных подвергали эвтаназии с помощью хлороформа (шприцем вводили в эксикатор 3 мл хлороформа и отмечали время до наступления наркотического сна, процедуру повторяли с 5 и 10 мл хлороформа) и некропсии с извлечением органов для гистопатологических исследований. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. **Результаты и их обсуждение**. В хроническом эксперименте установлены начальные патоморфологические признаки поражения в двух и более органах на 60-е сутки воздействия производственных факторов, причем большая степень пораженности тканей органов у крыс отмечается от воздействия химического и физического факторов (общей вибрации) на 180-е сутки эксперимента, в отличие от группы сравнения. **Заключение**. На основании проведенного эксперимента по воздействию производственных факторов на уровне 1,5 предельно допустимой концентрации и предельно допустимого уровня на состояние внутренних органов экспериментальных животных можно сделать вывод о развитии у них морфофункциональных нарушений в двух и более органах (биомаркер ускоренного старения) на 180-е сутки эксперимента (с начальными проявлениями на 60-е и 120-е сутки), которые могут провоцировать ускоренное старение биологических систем организма животных и человека и негативно влиять на сроки их жизни.

Ключевые слова: производственные факторы, хронический эксперимент, крысы, внутренние органы, патологические изменения, ускоренное старение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Савченко О.А., e-mail: Savchenkooa1969@mail.ru
Для цитирования. Савченко О.А., Новикова И.И. Оценка влияния производственных факторов на состояние внутренних органов модельных животных в 180-дневном эксперименте. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(1):109–121. doi: 10.18699/SSMJ20250112

Assessment of the influence of production factors on the condition of the internal organs of model animals in a 180-day experiment

O.A. Savchenko, I.I. Novikova

Novosibirsk Scientific Research Institute of Hygiene of Rospotrebnadzor
630108, Novosibirsk, Parkhomenko st., 7

Abstract

The assessment of the influence of occupational factors on the state of internal organs in model conditions is becoming increasingly relevant to establish the initial manifestations of pathology at the stage of examination of the connection between the disease and the occupation of workers in harmful production conditions. The aim of the study was to assess the influence of occupational factors (at the level of 1.5 MPC, MPD) on the state of internal organs in Wistar rats under model conditions of a 180-day experiment, depending on the type and duration of their exposure. **Materials and methods**. In assessing the 180-day dynamics (from 0 days – 6 months (background) to 60–120–180 days – 8–10–12 months) of the impact of production factors on the morphological state of tissues and organs of Wistar rats, generally accepted and unified methods were used. Animals ($n = 72$) of both sexes were distributed in equal numbers (18 individuals each) into the comparison group (not exposed to production factors) and 3 experimental groups (exposure to vibration, noise, chemical exposure). Additionally, 10 individuals who were sacrificed on day 0 – 6 months (background) were allocated to the comparison group for background analysis. Every 60 days (in 180-day dynamics) after exposure to production factors, animals were euthanized with chloroform (3 ml of chloroform was injected into the desiccator with a syringe and the time from the moment of administration to the moment of onset of narcotic sleep was noted, the procedure was repeated with 5 and 10 ml of chloroform), and necropsied with organ extraction for histopathological studies. The sections were stained with hematoxylin and eosin. **Results and discussion**. In a chronic experiment, initial pathomorphological signs of damage in 2 or more organs were established on the 60th day of exposure to production factors, and a large degree of organ tissue damage in rats was noted from the effects of chemical and physical factors (general vibration) on the 180th day of the experiment, unlike the comparison group. **Conclusions.** Based on the conducted experiment on the impact of production factors (at the level of 1.5 maximum permissible concentration and maximum permissible level) on the state of the internal organs of experimental animals, it can be concluded that they develop morphofunctional disorders in 2 or more organs (biomarker of accelerated aging) on the 180th day of the experiment (with initial manifestations on the 60th and 120th days), which can provoke accelerated aging of the biological systems of animals and humans, and negatively affect their life expectancy.

Key words: production factors, chronic experiment, rats, internal organs, pathological changes, accelerated aging.

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

Correspondence author. Savchenko O.A., e-mail: Savchenkooa1969@mail.ru

Citation. Savchenko O.A., Novikova I.I. Assessment of the influence of production factors on the condition of the internal organs of model animals in a 180-day experiment. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(1):109–121. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250112

Введение

В настоящее время становятся актуальными вопросы профилактики преждевременного старения и возникновения профессиональных заболеваний в результате длительного воздействия физических и химических факторов производственной среды на организм человека. Это обусловлено тем, что, по данным Международной организации труда, ежегодно умирает около одного миллиона человек в результате несчастных случаев на производстве или от профессиональных заболеваний [1]. Возникает потребность в разработке эффективных гигиенических мероприятий, позволяющих обеспечить безопасность труда и снизить риски развития ускоренного старения, профессиональных заболеваний и смертности у трудового контингента.

Хроническое воздействие производственных факторов [2] на работников в ряде случаев приводит к ухудшению состояния их здоровья, в том числе к ускоренному старению [1], развитию общих и профессиональных заболеваний [3]. Наиболее распространенной причиной возникновения профессиональных заболеваний от воздействия производственных факторов, влияющих на процессы преждевременного старения и изменение биологического возраста, являются физические (вибрация и шум) [4, 5] и химические (бензол, ксилол, и т.д.) факторы [6, 7]. Комбинированное воздействие шума и вибрации (на предельно допустимом уровне (ПДУ) и выше) может приводить к потери слуха у работников [8] и вибрационному поражению рук [9].

В результате долгосрочного поступления (воздействия) малых доз углеводородов могут развиваться нарушения нервной, сердечно-сосудистой, иммунной, пищеварительной и других систем [10], которые впоследствии могут вызывать развитие профессионально обусловленных заболеваний [11]. При изучении воздействия смесей химических веществ в низких дозах в системах млекопитающих *in vivo* большинство исследователей не смогли предоставить доказательств синергетической токсичности изучаемых веществ, и стало очевидно, что результаты таких исследований не всегда объясняются существующими

моделями токсичности смесей и требуют более тщательного изучения по отдельным химическим компонентам сложной смеси. Это имеет важное значение для определения целесообразности и валидности будущих моделей токсичности химических смесей [12].

Изучение и оценка воздействия факторов производственной среды (на уровне 1,5 предельно допустимой концентрации (ПДК), ПДУ) на организм человека и модельных животных в настоящее время являются перспективным направлением, причем анализ морфологических исследований занимает важное место в диагностическом процессе связи заболевания с профессией, для установления рискометров и биомаркеров ускоренного старения [13]. Прижизненное морфологическое исследование тканей, а также применение современных методов лучевой диагностики, в том числе для оценки давности наступления смерти и времени причинения травмы [14], как и посмертные морфологические изменения во внутренних органах [15], представляют несомненный интерес для мировой медико-биологической аудитории.

Актуальность проведения экспериментов на животных [16] по изучению особенностей изолированного воздействия физических [17, 18] и химических производственных факторов [19] в модельных условиях хронического эксперимента не подвергается сомнению, так как применение морфологических исследований для изучения механизмов ускоренного старения в диагностических целях на человеке на данном этапе развития науки затруднено. Все это определило цель и методологию данного исследования, исходя из структуры профессиональных заболеваний и изучения механизмов возникновения ускоренного старения. Она заключалась в оценке влияния производственных факторов (на уровне 1,5 ПДК, ПДУ) на состояние внутренних органов у крыс линии Wistar в модельных условиях 180-дневного эксперимента, в зависимости от вида и продолжительности их воздействия.

Материал и методы

При оценке 180-дневной динамики (от 0 суток – 6 месяцев (фон) до 60–120–180 суток – 8–10–12 месяцев) воздействия производственных факторов на морфологическое состояние тканей и органов крыс линии Wistar использовались общепринятые и унифицированные методы. Животные в возрасте 6 мес. (n = 72) обоего пола (самки крыс массой 198,1 ± 0,4 г и самцы крыс массой 325,2 ± 0,8 г, разброс по массе не превышал 10 %) распределены в равном количестве (по 18 особей в каждой) на четыре группы: группа сравнения (крысы, не подвергавшиеся воздействиям физических и химических факторов производственной среды); экспериментальная группа Г1 (крысы, на которых воздействовали вибрацией 40–200 Гц в вибрационной камере по 30 мин, с 9:30 до 10:00, 5 дней в неделю); экспериментальная группа Г2 (крысы, на которых воздействовали шумом свыше 75–90 дБА в шумовой камере по 30 мин, с 9:30 до 10:00, 5 дней в неделю); экспериментальная группа Г3 (крысы, на которых воздействовали в 200-литровой затравочной камере смесью углеводородов (смесь 2-, 3-, 4-изомеров диметилбензола – 225 мг/м^3, бензин-растворитель, топливный – 225 мг/м^3, метилбензол – 450 мг/м^3, пропан-2-он – 1200 мг/м^3) в концентрации 1,5 ПДК по 30 мин, с 9:30 до 10:00, 5 дней в неделю).

Дополнительно в группу сравнения для фонового анализа выделено 10 особей, которых выводили из эксперимента на 0-е сутки – 6 месяцев (фон). Через каждые 60 дней (в 180-дневной динамике) после воздействия производственных факторов животных подвергали эвтаназии с помощью хлороформа (шприцем вводили в эксикатор 3 мл хлороформа и отмечали время до наступления наркотического сна, процедуру повторяли с 5 и 10 мл хлороформа) и некропсии с извлечением органов для гистопатологических исследований. Органы после взвешивания фиксировали в течение 24 ч при +4 °С в свежем забуференном 10%-м формалине. После фиксации и промывки в 0,1М фосфатном буфере (pH 7,2) исследуемые образцы помещали в парафиновые блоки и получали срезы толщиной 10 мкм с использованием микротома, после депарафинирования срезы окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Светооптическое исследование и микрофотосъемку проводили на микроскопе Imager Z1 (Zeiss, ФРГ).

Эксперимент проведен в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите животных, используемых для экспериментальных научных целей (Страсбург, 1986 г.) [20], после одобрения этической комиссии ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора.

Результаты и их обсуждение

В ходе эксперимента проведены исследования фоновой патологии внутренних органов животных. Доклиническое исследование органов от 10 крыс в первый день показало отсутствие патологических изменений и считалось фоновым (рис. 1). Морфологический анализ внутренних

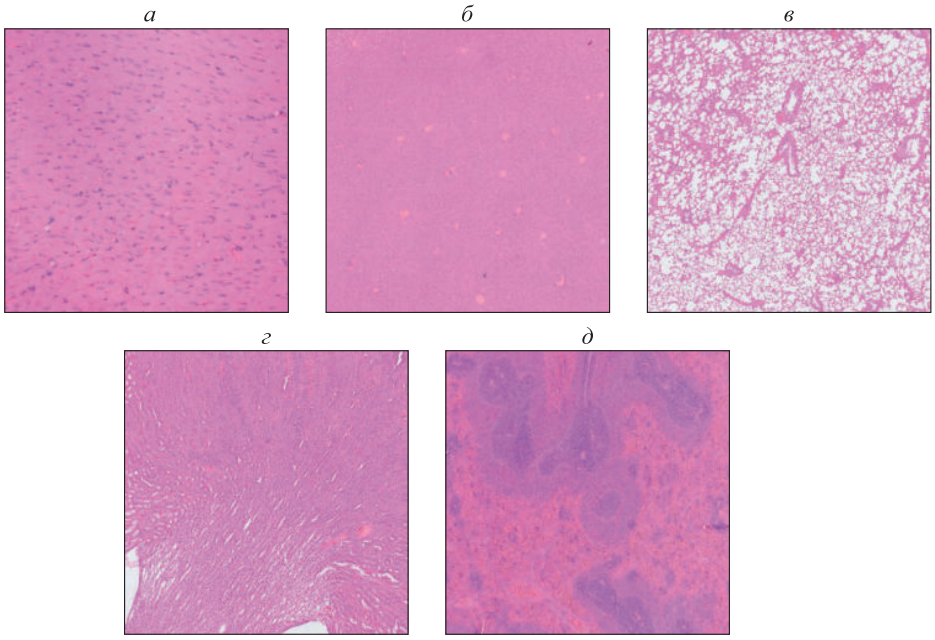


Рис. 1. *Морфологическое исследование на 0-й день эксперимента у крыс группы сравнения фоновой патологии миокарда (а), печени (б), легких (в), почки (г), селезенки (д) (окраска гематоксилином и эозином, масштабная линейка – 200 мкм)*

Fig. 1. *Morphological study on day 0 of the experiment in rats of the comparison group of background pathology of the myocardium (a), liver (б), lungs (в), kidney (г), spleen (д) (staining with hematoxylin and eosin, scale bar – 200 μm)*

органов (миокард, печень, легкие, почки, селезенка) подопытных животных выявил наличие комплекса патологических изменений в динамике 60- (рис. 2), 120- (рис. 3) и 180-дневного (рис. 4) воздействия факторов производственной среды во внутренних органах у особей всех экспериментальных групп. Частота и степень тяжести патологий значимо не различалась у особей разного пола, повышаясь с возрастом животных и в динамике 180-дневного воздействия производственных факторов.

В срезах сердца в группе сравнения ткань умеренно полнокровна, кардиомиоциты расположены плотно с наличием тонких, рыхлых соединительнотканных прослоек и мелких капилляров, кардиомиоциты содержат 1–2 ядра, эндокард представлен эндотелиальными клетками обычного строения, эпикардиальная жировая клетчатка не выражена, практически не определяется, поверхность эпикарда покрыта мезотелиальными клетками обычного строения (см. рис. 1–4, *а*). В срезах ткани миокарда группы Г1 (воздействие вибрации) выявлены структурные изменения: от умеренных (неравномерное кровенаполнение) на 60-е сутки (см. рис. 2, *а1*) и 120-е сутки (см. рис. 3, *а1*), до выраженных (отек межуточной ткани) на 180-е сутки (см. рис. 4, *а1*). В срезах ткани миокарда группы Г2 (воздействие шума) также обнаружены структурные изменения: от умеренных (неравномерное кровенаполнение) на 60-е сутки (см. рис. 2, *а2*), средневыраженных (эритроцитарные тромбы в сосудах, мелкоочаговые скопления лимфоцитов) на 120-е сутки (см. рис. 3, *а2*) и выраженных (дистрофия кардиомиоцитов, отек межуточной ткани) на 180-е сутки (см. рис. 4, *а2*). В срезах ткани миокарда группы Г3 (химическое воздействие) выявлены структурные изменения: от умеренных (неравномерное кровенаполнение) на 60-е сутки (см. рис. 2, *а3*), средневыраженных (в паретически расширенных сосудах эритроцитарные тромбы) на 120-е сутки (см. рис. 3, *а3*) и выраженных (дистрофия кардиомиоцитов, отек межуточной ткани с частичным утолщением стенок артерий) на 180-е сутки (см. рис. 4, *а3*).

На срезах ткани печени у животных группы сравнения визуализируется ровная гладкая капсула. Дольчатое строение паренхимы сохранено, выявлена нормальная структура гепатоцитов. В печеночных балках гепатоциты с четкими контурами, с ярко выраженной эозинофильной зернистостью. Центральные вены и межбалочные капилляры умеренно полнокровные (см. рис. 1, *б*). В срезах ткани печени группы сравнения на 60-е,

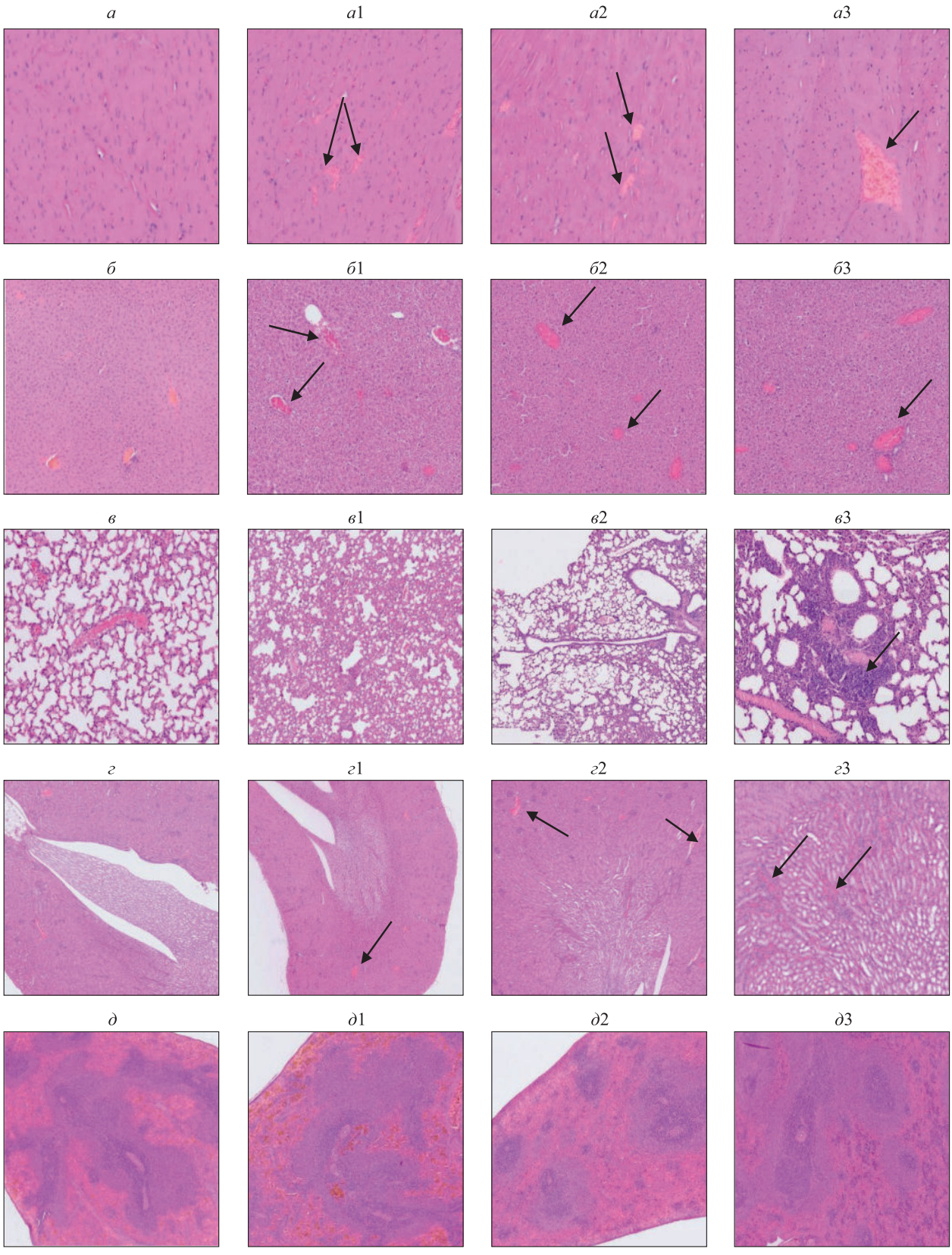


Рис. 2. *Морфологическое исследование на 60-й день эксперимента состояния миокарда (а), печени (б), легких (в), почки (г), селезенки (д) (окраска гематоксилином и эозином, масштабная линейка – 200 мкм); а –д – группа сравнения, а1 – д1 – воздействие вибрации, а2 – д2 – воздействие шума, а3 – д3 – химическое воздействие; стрелками указано неравномерное кровенаполнение*

Fig. 2. *Morphological study on the 60th day of the experiment of the state of the myocardium (а), liver (б), lungs (в), kidney (г), spleen (д) (staining with hematoxylin and eosin, scale bar – 200 μm); а–д – comparison group, а1–д1 – exposure to vibration, а2–д2 – exposure to noise, а3–д3 – chemical exposure; arrows indicate uneven blood filling*

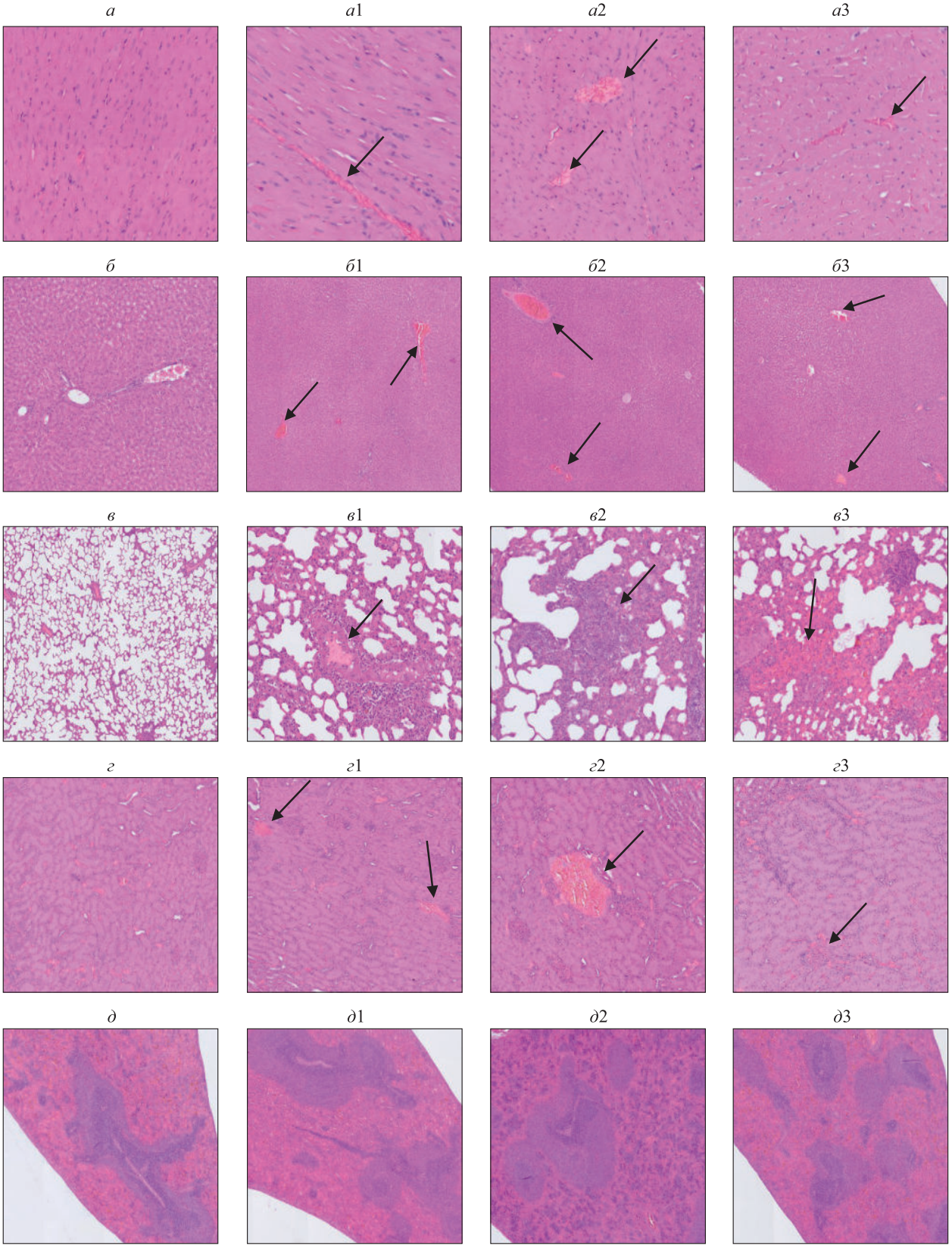


Рис. 3. *Морфологическое исследование на 120-й день эксперимента состояния миокарда (а), печени (б), легких (в), почки (г), селезенки (д) (окраска гематоксилином и эозином, масштабная линейка – 200 мкм); а – д – группа сравнения, а1 – д1 – воздействие вибрации, а2 – д2 – воздействие шума, а3 – д3 – химическое воздействие; стрелками указано неравномерное кровенаполнение, очаги геморрагии*

Fig. 3. *Morphological study on the 120-th day of the experiment of the state of the myocardium (а), liver (б), lungs (в), kidney (г), spleen (д) (staining with hematoxylin and eosin, scale bar – 200 μm); а–д – comparison group, а1–д1 – exposure to vibration, а2–д2 – exposure to noise, а3–д3 – chemical exposure; arrows indicate uneven blood filling*

120-е и 180-е сутки эксперимента ткань умеренно полнокровна, структура строения сохранена, представлена дольками обычного строения, портальные тракты содержат небольшое количество рыхлой волокнистой соединительной ткани с наличием триады (артерия, вена, желчные капилляры – протоки), печеночные балки радиально отходят от портальных трактов, расположенные между балками синусоиды выстланы эндотелиальными клетками обычного строения, центральные вены хорошо просматриваются, гепатоциты полигональной формы с наличием сферического ядра с четко визуализируемыми ядерными включениями и 1–2 ядрышками, цитоплазма гепатоцитов зернистая (см. рис. 2–4, *б*).

В срезах ткани печени группы Г1 (воздействие вибрации) выявлены структурные изменения: от умеренных (неравномерное кровенаполнение) на 60-е сутки (см. рис. 2, *б1*), средневыраженных (полнокровие центров долек, центральные вены паретически расширены, с наличием в просвете эритроцитарных и смешанных тромбов) на 120-е сутки (см. рис. 3, *б1*), до выраженных (дистрофия гепатоцитов, появление двуядерных гепатоцитов) на 180-е сутки (см. рис. 4, *б1*). В срезах ткани печени группы Г2 (воздействие шума) выявлены структурные изменения: от умеренных (неравномерное кровенаполнение) на 60-е сутки (см. рис. 2, *б2*), средневыраженных (полнокровие центров долек, центральные вены паретически расширены, с наличием в просвете эритроцитарных и смешанных тромбов) на 120-е сутки (см. рис. 3, *б2*) и выраженных (дистрофия гепатоцитов, появление двуядерных гепатоцитов) на 180-е сутки (см. рис. 4, *б2*). В срезах ткани печени группы Г3 (химическое воздействие) выявлены структурные изменения: от умеренных (неравномерное кровенаполнение) на 60-е сутки (см. рис. 2, *б3*), средневыраженных (выраженное полнокровие центров долек, центральные вены паретически расширены, с наличием в просвете эритроцитарных и смешанных тромбов) на 120-е сутки (см. рис. 3, *б3*) и выраженных (дистрофия гепатоцитов, наличие двуядерных гепатоцитов, единичные тельца Каунсильмена, очаговая лимфоцитарная инфильтрация периаортальных трактов) на 180-е сутки (см. рис. 4, *б3*).

На срезах тканей легкого группы сравнения на 0-е (см. рис. 1, *в*), 60-е (см. рис. 2, *в*), 120-е (см. рис. 3, *в*) и 180-е (см. рис. 4, *в*) сутки эксперимента наблюдалась нормальная гистологическая картина: ткань воздушна, умеренно полнокровна, альвеолы расправлены, внутренние стенки альвеол выстланы альвеолоцитами 1-го и 2-го порядка, бронхиальное дерево передавлено крупными, средними, мелкими бронхами и терминальными бронхиолами, внутренняя выстилка бронхиол – кубический однорядный эпителий с базально расположенными ядрами, слизистая оболочка бронхов мелкого калибра складчатая, мышечно-фиброзная оболочка бронхиол хорошо выражена, наружная оболочка крупных бронхов с наличием островков хрящевых пластин, в подслизистом слое присутствуют слизистые железы.

В срезах ткани легкого группы Г1 (воздействие вибрации) выявлены структурные изменения: от умеренных (неравномерное кровенаполнение, ткань воздушная) на 60-е сутки (см. рис. 2, *в1*), средневыраженных (появление мелких ателектазов) на 120-е сутки (см. рис. 3, *в1*) до выраженных (участки эмфиземы и ателектазов, в просвете сосудов смешанные тромбы, в просвете части альвеол отечная жидкость) на 180-е сутки (см. рис. 4, *в1*). В срезах ткани легкого группы Г2 (воздействие шума) выявлены структурные изменения: от умеренных (неравномерное кровенаполнение, ткань воздушная) на 60-е сутки (см. рис. 2, *в2*), средневыраженных (появление мелких ателектазов) на 120-е сутки (см. рис. 3, *в2*), до выраженных (участки эмфиземы и ателектазов, в просвете сосудов смешанные тромбы, в просвете части альвеол отечная жидкость) на 180-е сутки (см. рис. 4, *в2*). В срезах ткани легкого Г3 (химическое воздействие) выявлены структурные изменения: от умеренных (неравномерное кровенаполнение) на 60-е сутки (см. рис. 2, *в3*) до средневыраженных (нарушения воздушности паренхимы легкого по типу дистелектазов) на 120-е сутки (см. рис. 3, *в3*) и выраженных (участки ателектазов и эмфиземы, очагово-межальвеолярные перегородки утолщены, инфильтрированы лим-

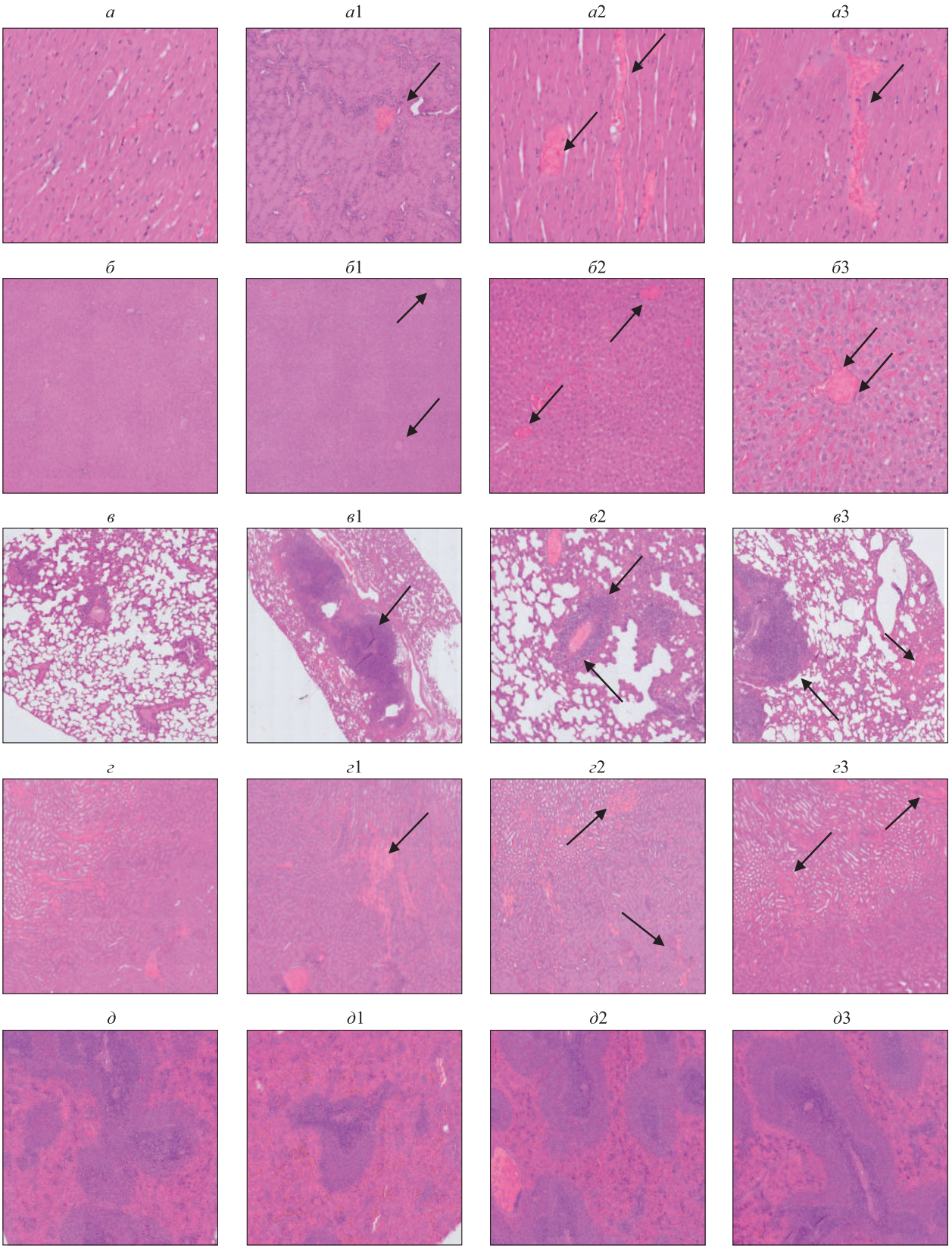


Рис. 4. *Морфологическое исследование на 180-й день эксперимента состояния миокарда (а), печени (б), легких (в), почки (г), селезенки (д) (окраска гематоксилином и эозином, масштабная линейка – 200 мкм); а –д – группа сравнения, а1 – д1 – воздействие вибрации, а2 – д2 – воздействие шума, а3 – д3 – химическое воздействие; стрелками указано неравномерное кровенаполнение, очаги геморрагии*

Fig. 4. *Morphological study on the 180-th day of the experiment of the state of the myocardium (а), liver (б), lungs (в), kidney (г), spleen (д) (staining with hematoxylin and eosin, scale bar – 200 μm); а–д – comparison group, а1–д1 – exposure to vibration, а2–д2 – exposure to noise, а3–д3 – chemical exposure; arrows indicate uneven blood filling*

фоцитами, периваскулярно и перибронхиально выраженная лимфоцитарная и лейкоцитарная инфильтрация) на 180-е сутки (см. рис. 4, *в3*).

На срезе тканей почек у особей группы сравнения на 0-е (см. рис. 1, *г*), 60-е (см. рис. 2, *г*), 120-е (см. рис. 3, *г*) и 180-е (см. рис. 4, *г*) сутки эксперимента наблюдалась нормальная гистологическая картина: ткань умеренно полнокровная, структура строения сохранена и представлена корковым и мозговым слоями; клубочки (мальпигиевые тельца) расположены равномерно, капсулу клубочков (капсула Шумлянского–Боумена) плотно охватывают капиллярные петли, внутренняя выстилка капсулы представлена однослойным эпителием, приводящие и отводящие артериолы обычного строения; нефроны почки типичного строения, проксимальные и дистальные канальцы и петли Генли выстланы однорядным эпителием; сосудистая система почки представлена артериальной и венозной сетью, а также капиллярной системой охватывающей стенки нефронов.

В срезах ткани почки группы Г1 (воздействие вибрации) выявлены структурные изменения: от умеренных (неравномерное кровенаполнение) на 60-е сутки (см. рис. 2, *г1*), средневыраженных (очаговая лимфоцитарная инфильтрация стромы) на 120-е сутки (см. рис. 3, *г1*) до выраженных (дистрофия эпителия канальцев с набуханием клеток и с сужением просвета канальцев, часть канальцев с наличием апикальных некрозов эпителия в корковом слое, часть сосудов паретически расширена с наличием эритроцитарных тромбов) на 180-е сутки (см. рис. 4, *г1*). В срезах ткани почки группы Г2 (воздействие шума) выявлены структурные изменения: от умеренных (неравномерное полнокровие) на 60-е сутки (см. рис. 2, *г2*) до средневыраженных (очаговая лимфоцитарная инфильтрация стромы) на 120-е сутки (см. рис. 3, *г2*) и выраженных (дистрофия эпителия канальцев с набуханием клеток и с сужением просвета канальцев, в корковом слое – часть канальцев с наличием апикальных некрозов эпителия, часть сосудов паретически расширена с наличием эритроцитарных тромбов, в клубочках – очаговая пролиферация клеток мезангия, тромбоз капиллярных петель) на 180-е сутки (см. рис. 4, *г2*). В срезах ткани почки группы Г3 (химическое воздействие) выявлены структурные изменения: от умеренных (неравномерное полнокровие) на 60-е сутки (см. рис. 2, *г3*) до средневыраженных (очаговая лимфоцитарная инфильтрация стромы) на 120-е сутки (см. рис. 3, *г3*) и выраженных (дистрофия эпителия канальцев с набуханием клеток и с сужением просвета канальцев, часть канальцев с наличием апикальных некрозов эпителия, часть сосудов паретически расширена с наличием эритроцитарных тромбов, в клубочках – очаговая пролиферация клеток мезангия, тромбоз капиллярных петель, часть клубочков ишемически сморщена) на 180-е сутки (см. рис. 4, *г3*).

У особей группы сравнения на 0-е (см. рис. 1, *д*), 60-е (см. рис. 2, *д*), 120-е (см. рис. 3, *д*) и 180-е (см. рис. 4, *д*) сутки эксперимента наблюдалась нормальная гистологическая картина: отчетливо визуализируются плотная соединительнотканная капсула с отходящими от капсулы вглубь трабекулами; ткань умеренно полнокровная с хорошо выраженными с четкими контурами лимфоидными фоликуллами с наличием крупных центров размножения и пульпарных (центральных) артерий; межфолликулярная красная пульпа преимущественно заполнена эритроцитами, находящимися среди нежных ретикулиновых волокон, венозных синусов, сосудов артериального типа, макрофагов и плазматических клеток. В срезах ткани селезенки группы Г1 (воздействие вибрации) выявлены структурные изменения: от умеренных (неравномерное кровенаполнение) на 60-е сутки (см. рис. 2, *д1*), средневыраженных (лимфоидные фолликулы различных размеров, без центров размножения) на 120-е сутки (см. рис. 3, *д1*) до выраженных (большое количество мегакариоцитов) на 180-е сутки (см. рис. 4, *д1*). В срезах ткани селезенки группы Г2 (воздействие шума) выявлены структурные изменения: от умеренных (неравномерное кровенаполнение) на 60-е сутки (см. рис. 2, *д2*) до средневыраженных (лимфоидные фолликулы различных размеров, центры размножения не определяются) на 120-е сутки (см. рис. 3, *д2*) и выраженных (большое количество мегакариоцитов) на 180-е сутки (см. рис. 4, *д*2). В срезах ткани селезенки группы Г3 (химическое воздействие) выявлены структурные изменения: от умеренных (неравномерное кровенаполнение) на 60-е сутки (см. рис. 2, *д3*) до средневыраженных (участки кровоизлияний, лимфоидные фолликулы различных размеров, с наличием в единичных фолликулах центров размножения) на 120-е сутки (см. рис. 3, *д3*) и выра-

женных (умеренное количество мегакариоцитов) на 180-е сутки (см. рис. 2–4, *д3*).

Наибольшее значение в изучении патологического воздействия факторов производственной среды на функциональное состояние организма и риски развития ускоренного старения имеют длительность воздействия (временной фактор) и комбинация факторов. Отдельные работы, направленные на раскрытие механизмов нейрофизиологических эффектов от воздействия производственных факторов на преждевременное старение [21], не позволяют в полной мере оценить влияние факторов производственной среды (на уровне 1,5 ПДК, ПДУ) на морфологическое состояние внутренних органов у работающих, находящихся длительное время под воздействием 4-компонентной смеси углеводородов, шума и вибрации, поэтому мы провели данное экспериментальное исследование на крысах Wistar.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии морфологических изменений в исследуемых органах (в миокарде были неравномерное кровенаполнение, эритроцитарные тромбы в сосудах, дистрофия кардиомиоцитов, очаги лимфоидной инфильтрации; в печени – неравномерное кровенаполнение, полнокровие центральных вен и синусоидов, расширение центральных вен, дистрофия гепатоцитов; в легких – неравномерное кровенаполнение, очаговые кровоизлияния, утолщение стенок сосудов с гиалинозом, утолщение межальвеолярных перегородок, полнокровие с очаговой лимфоцитарной инфильтрацией; в почках – неравномерное кровенаполнение, очаговая лимфоцитарная инфильтрация стромы, дистрофия эпителия извитых канальцев, нарушения эпителия выводных протоков; в селезенке – неравномерное кровенаполнение и гиперплазия лимфоидной ткани) животных, подвергшихся воздействиям факторов производственной среды (вибрации, шума, химического воздействия), в отличие от крыс группы сравнения. Причем уже на 60-е сутки отмечались начальные признаки патоморфологических сосудистых изменений в двух и более органах, которые становились наиболее выражены на 120-е и 180-е сутки эксперимента, что может свидетельствовать о профессиональной обусловленности развития системных заболеваний и непосредственном их влиянии на ускоренное старение модельных организмов.

Морфологические изменения в миокарде (в группах Г1–Г3), проявлявшиеся преимущественно сосудистыми и дистрофическими нарушениями, могут быть связаны с воздействием неблагоприятных факторов производственной среды (вибрации, шума, химического воздействия) и, как следствие, возникших патологических изменений в легких и почках. Морфологические изменения в печени характерны для токсического воздействия на нее как внутренних, так и внешних агентов и связаны с наличием выраженных воспалительных изменений в организме животных (легкие, почки), развивалась дистрофия гепатоцитов с повреждениями клеток вплоть до некроза. Морфологические изменения в легких и почках мало отличаются по выраженности (в группах Г1–Г3), а обнаруженные признаки воспаления непосредственно связаны с воздействием неблагоприятных факторов. Нарушения структуры селезенки выразились в гиперпластических процессах, существенно не различающихся в этих экспериментальных группах.

На основании морфологического анализа тканей внутренних органов животных установлены начальные патоморфологические признаки поражения в двух и более органах на 60-е сутки воздействия производственных факторов, причем большая степень пораженности тканей органов у крыс отмечается от воздействия химического и физического факторов (общей вибрации) на 180-е сутки эксперимента, в отличие от животных группы сравнения. Данные изменения наиболее выражены (в двух и более органах) на 180-е сутки эксперимента, что в пересчете на человека (1 неделя жизни крысы соответствует 1 году жизни человека) может свидетельствовать о воздействии профессионального фактора на протяжении 25 лет трудового стажа, причем изменения во внутренних органах начинают развиваться с 5–9 лет трудового стажа. Развитие окислительного стресса, накопление метаболитов под воздействием длительно действующих факторов производственной среды могут приводить к морфофункциональной патологии в двух и более органах (биомаркер ускоренного старения) и провоцировать ускоренное старение биологических систем организма [22].

Заключение

На основании проведенного эксперимента о воздействии производственных факторов на уровне 1,5 ПДК и ПДУ на состояние внутренних органов животных можно сделать вывод о развитии у них морфофункциональных нарушений в двух и более органах (биомаркер ускоренного старения) на 180-е сутки эксперимента (с начальными проявлениями на 60-е и 120-е сутки), которые могут провоцировать ускоренное старение биологических систем организма и уменьшать продолжительность жизни.

Список литературы

1. Wang Y., Chen H., Liu B., Yang M., Long Q. A systematic review on the research progress and evolving trends of occupational health and safety management: A bibliometric analysis of mapping knowledge domains. *Front. Public Health*. 2020;8:81. doi: 10.3389/fpubh.2020.00081

2. Sheppard A., Ralli M., Gilardi A., Salvi R. Occupational noise: auditory and non-auditory consequences. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17(23):8963. doi: 10.3390/ijerph17238963

3. Зайнулина А.З., Нестерова О.В., Бирюкова Н.В. Факторы риска и профилактика шумового воздействия на организм человека. *Тенденции развития науки и образования*. 2021;74(1):69–74. doi: 10.18411/lj-06-2021-14

4. Janssen I., Clarke A.E., Carson V., Chaput J.P., Giangregorio L.M., Kho M.E., Poitras V.J., Ross R., Saunders T.J., Ross-White A., Chastin S.F.M. A systematic review of compositional data analysis studies examining associations between sleep, sedentary behaviour, and physical activity with health outcomes in adults. *Appl. Physiol. Nutr. Metab*. 2020;45(10(Suppl. 2)):S248–S257. doi: 10.1139/apnm-2020-0160

5. Baudin C., LefÈvre M., Champelovier P., Lambert J., Laumon B., Evrard A.S. Self-rated health status in relation to aircraft noise exposure, noise annoyance or noise sensitivity: the results of a cross-sectional study in France. *BMC Public Health*. 2021;21(1):116. doi: 10.1186/s12889-020-10138-0

6. Wang B., Han L., Wang K., Zhou Y., Pu Y., Zhang J., Zhu B. Gender differences in hematotoxicity of benzene-exposed workers, three cross-sectional studies on 218,061 subjects. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int*. 2021;28(40):57297–57307. doi: 10.1007/s11356-021-14657-0

7. Zhang H., Li H., Peng Z., Cao J., Bao J., Li L., Wang X., Ji Y., Chen Z. Meta-analysis of the effect of low-level occupational benzene exposure on human peripheral blood leukocyte counts in China. *J. Environ. Sci. (China).* 2022;114:204–210. doi: 10.1016/j.jes.2021.08.035

8. Спирин В.Ф., Старшов А.М. О некоторых вопросах, связанных с хроническим воздействием производственного шума и его воздействием на организм работников (обзор литературы). *Анал. риска здоровью*. 2021;(1):186–196. doi: 10.21668/health.risk/2021.1.19

9. Thaper R., Sesek R., Garnett R., Acosta-Sojo Y., Purdy G.T. The combined impact of hand-arm vibration and noise exposure on hearing sensitivity of agricultural/forestry workers – a systematic literature review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2023;20(5):4276. doi: 10.3390/ijerph20054276

10. Оруджев Р.А., Джафарова Р.Э. Особенности токсического действия углеводородов нефти на организм человека. *Вест. ВГМУ.* 2017;16(4): 8–15. doi: 10.22263/2312-4156.2017.4.8

11. Цепкова Г., Власенко А. Хронические профессиональные заболевания, обусловленные воздействием наиболее распространенных органических растворителей. *Врач.* 2018;29(7):19–26. doi: 10.29296/25877305-2018-07-03

12. Elcombe C.S., Evans N.P., Bellingham M. Critical review and analysis of literature on low dose exposure to chemical mixtures in mammalian *in vivo* systems. *Crit. Rev. Toxicol*. 2022;52(3):221–238. doi: 10.1080/10408444.2022.2091423

13. Савченко О.А., Новикова И.И., Плотникова О.В., Савченко О.А. Рискометры и маркеры ускоренного старения. *Науч. вестн. ОмГМУ.* 2024;4(1):17–29. doi: 10.61634/2782-3024-2024-13-17-29

14. Фетисов В.А., Куприна Т.А., Синицын В.Е., Дуброва С.Э., Филимонов Б.А. Зарубежный опыт использования современных методов лучевой диагностики в решении вопросов давности наступления смерти и причинения повреждений. *Суд.-мед. экспертиза.* 2016;59(2):47–54. doi: 10.17116/sudmed201659247-54

15. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Савва О.В. Характеристика структурных морфологических изменений печени в зависимости от давности смерти. *Суд.-мед. экспертиза.* 2023;66(1):50–54. doi: 10.17116/sudmed20236601150

16. Савченко О.А., Огудов А.С., Новикова И.И., Чуенко Н.Ф., Савченко О.А. Оценка воздействия физических и химических факторов производственной среды на морфологическое состояние органов-мишеней в эксперименте на животных. *Самар. науч. вестн.* 2023;12(4):114–121. doi: 10.55355/snv2023124117

17. Gannouni N., Mhamdi A., El May M., Tebourbi O., Rhouma K.B. Morphological changes of adrenal gland and heart tissue after varying duration of noise exposure in adult rat. *Noise Health.* 2014;16(73):416–421. doi: 10.4103/1463-1741.144424

18. Sun G., Lin X., Yi X., Zhang P., Liu R., Fu B., Sun Y., Li J., Jiao S., Tian T., … Lin C.H. Aircraft noise, like heat stress, causes cognitive impairments via similar mechanisms in male mice. *Chemosphere*. 2021;274:129739. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.129739

19. Xiao G., Pan C., Cai Y., Lin H., Fu Z. Effect of benzene, toluene, xylene on the semen quality and the function of accessory gonad of exposed workers. *Ind. Health*. 2001;39(2):206–210. doi: 10.2486/indhealth.39.206

20. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях ETS № 123 (Страсбург, 18 марта 1986 г.). Режим доступа: https://base.garant.ru/4090914/?ysclid=lx32x1xmrq588324754

21. Савченко О.А., Новикова И.И., Плотникова О.В. О производственных факторах и преждевременном старении (обзор литературы). *Сиб. науч. мед. ж.* 2024;44(3):41–48. doi: 10.18699/SSMJ20240304

22. Савченко О.А., Новикова И.И., Чуенко Н.Ф., Кузнецов С.М., Плотникова О.В., Савченко О.А. Гигиеническая оценка влияния производственных факторов малой интенсивности на показатели состояния здоровья экспериментальных животных в зависимости от вида и продолжительности их воздействия. *Нац. приоритеты России*. 2024;(3):53–67.

References

1. Wang Y., Chen H., Liu B., Yang M., Long Q. A systematic review on the research progress and evolving trends of occupational health and safety management: A bibliometric analysis of mapping knowledge domains. *Front. Public Health*. 2020;8:81. doi: 10.3389/fpubh.2020.00081

2. Sheppard A., Ralli M., Gilardi A., Salvi R. Occupational noise: auditory and non-auditory consequences. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17(23):8963. doi: 10.3390/ijerph17238963

3. Zainulina A.Z., Nesterova O.V., Biryukova N.V. Risk factors and prevention of noise exposure to the human body. *Tendentsii razvitiya nauki i obrazovaniya = Trends in the Development of Science and Education.* 2021;74(1):69–74. [In Russian]. doi: 10.18411/lj-06-2021-14

4. Janssen I., Clarke A.E., Carson V., Chaput J.P., Giangregorio L.M., Kho M.E., Poitras V.J., Ross R., Saunders T.J., Ross-White A., Chastin S.F.M. A systematic review of compositional data analysis studies examining associations between sleep, sedentary behaviour, and physical activity with health outcomes in adults. *Appl. Physiol. Nutr. Metab*. 2020;45(10(Suppl. 2)):S248–S257. doi: 10.1139/apnm-2020-0160

5. Baudin C., LefÈvre M., Champelovier P., Lambert J., Laumon B., Evrard A.S. Self-rated health status in relation to aircraft noise exposure, noise annoyance or noise sensitivity: the results of a cross-sectional study in France. *BMC Public Health*. 2021;21(1):116. doi: 10.1186/s12889-020-10138-0

6. Wang B., Han L., Wang K., Zhou Y., Pu Y, Zhang J., Zhu B. Gender differences in hematotoxicity of benzene-exposed workers, three cross-sectional studies on 218,061 subjects. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int*. 2021;28(40):57297–57307. doi: 10.1007/s11356-021-14657-0

7. Zhang H., Li H., Peng Z., Cao J., Bao J., Li L., Wang X., Ji Y., Chen Z. Meta-analysis of the effect of low-level occupational benzene exposure on human peripheral blood leukocyte counts in China. *J. Environ. Sci. (China).* 2022;114:204–210. doi: 10.1016/j.jes.2021.08.035

8. Spirin V.F., Starshov A.M. On certain issues related to chronic exposure to occupational noise and impacts exerted by it on workers' bodies (literature review). *Analiz riska zdorov'yu = Health Risk Analysis.* 2021;(1):186–196. [In Russian]. doi: 10.21668/health.risk/2021.1.19

9. Thaper R., Sesek R., Garnett R., Acosta-Sojo Y., Purdy G.T. The combined impact of hand-arm vibration and noise exposure on hearing sensitivity of agricultural/forestry workers – a systematic literature review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2023;20(5):4276. doi: 10.3390/ijerph20054276

10. Orujev R.A., Jafarova R.E. The peculiarities of the toxic effect of petroleum hydrocarbons on the human organism. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2017;16(4):8–15. [In Russian]. doi: 10.22263/2312-4156.2017.4.8

11. Tsepkova G., Vlasenko A. Chronic occupational diseases induced by exposure to the most common organic solvents. *Vrach = Doctor*. 2018;29(7):19–26. [In Russian]. doi: 10.29296/25877305-2018-07-03

12. Elcombe C.S., Evans N.P., Bellingham M. Critical review and analysis of literature on low dose exposure to chemical mixtures in mammalian *in vivo* systems. *Crit. Rev. Toxicol*. 2022;52(3):221–238. doi: 10.1080/10408444.2022.2091423

13. Savchenko O.A., Novikova I.I., Plotnikova O.V., Savchenko O.A. Risk meters and markers of accelerated aging. *Nauchnyy vestnik Omskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Scientific Bulletin of the Omsk State Medical University*. 2024;4(1):17–29 [In Russian]. doi: 10.61634/2782-3024-2024-13-17-29

14. Fetisov V.A., Kuprina T.A., Sinitsyn V.E., Dubrova S.E., Filimonov B.A. The foreign experience with the application of the modern radiodiagnostic methods for the estimation of prescription of death coming and time of infliction of injury. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza = Forensic Medical Expertise*. 2016;59(2):47–54. [In Russian]. doi: 10.17116/sudmed201659247-54

15. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Savva O.V. Characteristics of structural morphological changes of the liver depending on the prescription of death coming. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza = Forensic medical examination*. 2023;66(1):50–54. [In Russian]. doi: 10.17116/sudmed20236601150

16. Savchenko O.A., Ogudov A.S., Novikova I.I., Chuenko N.F., Savchenko O.A. Assessment of the impact of physical and chemical factors of the production environment on the morphological state of target organs in animal experiments. *Samarskiy nauchnyy vestnik = Samara Journal of Science*. 2023;12(4):114–121. [In Russian]. doi: 10.55355/snv2023124117

17. Gannouni N., Mhamdi A., El May M., Tebourbi O., Rhouma K.B. Morphological changes of adrenal gland and heart tissue after varying duration of noise exposure in adult rat. *Noise Health.* 2014;16(73):416–421. doi: 10.4103/1463-1741.144424

18. Sun G., Lin X., Yi X., Zhang P., Liu R., Fu B., Sun Y., Li J., Jiao S., Tian T., … Lin C.H. Aircraft noise, like heat stress, causes cognitive impairments via similar mechanisms in male mice. *Chemosphere*. 2021;274:129739. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.129739

19. Xiao G., Pan C., Cai Y., Lin H., Fu Z. Effect of benzene, toluene, xylene on the semen quality and the function of accessory gonad of exposed workers. *Ind. Health*. 2001;39(2):206–210. doi: 10.2486/indhealth.39.206

20. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or Other Scientific Purposes ETS No. 123 (Strasbourg, March 18, 1986). [In Russian]. Available at: https://base .garant.ru /4090914/?ysclid=lx32x1xmrq588324754

21. Savchenko O.A., Novikova I.I., Plotnikova O.V. On occupational factors and premature aging (literature review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):41–48. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240304

22. Savchenko O.A., Novikova I.I., Chuenko N.F., Kuznetsov S.M., Plotnikova O.V., Savchenko O.A. Sanitary audit of the effect of low-intensity production factors on the health outcomesof experimental animals, depending on the type and duration of their exposure. *Natsional'nye prioritety Rossii = National Priorities of Russia*. 2024;(3):53–67. [In Russian].

Сведения об авторах:

Савченко Олег Андреевич, к.б.н., ORCID: 0000-0002-7110-7871, e-mail: Savchenkooa1969@mail.ru.
Новикова Ирина Игоревна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-1105-471X, e-mail: novikova_ii@niig.su

Information about the authors:

Oleg A. Savchenko, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-7110-7871, e-mail: Savchenkooa1969@mail.ru
Irina I. Novikova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-1105-471X, e-mail: novikova_ii@niig.su

Поступила в редакцию 11.07.2024
После доработки 06.11.2024
Принята к публикации 15.01.2025

Received 11.07.2024
Revision received 06.11.2024
Accepted 15.01.2025

УДК 615.214 DOI: 10.18699/SSMJ20250113
Оригинальное исследование / Research article

Скрининговые исследования психотропной активности регуляторных пептидов в условиях гиперфункции щитовидной железы

М.У. Сергалиева[1], А.А. Цибизова[1], М.А. Самотруева[1], Л.А. Андреева[2], Н.Ф. Мясоедов[2]

[1] Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121
[2] Институт молекулярной генетики НИЦ «Курчатовский институт»
123182, г. Москва, пл. Академика Курчатова, 2

Резюме

Работа посвящена скрининговому изучению психотропной активности регуляторных пептидов ряда глипролинов и меланокортинов в условиях гиперфункции щитовидной железы. **Материал и методы**. Исследование проведено на самцах крыс, разделенных на группы: I – интактные крысы (контроль); II – особи с экспериментальным гипертиреозом; III, IV, V, VI, VII и VIII – животные с индуцированным гипертиреозом, получавшие соответственно Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro, АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro, АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Leu, Arg-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Val и Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro. Поведенческую активность грызунов изучали, применяя тест «Открытое поле». **Результаты и их обсуждение**. Установлено, что в группе крыс с индуцированным гипертиреозом отмечается увеличение хаотичной, беспорядочной двигательной активности на фоне снижения ориентировочно-исследовательской (переходы через центр, обследование норок) и повышения уровня тревоги (дефекации, груминг, фризинг). Исследуемые меланокортиновые и глипролиновые соединения на фоне дисфункции щитовидной железы оказали в той или иной степени корригирующее действие на поведенческий статус лабораторных животных. **Заключение**. Результаты скринингового исследования психотропной активности пептидов ряда глипролинов и меланокортинов в условиях гиперфункции щитовидной железы свидетельствуют о том, что наиболее выраженное действие в отношении поведенческих параметров в тесте «Открытое поле» оказывают соединения Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro и Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro при внутрибрюшинном введении в дозах 87 и 88 мкг/кг/сут, равных 1/10 от их молекулярной массы.

Ключевые слова: гипертиреоз, регуляторные пептиды, поведенческая активность, тест «Открытое поле».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Сергалиева М.У., e-mail: charlina_astr@mail.ru
Для цитирования. Сергалиева М.У., Цибизова А.А., Самотруева М.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Скрининговые исследования психотропной активности регуляторных пептидов в условиях гиперфункции щитовидной железы. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(1):122–128. doi: 10.18699/SSMJ20250113

Screening studies of the psychotropic activity of regulatory peptides under conditions of thyroid hyperfunction

M.U. Sergalieva[1], A.A. Tsibizova[1], M.A. Samotrueva[1], L.A. Andreeva[2], N.F. Myasoedov[2]

[1] Astrakhan State Medical University of Minzdrav of Russia
414000, Astrakhan, Bakinskaya st., 121
[2] Institute of Molecular Genetics of National Research Centre «Kurchatov Institute»
123182, Moscow, Akademika Kurchatova sq., 2

Abstract

The work is devoted to the screening study of the psychotropic activity of regulatory peptides of a number of glyprolins and melanocortins in conditions of thyroid hyperfunction. **Material and methods**. The study was carried out on male rats divided into groups: I – intact rats (control); II – individuals with experimental hyperthyroidism; III, IV, V, VI, VII and VIII – animals with induced hyperthyroidism receiving Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro, ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro,

ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Leu, Arg-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Val and Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro, respectively. The behavioural activity of rodents was studied using the «Open Field» test. **Results and its discussion**. It was found that in the group of rats with induced hyperthyroidism there was an increase in chaotic, disorderly motor activity against the background of a decrease in orienteering and exploratory (crossing the centre, examination of burrows) and an increase in the level of anxiety (defecation, grooming, freezing). The investigated melanocortin and glyproline compounds against the background of thyroid dysfunction had to a greater or lesser extent a corrective effect on the behavioural status of laboratory animals. **Conclusions**. The results of the screening study of psychotropic activity of glyproline and melanocortin peptides under conditions of thyroid hyperfunction testify to the fact that that the compounds Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro and Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro show the most pronounced effect on behavioural parameters in the «Open Field» test at intraperitoneal administration at doses of 87 and 88 μg/kg/day equal to 1/10 of their molecular weight.

Key words: hyperthyroidism, regulatory peptides, behavioural activity, open field test.

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

Correspondence author. Sergalieva M.U., e-mail: charlina_astr@mail.ru

Citation. Sergalieva M.U., Tsibizova A.A., Samotrueva M.A., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Screening studies of the psychotropic activity of regulatory peptides under conditions of thyroid hyperfunction. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(1):122–128. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250113

Введение

Гормоны щитовидной железы (ЩЖ), тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3), оказывают существенное влияние на все физиологические процессы организма и действуют на большинство тканей, среди которых важнейшей мишенью является ЦНС. Во время созревания мозга тиреоидные гормоны (ТГ) влияют на широкий спектр процессов развития (миелинизацию, дифференцировку и миграцию нейрональных и глиальных клеток, а также процессы метаболизма). При этом преимущественный эффект оказывает T_4, от биодоступности которого зависит нормальное развитие ЦНС. ТГ, непосредственно действуя на мозг, сами находятся в зависимости от различных нейромедиаторов: дофамин снижает секрецию тиреотропного гормона (ТТГ), серотонин на уровне гипоталамуса подавляет синтез рилизинг-фактора и др. [1–4].

Вовлечение в патологический процесс ЦНС при тиреотоксикозе столь очевидно, что его нередко называют «нейротиреозом», «тиреоневрозом» [5]. Доказано, что гипертиреоидное состояние сопровождается нарушением нейротрансмиссии, снижением нейрональной пластичности, усилением окислительных процессов в головном мозге и гибели нейронов, а также фрагментацией ДНК в коре головного мозга, таламусе, гипоталамусе и гиппокампе [6, 7]. Кроме того, гормоны ЩЖ оказывают влияние на выработку и процессинг генов эндогенного белка-предшественника бета-амилоида, что определяет роль ТГ в патогенезе нейродегенеративных заболеваний [8, 9]. Основной эффект ТГ реализуется путем изменения концентрации основных нейромедиаторов и скорости нейрональной передачи. Установлено, что при гипертиреозе отмечается увеличение содержания γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) в стволе головного мозга и мозжечке, глицина в неокортексе, а также дофамина и серотонина в больших полушариях и промежуточном мозге [10]. Экспериментально доказано, что при гипотиреозе отмечаются противоположные изменения, касающиеся уровня нейромедиаторов [11, 12].

Таким образом, вышеизложенные факты свидетельствуют, что развитие тиреопатий со снижением или избыточным количеством ТГ и изменением их биологического эффекта на тканевом уровне способствует возникновению патологических изменений со стороны ЦНС. Учитывая вышесказанное, актуальным направлением на сегодняшний день является изучение возможных нейрогормональных механизмов коррекции указанных изменений. Наибольший интерес в этой связи представляют соединения пептидной структуры, на основе которых в настоящее время синтезируются эффективные инновационные лекарственные средства, обладающие широким разнообразием фармакологических свойств [13]. Доказано, что пептидные соединения оказывают ряд эффектов (нейротропный, психотропный, анксиолитический и др.), обусловленных влиянием на активность нейромедиаторных систем [14]. Несмотря на наличие научных данных, характеризующих биологическую активность нейропептидных соединений, результатов, подтверждающих их возможное психотропное влияние в условиях тиреопатий, недостаточно. В связи с этим целью исследования явилось скрининговое изучение психотропной активности нейропепти-

дов ряда глипролинов и меланокортинов в условиях гиперфункции щитовидной железы.

Материал и методы

На 64 самцах крыс массой 250–270 г проведено скрининговое исследование психотропной активности нейропептидов (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (селанк), Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (семакс, АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro), His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro (АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro), Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Leu, Arg-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Val, Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) на фоне гиперфункции ЩЖ. Все процедуры обращения с грызунами соответствовали правилам, принятым Европейской конвенцией по защите животных, используемых для экспериментальных целей (Страсбург, 1986). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России (протокол № 8 от 22.12.2023).

Животные содержались в стандартных условиях вивария и в эксперименте были распределены на группы (по 8 особей в каждой). I группу составляли интактные крысы (контроль), которые получали внутрибрюшинно воду для инъекций в количестве, эквивалентном вводимому при исследовании пептидных соединений. На особях II группы воспроизводили экспериментальный гипертиреоз путем внутрижелудочной инъекции пентагидрата натриевой соли L-тироксина (Sigma-Aldrich, США) в дозе 50 мкг/кг, ежедневно в течение 42 дней; параллельно животным вводили внутрибрюшинно воду для инъекций. Опытные III, IV, V, VI, VII и VIII группы составляли животные с индуцированным гипертиреозом, получавшие соответственно пептиды Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro, АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro, АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Leu, Arg-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Val и Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro, синтезированные в НИЦ «Курчатовский институт». Пептиды, растворенные в воде для инъекций, вводили внутрибрюшинно гипертиреоидным особям в течение трех недель, начиная с 22-го дня назначения пентагидрата натриевой соли L-тироксина, в дозах 87, 87, 89, 33, 44, 42, 42, 88 мкг/кг/сут соответственно, которые составляли 1/10 от молекулярной массы изучаемых веществ.

Для подтверждения развития гиперфункции ЩЖ у лабораторных животных в сыворотке крови определяли содержание T_3, T_4 и ТТГ, а также измеряли массу крыс, ректальную температуру и частоту сердечных сокращений. Уровень эмоциональности, двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность, а также интегральную активность грызунов в условиях свободного поведения изучали, применяя тест «Открытое поле» (ОП) – один из ведущих инструментов оценки индивидуально-типологических особенностей поведения мелких экспериментальных животных. Поведенческие показатели (горизонтальную двигательную активность (количество пересеченных секторов), вертикальную двигательную активность (количество стоек, исследование «норок», кратковременный груминг, фекальные болюсы, длительность замираний) регистрировали в установке ОП, представляющей собой круглую арену (d = 100 см), поделенную на сектора и ограниченную стенками высотой 30 см, с равномерно расположенными по всей площади отверстиями (d = 3 см), в течение трех минут. Учитывая то, что повторное многократное помещение животного в одни и те же условия при проведении теста приводит к снижению активности, угасанию ориентировочно-исследовательского поведения, исчезновению эффекта «новизны», каждую особь тестировали однократно.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ «StatTech» (Россия). Применение метода Шапиро – Уилка показало нормальность распределения признаков, которые представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Развитие гиперфункции ЩЖ у крыс сопровождалось увеличением уровня T_4 в 2,4 раза, T_3 – в 1,6 раза ($p < 0,01$) и снижением уровня ТТГ в 2,6 раза ($p < 0,05$) в сравнении с контрольными особями. Кроме того, у животных с моделью экспериментального гипертиреоза наблюдались видимые изменения шерстяного покрова, снижение массы тела на 30 % ($p < 0,05$), увеличение частоты сердечных сокращений на 42 % ($p < 0,01$) и ректальной температуры (достигала 39,3 ± 0,2 °C).

У группы крыс с гиперфункцией ЩЖ наблюдалось увеличение горизонтальной и вертикальной двигательной активности на 72 и 66 % ($p < 0,01$) соответственно и уменьшение количества переходов через центральную зону теста на 30 % ($p < 0,05$) по сравнению с контрольными показателями (табл. 1).

Применение исследуемых субстанций в условиях экспериментального гипертиреоза привело к коррекции поведенческих показателей в

Таблица 1. *Влияние регуляторных пептидов на показатели двигательной активности в тесте «Открытое поле» в условиях экспериментального гипертиреоза*

Table 1. *Effect of regulatory peptides on motor activity indices in the open field test under experimental hyperthyroidism conditions*

Экспериментальная группа	Горизонтальная двигательная активность	Вертикальная двигательная активность	Количество переходов через центр
Контроль	25,4 ± 2,1	6,2 ± 0,5	5,3 ± 0,5
Гипертиреоз	43,8 ± 3,5**	7,0 ± 0,6	3,7 ± 0,2*
Гипертиреоз + Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro	27,5 ± 2,5$^{\#\#}$	4,0 ± 0,3$^{\#\#}$	6,7 ± 0,5$^{\#\#}$
Гипертиреоз + АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro	32,5 ± 2,8$^{\#}$	4,7 ± 0,5$^{\#}$	5,4 ± 0,3$^{\#\#}$
Гипертиреоз + АКТГ(6-9) Pro-Gly-Pro	31,9 ± 2,6$^{\#}$	4,5 ± 0,3$^{\#}$	5,0 ± 0,2$^{\#}$
Гипертиреоз + Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro	29,7 ± 3,2$^{\#}$	4,2 ± 0,3$^{\#\#}$	6,0 ± 0,3$^{\#\#}$
Гипертиреоз + Pro-Gly-Pro	37,5 ± 2,9	5,6 ± 0,3$^{\#}$	4,0 ± 0,2
Гипертиреоз + Pro-Gly-Pro-Leu	34,2 ± 3,2$^{\#}$	5,5 ± 0,3$^{\#}$	4,4 ± 0,2
Гипертиреоз + Arg-Pro-Gly-Pro	33,4 ± 3,2$^{\#}$	5,0 ± 0,4$^{\#}$	4,4 ± 0,2
Гипертиреоз + Pro-Gly-Pro-Val	35,8 ± 3,5	5,3 ± 0,4$^{\#}$	4,7 ± 0,3$^{\#}$

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$) и группы животных с гипертиреозом ($^{\#}$ – при $p < 0,05$, $^{\#\#}$ – при $p < 0,01$).

тесте ОП. Так, при введении Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro и Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro соответственно наблюдалось снижение горизонтальной двигательной активности на 37 и 32 %, вертикальной двигательной активности на 41 % и увеличение количества переходов через центр теста на 81 и 62 % относительно особей с индуцированным гипертиреозом (см. табл. 1). Введение АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro гипертиреоидным крысам приводило к уменьшению по сравнению с группой «гипертиреоз» числа пересеченных квадратов на 26 %, стоек – на 33 %, а также повышение числа переходов через центр на 45 и 35 % соответственно (см. табл. 1). При применении тетрапептидов Pro-Gly-Pro-Leu, Arg-Pro-Gly-Pro на фоне гиперфункции ЩЖ у животных по сравнению с группой «гипертиреоз» отмечено снижение горизонтальной двигательной активности соответственно на 21 и 23 %, вертикальной двигательной активности на 21 и 28 %, назначение же Pro-Gly-Pro-Val сопровождалось уменьшением вертикальной двигательной активности на 24 % и увеличением числа переходов через центральную зону теста на 27 %. Трипептид Pro-Gly-Pro также способствовал коррекции поведенческих параметров в тесте ОП, в частности, уменьшению количества стоек на 21 % относительно значений группы гипертиреоидных особей (см. табл. 1).

У гипертиреоидных особей в тесте ОП отмечалось повышение числа кратковременных груминговых реакций на 41 %, дефекаций на 60 % и периодов замирания на 35 % по отношению к группе «контроль» (табл. 2). При введении Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro, Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro и Arg-Pro-Gly-Pro наблюдалось снижение числа реакций груминга соответственно на 39, 34 и 51 %, дефекаций на 58, 58 и 16 % и продолжительности фризинга на 63, 63 и 25 % относительно животных с индуцированным гипертиреозом (см. табл. 2). Применение АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro привело к сокращению числа актов груминга на 27 %, болюсов – на 41 %, времени фризинга – на 46 % по сравнению с гипертиреоидными особями (см. табл. 2), при назначении АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro количество болюсов уменьшилось на 37 %, время фризинга – на 46 %. Введение тетрапептида Pro-Gly-Pro-Leu на фоне гиперфункции ЩЖ сопровождалось снижением количества актов груминга на 29 % и продолжительности фризинга на 29 % по сравнению с группой «гипертиреоз», Pro-Gly-Pro-Val уменьшал груминг на 31 %, числа дефекаций – на 20 %. Трипептид Pro-Gly-Pro способствовал уменьшению количества дефекаций на 25 % (см. табл. 2). Развитие экспериментального гипертиреоза сопровождалось снижением «норкового» рефлекса на 24 % ($p < 0,05$) относительно контрольных крыс (см. табл. 2). Введение гипертиреоидным животным Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro, Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro, АКТГ(4-7)-PGP, АКТГ(6-9)-PGP и Arg-Pro-Gly-Pro привело к повышению специфической «норковой» активности на 50, 66 и 42 % ($p < 0,01$), 36 % ($p < 0,05$), 10 % ($p > 0,05$), 26 % ($p < 0,05$) и 21 % ($p > 0,05$) соответственно по сравнению с группой «гипертиреоз» (см. табл. 2).

***Таблица 2**. Влияние регуляторных пептидов на показатели тревожности и специфическую «норковую» активность в тесте «Открытое поле» в условиях экспериментального гипертиреоза*

***Table 2**. Effect of regulatory peptides on anxiety indices and specific mink activity in the open field test under conditions of experimental hyperthyroidism*

Экспериментальная группа	Груминг	Фризинг, с	Количество болюсов	Исследование «норок»
Контроль	2,9 ± 0,3	2,0 ± 0,2	1,5 ± 0,1	5,0 ± 0,4
Гипертиреоз	4,1 ± 0,5*	2,7 ± 0,2*	2,4 ± 0,2**	3,8 ± 0,3*
Гипертиреоз + Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro	2,5 ± 0,3$^{\#}$	1,0 ± 0,1$^{\#\#}$	1,0 ± 0,1$^{\#\#}$	5,7 ± 0,4$^{\#\#}$
Гипертиреоз + АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro	3,0 ± 0,2$^{\#}$	1,4 ± 0,1$^{\#\#}$	1,4 ± 0,1$^{\#\#}$	5,4 ± 0,4$^{\#\#}$
Гипертиреоз + АКТГ(6-9) Pro-Gly-Pro	3,4 ± 0,4	1,5 ± 0,1$^{\#\#}$	1,5 ± 0,1$^{\#\#}$	5,2 ± 0,3$^{\#}$
Гипертиреоз + Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro	2,0 ± 0,2$^{\#\#}$	0$^{\#\#}$	0$^{\#\#}$	6,3 ± 0,5$^{\#\#}$
Гипертиреоз + Pro-Gly-Pro	3,6 ± 0,3	2,3 ± 0,2	1,8 ± 0,1$^{\#}$	4,0 ± 0,2
Гипертиреоз + Pro-Gly-Pro-Leu	2,9 ± 0,3$^{\#}$	1,9 ± 0,2$^{\#}$	2,0 ± 0,1	4,2 ± 0,2
Гипертиреоз + Arg-Pro-Gly-Pro	2,7 ± 0,3$^{\#}$	2,0 ± 0,2$^{\#}$	1,7 ± 0,2$^{\#}$	4,8 ± 0,3$^{\#}$
Гипертиреоз + Pro-Gly-Pro-Val	2,8 ± 0,3$^{\#}$	2,2 ± 0,2	1,9 ± 0,1$^{\#}$	4,6 ± 0,3

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$) и группы животных с гипертиреозом ($^{\#}$ – при $p < 0,05$, $^{\#\#}$ – при $p < 0,01$).

Обсуждение

Многочисленными исследованиями показано, что ТГ играют определяющую роль в регуляции многих биохимических процессов, а нарушение их содержания или метаболизма в мозге может быть одной из причин, обусловливающих возникновение двигательных, когнитивных, сосудистых, нейровегетативных, психических и поведенческих расстройств [15–17]. В нашем эксперименте при оценке поведения в тесте ОП установлено, что в группе крыс с индуцированным гипертиреозом отмечается увеличение хаотичной, беспорядочной двигательной активности на фоне снижения ориентировочно-исследовательской (переходы через центр, обследование норок) и повышения уровня тревоги (дефекаций, груминга, времени замирания).

Исследуемые меланокортиновые и глипролиновые соединения на фоне дисфункции ЩЖ оказали корригирующее действие в той или иной степени на поведенческий статус лабораторных животных. Так, при скрининге пептидов отмечено, что наибольшую психотропную активность в условиях гипертиреоза проявляют субстанции селанк (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) и Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro. Из литературных источников известно, что селанк и его фрагментарные аналоги усиливают торможение пирамидных нейронов поля CA1 гиппокампа, что способствует осуществлению мнестических функций и поддержанию оптимального психоэмоционального состояния. Экспериментально установлено, что селанк влияет на содержание нейромедиаторов в различных структурах мозга, что обусловлено аллостерической регуляцией различных нейрорецепторных систем. Семакс оказывает модулирующее действие на серотонинергические системы головного мозга, увеличивая скорость обмена серотонина, а также вызывает быстрое изменение состояния ГАМКергической системы посредством аллостерической модуляции активности $ГАМК_А$-рецептора [18]. Кроме того, в ряду серий экспериментов на животных выявлено, что данный пептид ингибирует активность карбоксипептидаз и дипептидилкарбоксипептидаз, гидролизирующих энкефалин и другие регуляторные пептиды, что объясняет их роль в регуляции и реализации психотропного эффекта [19].

Заключение

Результаты скринингового исследования психотропной активности пептидов ряда глипролинов и меланокортинов в условиях гиперфункции щитовидной железы свидетельствуют о том, что наиболее выраженное действие в отношении поведенческих параметров в тесте «Открытое поле» оказывают соединения Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro и Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro при внутрибрюшинном введении в дозах 87 и 88 мкг/кг/сут, равных 1/10 от их молекулярной массы.

Список литературы / References

1. Дёмин Д.Б. Эффекты тиреоидных гормонов в развитии нервной системы (обзор). *Ж. мед.-биол. исслед.* 2018;6(2):115–127. doi: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.115

Dyomin D.B. Effects of thyroid hormones in the development of the nervous system (review). *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy = Journal of Med-*

ical and Biological Research. 2018;6(2):115–127. [In Russian]. doi: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.115

2. Wirth E.K., Meyer F. Neuronal effects of thyroid hormone metabolites. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2017;458:136–142. doi: 10.1016/j.mce.2017.01.007

3. Bernal J. Thyroid hormone transport in developing brain. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes*. 2011;18(5):295–299. doi: 10.1097/MED.0b013e32834a78b3

4. Liu Y.Y., Brent G.A. Thyroid hormone and the brain: Mechanisms of action in development and role in protection and promotion of recovery after brain injury. *Pharmacol. Ther*. 2018;186:176–185. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.007

5. Шеришевский Н.А. Клиническая эндокринология. М.: Медгиз, 1957. 308 с.

Sherishevsky N.A. Clinical endocrinology. Moscow: Medgiz, 1957. 308 p. [In Russian].

6. Shahat A.S., Hassan W.A., El-Sayed W.M. N-Acetylcysteine and Safranal prevented the brain damage induced by hyperthyroidism in adult male rats. *Nutr. Neurosci*. 2022;25(2):231–245. doi: 10.1080/1028415X.2020.1743917

7. Altunkaya M., Tursun N., Suer K. Changes in the expression of genes associated with neurodegeneration after prolonged potentiation in the hippocampus of rats with hyperthyroidism. *Namik Kemal Med. J*. 2022;10(4):377–385. doi: 10.4274/nkmj.galenos.2022.05924

8. Mathew C.J., Jose M.T., Elshaikh A.O., Shah L., Lee R., Cancarevic I. Is hyperthyroidism a possible etiology of early onset dementia? *Cureus*. 2020;12(9):e10603. doi: 10.7759/cureus.10603

9. Lekurwale V., Acharya S., Shukla S., Kumar S. Neuropsychiatric manifestations of thyroid diseases. *Cureus*. 2023;15(1):e33987. doi: 10.7759/cureus.33987

10. Li L., Zhi M., Hou Z., Zhang Y., Yue Y., Yuan Y. Abnormal brain functional connectivity leads to impaired mood and cognition in hyperthyroidism: A resting-state functional MRI study. *Oncotarget*. 2017;8(4):6283–6294. doi: 10.18632/oncotarget.14060

11. Hernandez A. Cognitive function in hypothyroidism: what is that deiodinase again? *J. Clin. Invest*. 2019;129(1):55–57. doi: 10.1172/JCI125203

12. Salazar P., Cisternas P., Martinez M., Inestrosa N.C. Hypothyroidism and cognitive disorders during development and adulthood: implications in the central nervous system. *Mol. Neurobiol*. 2019;56(4):2952–2963. doi: 10.1007/s12035-018-1270-y

13. Додонова С.А., Белых А.Е., Бобынцев И.И. Регуляторные пептиды семейства меланокортинов: биосинтез, рецепция, биологические эффекты. *Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье»*. 2018;(1):99–108. doi: 10.21626/vestnik/2018-1/15

Dodonova S.A., Belykh A.E., Bobyntsev I.I. Regulatory peptides of melanocortin family: biosynthesis, reception, biological effects. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i yego zdorov'ye" = Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2018;(1):99–108. [In Russian]. doi: 10.21626/vestnik/2018-1/15

14. Ясенявская А.Л., Самотруева М.А., Цибизова А.А., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А. Влияние нейропептидов на психоэмоциональное состояние в условиях «социального» стресса. *Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье»*. 2020;(3):37–45. doi: 10.21626/vestnik/2020-3/05

Yasenyavskaya A.L., Samotrueva M.A., Tsibizova A.A., Myasoedov N.F., Andreeva L.A. Influence of neuropeptides on psychoemotional state in conditions of "social" stress. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i yego zdorov'ye" = Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2020;(3):37–45. [In Russian]. doi: 10.21626/vestnik/2020-3/05

15. Аскарьянц В.П., Ахроров Х.Х., Мустакимова Ф.А. Влияние тиреоидных гормонов на нервную систему. *Medicus*. 2018;(1):11–13.

Askaryants V.P., Akhrorov H.H., Mustakimova F.A. Effect of thyroid hormones on the nervous system. *Medicus*. 2018;(1):11–13. [In Russian].

16. Беккер Р.А., Быков Ю.В. О роли нейроэндокринных нарушений в патогенезе когнитивной дисфункции при депрессивных состояниях (обзор литературы с комментариями). *Consil. med.* 2016;18(4):57–61.

Bekker R.A., Bykov Yu.V. On the role of neuroendocrine abnormalities in the pathogenesis of cognitive dysfunction in major depressive disorder (a literature review with authors' comments). *Consilium Medicum*. 2016;18(4):57–61. [In Russian].

17. Горобец Л.Н., Иванова Г.П., Литвинов А.В., Буланов В.С. Психические расстройства при эндокринных заболеваниях. *Псих. расстройства в общ. мед*. 2018;(1):31–36.

Gorobets L.N., Ivanova G.P., Litvinov A.V., Bulanov V.S. Mental disorders in endocrine diseases. *Psikhicheskiye rasstroystva v obshchey meditsine = Mental Disorders in General Medicine*. 2018;(1):31–36. [In Russian].

18. Koroleva S.V., Myasoedov N.F. Semax as a universal drug for therapy and research. *Animal and Human Physiology*. 2019;45:589–600. doi: 10.1134/S1062359018060055

19. Скребицкий В.Г., Касян А.П., Поваров И.С., Кондратенко Р.В., Сломинский П.А. Нейропептидный препарат Селанк: биологическая активность и фундаментальные механизмы действия. *Нерв. болезни*. 2016;(4):52–56.

Skrebitsky V.G., Kasyan A.P., Povarov I.S., Kondratenko R.V., Slominsky P.A. Biological activity and basic mechanisms of action of Selang – a neuropeptide product. *Nervnye bolezni = Neurological Disorders*. 2016;(4):52–56. [In Russian].

Сведения об авторах:

Сергалиева Мариям Утежановна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-9630-2913, e-mail: charlina_astr@mail.ru
Цибизова Александра Александровна, к.фарм.н., ORCID: 0000-0002-9994-4751, e-mail: sasha3633@yandex.ru
Самотруева Марина Александровна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru
Андреева Людмила Александровна, к.х.н., ORCID: 0000-0002-3927-8590, e-mail: landr@img.ras.ru
Мясоедов Николай Федорович, д.х.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0003-1294-102X, e-mail: nfm@img.ras.ru

Information about the authors:

Mariyam U. Sergalieva, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-9630-2913, e-mail: charlina_astr@mail.ru
Aleksandra A. Tsibizova, candidate of pharmaceutical sciences, ORCID: 0000-0002-9994-4751, e-mail: sasha3633@yandex.ru
Marina A. Samotrueva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru
Lyudmila A. Andreeva, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0002-3927-8590, e-mail: landr@img.ras.ru
Nikolay F. Myasoedov, doctor of chemical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0003-1294-102X, e-mail: nfm@img.ras.ru

Поступила в редакцию 09.10.2024
После доработки 27.11.2024
После повторной доработки 20.01.2025
Принята к публикации 21.01.2025

Received 09.10.2024
Revision received 27.11.2024
Second revision received 20.01.2025
Accepted 21.01.2025

УДК 612.172.4 DOI: 10.18699/SSMJ20250114
Оригинальное исследование / Research article

Электрокардиографические изменения у крыс с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа

Ю.А. Филиппов, А.В. Степанов, А.О. Шпаков, К.В. Деркач, М.Г. Добрецов

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
194223, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44

Резюме

Нарушения функций сердечно-сосудистой системы при метаболическом синдроме (МС) и сахарном диабете типа 2 (СД2) в экспериментальных работах изучены недостаточно, а данные об изменениях параметров ЭКГ, в том числе на моделях МС и СД2 у грызунов, противоречивы и неоднозначны. Цель исследования – изучить показатели ЭКГ на моделях МС и СД2 и выявить возможные корреляции между нарушением толерантности к глюкозе и выраженностью изменений параметров ЭКГ. **Материал и методы.** В экспериментах использовали самцов крыс Wistar. МС индуцировали высокожировой диетой (ВЖД) продолжительностью 17 недель, СД2 вызывали комбинацией ВЖД и инъекции стрептозотоцина (ВЖД+СТЗ): 11 недель ВЖД с последующим введением стрептозотоцина и продолжением ВЖД еще в течение 6 недель. Контрольные животные содержались на стандартной диете. **Результаты.** Глюкозотолерантный тест подтвердил развитие нарушенной толерантности к глюкозе до преддиабетического уровня у группы ВЖД и до диабетического уровня у группы ВЖД+СТЗ. Изменения в ЭКГ обнаружены только в группе ВЖД+СТЗ: показано статистически значимое (по сравнению с контрольной группой и группой ВЖД) увеличение амплитуды и площади Т зубца на ЭКГ. **Заключение.** Выраженные нарушения ЭКГ развиваются только при моделировании СД2, но не МС.

Ключевые слова: диабет 2 типа, метаболический синдром, электрокардиография, высокожировая диета, стрептозотоцин, крысы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания № 075-00263-25-00.
Автор для переписки. Добрецов М.Г., e-mail: dobretsovmaxim@gmail.com
Для цитирования. Филиппов Ю.А., Степанов А.В., Шпаков А.О., Деркач К.В., Добрецов М.Г. Электрокардиографические изменения у крыс с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(1):129–138. doi: 10.18699/SSMJ20250114

Electrocardiographic changes in rats with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus

Yu.A. Filippov, A.V. Stepanov, A.O. Shpakov, K.V. Derkach, M.G. Dobretsov

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences
194223, St. Petersburg, Toreza ave., 44

Abstract

Impaired cardiovascular function in metabolic syndrome (MS) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) is not adequately studied, and data on changes in electrocardiogram (ECG) parameters, including in rodent models of MS and T2DM, are contradictory and ambiguous. Aim of the study was to investigate ECG parameters in models of MS and T2DM and to identify possible correlations between impaired glucose tolerance and the severity of changes in ECG parameters. **Material and methods.** Male Wistar rats were used in the experiments. MS was induced by a high-fat diet (HFD) for 17 weeks; T2DM was induced by a combination of HFD and streptozotocin injection (HFD + STZ): 11 weeks of HFD followed by an injection of streptozotocin and continued HFD for another 6 weeks. Control animals were kept on a standard diet. **Results.** The glucose tolerance test confirmed the development of impaired glucose tolerance to the prediabetic level in the HFD group and to the diabetic level in the HFD+STZ group. ECG changes were found only in the HFD+STZ group: a significant (compared to the control and HFD group) increase in the amplitude and area T wave

on the ECG was shown. **Conclusions.** Pronounced ECG abnormalities develop only in the model of T2DM, but not in the MS model.

Key words: type 2 diabetes, metabolic syndrome, electrocardiography, high-fat diet, streptozotocin, rats.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. Financing from the funds of the State Assignment No. 075-00263-25-00.
Correspondence author. Dobretsov M.G., e-mail: dobretsovmaxim@gmail.com
Citation. Filippov Yu.A., Stepanov A.V., Shpakov A.O., Derkach K.V., Dobretsov M.G. Electrocardiographic changes in rats with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(1):129–138. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250114

Введение

Сахарный диабет (СД) – одно из самых распространенных заболеваний, к наиболее тяжелым осложнениям которого относятся нарушения функций сердечно-сосудистой системы, в том числе диабетическая кардиомиопатия. Именно сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной высокой смертности среди пациентов с СД [1]. СД 2 типа (СД2) составляет 90–95 % от всех случаев СД и характеризуется выраженной резистентностью тканей к инсулину и длительным (10 лет и более) периодом преддиабета (умеренного нарушения метаболизма глюкозы), называемым также метаболическим синдромом (МС) [2]. Существует множество определений МС. В большинстве из них это заболевание рассматривается как комплекс нарушений метаболизма глюкозы, дислипидемии и артериальной гипертензии. Как и СД2, предшествующий ему МС является фактором риска развития ССЗ, и поэтому изучение показателей сердечно-сосудистой деятельности и исследование патогенеза ее нарушений необходимо осуществлять уже на стадии МС [3]. Одним из методов раннего выявления ССЗ является анализ ЭКГ – быстрый неинвазивный способ диагностики состояния сердечно-сосудистой системы, отражающий электрическую активность сердца. Анализ интервалов и зубцов ЭКГ помогает выявить нарушения в проводимости электрических импульсов сердца, частоты сердечных сокращений и сердечного ритма, а также другие дисфункции сердечно-сосудистой системы [4].

В настоящее время существует множество разнообразных моделей МС и СД2 на животных, как правило грызунах. В основном используются генетически модифицированные животные или модели с применением разнообразных диет [5]. Преимущество последних состоит в относительной простоте и дешевизне, одна из широко используемых для моделирования МС – диета с высоким содержанием насыщенных жиров (ВЖД). Для индукции более тяжелого состояния (СД2) в дополнение к ВЖД используют инъекцию сравнительно низкой дозы стрептозотоцина (СТЗ), нарушающего инсулин-продуцирующую функцию панкреатических бета-клеток [6]. Несмотря на важность вопроса, ЭКГ-исследования на крысиных моделях МС и СД2 отличаются неполнотой и противоречивостью результатов. Как правило, в исследованиях анализируется лишь небольшое количество параметров ЭКГ. Чаще всего обращают внимание на сердечный ритм и интервалы ЭКГ, в то время как анализ амплитуд зубцов практически не проводится. Так, лишь в 4 из 12 рассмотренных нами статей (табл. 1) измерялись амплитуды зубцов, причем в трех из них – только зубцов R. Помимо этого в приведенных работах не предприняты попытки выявить взаимосвязь (корреляцию) между изменениями ЭКГ и тяжестью исследуемого метаболического расстройства.

Цель нашей работы заключалась в исследовании ЭКГ у крыс, у которых моделировали МС и СД2 (ВЖД и ВДЖ+СТЗ), чтобы дополнить и расширить существующие данные и выявить возможные корреляции между тяжестью метаболического расстройства и степенью изменений параметров ЭКГ.

Материал и методы

Все процедуры по работе с экспериментальными животными осуществляли в соответствии с требованиями European Communities Council Directive 1986 (86/609/EEC) и комитета по биоэтике Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (протокол № 4-3/2023 от 25.04.2023).

Моделирование СД и МС

Использовали разработанные ранее модели СД2 и МС [19–21]. Эксперименты выполнены на самцах крыс Wistar, возраст 2 мес. Изначально крыс разделили на две группы, животные груп-

Таблица 1. *Литературные данные ЭКГ крыс с экспериментальными моделями МС и СД2, вызванными ВЖД или ВЖД+СТЗ*

Table 1. *Literature data on ECG of rats with experimental models of MS and T2DM caused by HFD or HFD+STZ*

Диета	Срок диеты (состав) + срок СТЗ	Наркоз; длительность регистрации ЭКГ	ЧСС	Интервал, мс			Амплитуда, мВ			Ссылка
				QT	QRS	PR	P	R	T	
ВЖД (Wistar)	6 недель диеты (55 % жира)	Кетамин + ксилазин	=	=	=	=		=		[7]
ВЖД (Wistar)	12 недель диеты (59,28 % энергии, получаемой из жира)	Золетил + ксилазин	↑							[8]
ВЖД (S-D)	15 недель диеты (10,1 % жира, в том числе 5 % кокосового масла и 5,1 % линолевой кислоты, 17 % белков, 51,6 % углеводов, 4 % холестерина, 0,5–1 % холевой кислоты)	Легкая эфирная анестезия	↑	↑	=					[9]
ВЖД (Wistar)	24 недели диеты (59,28 % энергии из жира)	Без наркоза; 2 мин	↓							[10]
ВЖД (Wistar)	4, 6, 8 и 10 недель диеты (10 % свиного сала, 10 % сухого яичного желтка, 2 % холестерина, 0,2 % солей желчных кислот, 0,2 % метилоксипиримидина и 77,6 % стандартного корма)	Пентобарбитал; 15 мин	↓	↑	=	=				[11]
ВЖД+СТЗ (Wistar)	2 недели диеты + 1 неделя СТЗ	Уретан	=	↑	↑	↑	↑	=	↑	[12]
ВЖД+СТЗ (S-D)	2 недели диеты (45 % энергии из жира) + 4 недели СТЗ	Без наркоза; 5 мин	↓	↑	=	=				[13]
ВЖД+СТЗ (Wistar)	15 дней диеты (на 100 мл воды 20 г свиного сала, 1 г тиреостата, 5 г холестерина, 1 г глутамата натрия, 5 г сахарозы, 5 г сахара, 20 мл Tween-80 и 30 мл пропиленгликоля) + 33 дня СТЗ	Пентобарбитал	↓	↑		↑				[14]
ВЖД+СТЗ (S-D)	13 недель диеты (34,5 % жира) + 9 недель СТЗ	Кетамин + ксилазин	↑	↑	↑	↑		↑		[15]
ВЖД+СТЗ (Wistar)	4 недели диеты (43 % жира) + 17 недель СТЗ	Пентобарбитал; 3 кардиоцикла	↑							[16]
ВЖД+СТЗ (Wistar)	8 недель диеты (58 % жира) + 16 недель СТЗ	Уретан; 4 кардиоцикла	↓		↑					[17]

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений, S-D – крысы Sprague Dawley; = – отсутствие изменений; ↑ – увеличение; ↓ – снижение по сравнению с контролем; пустая клетка – отсутствие данных. Статьи отобраны по ключевым словам «ЭКГ», «ВЖД», «СД2» и/или «МС» и включают исследования, выполненные на нелинейных крысах (Sprague Dawley и Wistar) [18] в течение последних 15 лет.

пы К (n = 6) получали сухой корм (ЛБК-120, Тосненский комбикормовый завод, Россия), крысы опытной группы (n = 24) – ВЖД. Один килограмм жировой смеси состоял из 524 г свиного сала, 417 г творога, 50 г печени, 5,3 г L-метионина, 1,85 г пекарских дрожжей и 1,85 г NaCl. Через 10 недель после начала диеты для крыс опытных групп проводили глюкозотолерантный тест (ГТТ), по результатам которого для дальнейшего эксперимента отобраны 16 животных с уровнем 2-часовой глюкозы выше 6,5 ммоль/л, а 8 исключены. Отобранных животных рандомизировали на две подгруппы, ВЖД (n = 10) и ВЖД + СТЗ (n = 6), таким образом, чтобы средний уровень глюкозы у них был одинаковым. На 11-й неделе подгруппе ВЖД+СТЗ внутрибрюшинно вводили СТЗ (20 мг/кг), контрольной группе и подгруппе ВЖД – буфер. На 16-й неделе диеты проводили ГТТ, на 17-й неделе снимали ЭКГ.

ГТТ

ГТТ проводили утром, в 10:00, после 12-часового голодания: внутрибрюшинно вводили глюкозу (Sigma-Aldrich, США) в разовой дозе 2 г/кг, до и через 15, 30, 60 и 120 мин после введения определяли содержание глюкозы в крови из хвостовой вены с использованием тест-полосок и глюкометра OneTouch Select Plus Flex (Lifescan, Швейцария). Для интегральной оценки нарушения метаболизма глюкозы рассчитывали площадь под концентрационными кривыми (AUC, англ. area under curve) для глюкозы в течение 120 мин после начала глюкозной нагрузки.

ЭКГ-исследование

ЭКГ регистрировали на 17-й неделе диеты. Запись проводили на крысах, обездвиженных с помощью ингаляции изофлураном. Животных размещали на подогреваемом столике (температура поверхности 38 °C), для снятия биоэлектрических потенциалов сердца на их конечностях подкожно устанавливали монополярные игольчатые электроды S50716 («Нейрософт», Россия). ЭКГ регистрировали на электрокардиографе «Поли-Спектр-8/В» («Нейрософт») с помощью программного обеспечения «Поли-Спектр.NET» с дополнительным модулем «Поли-Спектр.NET/Ветеринария» в течение 5 мин. В дальнейшем для анализа использовали только второе стандартное отведение.

Для анализа ЭКГ-данных применяли программное обеспечение, разработанное в нашей лаборатории с использованием MATLAB 2018b (The MathWorks, США). В основе его работы лежит метод усреднения кардиокомплексов, позволяющий эффективно нивелировать шум без фильтрации данных. Изучали ЧСС, параметры вариабельности сердечного ритма, длительность интервалов PQ, QT, корригированного по формуле Фредерика QT (QTc), QRS, амплитуду зубцов P, Q, R, S, T, площадь зубца T.

Полученные данные анализировали с помощью программы GraphPad Prism, представляя их в виде $M \pm SEM$ (среднее ± стандартная ошибка). Распределение данных в пределах групп было нормальным согласно тесту Шапиро – Уилка, сравнения между группами проводили с использованием одно- или двухфакторного дисперсионного анализа (для повторных измерений) с апостериорным тестом Тьюки и Сидака соответственно. Связь между параметрами ЭКГ и ГТТ определяли с помощью регрессионного анализа величиной коэффициента детерминации (R^2). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Глюкозотолерантность

Проведенный на 16-й неделе ГТТ показал статистически значимо более высокий уровень глюкозы в крови на 15-й, 30-й, 60-й и 120-й минуте после глюкозной нагрузки у крыс подгруппы ВЖД + СТЗ по сравнению с контролем. У подгруппы ВЖД в ГТТ, проведенном также через 16 недель после начала эксперимента, содержание глюкозы было больше, чем у контрольной, только через 60 минут после нагрузки (рис. 1, *а*). AUC в ГТТ для подгруппы ВЖД была статистически значимо больше по сравнению с контролем, а у группы ВЖД + СТЗ – также и по сравнению с подгруппой ВЖД (рис. 1, *б*). Эти данные демонстрируют нарушение толерантности к глюкозе у крыс обеих опытных подгрупп, но нарушение толерантности к глюкозе в подгруппе ВЖД + СТЗ было выражено в большей степени.

ЭКГ

На рис. 2, *а* показаны наложенные и выровненные по R-зубцу усредненные кардиокомплексы ЭКГ для всех трех исследуемых групп. По сравнению с контролем у животных подгрупп ВЖД и ВЖД + СТЗ было небольшое статистически не значимое уменьшение ЧСС, а также недостоверное увеличение вариабельности сердечного ритма. Эти параметры изменялись вне зависимости от тяжести заболевания и были примерно одинаковы в группах ВЖД и ВЖД + СТЗ (табл. 2). В соответствии с уменьшением ЧСС у подгрупп ВЖД и ВЖД + СТЗ по сравнению с контролем несколько удлиняются интервалы QT и QTc ($p > 0,05$). Остальные интервалы также не

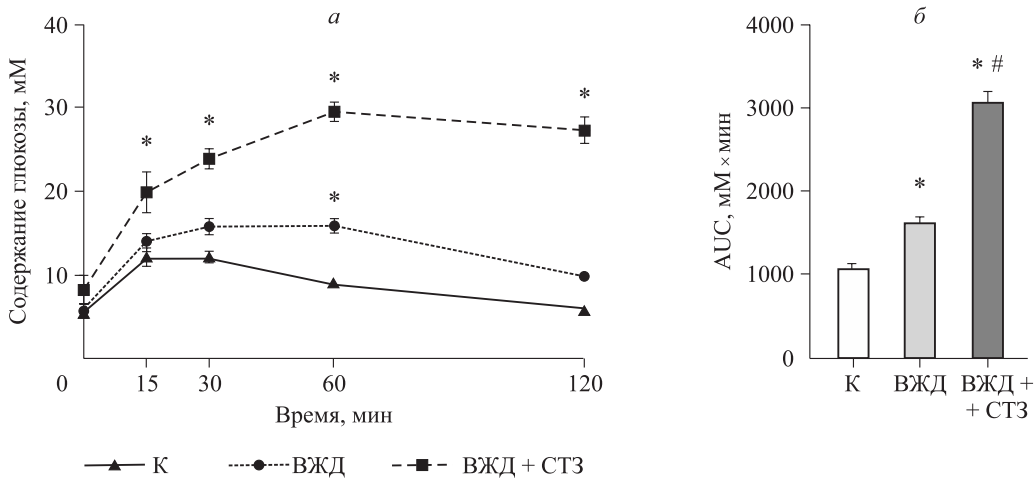


Рис. 1. *Результаты ГТТ через 16 недель после начала эксперимента: а – концентрационные кривые, б – AUC; обозначены статистически значимые (p < 0,05) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы контроля, # – подгруппы ВЖД*

Fig. 1. *Results of the glucose tolerance test 16 weeks after the start of the experiment: a – concentration curves, б – area under the concentration curve; * – p < 0.05 compared to control, # –p<0.05 compared to high-fat diet sub-group*

изменялись (см. табл. 2). Не было статистически значимых изменений амплитуд зубцов, за исключением изменений в Т-зубце: в группе ВЖД+СТЗ его амплитуда и площадь увеличивались более чем в 2 раза, будучи статистически значимо, чем в группе контроля и подгруппе ВЖД (см. табл. 2, рис. 2, *б*).

Обнаружены положительные корреляционные связи между параметрами Т-зубца и тяжестью СД. В нашем случае тяжесть метаболического расстройства (МС, СД2) характеризуется показателями, отражающими выраженность нарушений толерантности к глюкозе, а именно уровнем глюкозы через 120 мин после нагрузки и значением AUC в ГТТ. Обнаруженные корреляции между параметрами Т-зубца и нарушениями толерантности к глюкозе при аппроксимации данных всех трех групп приведены в табл. 3; при изолированном анализе данных группы ВЖД+СТЗ наиболее выраженная взаимосвязь выявлена между площадью Т-зубца и уровнем глюкозы через 120 мин после нагрузки ($R^2 = 0{,}8205$).

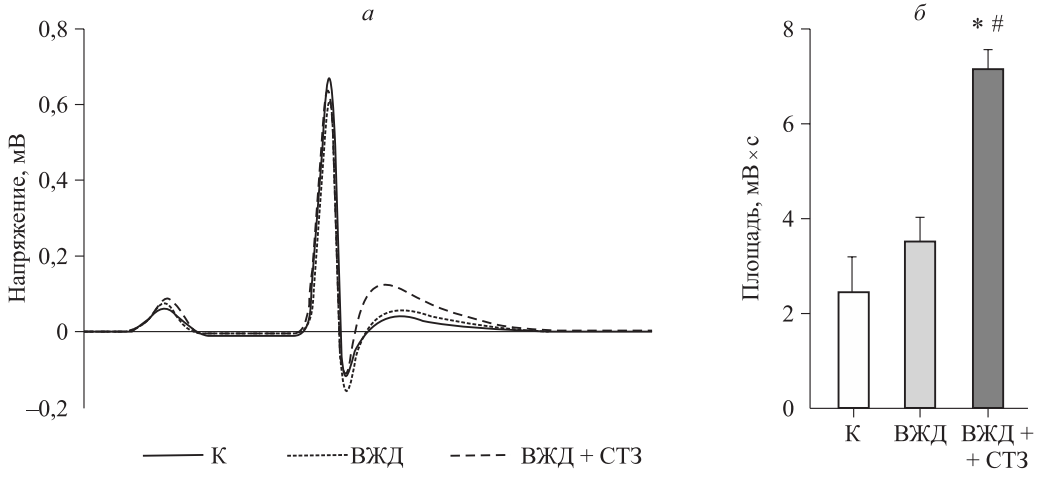


Рис. 2. *Усредненные кардиокомплексы ЭКГ (а) и площадь Т-зубца (б); обозначены статистически значимые (p < 0,05) отличия от величины соответствующего показателя: * – группы контроля, # – подгруппы ВЖД*

Fig. 2. *Averaged cardiac ECG complexes (a), T-wave amplitude (б) and area (в); * – p < 0.05 compared to control, # –p<0.05 compared to high-fat diet sub-group*

Таблица 2. *Параметры ЭКГ крыс через 17 недель эксперимента*

Table 2. *ECG parameters of rats after 17 weeks of the experiment*

ЭКГ-параметр	Контроль (n = 6)	ВЖД (n = 10)	ВЖД+СТЗ (n = 6)
Сердечный ритм и параметры вариабельности сердечного ритма			
ЧСС, уд/мин	392,3 ± 12,3	361,0 ± 4,8	359,3 ± 15,6
RMSSD, мс	1,8 ± 0,2	2,1 ± 0,2	2,6 ± 0,6
RRstd, мс	2,5 ± 0,5	3,3 ± 0,4	3,6 ± 0,7
pNN3, %	13,3 ± 4,1	20,1 ± 4,4	20,5 ± 5,7
Длительность интервалов, мс			
PQ	49,3 ± 1,7	54,3 ± 1,0	51,0 ± 0,9
QT	69,0 ± 7,9	82,6 ± 1,3	84,9 ± 4,0
QTc	128,4 ± 14,3	150,2 ± 2,1	153,2 ± 5,0
QRS	14,3 ± 0,4	14,4 ± 0,5	14,3 ± 0,6
Амплитуда, мВ			
P	0,09 ± 0,02	0,09 ± 0,01	0,11 ± 0,01
Q	–0,009 ± 0,002	–0,006 ± 0,002	–0,010 ± 0,004
R	0,67 ± 0,07	0,59 ± 0,03	0,63 ± 0,07
S	–0,13 ± 0,03	–0,22 ± 0,04	–0,19 ± 0,07
T	0,05 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,14 ± 0,01*,#

Примечание. Обозначено статистически значимое (p < 0,05) отличие от величины соответствующего показателя: * – группы контроля, # – подгруппы ВЖД.

Обсуждение

СД2 является одним из наиболее распространенных метаболических заболеваний в мире [1]. Резистентность к инсулину, гипергликемия, а также обычные для СД2 ожирение, расстройства липидного обмена и артериальная гипертензия ассоциированы с высоким риском ССЗ [22]. Кроме того, резистентность к инсулину, компенсаторная гиперинсулинемия, ожирение, расстройства липидного обмена и гипертензия (компоненты МС) обычно развиваются за несколько лет до диагноза острого СД2 и сами по себе рассматриваются как факторы риска ССЗ [23–25]. Как упоминалось выше (см. табл. 1), результаты регистрации ЭКГ в моделях крыс с острым СД2, особенно на ранних его стадиях (МС/преддиабет), остаются спорными. Кроме того, остаются неисследованными взаимосвязи между обнаруженными изменениями в ЭКГ и метаболическими изменениями в использованных моделях на животных. Поэтому в данной работе мы вернулись к этому вопросу, используя хорошо охарактеризованные ранее ВЖД-модель МС/преддиабета и ВЖД+СТЗ-модель СД2 на крысах [19–21]. Одним из наиболее важных показателей системной инсулинорезистентности у млекопитающих является нарушенная толерантность к глюкозе, выявляемая в ГТТ [26]. Повышение уровня глюкозы в плазме крови через 60–120 мин после глюкозной нагрузки служит стандартным тестом для ранней диагностики СД2 (содержание глюкозы более 11 мМ) и преддиабета/МС (7,8–11 мМ) [27, 28]. В наших экспериментах концентрация глюкозы в крови через 120 мин после нагрузки была статистически значимо больше по сравнению с контролем только у животных группы ВЖД + СТЗ (см. рис. 1, *а*), в то время как AUC (интегральный показатель нарушений, выявляемых в ГТТ) – у крыс обеих

Таблица 3. *Корреляционные связи показателей толерантности к глюкозе и параметров Т-зубца для крыс всех трех групп (R^2, линейная аппроксимация)*

Table 3. *Correlations between glucose tolerance and T-wave parameters for rats of all three groups (R^2, linear approximation)*

Показатель	Уровень глюкозы через 120 мин после нагрузки, мМ	AUC ГТТ, мМ × мин
Амплитуда Т-зубца, мВ	0,7478	0,7169
Площадь Т-зубца, мВ	0,7068	0,6774

опытных подгрупп, что согласуется с развитием преддиабета/МС у ВЖД-крыс и более выраженного СД2 у крыс ВЖД + СТЗ.

Анализ записей ЭКГ не подтверждает наличия значимых изменений сердечного ритма и интервалов ЭКГ между подгруппами ВЖД или ВЖД + СТЗ и контрольной группой. В этом отношении наши результаты согласуются с данными большинства работ по исследованию ВЖД-моделей, хотя встречаются и противоположные сведения (см. табл. 1). Выяснение причин обнаруженных различий требует дальнейшего исследования. Можно предположить возможное влияние нескольких факторов: различия в длительности диеты или специфике самой ВЖД, в применяемой анестезии (ряд изменений в ЭКГ может быть обусловлен эффектом некоторых типов анестезии) [29, 30], индивидуальные особенности разных линий крыс и их восприимчивость к высококалорийной диете. Так, например, имеются данные, что крысы линии Wistar, потреблявшие ВЖД, набирали вес быстрее, чем крысы Sprague-Dawley [31]. Однако по другим данным, крысы Sprague-Dawley более восприимчивы к ВЖД, чем крысы Wistar, и у них после четырех недель ВЖД возникают патологические изменения в сердце и сильнее нарушается липидный метаболизм [32]. Наконец, при анализе данных литературы возникает проблема из-за того, что далеко не во всех статьях адекватно указаны детали регистрации и анализа ЭКГ. В частности, в двух статьях данные определяют всего по 3–4 кардиоциклам, а в шести из 12 статей (см. табл. 1) длительность регистрации данных вообще не упоминается.

Данные о параметрах зубцов ЭКГ у крыс с МС и СД2 очень ограничены. Из рассмотренных нами статей только в четырех работах были приведены значения их амплитуд: в двух исследовались крысы с МС [7, 33] и еще в двух – крысы с СД2 [12, 15]. Значимых различий между контрольной группой и группой ВЖД или ВЖД+СТЗ по амплитуде зубцов P, Q, R и S мы не обнаружили, что совпадает с данными работ других авторов [7, 33]. Однако амплитуда и площадь Т-зубца у группы ВЖД + СТЗ значимо больше, чем в контроле и группе ВЖД. Увеличение зубца Т описано также в работе [12], однако эти авторы наблюдали также и рост зубца Р у крыс с СД2, который в нашем исследовании не выявлен. Т-зубец на ЭКГ отражает скорость и синхронность реполяризации мышц желудочков сердца. Изменения в длительности реполяризации могут быть связаны с неравномерным (в пределах стенки желудочков сердца) подавлением K^+-токов реполяризации. Ранее показано, что K^+-ток задержанного выпрямления (IK) подавлен в субэпикарде основания левого желудочка крыс с СД1 в большей степени, чем в субэпикарде верхушки, и в большей степени, чем в правом желудочке крыс после четырех недель стрептозотоцинового диабета [34]. Два других K^+-тока, участвующих в реполяризации (transient outward, Ito, и steady-state, Iss), были угнетены в одинаковой степени вне зависимости от исследованной области сердца, а ток внутреннего выпрямления (IK1) не изменялся при СД. Сходные результаты для СД1 продемонстрированы в работе [35]. Однако у крыс, потреблявших высокоуглеводную диету (66 % общей калорийности), Ito не изменялся, а Iss, наоборот, возрастал [35]. Важно отметить, что авторы исследовали только миоциты, изолированные из правого желудочка сердца и без привязки к какому-то специфическому району желудочка.

Часто увеличение зубца Т связывают с гиперкалиемией. По-видимому, этот механизм, как и при блокаде K^+-каналов, состоит в снижении K^+-градиента и, как результат, в подавлении K^+-токов реполяризационного резерва [36]. При СД системное увеличение уровня калия в крови может происходить вследствие снижения клубочковой фильтрации ионов K^+ из-за нарушения работы почек [7]. Реже приводятся данные о потенциальной роли гипокальциемии [38] и гипонатриемии [39]. Как бы то ни было, изменения только в Т-зубце, без изменений амплитуды других зубцов и длительности интервалов, предполагают изменения градиента реполяризации в пределах разных областей сердца и стенок желудочков. И этот фактор необходимо исследовать отдельно. Другой феномен, который требует дальнейшего исследования, – это обнаруженное нами наличие строгой корреляции между параметрами Т-зубца и степенью нарушений толерантности к глюкозе (уровень глюкозы в ГТТ) в группе ВЖД+СТЗ. Что является причиной такой взаимосвязи – высокий постпрандиальный уровень глюкозы, декомпенсированная инсулиновая резистентность или еще какие-то патогенетические факторы – остается предметом дальнейшего изучения.

Заключение

ВЖД и ее комбинация с инъекцией низкой дозы СТЗ вызывает у крыс нарушения толерантности к глюкозе, в большей степени выраженные у крыс с ВЖД+СТЗ (модель СД2). Возможно, этим объясняется то, что ВЖД на протяжении 17 недель без введения СТЗ не вызывает у крыс значимых изменений показателей ЭКГ, которые

возникают только при дополнительном назначении СТЗ и выражаются в увеличении амплитуды и площади Т-зубца. Кроме того, в группе ВЖД + СТЗ амплитуда и площадь Т-зубца коррелируют с параметрами нарушенной толерантности к глюкозе. Таким образом, результаты показали, что нарушение толерантности к глюкозе на ранних сроках не вызывает видимых изменений в электрофизиологических параметрах работы сердца, и явные изменения в ЭКГ выявляются только при более тяжелых метаболических нарушениях (СД2).

Список литературы / References

1. Henning R.J. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol*. 2018;14(6):491–509. doi: 10.2217/fca-2018-0045
2. Kanchi S., Sharma D. Diabetes and its effects: statistics and biosensors. *J. Environ. Anal. Chem*. 2015;02:e111. doi: 10.4172/2380-2391.1000e111
3. Rodríguez-Correa E., González-Pérez I., Clavel-Pérez P.I., Contreras-Vargas Y., Carvajal K. Biochemical and nutritional overview of diet-induced metabolic syndrome models in rats: what is the best choice? *Nutr. Diabetes*. 2020;10(1):1–15. doi: 10.1038/s41387-020-0127-4
4. Stern S., Sclarowsky S. The ECG in diabetes mellitus. *Circulation*. 2009;120(16):1633–1636. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.897496
5. de Artiñano A.A., Castro M.M. Experimental rat models to study the metabolic syndrome. *Br. J. Nutr*. 2009;102(9):1246–1253. doi: 10.1017/S0007114509990729
6. Skovsø S. Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin. *J. Diabetes Investig*. 2014;5(4):349–358. doi: 10.1111/jdi.12235
7. Afolabi O.A., Alabi B.A., Oluranti O. Diet-induced insulin resistance altered cardiac GLUT4 and FATP/CD36 expression in rats. *Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci*. 2022;11(1):131. doi: 10.1186/s43088-022-00312-1
8. Apaijai N., Pintana H., Chattipakorn S.C., Chattipakorn N. Cardioprotective effects of metformin and vildagliptin in adult rats with insulin resistance induced by a high-fat diet. *Endocrinology*. 2012;153(8):3878–3885. doi: 10.1210/en.2012-1262
9. Abbas A.M., Sakr H.F. Simvastatin and vitamin E effects on cardiac and hepatic oxidative stress in rats fed on high fat diet. *J. Physiol. Biochem*. 2013;69(4):737–750. doi: 10.1007/s13105-013-0250-y
10. Apaijai N., Arinno A., Palee S., Pratchayasakul W., Kerdphoo S., Jaiwongkam T., Chunchai T., Chattipakorn S.C., Chattipakorn N. High-saturated fat high-sugar diet accelerates left-ventricular dysfunction faster than high-saturated fat diet alone via increasing oxidative stress and apoptosis in obese-insulin resistant rats. *Mol. Nutr. Food Res*. 2019;63(2):1800729. doi: 10.1002/mnfr.201800729
11. Bai Y., Su Z., Sun H., Zhao W., Chen X., Hang P., Zhu W., Du Z. Aloe-emodin relieves high-fat diet induced QT prolongation via MiR-1 Inhibition and IK1 up-regulation in rats. *Cell. Physiol. Biochem.* 2017;43(5):1961–1973. doi: 10.1159/000484120
12. Gupta C., Omanwar S., Bubber P., Saidullah B. ECG alterations precedes cardiac hypertrophy in rat model of diabetes. *Open Access. J. Toxicol*. 2018;2(5):555598. doi: 10.19080/OAJT.2018.02.555598
13. Zayas-Arrabal J., Alquiza A., Tuncay E., Turan B., Gallego M., Casis O. Molecular and electrophysiological role of diabetes-associated circulating inflammatory factors in cardiac arrhythmia remodeling in a metabolic-induced model of type 2 diabetic rat. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(13):6827. doi: 10.3390/ijms22136827
14. Ai J., Yan X., Zhao L., Lu Y., Liang F., Cai B., Li G., Lu Y., Yang B. The protective effect of daming capsule on heart function in streptozocin-induced diabetic rats with hyperlipidemia. *Biol. Pharm. Bull*. 2009;32(8):1354–1358. doi: 10.1248/bpb.32.1354
15. Farrag E.A.E., Hammad M.O., Safwat S.M., Hamed S., Hellal D. Artemisinin attenuates type 2 diabetic cardiomyopathy in rats through modulation of AGE-RAGE/HMGB-1 signaling pathway. *Sci. Rep*. 2023;13(1):11043. doi: 10.1038/s41598-023-37678-w
16. Zhao T., Chen H., Xu F., Wang J., Liu Y., Xing X., Guo L., Zhang M., Lu Q. Liraglutide alleviates cardiac fibrosis through inhibiting P4hα-1 expression in STZ-induced diabetic cardiomyopathy. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*. 2019;51(3):293–300. doi: 10.1093/abbs/gmy177
17. Mostafa A., Samir S., Mahdi M. Effects of abscisic acid on the diabetic changes in rat myocardium. *Bull. Egyptian Soc. Physiol. Sci*. 2019;39(1):1–16. doi: 10.21608/besps.2018.4308.1003
18. Löscher W., Cramer S., Ebert U. Differences in kindling development in seven outbred and inbred rat strains. *Exp. Neurol*. 1998;154(2):551–559. doi: 10.1006/exnr.1998.6948
19. Bakhtyukov A.A., Derkach K.V., Sorokoumov V.N., Stepochkina A.M., Romanova I.V., Morina I.Y., Zakharova I.O., Bayunova L.V., Shpakov A.O. The effects of separate and combined treatment of male rats with type 2 diabetes with metformin and orthosteric and allosteric agonists of luteinizing hormone receptor on steroidogenesis and spermatogenesis. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;23(1):198. doi: 10.3390/ijms23010198
20. Derkach K.V., Bondareva V.M., Chistyakova O.V., Berstein L.M., Shpakov A.O. The effect of long-term intranasal serotonin treatment on metabolic parameters and hormonal signaling in rats with high-fat diet/low-dose streptozotocin-induced type 2

diabetes. *Int. J. Endocrinol.* 2015;2015:245459. doi: 10.1155/2015/245459

21. Kuznetsova L.A., Derkach K.V., Sharova T.S., Bondareva V.M., Shpakov A.O. Effect of long-term L-thyroxine treatment on the activity of NO-synthases in tissues of rats with obesity induced by high-fat diet. *J. Evol. Biochem. Physiol*. 2015;51(6):485–494. doi: 10.1134/S0022093015060058

22. Robins S.J., Rubins H.B., Faas F.H., Schaefer E.J., Elam M.B., Anderson J.W., Collins D., Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol: the Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Diabetes Care*. 2003;26(5):1513–1517. doi: 10.2337/diacare.26.5.1513

23. Guembe M.J., Fernandez-Lazaro C.I., Sayon-Orea C., Toledo E., Moreno-Iribas C.; RIVANA Study Investigators. Risk for cardiovascular disease associated with metabolic syndrome and its components: a 13-year prospective study in the RIVANA cohort. *Cardiovasc. Diabetol.* 2020;19(1):195. doi: 10.1186/s12933-020-01166-6

24. James D.E., Stöckli J., Birnbaum M.J. The aetiology and molecular landscape of insulin resistance. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2021;22(11):751–771. doi: 10.1038/s41580-021-00390-6

25. Kazlauskienė L., Butnorienė J., Norkus A. Metabolic syndrome related to cardiovascular events in a 10-year prospective study. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2015;7:102. doi: 10.1186/s13098-015-0096-2

26. Andrikopoulos S., Blair A.R., Deluca N., Fam B.C., Proietto J. Evaluating the glucose tolerance test in mice. *Am. J. Physiol-Endocrinol. Metab.* 2008;295(6):E1323–E1332. doi: 10.1152/ajpendo.90617.2008

27. Bianchi C., Miccoli R., Trombetta M., Giorgino F., Frontoni S., Faloia E., Marchesini G., Dolci M.A., Cavalot F., Cavallo G., … GENFIEV Investigators. Elevated 1-hour postload plasma glucose levels identify subjects with normal glucose tolerance but impaired β-cell function, insulin resistance, and worse cardiovascular risk profile: The GENFIEV Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013;98(5):2100–2105. doi: 10.1210/jc.2012-3971

28. Meigs J.B., Williams K., Sullivan L.M., Hunt K.J., Haffner S.M., Stern M.P., González Villalpando C., Perhanidis J.S., Nathan D.M., D'Agostino R.B. Jr., D'Agostino R.B. Sr., Wilson P.W.F. Using metabolic syndrome traits for efficient detection of impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1417–1426. doi: 10.2337/diacare.27.6.1417

29. Murakami M., Niwa H., Kushikata T., Watanabe H., Hirota K., Ono K., Ohba T. Inhalation anesthesia is preferable for recording rat cardiac function using an electrocardiogram. *Biol. Pharm. Bull.* 2014;37(5):834–839. doi: 10.1248/bpb.b14-00012

30. Svorc P., Svorc P. Jr. General anesthesia and electrocardiographic parameters *in vivo* experiments involving rats. *Physiol. Res.* 2022;71(2):177–192. doi: 10.33549/physiolres.934848

31. Marques C., Meireles M., Norberto S., Leite J., Freitas J., Pestana D., Faria A., Calhau C. High-fat diet-induced obesity rat model: a comparison between Wistar and Sprague-Dawley rat. *Adipocyte*. 2015;5(1):11–21. doi: 10.1080/21623945.2015.1061723

32. Udomkasemsab A., Prangthip P. High fat diet for induced dyslipidemia and cardiac pathological alterations in Wistar rats compared to Sprague Dawley rats. *Clin. Investig. Arterioscler*. 2019;31(2):56–62. doi: 10.1016/j.arteri.2018.09.004

33. Shiou Y.L., Huang I.C., Lin H.T., Lee H.C. High fat diet aggravates atrial and ventricular remodeling of hypertensive heart disease in aging rats. *J. Formos Med. Assoc.* 2018;117(7):621–631. doi: 10.1016/j.jfma.2017.08.008

34. Casis O., Gallego M., Iriarte M, Sánchez-Chapula J.A. Effects of diabetic cardiomyopathy on regional electrophysiologic characteristics of rat ventricle. *Diabetologia*. 2000;43(1):101–109. doi: 10.1007/s001250050013

35. Shimoni Y., Ewart H.S., Severson D. Type I and II models of diabetes produce different modifications of K+ currents in rat heart: role of insulin. *J. Physiol*. 1998;507(Pt 2):485–496. doi: 10.1111/j.1469-7793.1998.485bt.x

36. Ceasovschih A., Șorodoc V., Covantsev S., Balta A., Uzokov J., Kaiser S.E., Almaghraby A., Lionte C., Stătescu C., Sascău R.A., … Șorodoc L. Electrocardiogram features in non-cardiac diseases: from mechanisms to practical aspects. *J. Multidiscip. Healthc.* 2024;17:1695–1719. doi: 10.2147/JMDH.S445549

37. Liamis G., Liberopoulos E., Barkas F., Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J. Clin. Cases*. 2014;2(10):488–496. doi: 10.12998/wjcc.v2.i10.488

38. Bukhari H.A., Palmieri F., Ramírez J., Laguna P., Ruiz J.E., Ferreira D., Potse M., Sánchez C., Pueyo E. Characterization of T wave amplitude, duration and morphology changes during hemodialysis: Relationship with serum electrolyte levels and heart rate. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2021;68(8):2467–2478. doi: 10.1109/TBME.2020.3043844

39. Zou S., Zhang Q., Gao S., Luo M., Gan X, Liang K. Electrocardiogram manifestations of hyponatraemia. *Cardiovasc. J. Afr*. 2022;33(2):98–100. doi: 10.5830/CVJA-2021-036

Информация об авторах:

Филиппов Юрий Алексеевич, ORCID: 0009-0005-9028-4477, e-mail: yuraf2@yandex.ru
Степанов Андрей Валентинович, ORCID: 0000-0001-8788-1258, e-mail: botanik2407@gmail.com
Шпаков Александр Олегович, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-4293-3162, e-mail: alex_shpakov@list.ru
Деркач Кира Викторовна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-6555-9540, e-mail: derkatch_k@list.ru
Добрецов Максим Георгиевич, к.б.н., ORCID: 0000-0001-6007-9775, e-mail: dobretsovmaxim@gmail.com

Information about the authors:

Yury A. Filippov, ORCID: 0009-0005-9028-4477, e-mail: yuraf2@yandex.ru
Andrey V. Stepanov, ORCID: 0000-0001-8788-1258, e-mail: botanik2407@gmail.com
Alexandr O. Shpakov, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4293-3162, e-mail: alex_shpakov@list.ru
Kira V. Derkach, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-6555-9540, e-mail: derkatch_k@list.ru
Maxim G. Dobretsov, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-6007-9775, e-mail: dobretsovmaxim@gmail.com

Поступила в редакцию 18.09.2024
После доработки 06.11.2024
Принята к публикации 14.01.2025

Received 18.09.2024
Revision received 06.11.2024
Accepted 14.01.2025

УДК 616.36-004-02:616.1-073.97-037 DOI: 10.18699/SSMJ20250115
Оригинальное исследование / Research article

Продолжительность и дисперсия интервала QT у пациентов с циррозом печени: диагностическое и прогностическое значение

В.В. Генкель, В.Н. Поспелов, А.С. Кузнецова, Н.В. Смагина, Е.О. Ведерникова, С.М. Ашмарина, И.И. Шапошник

Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Резюме

Данные о прогностической значимости и связи синдрома удлиненного интервала QT с риском нарушений ритма сердца при циррозе печени противоречивы. Одним из направлений дальнейших исследований в этой области является изучение значимости других электрокардиографических показателей, отражающих нарушение процессов реполяризации желудочков, у пациентов с циррозом печени. Цель исследования – изучение диагностической и прогностической ценности электрокардиографических показателей, отражающих изменения электрической систолы сердца и гетерогенность реполяризации желудочков, в отношении наличия терминального цирроза печени и развития неблагоприятных исходов у пациентов с установленным диагнозом цирроза печени. **Материал и методы**. В исследование включены 35 пациентов с установленным диагнозом цирроза печени и 20 сопоставимых по полу (p = 0,550) и возрасту (p = 0,376) лиц группы сравнения. Выраженность цирроза печени оценивали с использованием шкал MELD и Child-Turcotte-Pugh. У всех больных записывали и анализировали ЭКГ на электрокардиографе «Поли-Спектр-8/Е» (ООО «Нейрософт», г. Иваново). **Результаты**. Больные циррозом печени отличались значимо большими значениями продолжительности удлиненного интервала QT, скорректированного по частоте сердечных сокращений (QTc), чем лица группы сравнения (соответственно 458,0 [432,5; 482,7] и 418,5 [405,0; 432,0] мс) (медиана [25-й процентиль; 75-й процентиль]), и меньшими абсолютными и относительными по отношению к продолжительности интервала QT величинами интервала от пика зубца T до его окончания (T_{peak}–T_{end}). Степень тяжести цирроза печени, определяемая по шкале MELD, прямо коррелировала с длительностью интервала QTc (r = 0,355; p = 0,0396), дисперсии интервала QT (QT_d) (r = 0,389; p = 0,0228) и дисперсии интервала QTc (QTc_d) (r = 0,382; p = 0,0257). Продолжительность наблюдения составляла 3,96 [1,50; 8,59] месяца. Смерть от причин, связанных с циррозом печени, зарегистрирована у 12 (34,3 %) пациентов. Среди исследуемых электрокардиографических показателей добавление в прогностическую модель к шкале MELD величины интервала QTc позволяло добиться увеличения эффективности модели и достичь статистической значимости (площадь под кривой 0,763 (95%-й доверительный интервал 0,633–0,894), p = 0,0088). **Заключение**. Пациенты с циррозом печени имели большие, чем лица группы сравнения, значения QTc, меньшие – T_{peak}–T_{end}, T_{peak}–T_{end}/QT и T_{peak}–T_{end}/QTc. Степень тяжести цирроза печени, определяемая по шкале MELD, ассоциировалась с увеличением продолжительности интервалов QTc, QT_d и QTc_d. Добавление величины интервала QTc к шкале MELD позволило добиться увеличения эффективности модели прогнозирования смерти от всех причин.

Ключевые слова: цирроз печени, индекс MELD, интервал QT, нарушение процессов реполяризации желудочков.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Генкель В.В., e-mail: henkel-07@mail.ru

Для цитирования. Генкель В.В., Поспелов В.Н., Кузнецова А.С., Смагина Н.В., Ведерникова Е.О., Ашмарина С.М., Шапошник И.И. Продолжительность и дисперсия интервала QT у пациентов с циррозом печени: диагностическое и прогностическое значение. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(1):139–147. doi: 10.18699/SSMJ20250115

Duration and dispersion of QT interval in patients with liver cirrhosis: diagnostic and prognostic value

V.V. Genkel, V.N. Pospelov, A.S. Kuznetsova, N.V. Smagina, E.O. Vedernikova, S.M. Ashmarina, I.I. Shaposhnik

South-Ural State Medical University of Minzdrav of Russia
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo st., 64

Abstract

The data on the prognostic significance and relationship of the prolonged QT syndrome with the risk of cardiac rhythm disturbances in liver cirrhosis are contradictory. One of the directions of further research in this area is to study the significance of other electrocardiographic parameters reflecting ventricular repolarization disturbance in patients with liver cirrhosis. Aim of the study was to investigate diagnostic and prognostic value of electrocardiographic parameters reflecting changes in heart electrical systole and heterogeneity of ventricular repolarization in relation to the presence of terminal liver cirrhosis and development of adverse outcomes in patients with established diagnosis of liver cirrhosis. **Material and methods.** The study included 35 patients with an established diagnosis of liver cirrhosis and 20 comparison group individuals matched by gender (p = 0.550) and age (p = 0.376). The severity of liver cirrhosis was assessed using the MELD and Child-Turcotte-Pugh scales. All patients had ECG recorded and analyzed on a Poli-Spectrum-8/E electrocardiograph (Neurosoft LLC, Ivanovo). **Results.** Patients with liver cirrhosis had significantly longer QTc interval durations than those in the comparison group (458.0 [432.5; 482.7] and 418.5 [405.0; 432.0] ms, respectively) (median [25th percentile; 75th percentile]) and smaller absolute and relative to QT interval Tpeak-Tend interval values. The severity of liver cirrhosis, as determined by the MELD scale, was directly correlated with QTc (r = 0.355; p = 0.0396), QT_d (r = 0.389; p = 0.0228) and QTc_d (r = 0.382; p = 0.0257) interval duration. The follow-up period was 3.96 [1.50; 8.59] months. Death from cirrhosis-related causes was recorded in 12 (34.3 %) patients. Among the electrocardiographic parameters investigated, the addition of QTc interval duration to the MELD scale in the prognostic model made it possible to increase the model performance and achieve statistical significance (area under the curve 0.763 (95 % confidence interval 0.633–0.894), p = 0.0088). **Conclusions**. Patients with liver had higher QTc values than those in the comparison group and lower T_{peak}-T_{end}, T_{peak}-T_{end}/QT and T_{peak}-T_{end}/QTc values. The severity of liver cirrhosis, as determined by the MELD scale, was associated with an increase in QTc, QT_d and QTc_d duration. Adding QTc interval duration to the MELD scale allowed for the increase in the performance of the all-cause mortality prediction model.

Key words: liver cirrhosis, MELD index, QT interval, ventricular repolarization disorder.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author. Genkel V.V., e-mail: henkel-07@mail.ru
Citation. Genkel V.V., Pospelov V.N., Kuznetsova A.S., Smagina N.V., Vedernikova E.O., Ashmarina S.M., Shaposhnik I.I. Duration and dispersion of QT interval in patients with liver cirrhosis: diagnostic and prognostic value. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(1):139–147. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250115

Введение

Цирроз печени (ЦП) сопровождается прогрессирующим поражением различных систем и органов, что во многом может определять как прогноз пациентов, так и затраты системы здравоохранения на оказание медицинской помощи пациентам с ЦП. Специфический паттерн поражения сердечно-сосудистой системы, наблюдающийся при ЦП, обозначают как цирротическую кардиомиопатию (ЦКМП) [1]. Критерии ЦКМП, предложенные в 2005 г., пересмотрены в 2020 г. Консорциумом по ЦКМП (Cirrhotic Cardiomyopathy Consortium), к ним относятся нарушения систолической (снижение фракции выброса или глобальная деформация левого желудочка) и диастолической функции сердца (снижение септальной скорости e', увеличение соотношения E/e', увеличение индекса объема левого предсердия и скорости трикуспидальной регургитации), оцениваемых по данным эхокардиографии [2]. Синдром удлиненного интервала QT, наиболее частое изменение электрокардиограммы у пациентов с ЦП, ранее являлся одним из критериев ЦКМП. Однако в критериях ЦКМП, предложенных в 2020 г., он отсутствует, что связано с неоднозначными результатами клинических исследований и необходимостью дальнейшего изучения электрофизиологических нарушений при ЦП [2].

Удлиненный интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений (QTc), значительно повышает вероятность развития желудочковых аритмий, в частности аритмии torsades de pointes, и является общеизвестным индикатором риска внезапной сердечной смерти. Удлинение интервала QT встречается при ряде врожденных и приобретенных патологических состояний. Наиболее частой причиной являются кардиомиопатии различного происхождения, приводящие к систолической дисфункции желудочков. Однако удлинение интервала QT может встречаться и

при некардиологических заболеваниях, включая субарахноидальное кровоизлияние, анорексию, диабетическую автономную нейропатию, цирроз печени и электролитные нарушения, такие как гипокалиемия, гипокальциемия и гипомагниемия. Частота синдрома удлиненного интервала QT среди пациентов с ЦП, по данным различных исследований, варьирует от 30 до 80 % [3, 4].

Тяжесть ЦП является одной из основных детерминант продолжительности интервала QT у пациентов с заболеваниями печени, однако данные о прогностической значимости и связи синдрома удлиненного интервала QT с риском нарушений ритма сердца при ЦП противоречивы [3, 5]. Так, в работе P.G. Lanzieri et al. показано, что для пациентов с ЦП класса С по шкале Чайлда — Пью характерны более высокие значения интервала QT в сравнении с пациентами класса А и В (459 ± 33, 436 ± 25 и 428 ± 34 мс соответственно, $p = 0{,}004$) [6]. В метаанализе V.P. Papadopoulos et al. показано, что у пациентов с величиной интервала QTc > 440 мс индекс MELD больше, чем у лиц с интервалом QTc ≤ 440 мс ($p < 0{,}001$) [5]. Кроме того, фактором, способствующим удлинению интервала QTc, являлось развитие желудочно-кишечного кровотечения у больных ЦП, а укорочению интервала QTc способствовал прием β-блокаторов [5]. Величина QTc более 456 мс служила независимым предиктором 6-недельной смертности в популяции пациентов с ЦП и желудочно-кишечным кровотечением наряду с такими параметрами, как значения индекса MELD, концентрация альбумина и предшествующее кровотечение в анамнезе. По данным регрессионного анализа E. Tsiompanidis et al. установили взаимосвязь между продолжительностью интервала QT у больных ЦП и наличием сахарного диабета, приемом диуретиков [7].

Интересно отметить, что для пациентов с ЦП после трансплантации печени характерно уменьшение величины и дисперсии интервала QT. Так, в работе J. Ko et al. укорочение интервала QTc отмечено у 73 % пациентов в течение 6 месяцев после операции [8]; удлинение QTc в после-, но не дооперационном периоде ассоциировано с увеличением смертности пациентов (относительный риск 1,78; 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,05–3,03; $p = 0{,}03$) [9]. В то же время установка трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта (TIPS), который снижает портальное давление, но усиливает портосистемное шунтирование, сопровождается устойчивым удлинением интервала QT у пациентов с ЦП [10]. Данный факт позволяет предположить, что ЦП имеет независимые неблагоприятные, но обратимые электрофизиологические эффекты на миокард. Ряд авторов указывает на возможное лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT у больных ЦП. Так, имеются единичные сообщения о фатальных желудочковых аритмиях, возникающих у пациентов с ЦП, получающих вазопрессин в связи с желудочно-кишечным кровотечением или плазмообменом [10].

Одним из направлений дальнейших исследований в этой области является изучение диагностической и прогностической значимости других электрокардиографических показателей, отражающих нарушение процессов реполяризации желудочков, таких как дисперсия интервала QT (QT_d) и интервал от пика зубца Т до его окончания ($T_{peak}–T_{end}$) [11], которые позволяют оценить трансмуральную и региональную гетерогенность реполяризации желудочков [12].

Целью настоящего исследования являлось изучение диагностической и прогностической ценности электрокардиографических показателей, отражающих изменения электрической систолы сердца и гетерогенность реполяризации желудочков, в отношении наличия терминального ЦП и развития неблагоприятных исходов у пациентов с установленным диагнозом ЦП.

Материал и методы

В исследование включены 35 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет с установленным диагнозом ЦП и 20 сопоставимых по полу ($p = 0{,}550$) и возрасту ($p = 0{,}376$) лиц группы сравнения, подписавших информированное согласие; протокол его проведения одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России (протокол № 2 от 09.03.2023), участники информированы об основных положениях исследования, о возможности отказа от участия в нем на любом этапе. В группу сравнения включали лиц без установленных заболеваний печени, сердечно-сосудистых заболеваний и не получающих лекарственные препараты, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT согласно медицинской инструкции. Проведение исследования соответствовало международным этическим требованиям «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» от 1964 г. с дополнениями от 2000 г., предъявляемыми Всемирной медицинской ассоциацией; требованиям, изложенным в приказе Минздрава РФ «Правила клинической практики в Российской Федерации» от 19.06.2003 № 266; Национальным стандартам РФ «Надлежащая клиническая практика» от 2005 г. Критерии невключения в исследование: установленный ранее диагноз

ишемической болезни сердца, злокачественные новообразования, психические заболевания.

Определяли следующие лабораторные показатели крови после как минимум 8 ч голодания: общий анализ крови, активность АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, содержание общего и прямого билирубина, общего белка, альбумина, креатинина с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI, глюкозы, общего холестерина, С-реактивного белка, калия, натрия, международное нормализованное отношение. Степень тяжести ЦП оценивали с использованием шкал MELD (Model for End-stage Liver Disease) и Чайлда – Пью [13]. Конечной точкой являлась смерть от всех причин. Сбор и актуализацию данных в рамках проспективной части исследования осуществляли через медицинские информационные системы.

Всем пациентам проводили запись и анализ ЭКГ на электрокардиографе «Поли-Спектр-8/Е» (ООО «Нейрософт», г. Иваново, Россия). На стандартной ЭКГ в двенадцати отведениях анализировали продолжительность интервала QT с использованием программы контурного анализа «Поли-Спектр.NET/Анализ» и определяли продолжительность корригированного интервала QT (QTc) по формуле Bazett's. Измерение интервала T_{peak}–T_{end} проводили в левых грудных отведениях (преимущественно V_5) от пика зубца Т до точки, где зубец Т переходит в изоэлектрическую линию, что соответствовало «tail»-методу измерения [11]. Полученные значения продолжительности интервала T_{peak}–T_{end} использовали для расчета индексов T_{peak}–T_{end}/QT и T_{peak}–T_{end}/QTc. Дисперсию интервала QT (QT_d) и QTc (QTc_d) оценивали с использованием программы «Поли-Спектр-QT».

Анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистического анализа данных MedCalc (ver. 20.019), OriginPro 2024, IBM SPSS Statistics (версия 18). Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Количественные переменные описывали медианой (Me) с указанием интерквартильного интервала [25-й процентиль; 75-й процентиль]. В целях определения взаимосвязей показателей использовали корреляционный анализ Спирмена. С целью установления пороговых значений исследуемых показателей проводили ROC-анализ с определением чувствительности (Se), специфичности (Sp), предсказательной ценности положительного результата (PPV), предсказательной ценности отрицательного результата (NPV), а также расчетом площади под характеристической кривой (AUC) с 95 % ДИ и индекса Юдена. Эффективность прогностических моделей оценивали по С-индексу Харрелла в рамках регрессионного анализа Кокса.

Результаты

Из данных, приведенных в табл. 1, видно, что среди больных ЦП преобладали женщины, в этиологической структуре – вирусные и алкогольные ЦП (80 % случаев). Пациенты с ЦП отличались значимо большей продолжительностью интервала QTc; как абсолютные, так и относительные по отношению к продолжительности интервала QT значения интервала T_{peak}–T_{end} у больных ЦП были статистически значимо меньше, чем у лиц группы сравнения (табл. 2). Пациенты с ЦП вирусной этиологии в сравнении с остальными больными ЦП отличались значимо меньшей продолжительностью QT_d (54,0 [32,5; 97,5] мс и 121,0 [72,0; 156,0] мс соответственно, $p = 0{,}011$) и QTc_d (58,0 [37,0; 99,5] и 142,5 [78,0; 167,0] мс соответственно, $p = 0{,}015$). Напротив, пациенты с ЦП алкогольной этиологии имели статистически значимо большие значения QT_d (134,0 [93,0; 168,0] и 62,0 [38,0; 114,0] мс соответственно, $p = 0{,}020$) и QTc_d (139,0 [94,2; 175,2] и 65,5 [43,0; 146,0] мс соответственно, $p = 0{,}025$).

Как следует из представленных на рисунке результатов корреляционного анализа между изучаемыми ЭКГ- и клинико-лабораторными показателями в группе пациентов с ЦП, степень тяжести заболевания согласно шкале MELD прямо коррелировала с продолжительностью интервала QTc ($r = 0{,}355$; $p = 0{,}0396$), QT_d ($r = 0{,}389$; $p = 0{,}0228$) и QTc_d ($r = 0{,}382$; $p = 0{,}0257$). Кроме того, повышение содержания общего и прямого билирубина также ассоциировалось с увеличением QT_d и QTc_d.

С целью определения потенциальной диагностической эффективности исследуемых ЭКГ-показателей в отношении выявления прогностически неблагоприятного ЦП (степень тяжести по шкале MELD ≥ 35 баллов) проведен ROC-анализ, результаты которого представлены в табл. 3. Диагностическая ценность величин QTc, QT_d и T_{peak}–T_{end}/QTc, оцениваемая по AUC, была сопоставимой. Интересно отметить, что для величины QT_d она статически значимо больше, чем для QTc_d, при сравнении AUC двух кривых по методу Хэнли и Макнейла ($p < 0{,}0001$). Кроме того, для QT_d индекс Юдена был больше, чем для QTc и T_{peak}–T_{end}/QTc.

Период наблюдения составлял 3,96 [1,50; 8,59] месяца. Смерть от всех причин зарегистрирована у 12 (34,3 %) пациентов. При анализе межгрупповых различий установлено, что умер-

Таблица 1. *Клиническая характеристика пациентов с ЦП*

Table 1. *Clinical characteristics of patients with liver cirrhosis*

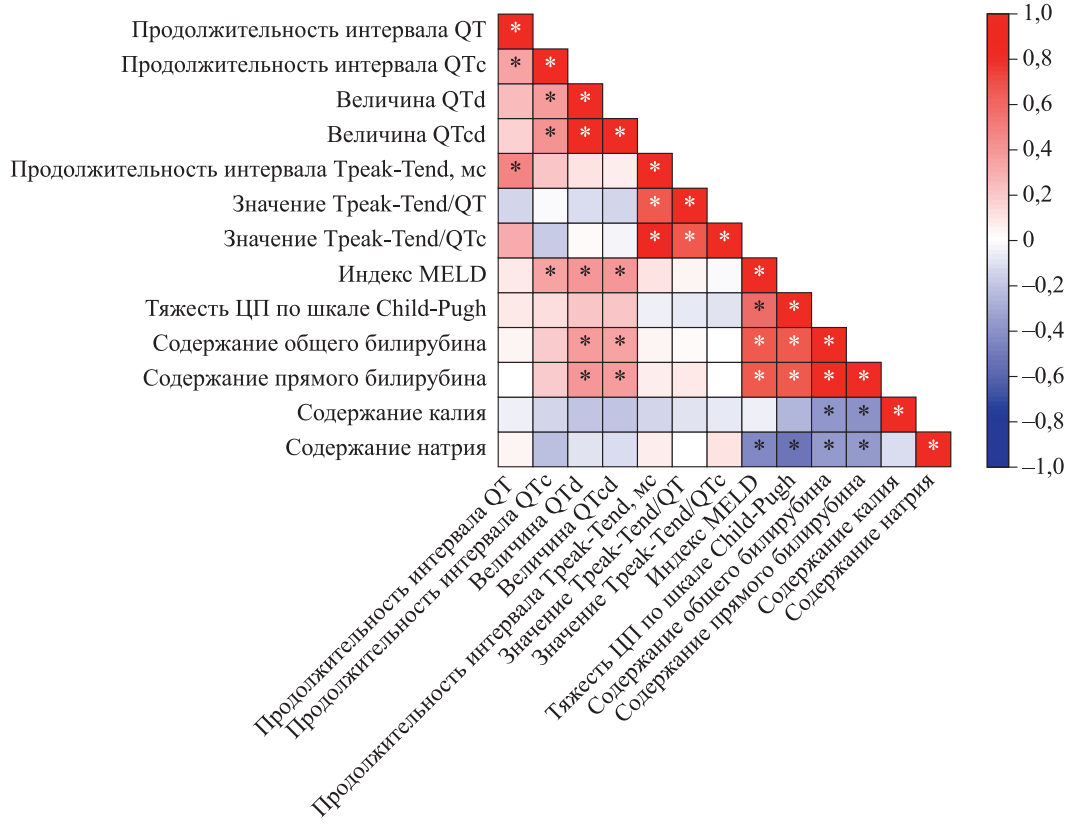
Показатель	Значение
Возраст, лет	53,0 [45,0; 62,5]
Количество мужчин / количество женщин, *n* (%)	15 (42,9)/ 20 (57,1)
Этиология ЦП:	
хронический вирусный гепатит С, *n* (%)	10 (28,6)
хронический вирусный гепатит В, *n* (%)	1 (2,90)
алкогольный, *n* (%)	17 (48,6)
неалкогольная жировая болезнь печени, *n* (%)	3 (8,60)
аутоиммунный гепатит, *n* (%)	2 (5,70)
криптогенный, *n* (%)	2 (5,70)
Длительность ЦП, лет	0,33 [0,17; 3,06]
Индекс массы тела, кг/м^2	26,8 [24,7; 33,2]
Ожирение, *n* (%)	11 (31,4)
Курение, *n* (%)	15 (42,9)/ 20 (57,1)
Сахарный диабет, *n* (%)	6 (17,1)
Артериальная гипертензия, *n* (%)	16 (45,7)
Кровотечение из варикозного расширения вен пищевода в анамнезе, *n* (%)	6 (17,1)
Лигирование/склеротерапия вен пищевода, *n* (%)	5 (14,3)
Класс по шкале Чайлда–Пью, *n* (%):	
A	3 (8,60)
B	8 (22,9)
C	24 (68,6)
Тяжесть ЦП по шкале MELD, баллы	17,5 [11,0; 24,0]
Бета-адреноблокаторы, *n* (%)	27 (77,1)
Фуросемид, *n* (%)	23 (65,7)
Торасемид, *n* (%)	8 (22,9)
Спиронолактон, *n* (%)	27 (77,1)

Показатель	Значение
Количество лейкоцитов, × 10^9/л	6,00 [5,00; 10,4]
Количество нейтрофилов, × 10^9/л	5,02 [3,63; 9,43]
Количество нейтрофилов, %	82,0 [70,5; 88,2]
Количество лимфоцитов, × 10^9/л	0,64 [0,50; 1,32]
Количество лимфоцитов, %	10,0 [5,00; 22,0]
Количество моноцитов, × 10^9/л	0,35 [0,28; 0,54]
Количество моноцитов, %	6,00 [3,82; 8,00]
Количество эритроцитов, × 10^{12}/л	3,17 [2,97; 4,00]
Содержание гемоглобина, г/л	106,0 [95,0; 118,7]
Количество тромбоцитов, × 10^9/л	135,0 [79,2; 199,2]
Активность АлАТ, Ед/л	30,0 [20,3; 49,4]
Активность АсАТ, Ед/л	74,0 [34,7; 103,0]
Содержание общего билирубина, мкмоль/л	59,4 [29,4; 100,1]
Содержание прямого билирубина, мкмоль/л	24,2 [10,1; 59,7]
Активность щелочной фосфатазы, Ед/л	299,0 [221,0; 442,5]
Активность гамма-глутамилтранспептидазы, Ед/л	179,2 [55,1; 314,7]
Содержание общего белка, г/л	70,2 [63,8; 77,9]
Содержание альбумина, г/л	27,5 [22,3; 34,2]
Содержание С-реактивного белка, мг/л	12,7 [7,67; 37,2]
Содержание общего холестерина, ммоль/л	3,91 [3,22; 5,39]
Содержание глюкозы, ммоль/л	6,67 [5,38; 8,25]
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м^2	88,0 [69,0; 99,0]
Международное нормализованное отношение, усл. ед.	1,42 [1,20; 1,64]
Содержание калия, ммоль/л	3,90 [3,55; 4,30]
Содержание натрия, ммоль/л	136,0 [133,0; 138,7]

Таблица 2. *Исследуемые ЭКГ-показатели больных ЦП и лиц группы сравнения*

Table 2. *The studied ECG parameters of patients with liver cirrhosis and comparison group individuals*

Показатель	Больные ЦП	Лица группы сравнения	*p*
Продолжительность интервала QT, мс	416,0 (385,2; 434,7)	399,0 (384,0; 416,0)	0,161
Продолжительность интервала QTc, мс	458,0 [432,5; 482,7]	418,5 [405,0; 432,0]	0,0001
Величина QT_d, мс	104,0 [48,0; 145,0]	62,0 [52,0; 92,0]	0,113
Величина QTc_d, мс	108,0 [55,2; 157,7]	68,0 [50,0; 101,5]	0,077
Продолжительность интервала T_{peak}–T_{end}, мс	113,0 [78,2; 97,5]	94,0 [89,5; 102,0]	0,0256
Значение T_{peak}–T_{end}/QT	0,215 [0,193; 0,233]	0,237 [0,226; 0,258]	0,007
Значение T_{peak}–T_{end}/QTc	0,192 [0,177; 0,214]	0,228 [0,215; 0,241]	<0,0001



Тепловая карта матрицы корреляций между ЭКГ- и клинико-лабораторными показателями у пациентов с ЦП, звездочками обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции

Heat map of the correlation matrix between electrocardiographic and clinical and laboratory parameters in patients with liver cirrhosis, asterisks indicate statistically significant ($p < 0.05$) correlation coefficients

шие отличались значимо большей концентрацией С-реактивного белка ($p = 0,0286$). Прогностическая значимость шкалы MELD, оцениваемая по С-индексу Харрелла, невысока (AUC 0,573 (95 % ДИ 0,443–0,702), $p = 0,512$). Среди исследуемых ЭКГ-показателей только добавление в прогностическую модель к шкале MELD продолжительности интервала QTc позволяло добиться увеличения ее эффективности и достичь статистической значимости (AUC 0,763 (95 % ДИ 0,633–0,894), $p = 0,0088$).

Обсуждение

Удлинение интервала QT при ЦП, с одной стороны, может являться ранним признаком вовлечения сердечно-сосудистой системы и предиктором жизнеугрожающих аритмий, а с другой – слу-

Таблица 3. *Результаты ROC-анализа*

Table 3. *Results of ROC analysis*

Показатель	AUC (95 % ДИ)	Пороговое значение	Se	Sp	Индекс Юдена	PPV	NPV	*p*
Продолжительность интервала QTc, мс	0,704 (0,523–0,848)	> 458	100,0	56,7	0,567	23,5	100,0	0,0298
Величина QT_d, мс	0,813 (0,642–0,925)	> 108	100,0	66,7	0,667	28,6	100,0	0,0001
Величина QTc_d, мс	0,750 (0,572–0,882)	> 126	100,0	66,7	0,667	28,6	100,0	0,0032
Значение T_{peak}–T_{end}/QTc	0,725 (0, – 0,864)	> 0,192	100,0	60,0	0,600	25,0	100,0	0,0125

жить маркером терминального поражения печени и неблагоприятного краткосрочного прогноза. В свою очередь установлено, что наличие различных нарушений ритма сердца у пациентов с ЦП ассоциируется с увеличением риска смерти от всех причин, длительности госпитализации и ее стоимости [14]. Кроме того, удлинение интервала QTc ≥ 480 мс ассоциируется более чем с 5-кратным увеличением относительного риска остановки сердца и/или желудочковых аритмий у пациентов с ЦП после трансплантации печени [15].

Основными результатами представленного исследования является то, что: 1) пациенты с ЦП имели большие, чем лица группы сравнения, значения QTc, меньшие – $T_{peak}–T_{end}$, $T_{peak}–T_{end}$/QT и $T_{peak}–T_{end}$/QTc; 2) увеличение степени тяжести заболевания, определяемой по шкале MELD, ассоциировалось с увеличением продолжительности QTc, величиной QT_d и QTc_d; 3) показатели QTc, QTc_d, $T_{peak}–T_{end}$/QTc демонстрировали умеренную, а QT_d – высокую диагностическую эффективность в отношении выявления прогностически неблагоприятного ЦП (степень тяжести по шкале MELD ≥ 35 баллов); 4) добавление продолжительности интервала QTc к шкале MELD позволяло добиться увеличения эффективности модели прогнозирования смерти от всех причин.

Увеличение продолжительности интервала QTc у пациентов с ЦП ранее зафиксировано в целом ряде работ [4, 5 ,16]. При этом, как и в проведенном нами исследовании, тяжесть ЦП являлась одной из основных детерминант величины показателя. Так, она прямо коррелирует со степенью тяжести ЦП по шкале Чайлда – Пью и уровнем общего билирубина [16], длительностью заболевания [4]; данные метаанализа 73 клинических исследований подтверждают увеличение продолжительности интервала QTc по мере увеличения степени тяжести ЦП по шкалам Чайлда – Пью и MELD [5]. В общей популяции увеличение продолжительности интервала $T_{peak}–T_{end}$ и соотношения $T_{peak}–T_{end}$/QT ассоциируется с увеличением риска фатальных нарушений ритма и внезапной сердечной смерти. При этом данные об изменениях интервала $T_{peak}–T_{end}$ при ЦП крайне ограниченны. Так, в исследовании A.A. Salgado et al. именно укорочение интервала $T_{peak}–T_{end}$ являлось прогностически неблагоприятным у пациентов с ЦП [17]. В работе L. Toma et al. больные ЦП также отличались уменьшением продолжительности интервала $T_{peak}–T_{end}$ [18]. На сегодняшний день адекватные гипотезы, объясняющие укорочение интервала $T_{peak}–T_{end}$ и его прогностическую значимость у пациентов с ЦП, отсутствуют.

В настоящем исследовании увеличение QT_d и QTc_d ассоциировалось с повышением степени тяжести ЦП, оцениваемой по шкале MELD, а QT_d также демонстрировала высокую диагностическую ценность в отношении выявления терминального ЦП. В исследовании A. Moaref et al. также установлено увеличение QT_d при ЦП, которое зависело от степени тяжести ЦП, оцениваемой по шкале MELD [19]. Аналогичные результаты получены E. Tsiompanidis et al. [7]. Вместе с тем следует отметить, что только добавление QTc, но не QT_d, к шкале MELD позволяло значимо улучшить модель прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов с ЦП. Возможно, это связано с небольшим объемом выборки и малым количеством исходов, зарегистрированных в ходе проспективного наблюдения, а с другой стороны, свидетельствует о том, что QTc представляет собой простой и информативный инструмент в прогнозировании неблагоприятных событий у пациентов с ЦП.

Данные о роли этиологии ЦП в развитии нарушений реполяризации миокарда в настоящее время противоречивы. Так, в представленном нами исследовании пациенты с ЦП алкогольной этиологии имели статистически значимо большие значения QT_d и QTc_d в сравнении с пациентами с ЦП другого происхождения, что подтверждает представленные в работе I. Mozos et al. данные [20]. Предполагается, что удлинение интервала QT и увеличение QT_d у пациентов с ЦП алкогольной этиологии может быть связано с прямым токсическим действием алкоголя на сердечно-сосудистую систему и наличием сопутствующей кардиомиопатии [5, 20].

Представленное исследование имеет ряд ограничений: 1) небольшой объем выборки пациентов с ЦП; 2) преобладание пациентов с классом тяжести С по шкале Чайлда – Пью; 3) небольшая продолжительность периода наблюдения в рамках проспективного исследования.

Заключение

Пациенты с ЦП имели большие, чем лица группы сравнения, значения QTc, меньшие – $T_{peak}–T_{end}$, $T_{peak}–T_{end}$/QT и $T_{peak}–T_{end}$/QTc. Степень тяжести цирроза печени, определяемая по шкале MELD, ассоциировалась с увеличением продолжительности интервала QTc, QT_d и QTc_d. Добавление величины интервала QTc к шкале MELD позволило добиться увеличения эффективности модели прогнозирования смерти от всех причин.

Список литературы / References

1. Møller S., Lee S.S. Cirrhotic cardiomyopathy. *J. Hepatol*. 2018;69(4):958–960. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.006

2. Izzy M., VanWagner L.B., Lin G., Altieri M., Findlay J.Y., Oh J.K., Watt K.D., Lee S.S.; Cirrhotic Cardiomyopathy Consortium. Redefining cirrhotic cardiomyopathy for the modern era. *Hepatology*. 2020;71(1):334–345. doi: 10.1002/hep.30875

3. Lee W., Vandenberk B., Raj S.R., Lee S.S. Prolonged QT interval in cirrhosis: Twisting time? *Gut Liver*. 2022;16(6):849–860. doi: 10.5009/gnl210537

4. Bhardwaj A., Joshi S., Sharma R., Bhardwaj S., Agrawal R., Gupta N. QTc prolongation in patients of cirrhosis and its relation with disease severity: An observational study from a rural teaching hospital. *J. Family Med. Prim Care*. 2020;9(6):3020–3024. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_341_20

5. Papadopoulos V.P., Mimidis K. Corrected QT interval in cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *World J. Hepatol*. 2023;15(9):1060–1083. doi: 10.4254/wjh.v15.i9.1060

6. Lanzieri P.G., Gismondi R.A., Chimelli M.C.A.R., Cysne R.P., Guaraná T., Mesquita C.T., Mocarzel L.O. Cirrhotic patients with Child-Pugh C have longer QT intervals. *Int. J. Cardiovasc. Sci.* 2017;30(6):496–503. doi: 10.5935/2359-4802.20170084

7. Tsiompanidis E., Siakavellas S.I., Tentolouris A., Eleftheriadou I., Chorepsima S., Manolakis A., Oikonomou K., Tentolouris N. Liver cirrhosis-effect on QT interval and cardiac autonomic nervous system activity. *World J. Gastrointest. Pathophysiol*. 2018;9(1):28–36. doi: 10.4291/wjgp.v9.i1.28

8. Ko J., Koshy A.N., Han H.C., Weinberg L., Gow P., Testro A., Lim H.S., Farouque O., Teh A.W. Effect of liver transplantation on QT-interval prolongation and impact on mortality. *Int. J. Cardiol*. 2021;326:158–163. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.11.017

8. Lee S.H., Park M., Park K.M., Gwag H.B., Park J., Kim J., Choi G.S., Lee S.K., Kim G.S. Corrected QT interval on the electrocardiogram after liver transplantation: Surrogate marker of poor clinical outcomes? *PLoS One.* 2018;13(10):e0206463. doi: 10.1371/journal.pone.0206463

10. Bernardi M., Maggioli C., Dibra V., Zaccherini G. QT interval prolongation in liver cirrhosis: innocent bystander or serious threat? *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2012;6(1):57–66. doi: 10.1586/egh.11.86

11. Braun C.C., Zink M.D., Gozdowsky S., Hoffmann J.M., Hochhausen N., Röhl A.B., Beckers S.K., Kork F. A longer T_{peak}–T_{end} interval is associated with a higher risk of death: A meta-analysis. *J. Clin. Med*. 2023;12(3):992. doi: 10.3390/jcm12030992

12. Mahmoudi E., Mollazadeh R., Mansouri P., Keykhaei M., Mirshafiee S., Hedayat B., Salarifar M., Yuyun M.F., Yarmohammadi H. Ventricular repolarization heterogeneity in patients with COVID-19: Original data, systematic review, and meta-analysis. *Clin. Cardiol*. 2022;45(1):110–118. doi: 10.1002/clc.23767

13. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Тихонов И.Н., Деева Т.А. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол*. 2021;31(6):56–102. doi:10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102

Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Tikhonov I.N., Deeva T.A. Clinical recommendations of the Russian scientific liver society and Russian gastroenterological association on diagnosis and treatment of liver fibrosis, cirrhosis and their complications. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(6):56–102. [In Russian]. doi:10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102

14. Олевская Е.Р., Долгушина А.И., Тарасов А.Н., Хихлова А.О. Факторы неблагоприятного прогноза у больных циррозом печени с портальной гипертензией. *Тер. арх.* 2019;91(2):67–72. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000089

Olevskaya E.R., Dolgushina A.I., Tarasov A.N., Khikhlova A.O. Prognosis factors of survival in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019;91(2):67–72. [In Russian]. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000089

15. Koshy A.N., Ko J., Farouque O., Cooray S.D., Han H.C., Cailes B., Gow P.J., Weinberg L., Testro A., Lim H.S., Teh A.W. Effect of QT interval prolongation on cardiac arrest following liver transplantation and derivation of a risk index. *Am J. Transplant*. 2021;21(2):593–603. doi: 10.1111/ajt.16145

16. Окурлу А.Ф., Салимова Л.М., Баймяшкина А.А. Удлинение интервала QT как маркер тяжести цирроза печени. *Вест. совр. клин. мед*. 2020;13(2):46–49. doi: 10.20969/VSKM.2020.13(2).46-49

Okurlu A.F., Salimova L.M., Baimyashkina A.A. QT interval prolongation as a marker of liver cirrhosis severity. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2020;13(2):46–49. [In Russian]. doi: 10.20969/VSKM.2020.13(2).46-49

17. Salgado A.A., Barbosa P.R.B., Ferreira A.G., Reis C.A.S.S., Terra C. Prognostic value of a new marker of ventricular repolarization in cirrhotic patients. *Arq. Bras. Cardiol*. 2016;107(6):523–531. doi: 10.5935/abc.20160181

18. Toma L., Stanciu A.M., Zgura A., Bacalbasa N., Diaconu C., Iliescu L. Electrocardiographic changes in liver cirrhosis-clues for cirrhotic cardiomyopathy. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(2):68. doi: 10.3390/medicina56020068

19. Moaref A., Zamirian M., Mirzaei H., Attar A., Nasrollahi E., Bahramvand Y. Myocardial contractile dispersion: A new marker for the severity of cirrhosis? *J. Cardiovasc. Thorac. Res*. 2019;11(2):147–151. doi: 10.15171/jcvtr.2019.25

20. Mozos I., Costea C., Serban C., Susan L. Factors associated with a prolonged QT interval in liver cirrhosis patients. *J. Electrocardiol*. 2011;44(2):105–108. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2010.10.034

Сведения об авторах:

Генкель Вадим Викторович, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5902-3803, e-mail: henkel-07@mail.ru
Поспелов Вячеслав Николаевич, ORCID: 0000-0002-0024-6970, e-mail: pospelov_v@internet.ru
Кузнецова Алла Сергеевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-1136-7284, e-mail: kuzja321@mail.ru
Смагина Наталья Викторовна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1565-4501, e-mail: nsmagina@yandex.ru
Ведерникова Елена Олеговна, ORCID: 0009-0001-9292-1127, e-mail: helen.114@mail.ru
Ашмарина Светлана Михайловна, ORCID: 0009-0008-5981-5825, e-mail: svetlana.ash02@gmail.com
Шапошник Игорь Иосифович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7731-7730, e-mail: shaposhnik@yandex.ru

Information about the authors:

Vadim V. Genkel, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5902-3803, e-mail: henkel-07@mail.ru
Vyacheslav N. Pospelov, ORCID: 0000-0002-0024-6970, e-mail: pospelov_v@internet.ru
Alla S. Kuznetsova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1136-7284, e-mail: kuzja321@mail.ru
Natalia V. Smagina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1565-4501, e-mail: nsmagina@yandex.ru
Elena O. Vedernikova, ORCID: 0009-0001-9292-1127, e-mail: helen.114@mail.ru
Svetlana M. Ashmarina, ORCID: 0009-0008-5981-5825, e-mail: svetlana.ash02@gmail.com
Igor I. Shaposhnik, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7731-7730, e-mail: shaposhnik@yandex.ru

Поступила в редакцию 12.09.2024
После доработки 09.10.2024
После повторной доработки 16.01.2025
Принята к публикации 17.01.2025

Received 12.09.2024
Revision received 09.10.2024
Second revision received 16.01.2025
Accepted 17.01.2025

УДК 616.36-004:[616.6:579.61]:616.61/.63-022 DOI: 10.18699/SSMJ20250116
Оригинальное исследование / Research article

Уробиота и инфекции мочевыводящих путей при циррозе печени

Е.Г. Малаева, И.О. Стома, Е.В. Воропаев, О.В. Осипкина, А.А. Ковалев

Гомельский государственный медицинский университет
Республика Беларусь, 246050, г. Гомель, ул. Ланге, 5

Резюме

Уробиом активно изучается, совершенствуется диагностика и проводится поиск новых маркеров воспалительных заболеваний мочевых путей, несмотря на то что большинство микроорганизмов не идентифицированы, и их функции остаются не до конца изученными. Цель исследования заключалась в изучении композиционного состава микробиоты мочевыводящих путей (уробиоты) у пациентов с циррозом печени в зависимости от наличия инфекции мочевыводящих путей. **Материал и методы.** Проведено проспективное когортное одноцентровое исследование 48 пациентов с циррозом печени (мужчин – 30, женщин – 18), которым в дополнение к стандартным исследованиям выполнено метагеномное секвенирование мочи и кала. Средний возраст обследованных составил 50,5 года, с отсутствием и наличием инфекций мочевых путей было 16 и 32 пациента соответственно. Высокопроизводительное секвенирование проводилось с помощью генетического анализатора MiSeq (Illumina, США) с использованием протокола, основанного на анализе вариабельных регионов гена *16s рРНК*. Данные анализировали с использованием алгоритма Kraken2. Уровень значимости α принят равным 0,05. Исследование зарегистрировано в Clinicaltrials.gov (NCT05335213). **Результаты и их обсуждение.** Доминирующими филотипами уробиоты у пациентов с циррозом печени являются *Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes,* среди которых преобладают *Proteobacteria* (более 50 %). Бета-разнообразие микробиоты мочевых путей имеет значимые различия у пациентов с отсутствием и наличием инфекций мочевыводящих путей (p = 0,001). При инфекции мочевыводящих путей увеличивается плотность в моче таких таксонов, как *Gammaproteobacteria,* в том числе *Escherichia, Klebsiella, Acinetobacter, Enterobacter*, а также *Bacilli, Synergistia, Deltaproteobacteria, Epsilonproteobacteria, Acidithiobacillia*, и снижается плотность *Prevotella*, *Clostridioides*, *Brevundimonas*, *Delftia*, *Stenotrophomonas*, *Streptococcus* (p < 0,05). **Заключение.** Микробиологическая идентификация, основанная на методе метагеномного секвенирования, позволила определить в моче пациентов с циррозом печени более 1000 видов микроорганизмов, в том числе некультивируемых, и характерный бактериальный паттерн инфекции мочевыводящих путей, что расширяет представления о патогенезе и возможностях диагностики инфекций мочевых путей и создает предпосылки для обоснования направлений модуляции микробиоты и персонализации лечения пациентов.

Ключевые слова: уробиота, метагеномное секвенирование, инфекции мочевыводящих путей, цирроз печени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках проекта «Изучить особенности микробиоты различных биотопов организма человека в норме и при патологических состояниях, оценить ее значение в развитии связанных с ними заболеваний» государственной программы научных исследований «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки» (№ госрегистрации 20220463 от 07.04.2022).

Автор для переписки. Малаева Е.Г., e-mail: dr-malaeva@mail.ru

Для цитирования. Малаева Е.Г., Стома И.О., Воропаев Е.В., Осипкина О.В., Ковалев А.А. Уробиота и инфекции мочевыводящих путей при циррозе печени. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(1):148–157. doi: 10.18699/SSMJ20250116

Urobiota and urinary tract infections in liver cirrhosis

E.G. Malaeva, I.O. Stoma, E.V. Voropaev, O.V. Osipkina, A.A. Kovalev

Gomel State Medical University
Republic of Belarus, 246050, Gomel, Lange st., 5

Abstract

The urobiome is being actively studied, diagnostics are being improved and new markers of inflammatory diseases of the urinary tract are being searched for, despite the fact that most microorganisms are unidentified and their functions remain not fully understood. The aim of the study was to study the composition of the urinary tract microbiota (urobiota) in patients with liver cirrhosis, depending on the presence of urinary tract infection. **Material and methods.** A prospective cohort single-center study was conducted on 48 patients with liver cirrhosis (30 men, 18 women), who, in addition to standard studies, underwent metagenomic sequencing of urine and feces. The average age of the examined patients was 50.5 years, there were 16 and 32 patients with and without urinary tract infection, respectively. High-performance sequencing was performed using the MiSeq genetic analyzer (Illumina, USA) using a protocol based on the analysis of variable regions of the 16s rRNA gene. Data analysis was performed using the Kraken2 algorithm. The significance level of α is assumed to be 0.05. The study is registered in Clinicaltrials.gov (NCT05335213). **The results and their discussion**. The dominant phylotypes of the urobiota in patients with liver cirrhosis are *Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes*, among which *Proteobacteria* predominate (more than 50 %). The beta diversity of the urinary tract microbiota has significant differences in patients without or with urinary tract infection ($p = 0.001$). Urinary tract infection increases the density of such taxa in urine as *Gammaproteobacteria*, including *Escherichia, Klebsiella, Acinetobacter, Enterobacter*, as well as *Bacilli, Synergistia, Deltaproteobacteria, Epsilonproteobacteria, Acidithiobacillia* and decreases the density of *Prevotella, Clostridioides, Brevundimonas, Delftia, Stenotrophomonas, Streptococcus* ($p < 0.05$). **Conclusions.** Microbiological identification based on the method of metagenomic sequencing made it possible to identify more than 1,000 types of microorganisms in the urine of patients with liver cirrhosis, including uncultivated ones, and a characteristic bacterial pattern of urinary tract infection, which expands the understanding of the pathogenesis and diagnostic possibilities of urinary tract infections and creates prerequisites for substantiating the directions of microbiota modulation and personalization of patient treatment.

Key words: urobiota, metagenomic sequencing, urinary tract infections, liver cirrhosis.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was conducted within the framework of the project «To study the features of the microbiota of various biotopes of the human body in normal and pathological conditions, to assess its importance in the development of related diseases» the state program of scientific research «Translational Medicine», subprogram 4.2 «Fundamental aspects of medical science» (No. state registration 20220463 dated 04/07/2022).

Correspondence author. Malaeva E.G., e-mail: dr-malaeva@mail.ru

Citation. Malaeva E.G., Stoma I.O., Voropaev E.V., Osipkina O.V., Kovalev A.A. Urobiota and urinary tract infections in liver cirrhosis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(1):148–157. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250116

Введение

В последние годы активно развивается направление метагеномного секвенирования мочи с целью совершенствования диагностики не только урологических заболеваний, в частности инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) [1–4], но и других, например, для дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных пневмоний [5] ввиду доступности и информативности биологического материала для исследования.

Посев мочи на питательные среды по-прежнему остается «золотым стандартом» диагностики инфекций в урологии, поскольку он позволяет идентифицировать быстрорастущие, аэробные уропатогены с хорошей диагностической точностью. Однако, как и прежде, обычные культуральные методы микробиологии не позволяют выявлять атипичные медленно растущие, анаэробные и требовательные в плане питательных сред патогены. В то же время достижения в технологии секвенирования микробной 16S рРНК позволили обнаружить наличие богатой и разнообразной микробиоты мочевых путей [6]. Новые знания привели к пересмотру существующих подходов к этиопатогенезу, диагностике, лечению заболеваний урогенитального тракта [7, 8].

Данные культуральных методов и высокопроизводительного секвенирования мочи имеют разную диагностическую ценность. В работе M. Ceprnja et al. показано, что при исследовании мочи пациентов с циститом культуральным методом установлено преобладание одного вида микроорганизмов: у 26 % – *Proteus mirabilis*, у 21 % – *Klebsiella* spp., у 16 % – *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, у 10,5 % – *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*. При метагеномном секвенировании мочи этих пациентов выявлено 15 филотипов (более 99 % – *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*) и 123 рода бактерий, не все из которых являлись идентифицированными [9]. Семейство Enterobacteriaceae, представители ко-

торого играют значимую роль в развитии ИМВП, определяется с помощью метагеномного секвенирования, его данные значительно дополняют информацию культуральных методов.

ИМВП классически ассоциируется с *E. coli* (80 % случаев), но другие комменсальные представители кишечной микробиоты, такие как *Enterococcus*, *Staphylococcus, Corynebacterium, Streptococcus, Aerococcus*, могут быть вовлечены в ее развитие. Предполагается, что существует корреляция между увеличением численности этих родов в кишечнике и более высокой распространенностью ИМВП [10]. Стало понятно, что *E. coli* является представителем комменсальной микробиоты мочи и определяется в том числе у здоровых лиц, и некоторые другие факторы могут определять ее участие в развитии симптомов мочевыводящих путей. Известно, что *E. coli* обладает большей патогенностью при полимикробных инфекциях, главным образом когда она выделяется вместе с *Enterococcus*. *E. faecalis* может модулировать свою местную среду посредством излучения сигналов, способствующих росту других коинфицирующих организмов. В частности, она стимулирует рост и выживание биопленки *E. coli* за счет секреции L-орнитина, используемого *E. coli* для синтеза энтеробактериального сидерофора в условиях ограничения железа [11].

С внедрением метагеномного секвенирования стало известно, что ИМВП может иметь полимикробное происхождение, связанное с определенными бактериями, такими как *Actinobaculum schaalii* и *Aerococcus urinae*, которые не выявляются стандартными культуральными методами. В моче людей с симптомами мочевыводящих путей выявлены различные виды грибков, такие как *Clavispora lusitaniae*, *Lodderomyces elongisporus*, *Meyerozyma guilliermondii* и *Malassezia globose*, а также виды, принадлежащие к роду *Candida* (*C. albicans*, *C. orthopsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae* и др.) [12]. Архейный метаноген *Methanobrevibacter smithii* обнаружен вместе с энтеробактериями в образцах мочи пациентов, страдающих ИМВП [13]. Ранее метаногены были идентифицированы как часть микробиоты кишечника, полости рта и кожи. Они синтезируют метан в качестве побочного продукта в анаэробных условиях, будучи способными использовать его для метилирования других молекул, таких как тяжелые металлы, и таким образом производят токсичные для клеток человека и бактерий метаболиты. Однако их роль как патогенов еще не до конца установлена.

Бактериальные инфекции, в том числе ИМВП, являются распространенным осложнением при циррозе печени (ЦП) и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [14]. ИМВП повышают риск 90-дневной смертности при декомпенсированном ЦП более чем в 2 раза [15]. При ЦП наблюдается иммуносупрессия, в связи с чем и характер уропатогенов, и течение инфекций может быть атипичным. Кроме того, пациенты с ЦП имеют когнитивные нарушения ввиду печеночной энцефалопатии и не всегда могут конкретизировать жалобы и симптомы. Поэтому внедрение новых маркеров и методов диагностики и дифференциальной диагностики ИМВП принципиально важно для больных ЦП, так как своевременное лечение может улучшить их выживаемость и прогноз заболевания.

В связи с появлением новых знаний об уробиоме и роли комменсальных бактерий в поддержании здоровья человека изменились подходы к лечению урологических заболеваний, в том числе ИМВП и бессимптомной бактериурии, которая представляет собой фракцию микробиоты, в норме заселяющую мочевые пути и выполняющую протективную роль. Показано, что бессимптомная бактериурия может защищать против суперинфекции с развитием симптоматической ИМВП [6].

Уробиом представляет собой динамичный орган, и некоторые установленные факторы, такие как pH, содержание кислорода, доступность питательных веществ, влияют на ее состав. Изучаются базовые характеристики уробиома – качественный и количественный состав, разнообразие микроорганизмов, доминантные виды, ядро микробиоты, метаболиты. Большинство исследований уробиома здоровых людей установило наличие бактерий типов *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, родов *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, *Prevotella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* [16]. Однако до настоящего времени не идентифицировано ядро уробиоты ввиду большого разнообразия микроорганизмов. Изучение уробиома в норме и при патологических состояниях продолжается аналогично энтеротипам гастроинтестинального микробиома, и выделяют уротипы, в которых преобладает определенный бактериальный род.

Важное значение имеет взаимосвязь микробиоты урогенитального тракта и кишечника. Многие уропатогены являются частью кишечной микробиоты. Снижение частоты рецидивирующих ИМВП после трансплантации фекальной микробиоты может подтверждать гипотезу взаимосвязи микробиоты кишечника и уробиоты [12, 17], что открывает перспективные направления лечения заболеваний урогенитального тракта с помощью модификации кишечной микробиоты [18, 19]. Цель исследования – изучить композици-

онный состав микробиоты мочевыводящих путей (уробиоты) у пациентов с циррозом печени в зависимости от наличия инфекции мочевыводящих путей.

Материал и методы

Проведено проспективное когортное одноцентровое исследование 48 пациентов, находящихся на стационарном лечении в городском отделении гастроэнтерологии с диагнозом «Цирроз печени». Средний возраст пациентов составил 50,5 года, из них мужчин – 30, женщин – 18, без ИМВП – 16, с ИМВП – 32. Значимых различий по полу и возрасту у пациентов с отсутствием и наличием ИМВП не установлено (группа пациентов без ИМВП: средний возраст 51,3 года, мужчин – 11, женщин – 5; группа пациентов с ИМВП: средний возраст 50,2 года, мужчин – 19, женщин – 13 ($p > 0,05$)). В дополнение к основным методам исследования проведено неоднократное микробиологическое исследование мочи, а также сбор и низкотемпературное замораживание образцов мочи и кала. За один месяц до исследования пациенты не принимали антибактериальные лекарственные средства, у них отсутствовали онкологические, аутоиммунные заболевания, ВИЧ-инфекция. Проведение исследования одобрено этическим комитетом Гомельского государственного медицинского университета (протокол № 4 от 30.09.2021). Исследование зарегистрировано в Clinicaltrials.gov (NCT05335213).

Высокопроизводительное секвенирование проводилось с помощью генетического анализатора MiSeq (Illumina, США) с использованием протокола, основанного на анализе вариабельных регионов гена *16s рРНК*. Результаты 16S-секвенирования в виде файлов с набором биологических последовательностей и показателей качества каждого элемента последовательности подверглись программной обработке для получения таблицы таксономических уровней и данных о количественном таксономическом составе для каждого образца. Качество прочтений проверяли с помощью программного обеспечения FastQC. Последовательности праймеров и низкокачественные фрагменты прочтений удаляли с помощью программного обеспечения preprocess 16S и Trimmomatic соответственно. Назначение таксономических уровней и количественную оценку состава микробиома выполняли с помощью программы Kraken 2 (база данных Kraken Standard).

Статистическую обработку данных проводили в среде программирования R (версия 4.2.1) с применением библиотеки tidyverse (version 1.3.1) и пакетов phyloseq (version 1.41.0), rstatix (version 0.7.0), microbiome (version 1.19.0), HMP (version 2.0.1), DESeq2 (version 1.37.4), ANCOMBC (version 1.99.1), datawizard (version 0.4.1), vegan (version 2.6-2). В качестве описательных статистик, характеризующих центральные тенденции и разброс значений количественных показателей, выбраны медиана (Me) и 1-й и 3-й квартили (Q1; Q3). Различия между сравниваемыми группами по таксономическому составу анализировали с применением нескольких методов, каждый из которых учитывает те или иные особенности данных микробиома: тест Манна – Уитни (с предварительным преобразованием количественных данных методом CLR-преобразования (Centered log ratio transform)), модель на основе отрицательного биномиального распределения (DESeq2), модель композиционного анализа состава микробиома с коррекцией смещения (ANCOM-BC). Различие между группами по пропорциональному составу микробиома анализировали с помощью полиномиального моделирования Дирихле (Likelihood-Ratio-Test Statistics: Several Sample Dirichlet-Multinomial Test Comparison). Вероятность ошибки первого рода в многомерных моделях корректировали методом Бенжамина – Хогберга. По значениям индексов разнообразия группы сравнивали с применением теста Манна – Уитни. Для анализа бета-разнообразия применяли методы ординации (метод главных координат PCoA и метод непараметрического многомерного шкалирования NMDS). В качестве меры расстояния выбран индекс Брея – Кертиса. Значимость различий между группами по таксономическому составу анализировали на основе матрицы расстояний с помощью многомерного перестановочного дисперсионного анализа (PERMANOVA). Уровень значимости принят равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

У пациентов с ЦП установлены различия бета-разнообразия уробиоты в зависимости от наличия ИМВП ($p = 0,001$) (рис. 1). Для определения таксонов, по которым могут быть различия у пациентов с отсутствием и наличием ИМВП, проведено сравнение уробиоты указанных групп на уровне филотипа, класса, рода. Доминирующими филотипами уробиоты у пациентов с ЦП, как и в общей популяции [19], являются *Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes*. По результатам исследования установлено, что насыщенность уробиоты таксоном *Proteobacteria* значимо выше при ИМВП, чем в ее отсутствие ($p = 0,028$) (рис. 2). Другие доминирующие таксоны, такие как *Firmicutes, Actinobacteria,*

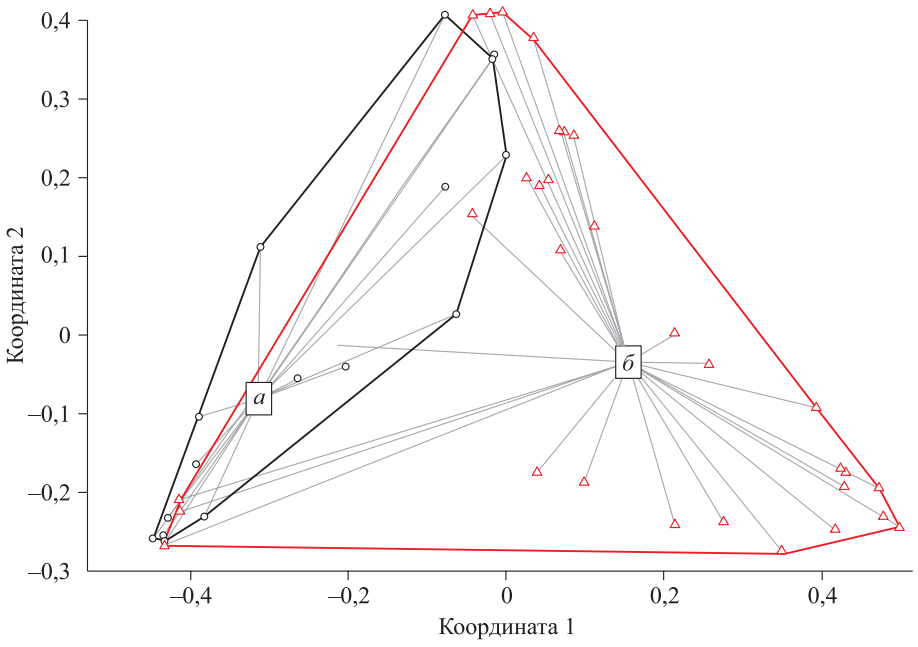


Рис. 1. *Бета-разнообразие уробиоты у пациентов без ИМВП (а) и с ИМВП (б) (анализ главных координат)*

Fig. 1. *Beta diversity of urobiota in patients without (a) and with urinary tract infections (б) (principal coordinate analysis)*

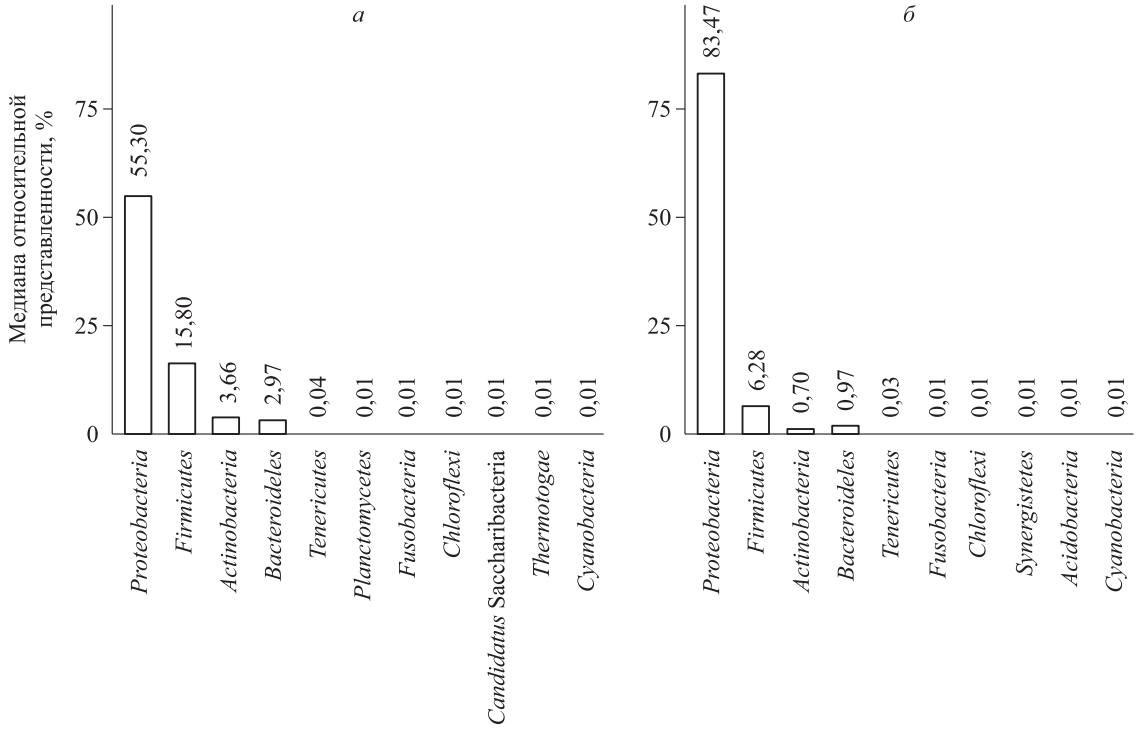


Рис. 2. *Медианные значения относительной представленности таксонов на уровне филотипа в группах пациентов без ИМВП (а) и с ИМВП (б); приведены таксоны, для которых медина больше 0,005 %*

Fig. 2. *Diagram of median values of relative representation of phylotype taxa in patients without (a) and with urinary tract infections (б); taxa are given for which the median is greater than 0.005%*

Bacteroidetes, преобладают у пациентов без ИМВП, однако в рамках данного проекта эти различия не имели статистического подтверждения.

В составе типа Proteobacteria следует отметить семейство Enterobacteriaceae (класс Gammaproteobacteria), в котором находятся многие возбудители инфекционных осложнений, а именно *E. coli* и *Klebsiella* spp. Они обычно регистрируются в микробиоме в малом количестве, но имеют потенциал для чрезмерного роста и доминирования при некоторых заболеваниях, в частности при ИМВП. У наших пациентов определены значимые различия минорных компонентов микробиоты мочевых путей: при наличии ИМВП преобладали таксоны *Candidatus* Cloacimonetes, *Synergistes, Cyanobacteria, Chlamydiae, Tenericutes, Chloroflexi, Acidobacteria*, при отсутствии ИМВП – *Fusobacteria* (рис. 3).

На уровне класса показано существенное преобладание таксона *Gammaproteobacteria*, который относится к филотипу *Proteobacteria*, при ИМВП (Me в отсутствие и в присутствии ИМВП 28,96 и 50,55 % соответственно, $p = 0{,}0001$). Кроме того, насыщенность уробиоты классами бактерий Bacilli, Synergistia, Deltaproteobacteria, Epsilonproteobacteria, Acidithiobacillia выше при ИМВП, а Alphaproteobacteria и Betaproteobacteria – в ее отсутствие ($p < 0{,}05$) (рис. 4).

Известно, что у пациентов с ЦП *Proteobacteria* синтезируют эндотоксин – липополисахарид, а таксоны *Proteobacteria* и *Bacilli*, которые относятся к факультативным анаэробам, вовлечены в процессы бактериальной транслокации и связаны с развитием вторичных инфекций [20]. Насыщенность микробиоты мочевых путей классическими уропатогенами, такими как *Escherichia, Klebsiella, Acinetobacter, Enterobacter*, которые относятся к классу Gammaproteobacteria и филотипу *Proteobacteria,* больше при ИМВП ($p < 0{,}05$) (рис. 5).

В то же время у пациентов без ИМВП преобладает таксон *Prevotella* (Me при отсутствии и наличии ИМВП 2,52 и 0,17 % соответственно, $p = 0{,}02$), некоторые представители которого могут обладать протективным эффектом в отношении развития инфекции. Следует отметить, что и другие таксоны преобладают у пациентов без ИМВП, такие как *Delftia* (Me при отсутствии и наличии ИМВП 8,76 и 0,78 % соответственно, $p < 0{,}05$), *Clostridioides* ($p < 0{,}05$), *Brevundimonas* (1,12 и 0,06 % соответственно, $p < 0{,}05$), *Stenotrophomonas* (17,23 и 0,38 % соответственно, $p = 0{,}0086$), *Streptococcus* (1,04 и

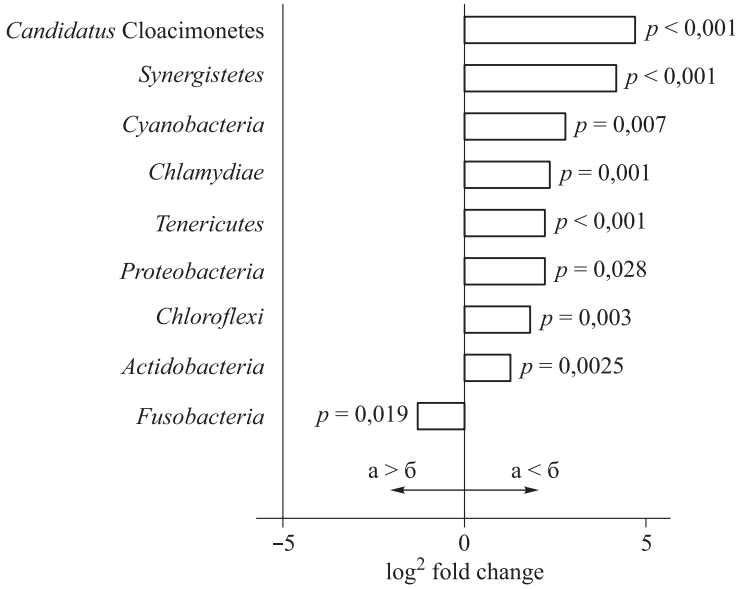


Рис. 3. *Анализ отношения представленности таксонов на уровне филотипа в группах пациентов без ИМВП (а) и с ИМВП (б). Метод DESeq2. log2 fold change – значение размера эффекта изменения встречаемости таксона, выраженное в виде двоичного логарифма; приведены таксоны, для которых величина log2 fold change превышает 0,1, p < 0,05, скорректированная величина p < 0,15*

Fig. 3. *Analysis of the representation ratio of phylotype taxa in patients without (a) and with urinary tract infections (б). DESeq2 method. log2 fold change is the effect size of the change in taxon occurrence, expressed as a binary logarithm; taxa are shown for which the log2 fold change value exceeds 0.1, p < 0.05, p adjusted value < 0.15*

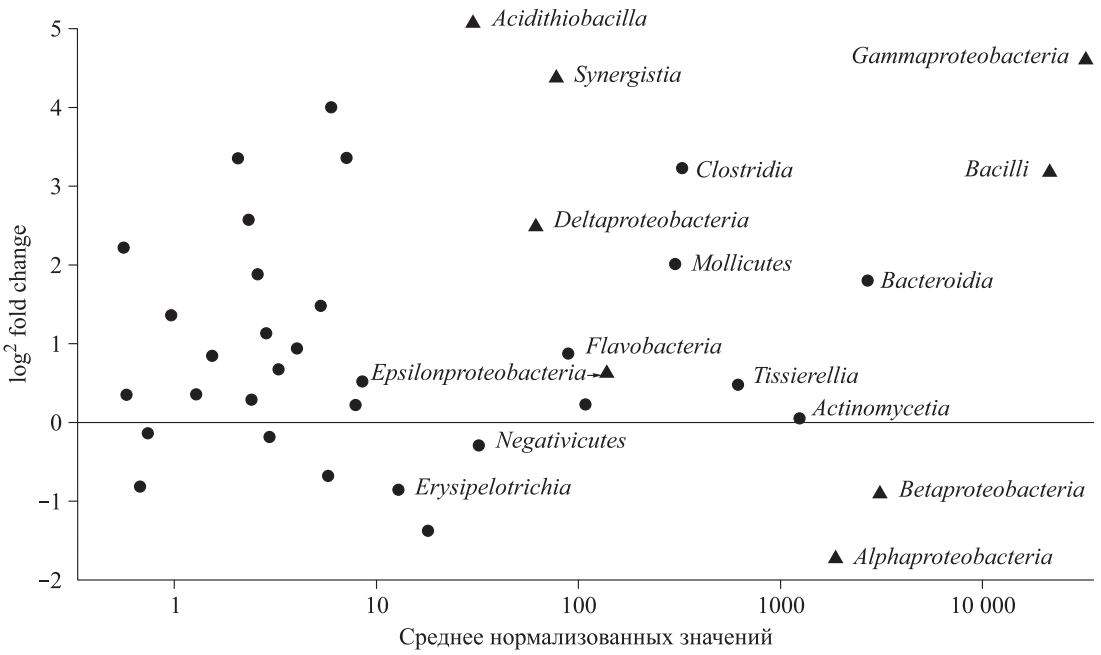


Рис. 4. *Анализ дифференциальной представленности таксонов на уровне класса в группах пациентов без ИМВП (ниже линии) и с ИМВП (выше линии). Метод DESeq2. Треугольниками обозначены таксоны, для которых величина log2 fold change превышает 0,5, p < 0,05, базовое среднее > 20*

Fig. 4. *Analysis of the differential representation of class taxa in patients without UTI (below the line) and with UTI (above the line). The DESeq2 method. Triangles indicate taxa for which the log2 fold change value exceeds 0.5, p < 0.05, base mean > 20*

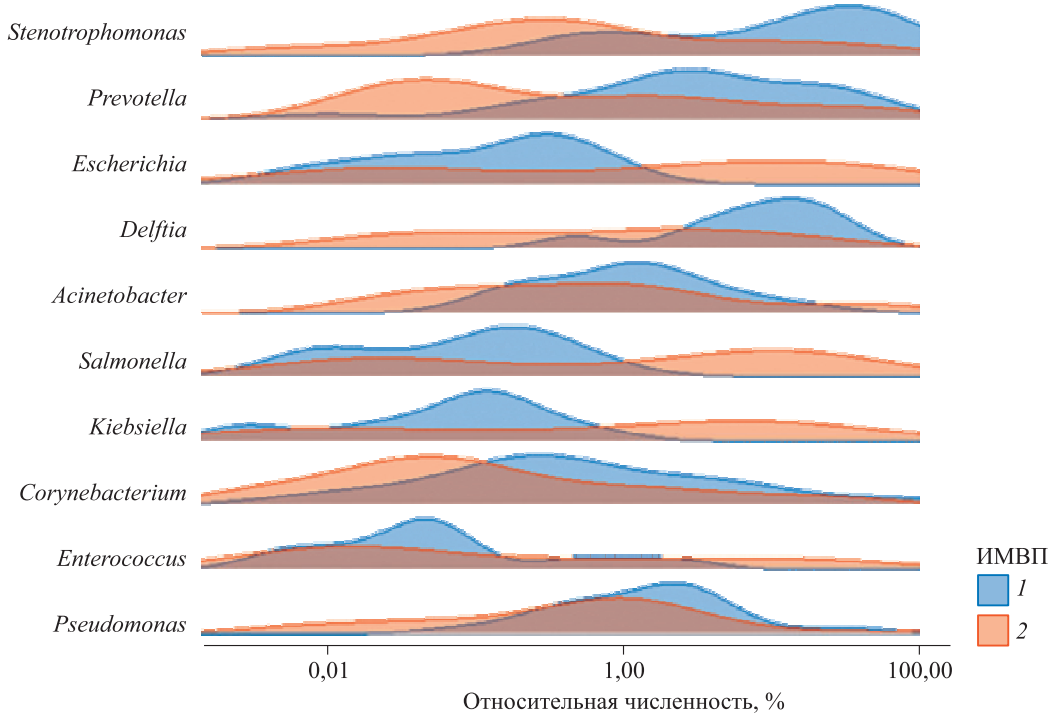


Рис. 5. *График ядерной плотности распределения таксонов на уровне рода в группах пациентов без ИМВП (1) и с ИМВП (2)*

Fig. 5. *Graph of the nuclear density of the distribution of genus taxa in patients without UTI (1) and with UTI (2)*

0,18 % соответственно, $p < 0,05$). В исследовании выявлены значимые различия по 294 таксонам, функции не всех из них идентифицированы и продолжают изучаться.

Микробиота мочевых путей и кишечника сопоставима по количеству таксонов (на уровне филотипа – 34 и 34, рода – 846 и 816, вида – 1329 и 1183 соответственно) (рис. 6). Важное значение имеет определение взаимосвязи микробиоты двух биотопов – кишечника и мочевых путей. В данном исследовании показано, что общность микробиоты этих двух локусов регистрируется в 94,1 % случаев на уровне филотипа, в 73,1 % – на уровне рода и в 66,6 % – на уровне вида. Наши данные соответствуют исследованиям G. Dubourg et al., которые установили, что 64 % видов бактерий в образцах мочи с использованием методов секвенирования гена *16S рРНК* совпадают с идентифицированными видами в микробиоте кишечника [21, 22] и подтверждают гипотезу взаимосвязи «микробиота кишечника – мочевые пути» [23, 24].

Заключение

У пациентов с ЦП наблюдается уникальный композиционный состав уробиоты, более 50 % которого представлен таксоном *Proteobacteria*, непосредственно принимающим участие в процессах бактериальной транслокации и развитии инфекций, в том числе ИМВП. Микробный пейзаж мочевых путей у пациентов с ЦП и

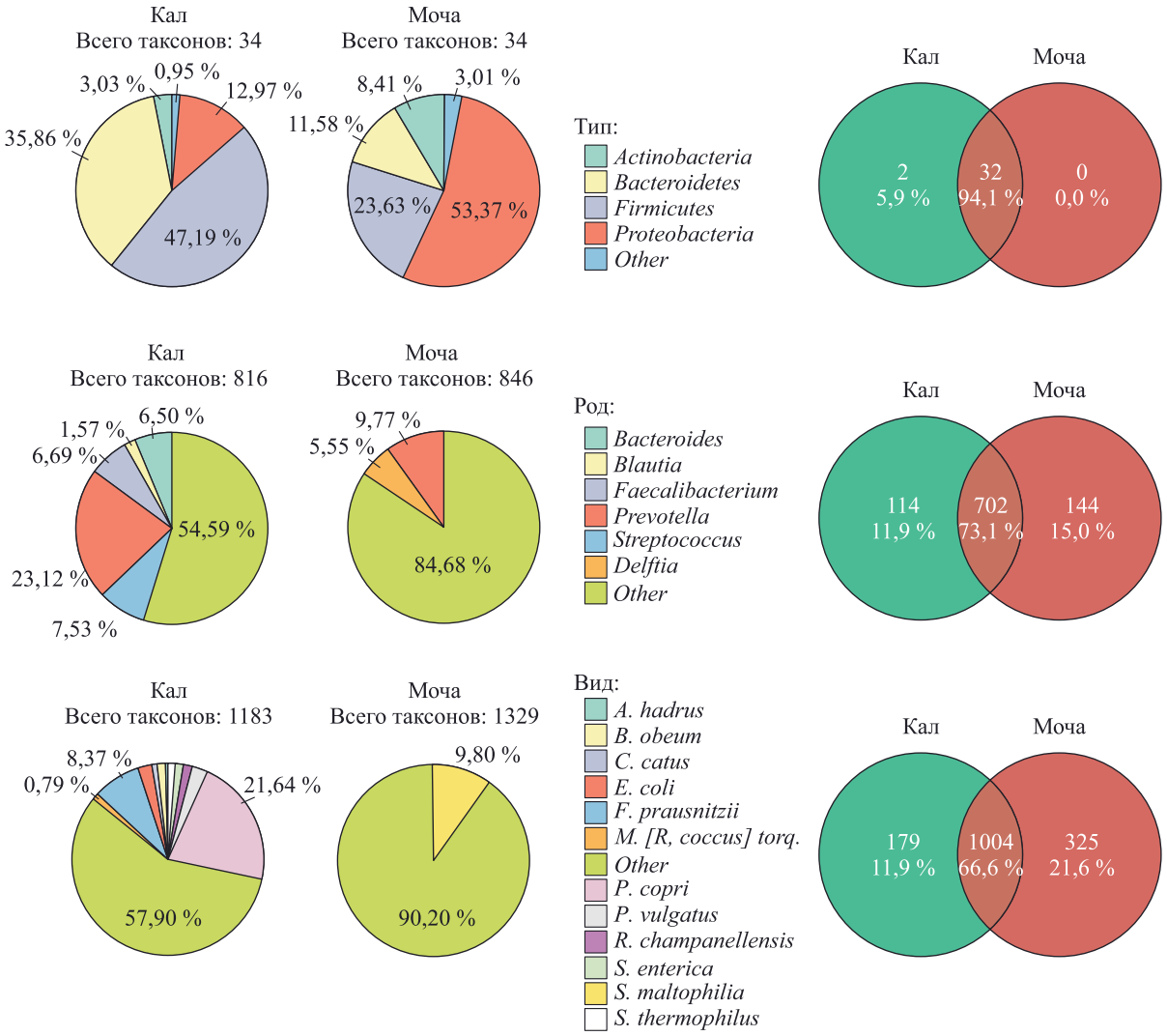


Рис. 6. *Диаграммы относительной представленности таксонов кишечника и мочевых путей при циррозе печени (слева) и диаграммы Венна (справа)*

Fig. 6. *Diagrams of the relative representation of intestinal and urinary tract taxa in liver cirrhosis (left) and Venn diagrams (right)*

ИМВП имеет отличительные особенности (всего установлено значимых различий по 294 таксонам), связанные с увеличением насыщенности *Gammaproteobacteria,* в том числе *Escherichia, Klebsiella, Acinetobacter, Enterobacter*, а также *Bacilli, Synergistia, Deltaproteobacteria, Epsilonproteobacteria, Acidithiobacillia,* и снижением количества *Prevotella*, *Clostridioides*, *Brevundimonas*, *Delftia*, *Stenotrophomonas*, *Streptococcus*, что подтверждается различием бета-разнообразия микробиоты мочевых путей в зависимости от наличия ИМВП (p = 0,001). Научное и практическое значение имеет идентификация 1329 видов бактерий мочевых путей при ЦП, 66,6 % которых аналогичны микробиоте кишечника (на уровне рода – 73,1 %, филотипа – 94,1 %), что является обоснованием потенциальной эффективности модификации микробиоты кишечника для профилактики и контроля течения ИМВП.

Список литературы / References

1. Almas S., Carpenter R.E., Rowan C., Tamrakar V.K., Bishop J., Sharma R. Advantage of precision metagenomics for urinary tract infection diagnostics. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2023;13:1221289. doi: 10.3389/fcimb.2023.1221289

2. Kim D.S., Lee J.W. Urinary tract infection and microbiome. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(11):1921. doi: 10.3390/diagnostics13111921

3. Gupta K. Urinary tract infection challenges: beyond the basics. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2024;38(2):229–394. doi: 10.1016/S0891-5520(24)00017-5

4. Zheng H., Wang C., Yu X., Zheng W., An Y., Zhang J., Zhang Y., Wang G., Qi M., Lin H., Wang F. The role of metabolomics and microbiology in urinary tract infection. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(6):3134. doi: 10.3390/ijms25063134

5. Pierre J.F., Akbilgic O., Smallwood H., Cao X., Fitzpatrick E.A., Pena S., Furmanek S.P., Ramirez J.A., Jonsson C.B. Discovery and predictive modeling of urine microbiome, metabolite and cytokine biomarkers in hospitalized patients with community acquired pneumonia. *Sci. Rep.* 2020;10(1):13418. doi: 10.1038/s41598-020-70461-9

6. Малаева Е.Г. Инфекции мочевыводящих путей и микробиота. *Пробл. здоровья и экол*. 2021;18(3):5–14. doi: 10.51523/2708-6011.2021-18-3-1

Malaeva E.G. Urinary tract infections and microbiota. *Problemy zdorov'ya i ekologii = Health and Environment Issues.* 2021;18(3):5–14. [In Russian]. doi: 10.51523/2708-6011.2021-18-3-1

7. Brubaker L., Wolfe A.J. The female urinary microbiota, urinary health and common urinary disorders. *Ann. Transl. Med.* 2017;5(2):34. doi: 10.21037/atm.2016.11.62

8. Engel D.R., Wagenlehner F.M.E., Shevchuk O. Scientific advances in understanding the pathogenesis, diagnosis, and prevention of urinary tract infection in the past 10 years. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2024;38(2):229–240. doi: 10.1016/j.idc.2024.03.002

9. Ceprnja M., Oros D., Melvan E., Svetlicic E., Skrlin J., Barisic K., Starcevic L., Zucko J., Starcevic A. Modeling of urinary microbiota associated with cystitis. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2021;11:643638. doi: 10.3389/fcimb.2021.643638

10. Magruder M., Sholi A.N., Gong C., Zhang L., Edusei E., Huang J., Albakry S., Satlin M.J., Westblade L.F., Crawford C., … Lee J.R. Gut uropathogen abundance is a risk factor for development of bacteriuria and urinary tract infection. *Nat. Commun*. 2019;10(1):5521. doi: 10.1038/s41467-019-13467-w

11. Keogh D., Tay W.H., Ho Y.Y., Dale J.L., Chen S., Umashankar S., Williams R.B.H., Chen S.L., Dunny G.M., Kline K.A. Enterococcal metabolite cues facilitate interspecies niche modulation and polymicrobial infection. *Cell Host Microbe*. 2016;20(4):493–503. doi: 10.1016/j.chom.2016.09.004

12. Perez-Carrasco V., Soriano-Lerma A., Soriano M., Gutiérrez-Fernández J., Garcia-Salcedo J.A. Urinary microbiome: yin and yang of the urinary tract. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021;11:617002. doi: 10.3389/fcimb.2021.617002

13. Grine G., Lotte R., Chirio D., Chevalier A., Raoult D., Drancourt M., Ruimy R. Co-culture of *Methanobrevibacter smithii* with *Enterobacteria* during urinary infection. *EBioMedicine*. 2019;43:333–337. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.04.037

14. Lingiah V.A., Pyrsopoulos N.T. Bacterial infections in cirrhotic patients in a tertiary care hospital. *J. Clin. Transl. Hepatol*. 2021;9(1):32–39. doi: 10.14218/JCTH.2020.00076

15. Reuken P.A., Stallmach A., Bruns T. Mortality after urinary tract infections in patients with advanced cirrhosis – relevance of acute kidney injury and comorbidities. *Liver Int.* 2013;33(2):220–230. doi: 10.1111/liv.12029

16. Neugent M.L., Hulyalkar N.V., Nguyen V.H., Zimmern P.E., de Nisco N.J. Advances in understanding the human urinary microbiome and its potential role in urinary tract infection. *mBio.* 2020;11(2):e00218–e00220. doi: 10.1128/mBio.00218-20

17. Tariq R., Pardi D.S., Tosh P.K., Walker R.C., Razonable R.R., Khanna S. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection reduces recurrent urinary tract infection frequency. *Clin. Infect. Dis*. 2017;65(10):1745–1747. doi: 10.1093/cid/cix618

18. Малаева Е.Г., Стома И.О. Возможности и перспективы модификации кишечного микробиома. *Арх. внутр. мед*. 2022;12(5):341–351. doi: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-341-351

Malaeva E.G., Stoma I.O. Possibilities and prospects of modification of the intestinal microbiome.

Arkhiv vnutrnney meditsiny = Archive of Internal Medicine. 2022;12(5):341–351. [In Russian]. doi: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-341-351

19. Jirillo E., Palmirotta R., Colella M., Santacroce L. A bird's-eye view of the pathophysiologic role of the human urobiota in health and disease: can we modulate it? *Pathophysiology.* 2024;31(1):52–67. doi: 10.3390/pathophysiology31010005

20. Maslennikov R., Ivashkin V., Efremova I., Alieva A., Kashuh E., Tsvetaeva E., Poluektova E., Shirokova E., Ivashkin K. Gut dysbiosis is associated with poorer long-term prognosis in cirrhosis. *World. J. Hepatol*. 2021;13(5):557–570. doi: 10.4254/wjh.v13.i5.557

21. Dubourg G., Morand A., Mekhalif F., Godefroy R., Corthier A., Yacouba A., Diakite A., Cornu F., Cresci M., Brahimi S., … Raoult D. deciphering the urinary microbiota repertoire by culturomics reveals mostly anaerobic bacteria from the gut. *Front. Microbiol*. 2020;11:513305. doi: 10.3389/fmicb.2020.513305

22. Gaston J.R., Johnson A.O., Bair K.L., White A.N., Armbruster C.E. Polymicrobial interactions in the urinary tract: is the enemy of my enemy my friend? *Infect. Immun*. 2021:IAI.00652-20. doi: 10.1128/IAI.00652-20

23. Стуров Н.В., Попов С.В., Жуков В.А., Ляпунова Т.В. Коррекция дисбиоза кишечника у пациентов с инфекцией мочевых путей (обзор). *Фармакология & фармакотерапия*. 2022;3:24–27. doi: 10.46393/27132129_2022_3_24

Sturov N.V., Popov S.V., Zhukov V.A., Lyapunova T.V. Correction of gut microbiota in urinary tract infection (a review). *Farmakologiya & farmakoterapiya = Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2022;(3):24–27. [In Russian]. doi: 10.46393/27132129_2022_3_24

24. Стуров Н.В., Попов С.В., Жуков В.А. Патогенетическая роль и возможности коррекции нарушения кишечной микробиоты при инфекции мочевых путей. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021;66(7–8):100–108. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-100-108

Sturov N.V., Popov S.V., Zhukov V.A. Pathogenetic role and possibilities for correction of gut microbiota disorders in urinary tract infections*. Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021;66(7–8):100–108. [In Russian]. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-100-108

Сведения об авторах:

Малаева Екатерина Геннадьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1051-0787, e-mail: dr-malaeva@mail.ru
Стома Игорь Олегович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-0483-7329, e-mail: rector@gsmu.by
Воропаев Евгений Викторович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9435-6109, e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com
Осипкина Ольга Викторовна, ORCID: 0000-0002-1931-4224, e-mail: olga.osipkina@mail.ru
Ковалев Алексеевич, ORCID: 0000-0001-9148-487X, e-mail: kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by

Information about the author:

Ekaterina G. Malaeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1051-0787, e-mail: dr-malaeva@mail.ru
Igor O. Stoma, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-0483-7329, e-mail: rector@gsmu.by
Evgeny V. Voropaev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9435-6109, e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com
Olga V. Osipkina, ORCID: 0000-0002-1931-4224, e-mail: olga.osipkina@mail.ru
Alexey A. Kovalev, ORCID: 0000-0001-9148-487X, e-mail: kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by

Поступила в редакцию 24.06.2024
После доработки 25.09.2024
После повторной доработки 27.11.2024
Принята к публикации 27.11.2024

Received 24.06.2024
Revision received 25.09.2024
Second revision received 27.11.2024
Accepted 27.11.2024

УДК 616.12-008.331.1-055.1/.3:616.61-002.2-037 DOI: 10.18699/SSMJ20250117
Оригинальное исследование / Research article

Модель прогнозирования риска развития хронической болезни почек у больных гипертонической болезнью второй стадии в зависимости от пола

О.Б. Поселюгина, Л.Н. Коричкина, К.С. Инешина

Тверской государственный медицинский университет Минздрава России
170100, г. Тверь, ул. Советская, 4

Резюме

Гипертоническая болезнь (ГБ) является хроническим прогрессирующим заболеванием, при отсутствии коррекции которой происходит вовлечение в патологический процесс органов-мишеней с утяжелением течения болезни и ухудшением прогноза для жизни. Хроническая болезнь почек (ХБП) развивается примерно у 30 % пациентов с ГБ, обусловливает развитие сердечно-сосудистых осложнений, в том числе приводит к смерти. До конца не изучены прогностически неблагоприятные комбинации факторов риска у мужчин и женщин, которые неизбежно приведут к развитию ХБП. Цель исследования – построить модель прогнозирования риска развития ХБП у больных ГБ II стадии в зависимости от пола. **Материал и методы.** Обследовано 100 пациентов в возрасте 60,5 [20,0] года (медиана [межквартильный интервал]) с диагнозом ГБ II стадии. В основную группу вошли 50 человек с ХБП (мужчин – 21, женщин – 29, возраст 64,0 [19,1] года), в группу сравнения – 50 пациентов без ХБП (мужчин – 25, женщин – 25, возраст 58,5 [22,1] года). У всех определялось наличие метаболического синдрома, измерялось систолическое и диастолическое артериальное давление, оценивался порог вкусовой чувствительности к поваренной соли, определялось содержание мочевой кислоты и креатинина в крови, рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации, проводилось эхокардиографическое исследование, оценивалась выраженность депрессии по шкале Бека. **Результаты и их обсуждение.** Оказалось, что у мужчин с ГБ II стадии риск развития ХБП в большей степени определяют такие комбинации факторов риска, как порог вкусовой чувствительности к поваренной соли, содержание мочевой кислоты в крови, выраженность депрессии по шкале Бека, у женщин – наличие метаболического синдрома, выраженность депрессии, систолическое артериальное давление при поступлении. **Заключение.** Модели прогнозирования риска развития ХБП у больных ГБ II стадии различаются по полу, просты в использовании, позволят практикующему врачу точно определить вероятность поражения почек у мужчин и женщин при ГБ, оптимизировать терапию с учетом выявленных предикторов и затормозить прогрессию стадийности ГБ и связанных с ней осложнений.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь II стадии, факторы риска, хроническая болезнь почек, модель прогнозирования риска, мужчины, женщины.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Поселюгина О.Б., e-mail: poselubina@mail.ru
Для цитирования. Поселюгина О.Б., Коричкина Л.Н., Инешина К.С. Модель прогнозирования риска развития хронической болезни почек у больных гипертонической болезнью второй стадии в зависимости от пола. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(1):158–164. doi: 10.18699/SSMJ20250117

A model for predicting the risk of developing chronic kidney disease in patients with second-stage hypertension, depending on gender

O.B. Poselyugina, L.N. Korichkina, K.S. Ineshina

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

Abstract

Hypertension is a chronic progressive disease, in the absence of correction of which, target organs are involved in the pathological process, with the disease worsening and the life expectancy deterioration. Chronic kidney disease (CKD) develops in about 30 % of patients with hypertension, causing the development of cardiovascular complications, including death. The prognostically unfavorable combinations of risk factors in men and women, which will inevitably lead to the development of CKD, have not been fully studied. Aim of the study was to build a model for predicting the risk of developing CKD in patients with stage II GB, depending on gender. **Material and methods.** 100 patients aged 60.5 [20.0] years (median [interquartile region]) with a diagnosis of stage II hypertension were examined. The main group included 50 patients with CKD (men – 21, women – 29, age 64.0 [19.1] years), the comparison group included 50 patients without CKD (men – 25, women – 25, age 58.5 [22.1]). The presence of metabolic syndrome was determined in all of them, systolic and diastolic blood pressure were measured, the salt sensitivity taste threshold, uric acid and blood creatinine content were estimated, the glomerular filtration rate was calculated, an echocardiographic study was performed, and the severity of depression using the Beck scale was assessed. **Results and discussion.** It turned out that in men with stage II hypertension, the risk of developing CKD is more determined by such combinations of risk factors as the threshold of taste sensitivity to table salt, blood uric acid content, and depression severity according to the Beck scale, in women it was metabolic syndrome presence, depression severity, systolic arterial pressure at admission. **Conclusions.** Models for predicting the risk of developing CKD in patients with stage II GB differ by gender, are easy to use, will allow the practitioner to accurately determine the probability of kidney damage in men and women with hypertension, optimize therapy considering the identified predictors and slow down the progression of hypertension stage of GB and related complications.

Key words: stage II hypertension, risk factors, chronic kidney disease, risk prediction model, men, women.

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

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

Citation. Poselyugina O.B., Korichkina L.N., Ineshina K.S. A model for predicting the risk of developing chronic kidney disease in patients with second-stage hypertension, depending on gender. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(1):158–164. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250117

Введение

Гипертоническая болезнь (ГБ) является хроническим, как правило, прогрессирующим заболеванием, при отсутствии коррекции которого в патологический процесс вовлекаются органы-мишени с утяжелением течения заболевания и ухудшением прогноза для жизни [1, 2]. Хроническая болезнь почек (ХБП) развивается примерно у 30 % пациентов с ГБ, обусловливает развитие сердечно-сосудистых осложнений, в том числе приводит к смерти [3–5]. У части больных это осложнение длительно остается не диагностированным и выявляется лишь на терминальной стадии почечной недостаточности, когда требуется назначение заместительной почечной терапии. Факторы риска ГБ и ХБП хорошо изучены [6, 7], однако не установлена их связь с половой принадлежностью и наиболее прогностически неблагоприятными комбинациями, которые неизбежно приведут к развитию ХБП. Можно полагать, что учет факторов риска персонально для мужчин и женщин позволит более точно и дифференцированно рассчитать вероятность развития ХБП и повлиять на ее прогноз.

Цель исследования – построить модель прогнозирования риска развития ХБП у больных ГБ II стадии в зависимости от пола.

Материал и методы

Обследовано 100 пациентов (возраст 60,5 [20,0] года) с диагнозом ГБ II стадии, госпитализированных в терапевтическое отделение ФГБУЗ «Медико-санитарная часть № 57 Федерального медико-биологического агентства». Диагноз установлен по результатам клинико-лабораторно-инструментального обследования согласно клиническим рекомендациям [6]. Основную группу составили 50 пациентов с ГБ, осложненной ХБП, которые имели скорость клубочковой фильтрации (СКФ) от 30 до 59 мл/мин/1,73 м^2 и/или альбуминурию/протеинурию) (мужчин – 21, женщин – 29, возраст 64,0 [19,1] года). В группу сравнения вошли 50 пациентов с ГБ II стадии без ХБП (СКФ 60 мл/мин/1,73 м^2 и более, отсутствие альбуминурии/протеинурии) (мужчин – 25, женщин – 25, возраст 58,5 [22,1] года). Группы были сопоставимы по численности, возрасту и стадии заболевания.

У всех обследованных проводилось стандартное общеклиническое исследование, выявлялись факторы риска развития изучаемой патологии. Измерялась окружность талии (ОТ), об абдоминальном ожирении свидетельствовала ОТ более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин [6]. Оценивались окружность бедер, систолическое (САД)

и диастолическое артериальное давление (ДАД), рассчитывался индекс массы тела (ИМТ, кг/м^2), определялось наличие метаболического синдрома (МС). Количество потребляемой поваренной соли оценивалось по порогу вкусовой чувствительности к ней (ПВЧПС) согласно методике R.J. Henkin et al. [8]. За низкое и высокое значение ПВЧПС принимали концентрацию раствора хлорида натрия 0,16 % и ≥ 0,32 % соответственно [9]. Определялось содержание креатинина, мочевины, мочевой кислоты, холестерина, билирубина, глюкозы в крови, рассчитывалась СКФ по формуле CKD-EPI с применением нефрологического калькулятора.

Эхокардиографию проводили на ультразвуковом аппарате ALOKA Prosound α7 (Hitachi, Япония). Измерялась толщина задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, оценивались фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и ее индекс; гипертрофию левого желудочка устанавливали при индексе ММЛЖ более 95 г/м^2 у женщин и более 115 г/м^2 у мужчин. Для оценки выраженности депрессии использовалась шкала Бека, включающая в себя 21 утверждение. Суммарная оценка менее 9 баллов свидетельствовала об отсутствии депрессивных симптомов, от 10 до 18 баллов – о легкой депрессии.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием пакетов программ Excel 2007, BioStat 2007. Нормальность распределения количественных признаков проверяли с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Поскольку оно отличалось от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [Q1; Q3], качественные признаки – в виде относительных частот объектов исследования (*n*, %). Для оценки различий количественных данных использовали критерий Манна – Уитни, для номинальных данных – критерий χ^2 Пирсона. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (*p*) принимали равным 0,05 [10]. Для построения модели применяли метод построения бинарной логистической регрессии с использованием компьютерной программы IBM® SPSS Statistics Subscription Trial.

Результаты и их обсуждение

Как видно из данных, представленных в табл. 1, у пациентов с ГБ, осложненной ХБП, статистически значимо больше длительность основного заболевания, стаж курения, ПВЧПС (риск развития ХБП увеличивается в 3 раза при высоком уровне ПВЧПС, отношение шансов (ОШ) = 3,53, 95%-й

Таблица 1. *Клинико-анамнестическая характеристика пациентов*

Table 1. *Clinical and anamnestic characteristics of patients*

Показатель	Пациенты с ГБ	Пациенты с ГБ и ХБП	*p*
Длительность ГБ, лет	5,0 [8,0]	10,0 [8,8]	0,03
Количество факторов риска	7,0 [3,0]	8,0 [3,0]	0,31
Курение, *n* (%)	23 (46 %)	25 (50 %)	0,69
Стаж курения, лет	15,0 [15,0]	20,0 [15,0]	0,01
ПВЧПС, %	0,64 [0,63]	0,96 [0,90]	0,05
Увеличение ОТ, *n* (%)	26 (52 %)	36 (72 %)	0,04
Наличие МС, *n* (%)	21 (42 %)	35 (70 %)	0,005
САД при поступлении в стационар, мм рт. ст.	155,0 [17,5]	160,0 [20,0]	0,042
ДАД при поступлении в стационар, мм рт. ст.	90,0 [10,0]	90,0 [15,0]	0,054
Частота сердечных сокращений, уд/мин	78,0 [13,5]	82,0 [16,0]	0,08
Содержание креатинина, мкмоль/л	78,50 [13,75]	89,00 [15,75]	< 0,001
Содержание мочевины, ммоль/л	4,00 [1,48]	5,00 [1,93]	< 0,001
Содержание глюкозы, ммоль/л	5,15 [1,40]	5,70 [1,17]	0,03
Содержание мочевой кислоты, ммоль/л	360,0 [73,5]	382,0 [45,8]	0,05
Содержание общего билирубина, мкмоль/л	12,0 [4,66]	10,3 [6,43]	0,03
Содержание общего холестерина, ммоль/л	5,4 [1,3]	5,6 [1,4]	0,3
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	88,5 [20,0]	65,0 [16,8]	< 0,001
Содержание альбумина в моче, г/л	0	0,08 [0,07]	< 0,001
ММЛЖ, г	223,0 [50,25]	250,0 [49,5]	< 0,01
Индекс ММЛЖ, г/м^2	115,5 [24,75]	125,0 [33,75]	< 0,01
ФВ ЛЖ, %	66,5 [8,5]	62,0 [6,0]	< 0,001

доверительный интервал (95 % ДИ) 1,33–9,31, p = 0,01). Среди лиц с ГБ и ХБП было больше пациентов с увеличенной ОТ, наличием МС (риск развития ХБП при наличии данных факторов риска увеличивается соответственно в 2 и 3 раза (ОШ = 2,37, 95 % ДИ 1,03–5,28, p = 0,04; ОШ = 3,22, 95 % ДИ 1,41–7,36, p = 0,005), у женщин при наличии МС – в 7 раз (ОШ = 7,59, 95 % ДИ 01,46–39,63, p = 0,008)). Также у больных ГБ и ХБП при поступлении в стационар были выше уровень САД, содержание креатинина, мочевины, глюкозы, мочевой кислоты, общего билирубина в крови, альбумина в моче. У пациентов с ХБП с высоким ПВЧПС были больше, чем в группе с низким ПВЧПС, толщина межжелудочковой перегородки (соответственно 1,31 [0,21] и 1,22 [0,14] см, p = 0,035) и задней стенки ЛЖ (соответственно 1,23 [0,11] и 1,17 [0,1] см, p = 0,023), а также ММЛЖ (250,0 [42,0] и 213,0 [57,0] г, p = 0,033).

У пациентов группы ГБ с ХБП в 3,57 раза чаще встречалась депрессия по сравнению с группой ГБ без ХБП (χ^2 = 14,889, p = 0,0001), ее выраженность была больше (соответственно 9,5 [6,75] и 6,0 [4,0] балла по шкале депрессии Бека, p = 0,002). Риск развития ХБП возрастает при увеличении степени депрессии (ОШ = 6,14, 95 % ДИ 2,32–16,24, p < 0,001), при ее появлении у мужчин он увеличивается более существенно, чем у женщин (соответственно ОШ = 8,63, 95 % ДИ 1,6–46,45, p < 0,001 и ОШ = 4,92, 95 % ДИ 1,45–16,73, p < 0,001). Анализ корреляционных взаимосвязей выявил прямую зависимость выраженности депрессии с уровнем креатинина в крови (r = 0,403; p = 0,011) и альбумина в моче (r = 0,433; p = 0,002), а также обратную связь с СКФ при поступлении (r = –0,521; p = 0,0001). У больных ГБ без ХБП также выявлялась обратная связь между степенью депрессии и СКФ при поступлении (r = –0,286; p = 0,044).

Для выявления наиболее значимых факторов риска развития ХБП у пациентов с ГБ II стадии был применен метод бинарной логистической регрессии. В качестве зависимой переменной взят признак «наличие ХБП», пациенты с ГБ II стадии с наличием ХБП закодированы как «1», лица с ГБ без ХБП – как «0». В качестве вероятных предикторов рассмотрены факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, гематологические показатели, результаты психологического тестирования, которые продемонстрировали высокую степень достоверности и были наиболее значимыми у больных ГБ. Значение статистики Вальда выражало относительный вклад отдельных факторов. Качественные факторы закодированы через систему «0» – «1» (наличие вышеуказанного предиктора отмечалось как «1», его отсутствие – как «0».

В ходе построения бинарной логистической модели для мужчин выявлены следующие значимые факторы (p Вальда < 0,05): уровень ПВЧПС при поступлении, содержание мочевой кислоты в крови, количество баллов по шкале депрессии Бека (табл. 2). В итоговом уравнении бинарной логистической регрессии –2Log правдоподобие составило 35,953, χ^2 = 27,468 для трех степеней

Таблица 2. *Константа и коэффициенты регрессии в многофакторной модели развития ХБП у пациентов с ГБ II стадии*

Table 2. *Regression constants and coefficients in a multifactorial model of the development of chronic kidney disease in patients with stage II hypertension*

Переменная	Оценка	СО	p	Тест Вальда	p Вальда	ОВ	95 % ДИ
Мужчины							
Константа	–14,043	5,218	–	7,243	0,007	–	–
ПВЧПС	1,427	0,569	0,001	6,293	0,012	4,16	1,37–12,7
Содержание мочевой кислоты	0,026	0,013	0,007	4,283	0,038	1,027	1,001–1,053
Количество баллов по шкале депрессии Бека	0,338	0,131	0,002	6,661	0,01	1,402	1,085–1,814
Женщины							
Константа	–9,554	4,096	–	5,439	0,02	–	–
Наличие МС	2,049	0,948	0,008	4,668	0,031	7,76	1,2–49,8
Количество баллов по шкале депрессии Бека	1,642	0,694	0,008	5,593	0,018	5,2	1,33–20,16
САД при поступлении	0,047	0,023	0,05	3,93	0,047	1,05	1,001–1,1

Примечание. СО – среднеквадратичная ошибка; ОВ – отношение вероятности.

свободы при уровне значимости $p < 0,001$, что подтверждает достоверность указанной математической модели. Ее чувствительность составила 81 %, специфичность – 84 %, общая предсказанная ценность – 82,6 %. Итоговое уравнение вероятности развития ХБП у мужчин с ГБ II стадии приняло вид

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где p – вероятность развития ХБП у мужчин с ГБ II стадии; e – математическая константа (численное значение e = 2,7), $z = -14,043 + 1,427\,x_1 + 0,026\,x_2 + 0,338\,x_3$, где x_1 – значение ПВЧПС (%); x_2 – уровень мочевой кислоты (мкмоль/л); x_3 – количество баллов по шкале депрессии Бека. При значении $p > 0,5$ прогнозируют высокую вероятность развития ХБП у пациентов с ГБ II стадии, при значении $p < 0,5$ делают заключение о низком риске развития ХБП.

Площадь под ROC-кривой (рисунок, *а*) составляет для ПВЧПС 0,750, для содержания мочевой кислоты – 0,723, для выраженности депрессии – 0,765. Полученные данные указывают на то, что качество модели и ее дискриминационная способность хорошие.

Для демонстрации практической значимости данной модели приводим клинические примеры.

Клинический пример 1

У пациента Т., 55 лет, установленный диагноз ГБ II стадии, ПВЧПС составил 0,64 %, содержание мочевой кислоты в крови – 420 мкмоль/л, набрано 12 баллов по шкале депрессии Бека. Уравнение расчета вероятности развития ХБП у данного пациента приобретает вид

$$p = 1/(1 + e^{-(-14,043 + 1,427 \times 0,64 + 0,026 \times 420 + 0,338 \times 12)}) = 0,862,$$

вероятность развития ХБП в данном случае высока – 86,2 %.

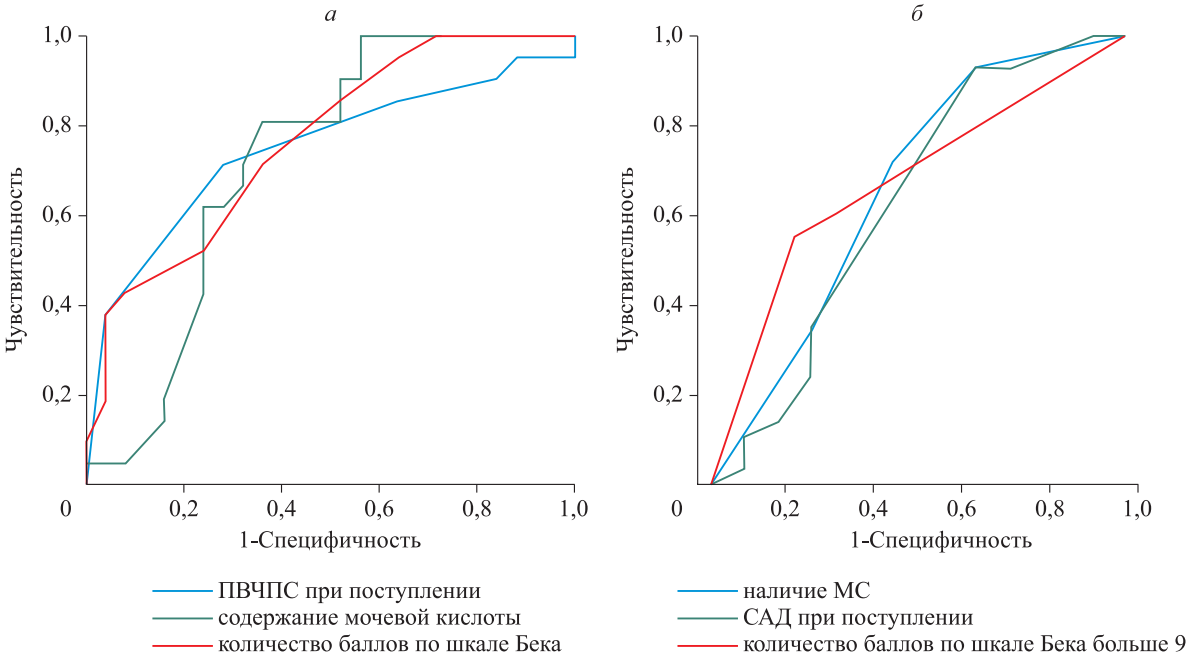
Клинический пример 2

У пациента А., 51 год, установленный диагноз ГБ II стадии, ПВЧПС составил 0,16 %, содержание мочевой кислоты в крови – 360 мкмоль/л, набрано 8 баллов по шкале депрессии Бека. Уравнение расчета вероятности развития ХБП у данного пациента имеет вид

$$p = 1/(1 + e^{-(-14,043 + 1,427 \times 0,16 + 0,026 \times 360 + 0,338 \times 8)}) = 0,1494,$$

т.е. вероятность развития ХБП низка и составляет 14,94 %.

У женщин с ГБ II стадии модель прогнозирования риска развития ХБП включала (p Вальда < 0,05): наличие или отсутствие МС, а также выраженность депрессии по шкале Бека, уровень САД при поступлении, которое было измерено при первичном осмотре в стационаре (см. табл. 2). В итоговом уравнении бинарной логистической регрессии –2Log правдоподобие составило 57,520, $\chi^2 = 17,044$ для трех степеней свободы при уровне значимости $p < 0,001$, что подтверждает достоверность указанной мате-



ROC-кривые для переменных, включенных в модель у мужчин (а) и женщин (б)
ROC curves for variables included in the male (a) and female model (б)

матической модели. Чувствительность модели составила 79,3 %, специфичность – 72 %, общая предсказанная ценность – 75,9 %. Итоговое уравнение вероятности развития ХБП у женщин с ГБ II стадии приняло тот же вид, что и для мужчин, с таким же значением константы e, величина $z = –9{,}554 + 2{,}049x_1 + 1{,}642x_2 + 0{,}047x_3$, где x_1 – наличие/отсутствие МС (0/1); x_2 – наличие/отсутствие депрессии по шкале Бека (0/1); x_3 – уровень САД на момент поступления, мм рт. ст. При значении $p > 0{,}5$ прогнозируют высокую вероятность развития ХБП, при значении $p < 0{,}5$ делают заключение о низком риске развития ХБП. Площадь под ROC-кривой (рисунок, *б*) составляет для МС 0,646, для выраженности депрессии – 0,676, для САД – 0,646. Качество представленной модели и дискриминационная способность средние. Для демонстрации практической значимости данной модели приводим клинические примеры.

Клинический пример 3

Пациентка Г., 54 года, установленный диагноз ГБ II стадии, имеет признаки МС, по шкале депрессии – 12 баллов, уровень САД составил 155 мм рт. ст. Рассчитаем вероятность развития ХБП у данной пациентки:

$$p = 1/(1 + e^{-(-9{,}554 + 2{,}049 \times 1 + 1{,}642 \times 1 + 0{,}047 \times 155)}) = 0{,}8041.$$

Вероятность развития ХБП в данном случае велика (80,41 %).

Клинический пример 4

Пациентка Б., 46 лет, установленный диагноз ГБ II стадии, ОТ в пределах нормы, при прохождении теста по шкале депрессии – 8 баллов. При осмотре САД составило 165 мм рт. ст. Рассчитаем вероятность развития ХБП:

$$p = 1/1 + e^{-(-9{,}554 + 2{,}049 \times 0 + 1{,}642 \times 0 + 0{,}047 \times 165)} = 0{,}1434.$$

Вероятность развития ХБП в данном случае низка (14,34 %).

Заключение

При обследовании пациентов с ГБ II стадии получена клинико-лабораторно-инструментальная характеристика и дана оценка выраженности депрессии в зависимости от наличия ХБП. Расчет риска развития ХБП у больных ГБ, оценка корреляционных взаимосвязей клинико-лабораторно-инструментальных данных между собой, с факторами риска, потреблением поваренной соли и в зависимости от пола позволили выявить у пациентов с ГБ II стадии высокую вероятность развития ХБП при наличии абдоминального ожирения, МС в сочетании с повышенным потреблением соли. Выявлены прямые корреляционные взаимосвязи депрессии с функциональным состоянием почек. Таким образом, из всего многообразия факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, которые имеются у больных ГБ, удалось выделить наиболее значимые, отличающиеся у мужчин и женщин, совокупность которых неизбежно приведет к поражению почек как органамишени при ГБ II стадии. Можно полагать, что предложенные, персонифицированные по полу, модели прогнозирования риска развития такого осложнения, как ХБП, позволят практикующему терапевту, кардиологу, семейному врачу определить вероятность поражения почек при ГБ, усилить терапию с учетом выявленных предикторов и таким образом затормозить прогрессию стадийности ГБ и связанных с ней осложнений.

Список литературы

1. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Астанин П.А., Юсупова Т.Ф., Юсупов Ф.А. Поражения почек при гипертонической болезни. *Клин. мед*. 2023;101(11):569–576. doi: 10.30629/0023-2149-2023-101-11-569-576

2. Эбзеева Е.Ю., Де В.А., Ни Л.И., Соколова Е.В., Араблинский А.В., Остроумова О.Д. Хроническая болезнь почек и артериальная гипертензия: как разорвать порочный круг? *РМЖ.* 2022;(5):30–34.

3. Сигитова О.Н., Богданова А.Р., Саубанова Э.И. Факторы риска, распространенность и темпы прогрессирования хронической болезни почек у амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией. *Терапия*. 2023;(3):7–14. doi: 10.18565/therapy.2023.3.7-14

4. Чазова И.Е., Кисляк О.А., Подзолков В.И., Брагина А.Е., Сивакова О.А., Солнцева Т.Д., Елфимова Е.М., Валиева З.С., Фомин В.В., Миронова О.Ю. Артериальная гипертензия и хроническая болезнь почек: консенсус по ведению пациентов. *Систем. гипертензии*. 2023;20(1):5–19. doi: 10.38109/2075-082X-2023-1-5-19

5. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Багманова Н.Х., Батюшин М.М., Орлова Г.М. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертонией в зависимости от наличия сахарного диабета: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ. *Рос. кардиол. ж.* 2018;23(2):91–101. doi: 10.15829/1560-4071-2018-2-91-101

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. Клинические рекомендации 2020. Артериальная гипертензия у взрослых. *Рос. кардиол. ж.* 2020;25(3):149–218. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786

7. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек, 2023. Утв. Минздравом РФ. М.: Центромаг, 2024. 226 с.

8. Henkin R.J., Gill L.P., Bartter F.C.J. Studies on taste threshold in normal man and in patients with adrenal cortical insufficiency: the role of adrenal cortical steroids and of serum sodium concentration. *Clin. Invest.* 1963;42(5):727–735.

9. Волков В.С., Поселюгина О.Б., Свистунов О.П. О роли поваренной соли в патогенезе гипертонической болезни. *Кардиваскуляр. терапия и профилакт*. 2005; 4(2):35-39.

10. Трухачева Н.В. Медицинская статистика: учебное пособие. Ростов на Дону: Феникс, 2017. 324 с.

References

1. Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V., Murkamilova Zh.A., Astanin P.A., Yusupova T.F., Yusupov F.A. Kidney damage in hypertensive disease. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2023;101(11):569–576. [In Russian]. doi: 10.30629/0023-2149-2023-101-11-569-576

2. Ebzeeva E.Yu., De V.A., Ni L.I., Sokolova E.V., Arablinskii A.V., Ostroumova O.D. Chronic kidney disease and hypertension: how to break the vicious circle? *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal.* 2022;(5):30–34. [In Russian].

3. Sigitova O.N., Bogdanova A.R., Saubanova E.I. Risk factors, prevalence and rates of chronic kidney disease progression in outpatient patients with arterial hypertension. *Terapiya = Therapy*. 2023;(3):7–14. [In Russian]. doi: 10.18565/therapy.2023.3.7-14

4. Chazova I.E., Kislyak O.A., Podzolkov V.I., Bragina A.E., Sivakova O.A., Solntseva T.D., Elfimova E.M., Valieva Z.S., Fomin V.V., Mironova O.Yu. Arterial hypertension and chronic kidney disease: consensus statement on patient management. *Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2023;20(1):5–19. [In Russian]. doi: 10.38109/2075-082X-2023-1-5-19

5. Kobalava Zh.D., Villeval'de S.V., Bagmanova N.Kh., Batyushin M.M., Orlova G.M. The prevalence of chronic kidney disease markers in arterial hypertension patients and relation with diabetes: results of epidemiological study KHRONOGRAPH. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(2):91–101. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-2-91-101

6. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L., Boitsov 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):149–218. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786

7. Clinical recommendations. Chronic kidney disease, 2023. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow: Tsentromag, 2024. 226 p. [In Russian].

8. Henkin R.J., Gill L.P., Bartter F.C.J. Studies on taste threshold in normal man and in patients with adrenal cortical insufficiency: the role of adrenal cortical steroids and of serum sodium concentration. *Clin. Invest.* 1963;42(5):727–735.

9. Volkov V.S., Poselyugina O.B., Svistunov O.P. On the role of table salt in the pathogenesis of hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2005; 4(2):35-39. [In Russian].

10. Trukhacheva N.V. Medical statistics: a textbook. Rostov na Donu: Feniks, 2017. 324 p. [In Russian].

Сведения об авторах:

Поселюгина Ольга Борисовна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-5775-9868, e-mail: poselubina@mail.ru
Коричкина Любовь Никитична, д.м.н., ORCID: 0000-0002-7750-9521, e-mail: lnkor@yandex.ru
Инешина Ксения Сергеевна, ORCID: 0000-0003-2714-2124, e-mail: couteux@yandex.ru

Information about the authors:

Olga B. Poselyugina, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5775-9868, e-mail: poselubina@mail.ru
Lyubov N. Korichkina, doctor of medical sciences ORCID: 0000-0002-7750-9521, e-mail: lnkor@yandex.ru
Ksenia S. Ineshina, ORCID: 0000-0003-2714-2124, e-mail: couteux@yandex.ru

Поступила в редакцию 25.09.2024
После доработки 05.01.2025
После повторной доработки 17.01.2025
Принята к публикации 20.01.2025

Received 25.09.2024
Revision received 05.01.2025
Second revision received 17.01.2025
Accepted 20.01.2025

УДК 616-006.68 DOI: 10.18699/SSMJ20250118
Клинический случай / Clinical case

Клиническое наблюдение: успешное лечение карциномы Меркеля у 84-летней пациентки

Е.Э. Бабухин[1], В.В. Хвостовой[1, 2], К.Э. Келямова[2], Э.Д. Цнобиладзе[1], А.И. Клементьева[1, 2], С.Ю. Шумакова[1]

[1] Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова
305524, Курская обл., Курский р-н, хутор Кислино, ул. Елисеева, 1
[2] Курский государственный медицинский университет Минздрава России
305004, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3

Резюме

Карцинома Меркеля – редкая опухоль, характеризующаяся высоким потенциалом к метастазированию и местному рецидивированию. Неспецифическая клиническая картина заболевания часто приводит к поздней диагностике, что создает определенные трудности в дальнейшем ведении пациентов. Преобладающее число больных карциномой Меркеля – лица пожилого и старческого возраста, коморбидный статус которых требует персонифицированного подхода к лечению. В данной статье представлено клиническое наблюдение успешного лечения 84-летней женщины с карциномой Меркеля подглазничной области. Пациентка обратилась в клинику с жалобами на наличие опухоли кожи подглазничной области справа, верифицированной по месту жительства как карцинома Меркеля. При компьютерной томографии дополнительно обнаружено очаговое образование в правой околоушной железе. Дообследование не выявило противопоказаний к хирургическому лечению, после чего пациентке проведено широкое иссечение опухоли кожи с реконструктивно-пластическим компонентом, расширенная шейная лимфодиссекция с резекцией околоушной слюнной железы справа. Гистологическое исследование послеоперационного материала подтвердило диагноз. В дальнейшем пациентке был проведен послеоперационный курс лучевой терапии. Сведений о рецидиве заболевания на момент представления данных для публикации не получено. Лечение карциномы Меркеля у пациентов пожилого возраста требует мультидисциплинарного подхода и способно значительно улучшить качество жизни.

Ключевые слова: карцинома Меркеля, опухоль кожи, орфанная опухоль.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Бабухин Е.Э., e-mail: oncology.consult@yandex.ru
Для цитирования. Бабухин Е.Э., Хвостовой В.В., Келямова К.Э., Цнобиладзе Э.Д., Клементьева А.И., Шумакова С.Ю. Клиническое наблюдение: успешное лечение карциномы Меркеля у 84-летней пациентки. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(1):165–173. doi: 10.18699/SSMJ20250118

Clinical case: successful treatment of Merkel cell carcinoma in an 84-year-old patient

E.E. Babykhin[1], V.V. Khvostovoi[1, 2], K.E. Kelyamova[2], E.D. Tsnobiladze[1], A.I. Klementyeva[1, 2], S.Yu. Shumakova[1]

[1] G.E. Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific and Clinical Center
3055241, Kursk region, farm Kislino, Eliseeva st., 1
[2] Kursk State Medical University of Minzdrav of Russia
305006, Kursk, Karla Marksa st., 3

Abstract

Merkel cell carcinoma is a rare tumour characterized by a high potential for metastasis and local recurrence. The nonspecific clinical picture of the disease often leads to late diagnosis, which creates certain difficulties in the further management of patients. The predominant number of patients with Merkel cell carcinoma are elderly and senile persons, whose

comorbid status requires a personalized approach to treatment. This article presents a clinical observation of successful treatment of an 84-year-old woman with Merkel cell carcinoma of the infraorbital region. The patient came to the clinic with complaints of a skin tumor in the infraorbital region on the right, which was verified at her place of residence as Merkel carcinoma. Computer tomography additionally found a focal mass in the right parotid gland. Additional examination revealed no contraindications to surgical treatment, after which the patient underwent wide excision of the skin tumor with a reconstructive plastic component, extended cervical lymph node dissection with resection of the parotid salivary gland on the right. Histological examination of postoperative material confirmed the diagnosis. Subsequently, the patient underwent a postoperative course of radiation therapy. No information on recurrence of the disease was received at the time of submission of data for publication. Treatment of Merkel cell carcinoma in elderly patients requires a multidisciplinary approach and can significantly improve the quality of life.

Key words: Merkel cell carcinoma, skin tumor, orphan tumor.

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

Correspondence author. Babukhin E.E., e-mail: oncology.consult@yandex.ru

Citation. Babukhin E.E., Khvostovoi V.V., Kelyamova K.E., Tsnobiladze E.D., Klementyeva A.I., Shumakova S.Yu. Clinical case: successful treatment of Merkel cell carcinoma in an 84-year-old patient. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(1):165–173. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250118

Введение

Карцинома Меркеля (карцинома из клеток Меркеля) является редкой, агрессивной опухолью с нейроэндокринной и эпителиальной дифференцировкой, обладающей высоким метастатическим потенциалом и склонностью к местному рецидивированию. Оценка истинной частоты встречаемости данной опухоли в популяции затруднена, в том числе в связи с особенностями кодирования заболевания. Частота встречаемости карциномы Меркеля варьирует в зависимости от географического положения и уровня инсоляции. Наиболее высокий показатель заболеваемости, как и при других онкологических заболеваниях кожи, приходится на Австралию и Новую Зеландию. В странах Европы (в том числе в РФ) и Америки она не превышает 2–4 случая на 1 млн населения [1], что позволяет отнести карциному Меркеля к орфанным заболеваниям [2].

Этиопатогенез карциномы Меркеля к настоящему времени остается не до конца изученным, однако правомерно выделение двух основных этиологических факторов: полиомавирусная инфекция клеток Меркеля (MCPyV-инфекция) [3, 4] и ультрафиолетовое излучение [5]. MCPyV-негативные карциномы Меркеля характеризуются высокой мутационной нагрузкой, более агрессивным течением, локализуются преимущественно на коже открытых участков тела, головы и шеи [6]. Согласно данным одномерного и многомерного (с поправкой на возраст, пол, иммунный статус и стадию заболевания) анализа, MCPyV-позитивные карциномы Меркеля характеризуются более длительной общей и безрецидивной выживаемостью [7]. Иммуносупрессия представляется наиболее значимым предрасполагающим фактором развития карциномы Меркеля. Так, у пациентов с положительным ВИЧ-статусом [8], а также перенесших трансплантацию паренхиматозных органов [9], страдающих хроническим лимфоцитарным лейкозом [10], неходжкинскими лимфомами [11], аутоиммунными заболеваниями [12], не только повышен риск развития карциномы Меркеля, но и хуже прогноз и отдаленные результаты лечения [13].

Вероятно, карцинома Меркеля возникает из полипотентных клеток кожи, приобретающих нейроэндокринную дифференцировку в процессе малигнизации, однако в качестве клеток-предшественниц рассматриваются дермальные фибробласты (для MCPyV-позитивных карцином Меркеля) и эпидермальные кератиноциты (для MCPyV-негативных карцином Меркеля) [14]. Одна из причин несвоевременной постановки диагноза карциномы Меркеля – ее неспецифические клинические особенности. При отсутствии у специалиста онконастороженности карцинома Меркеля начальной стадии может быть ошибочно интерпретирована как воспалительное поражение кожи (фолликулит), доброкачественное заболевание (ангиома, фиброма, дерматофиброма и др.).

Таким образом, низкая распространенность, отсутствие патогномоничных клинических и дерматоскопических характеристик затрудняют диагностику карциномы Меркеля на уровне первичного звена здравоохранения, что диктует необходимость повышения осведомленности о данном заболевании.

Клиническое наблюдение

Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Больная Н. 84 лет в декабре 2023 г. по настоянию родственников обратилась за медицинской помощью в ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова)» (ОБУЗ КОНКЦ) с жалобами на объемное образование правой подглазничной области с распространением на нижнее веко. Со слов родственников, новообразование появилось около года назад, проводилась криодеструкция по месту жительства. Положительного эффекта от проведенного лечения не отмечено, активный рост опухоли с мая 2023 г. В ноябре 2023 г. онкологом по месту жительства взята биопсия образования, гистологически верифицирована карцинома из клеток Меркеля.

При осмотре: на коже правой подглазничной области с переходом на нижнее веко визуализируется экзофитное образование ярко-розового цвета, с бугристой поверхностью, эластической консистенции, размером 1,5×2,0×0,4 см, безболезненное при пальпации. За счет распространения опухоли на нижнее веко отмечается неполное смыкание век, гиперемия глазного яблока, отек конъюнктивы (рис. 1). Увеличения региональных лимфатических узлов как пальпаторно, так и при проведении УЗИ не выявлено. При УЗИ опухоли дополнительно в толще правой околоушной слюнной железы обнаружено гипоэхогенное образование с четким неровным контуром, размером 1,9×1,0×1,9 см, с кровотоком по центру и периферии. Выполнена его тонкоигольная аспирационная биопсия, цитологически – злокачественное новообразование нейроэндокринного генеза.

При комплексном обследовании (с учетом возраста пациентки) тяжелой соматической патологии не выявлено, что позволило перейти к планированию хирургического лечения. С целью решения вопроса об объеме оперативного вмешательства выполнена компьютерная томография (КТ) лицевого отдела черепа (нативная и с внутривенным болюсным контрастированием). По данным КТ от 06.12.2023 в области нижнего века справа определяется накапливающее контраст объемное образование размером 13,5×10 мм, инфильтрирующее передние нижние отделы глазного яблока, возможно, передние отделы нижней косой мышцы глаза (рис. 2, *а*, *б*). В проекции правой околоушной слюнной железы определяется очаговое образование размером 15×11 мм, интенсивно накапливающее контраст (рис. 2, *в*). Инфильтрации поднижнечелюстных желез, костных деструктивных и травматических изменений не выявлено. Данных об отдаленном метастазировании опухоли по результатам КТ органов брюшной полости, КТ органов грудной клетки не получено.

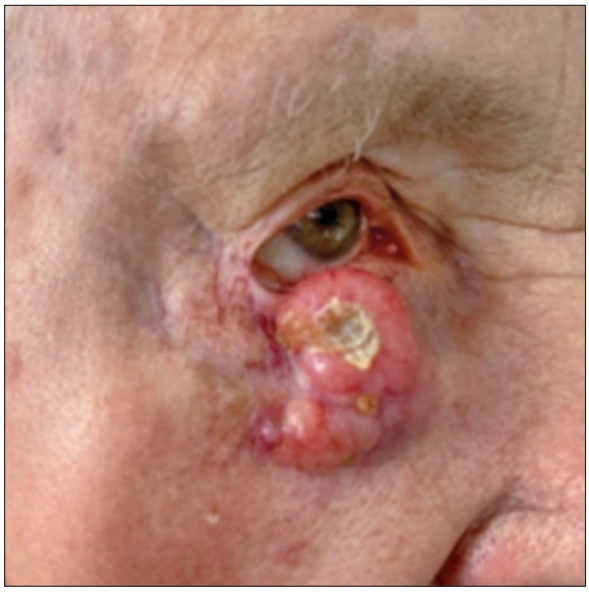


Рис. 1. *Внешний вид опухоли правой подглазничной области*

Fig. 1. *Appearance of the tumor in the right infraorbital region*

С учетом клинической картины, данных КТ лицевого отдела черепа, пациентке проведено оперативное лечение в объеме широкого иссечения опухоли кожи подглазничной области справа с реконструктивно-пластическим компонентом, расширенной шейной лимфодиссекции с резекцией околоушной слюнной железы справа. Интраоперационно деструкции костных структур в правой подглазничной области, распространения опухоли на глазное яблоко не обнаружено. Дефект нижнего века, сформировавшийся после иссечения опухоли, был закрыт парамедианным лоскутом со лба с участком апоневротического шлема.

При патоморфологическом исследовании удаленного лоскута кожи правой подглазничной области подтвержден диагноз «карцинома Меркеля». Опухоль состояла из мелких мономорфных клеток со скудной цитоплазмой, мелкозернистым хроматином, большим количеством митозов; характеризовалась диффузно-трабекулярным ростом с инвазией в прилежащую подкожно-жировую клетчатку, мышечную ткань (рис. 3). Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование показало, что опухолевые клетки характеризовались коэкспрессией цитокератина 20 и

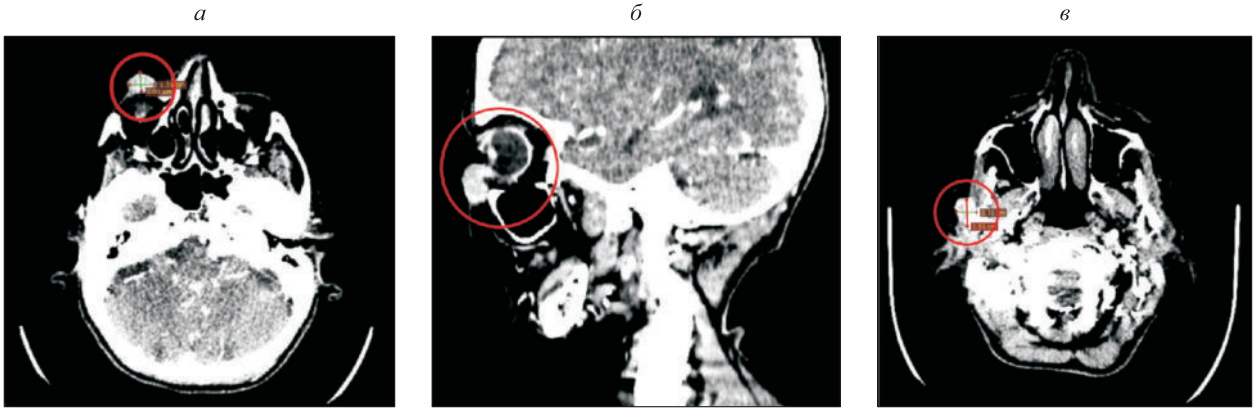


Рис. 2. *КТ лицевого отдела черепа с внутривенным контрастированием: а – аксиальный срез, б – сагиттальный срез, в – образование в правой околоушной железе*

Fig. 2. *Computer tomography (CT) scan of the facial part of the skull with intravenous contrast. а – axial section. б – sagittal section, в – mass in the right parotid gland*

общего цитокератина по типу «dot-like» (рис. 4). Экспрессия хромогранина А наблюдалась в отдельных клетках, в клетках $CD56^{+}$ – фокально, TTF (фактор транскрипции щитовидной железы), p63 клетками опухоли не экспрессировались. Индекс пролиферативной активности (Ki67) – 80 %, инфильтрирующие опухоль лимфоциты (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs) не активны (рис. 5).

В удаленной единым блоком с правой околоушной слюнной железой подкожно-жировой клетчатке обнаружены два лимфатических узла диаметром 1,4 и 0,6 см, врастающих в прилежащие фрагменты слюнной железы. Лимфоидная ткань тотально замещена опухолевой с гистологическими и иммунофенотипическими характеристиками карциномы Меркеля. Спустя 12 дней после проведения оперативного лечения пациентка в удовлетворительном состоянии выписана из онкологического отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей ОБУЗ КОНКЦ (рис. 6). Вторым этапом ее лечения был запланирован курс адъювантной лучевой терапии. С 26.01.2024 по 01.03.2024 в условиях радиологического отделения ОБУЗ КОНКЦ пациентке был проведен курс постоперационной лучевой терапии на аппарате Clinac iX (Varian Medical Systems, США) в режиме классического фракционирования (разовая очаговая доза – 2 Гр, 25 фракций) на фоне про-

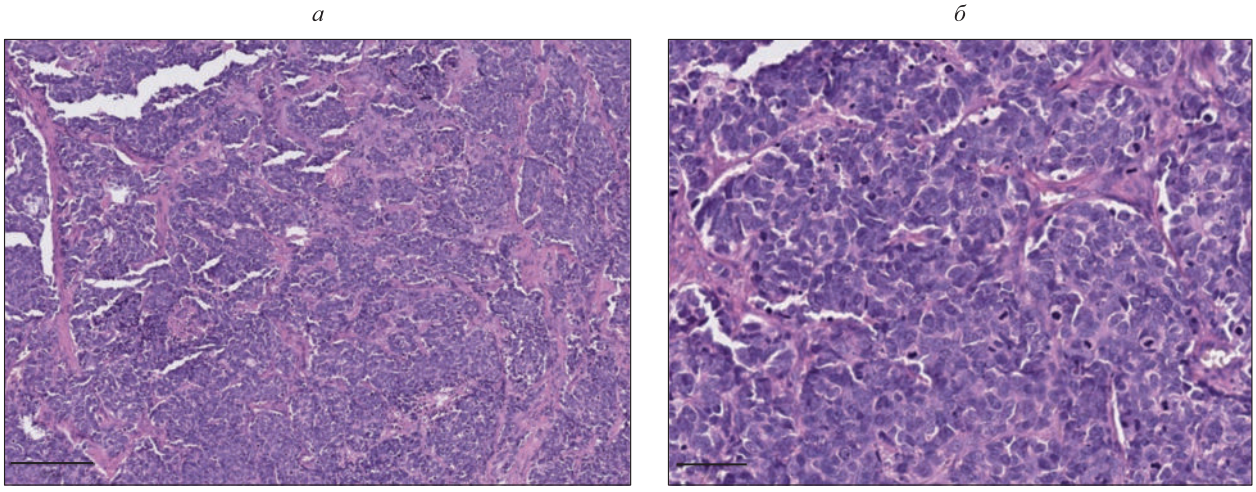


Рис. 3. *Диффузно-трабекулярный рост мелких мономорфных клеток (а), окраска гематоксилином и эозином, ×20. Опухолевые клетки с гиперхромными ядрами, мелкозернистым хроматином, фигуры митоза (б), окраска гематоксилином и эозином, ×40*

Fig. 3. *Diffuse-trabecular growth of small monomorphic cells (a), hematoxylin and eosin staining, ×20. Tumor cells with hyperchromatic nuclei, fine-grained chromatin, mitotic figures (б), hematoxylin and eosin staining, ×40*

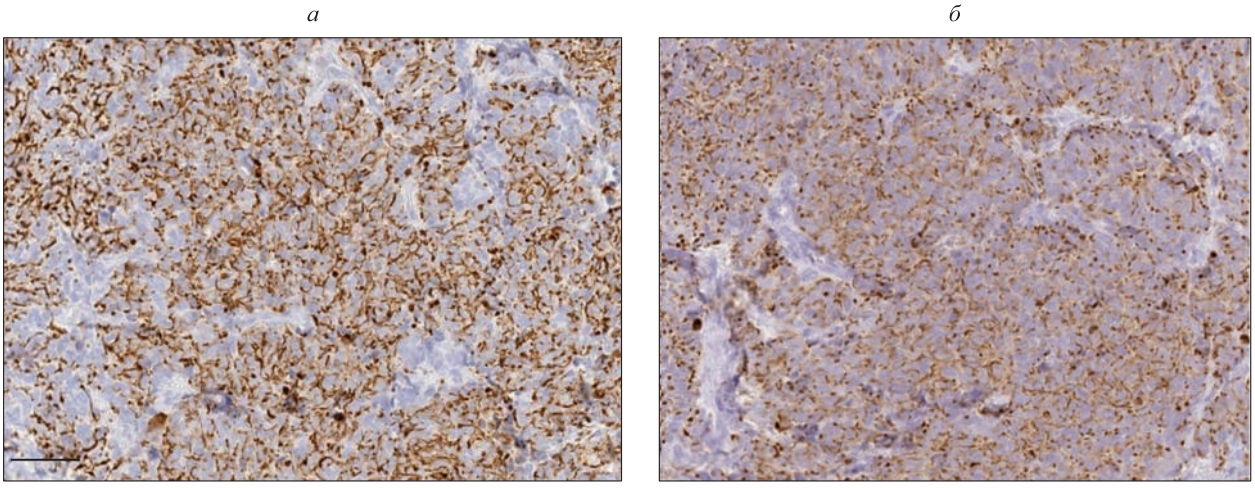


Рис. 4. *Экспрессия цитокератина 20 (а) и общего цитокератина (б) в клетках опухоли в виде характерного паттерна «dot-like»*

Fig. 4 *"Dot-like" pattern of cytokeratin 20 (а) and total cytokeratin (б) expression by tumor cells*

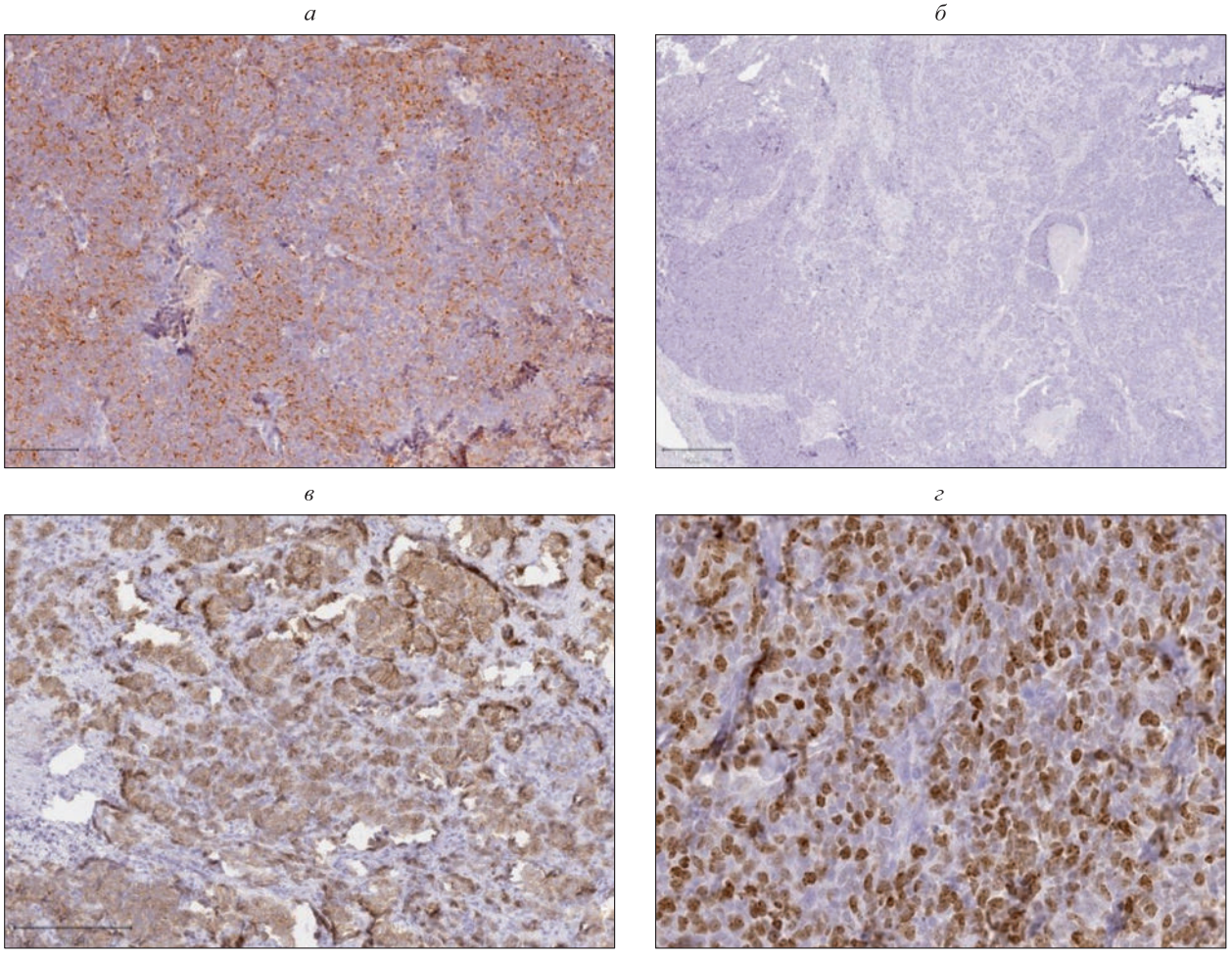


Рис. 5. *Умеренно выраженная экспрессия хромогранина А в отдельных опухолевых клетках (а); отсутствие экспрессии TTF клетками опухоли (б); фокальная экспрессия CD56 клетками опухоли (в); индекс пролиферативной активности опухолевых клеток Ki-67 80 % (г)*

Fig. 5. *Moderate expression of chromogranin A in individual tumor cells (а); lack of TTF expression by tumor cells (б); focal expression of CD56 by tumor cells (в); index of proliferative activity of tumor cells Ki-67 80 % (г)*

Рис. 6. *Внешний вид пациентки спустя месяц после хирургического лечения*

Fig. 6. *Appearance of the patient one month after surgical treatment*

тивовоспалительной лазеротерапии в суммарной очаговой дозе 50 Гр. Лучевое лечение больная перенесла удовлетворительно, из ранних реакций отмечалась лейкопения легкой степени тяжести, дерматит в зоне облучения.

В настоящее время пациентка находится на динамическом наблюдении с диагнозом: Карцинома из клеток Меркеля подглазничной области справа, метастазы в околоушные лимфатические узлы справа. Стадия III pT4N1bM0. Состояние после комбинированного лечения: оперативное лечение, постоперационный курс дистанционной лучевой терапии (суммарная доза – 50 Гр). Стабилизация. Токсичность Grade I (лучевой дерматит). Клиническая группа III. К моменту данных для публикации сведений о рецидиве и прогрессировании не получено.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует типичное течение карциномы Меркеля. Клинические проявления заболевания у пациентки соответствуют классическим критериям AEIOU (asymptomatic – бессимптомное течение, expanding rapidly – быстрый рост, immune suppression – иммуносупрессия, old – старше 50 лет, UV-exposed site – открытые участки кожи), сформулированным M. Heath et al. в 2008 г. [15]. Согласно анализу базы данных SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), более 70 % случаев карциномы Меркеля регистрируется у лиц старше 70 лет, при этом средний возраст постановки диагноза у женщин статистически значимо больше и составляет 76,2 года [16]. Особенно характерна для карциномы Меркеля и локализация в подглазничной области. Возникновение опухоли в периорбитальной зоне наблюдается практически в четверти случаев формирования карциномы Меркеля на коже головы и шеи [17]. Несмотря на характерную клиническую картину, диагноз пациентке был поставлен спустя год после первичного обращения за медицинской помощью.

Широкое иссечение опухоли с установленным отступом (1–2 см) до негативных краев резекции является первой линией терапии лиц с данной патологией [18, 19]. Увеличение хирургического отступа в группе пациентов старше 75 лет, а также у больных III стадией заболевания, по данным L. Yan et al., не оказывает значимого влияния на увеличение выживаемости [20]. В то же время ведение пациентов пожилого и старческого возраста требует мультидисциплинарного подхода ввиду наличия у них (в большинстве случаев) отягощенного коморбидного статуса, препятствующего проведению адекватного хирургического лечения. В частности, нашей пациентке в проведении оперативного пособия в клинике по месту жительства было отказано ввиду возраста и расположения опухоли. В обсервационном исследовании, включавшем 500 лиц с карциномой Меркеля (средний возраст на момент постановки диагноза 71 год), показано, что смерть половины пациентов произошла в среднем через 3 года после лечения, при этом 24 % из них скончались из-за причин, не связанных с карциномой Меркеля [21]. Учитывая невозможность значимого улучшения общей выживаемости в группе больных старческого возраста, оперативное лечение должно быть направлено в большей степени на улучшение качества их жизни. Проведение модифицированной правосторонней шейной лимфодиссекции с удалением правой околоушной слюнной железы нашей пациентке было принято онкологическим консилиумом ввиду наличия в последней очаговых образований. Обозначенный объем соответствует действующим отечественным клиническим рекомендациям [22, 23]. Обнаруженные при патоморфологическом исследовании прогностически неблагоприятные критерии (высокий индекс пролиферативной активности, маленькие размеры опухолевых клеток [24], отсутствие активных инфильтрирующих опухоль лимфоцитов [25, 26]) в том числе подтверждают

верность выбора объема оперативного лечения. Морфологическое исследование материала с подозрением на карциному Меркеля всегда требует проведения ИГХ-исследования, особенно при мелкоклеточном варианте и поверхностном распространении [27]. Типичный иммунофенотип карциномы Меркеля характеризуется парануклеарным («dote-like») типом экспрессии CD20, экспрессией хромогранина А и CD56, отсутствием экспрессии TTF.

Заключение

Представленное нами клиническое наблюдение демонстрирует, во-первых, необходимость наличия онкологической настороженности у врачей любой специальности, во-вторых, первостепенное значение морфологического исследования в дифференциальной диагностике солидных опухолей кожи головы и шеи. Подход к терапии карциномы Меркеля, в особенности у пациентов пожилого возраста, должен быть индивидуализированным и обсуждаться онкологическим консилиумом в составе онколога, хирурга, радиолога, химиотерапевта, рентгенолога, терапевта (кардиолога).

Список литературы / References

1. Becker J.C., Stang A., DeCaprio J.A., Cerroni L., Lebbé C., Veness M., Nghiem P. Merkel cell carcinoma. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2017;3:17077. doi: 10.1038/nrdp.2017.77

2. Реброва Д.В., Малышенко Ю.А., Савельева Т.В., Рудюк Л.А., Митюков А.Е., Ивонина Е.В., Сороко И.В., Черников Р.А., Слепцов И.В., Ворохобина Н.В. Карцинома Меркеля с вторичным поражением надпочечников: описание клинического случая. *Рос. онкол. ж.* 2023;28(3):145–154. doi: 10.17816/onco624319

Rebrova D.V., Malyshenko Yu.A., Savel'eva T.V., Rudyuk L.A., Mityukov A.E., Ivonina E.V., Soroko I.V., Chernikov R.A., Sleptsov I.V., Vorokhobina N.V. Merkel cell carcinoma with adrenal metastasis: a clinical case. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Oncology.* 2023;28(3):145–154. [In Russian]. doi: 10.17816/onco624319

3. Pietropaolo V., Prezioso C., Moens U. Merkel cell polyomavirus and merkel cell carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7):1774. doi: 10.3390/cancers12071774

4. Feng H., Shuda M., Chang Y., Moore P.S. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*. 2008;319(5866):1096–1100. doi: 10.1126/science.1152586

5. Wong S.Q., Waldeck K., Vergara I.A., Schröder J., Madore J., Wilmott J.S., Colebatch A.J., de Paoli-Iseppi R., Li J., Lupat R., … Tothill R.W. UV-associated mutations underlie the etiology of MCV-negative Merkel cell carcinomas. *Cancer Res*. 2015;75(24):5228–5234. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1877

6. Zhu Y., Yin Y., Li F., Ren Z., Dong Y. A review on the oncogenesis of Merkel cell carcinoma: Several subsets arise from different stages of differentiation of stem cell. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(15):e33535. doi: 10.1097/MD.0000000000033535

7. Harms K.L., Zhao L., Johnson B., Wang X., Carskadon S., Palanisamy N., Rhodes D.R., Mannan R., Vo J.N., Choi J.E., … Harms P.W. Virus-positive Merkel cell carcinoma is an independent prognostic group with distinct predictive biomarkers. *Clin. Cancer Res.* 2021;27(9):2494–2504. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0864

8. Engels E.A., Frisch M., Goedert J.J., Biggar R.J., Miller R.W. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet*. 2002;359(9305):497–498. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07668-7

9. Clarke C.A., Robbins H.A., Tatalovich Z., Lynch C.F., Pawlish K.S., Finch J.L., Hernandez B.Y., Fraumeni J.F. Jr., Madeleine M.M., Engels E.A. Risk of Merkel cell carcinoma after solid organ transplantation. *J. Natl. Cancer Inst.* 2015;107(2):dju382. doi: 10.1093/jnci/dju382

10. Koljonen V., Kukko H., Pukkala E., Sankila R., Böhling T., Tukiainen E., Sihto H., Joensuu H. Chronic lymphocytic leukaemia patients have a high risk of Merkel-cell polyomavirus DNA-positive Merkel-cell carcinoma. *Br. J. Cancer*. 2009;101(8):1444–1447. doi: 10.1038/sj.bjc.6605306

11. Koljonen V., Rantanen M., Sahi H., Mellemkjær L., Hansen B.T., Chen T., Hemminki K., Pukkala E. Joint occurrence of Merkel cell carcinoma and non-Hodgkin lymphomas in four Nordic countries. *Leuk. Lymphoma*. 2015;56(12):3315–3319. doi: 10.3109/10428194.2015.1040010

12. Hemminki K., Liu X., Ji J., Sundquist J., Sundquist K. Kaposi sarcoma and Merkel cell carcinoma after autoimmune disease. *Int. J. Cancer*. 2012;131(3):E326–E328. doi: 10.1002/ijc.27376

13. Sridharan V., Muralidhar V., Margalit D.N., Tishler R.B., DeCaprio J.A., Thakuria M., Rabinowits G., Schoenfeld J.D. Merkel cell carcinoma: a population analysis on survival. *J. Natl. Compr. Cancer Netw*. 2016;14(10):1247–1257. doi: 10.6004/jnccn.2016.0134

14. Sunshine J.C., Jahchan N.S., Sage J., Choi J. Are there multiple cells of origin of Merkel cell carcinoma? *Oncogene.* 2018;37(11):1409–1416. doi: 10.1038/s41388-017-0073-3

15. Heath M., Jaimes N., Lemos B., Mostaghimi A., Wang L.C., Peñas P.F., Nghiem P. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008;58(3):375–381. doi: 10.1016/j.jaad.2007.11.020

16. Albores-Saavedra J., Batich K., Chable-Montero F., Sagy N., Schwartz A.M., Henson D.E. Merkel

cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *J. Cutan. Pathol*. 2010;37(1):20–27. doi: 10.1111/j.1600-0560.2009.01370.x

17. Yusuf M.B., McKenzie G., Rattani A., Tennant P., Bumpous J., Miller D., Dunlap N. Merkel cell carcinoma of the head and neck: epidemiology, pathogenesis, current state of treatment and future directions. *Cancers (Basel)*. 2021;13(14):3506. doi: 10.3390/cancers13143506

18. Gauci M.L., Aristei C., Becker J.C., Blom A., Bataille V., Dreno B., Del Marmol V., Forsea A.M., Fargnoli M.C., Grob J.J., … European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2022. *Eur. J. Cancer*. 2022;171:203–231. doi: 10.1016/j.ejca.2022.03.043

19. Andruska N., Fischer-Valuck B.W., Mahapatra L., Brenneman R.J., Gay H.A., Thorstad W.L., Fields R.C., MacArthur K.M., Baumann B.C. Association between surgical margins larger than 1 cm and overall survival in patients with Merkel cell carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2021;157(5):540–548. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.0247

20. Yan L., Sun L., Guan Z., Wei S., Wang Y., Li P. Analysis of cutaneous Merkel cell carcinoma outcomes after different surgical interventions. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2020;82(6):1422–1434. doi: 10.1016/j.jaad.2018.10.001

21. Fields R.C., Busam K.J., Chou J.F., Panageas K.S., Pulitzer M.P., Allen P.J., Kraus D.H., Brady M.S., Coit D.G. Five hundred patients with Merkel cell carcinoma evaluated at a single institution. *Ann. Surg*. 2011;254(3):465–475. doi: 10.1097/SLA.0b013e31822c5fc1

22. Утяшев И.А., Крамчанинов М.М., Орлова К.В., Мудунов А.М., Трофимова О.П., Петенко Н.Н., Зиновьев Г.В., Назарова В.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных немеланоцитарных опухолей кожи (базальноклеточный рак кожи, плоскоклеточный рак кожи, карцинома Меркеля). *Злокачеств. опухоли*. 2022;12(3s2-1):672–696. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-672-696

Utyashev I.A., Kramchaninov M.M., Orlova K.V., Mudunov A.M., Trofimova O.P., Petenko N.N., Zinoviev G.V., Nazarova V.V. Practical recommendations for the drug treatment of malignant non-melanocytic skin tumors (basal cell skin cancer, squamous cell skin cancer, Merkel cell carcinoma). *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors*. 2022;12(3s2-1):672–696. [In Russian]. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-672-696

23. Клинические рекомендации. Карцинома Меркеля. М., 2020. 79 с.

Clinical recommendations. Merkel cell carcinoma. Moscow, 2020. 79 p. [In Russian].

24. Ермилов В.В., Загребин В.Л., Барканов В.Б., Маркелов В.В., Микаилзаде Г.Ф. Морфологические особенности и современные стратегии лечения карциномы Меркеля. *Вестн. ВолгГМУ*. 2020;(1):3–9. doi: 10.19163/1994-9480-2020-1(73)-3-9

Ermilov V.V., Zagrebin V.L., Barkanov V.B., Markelov V.V., Mikailzade G.F. Morphological features and modern strategies of treatment of Merkel cell carcinoma. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Volgograd State Medical University.* 2020;(1):3–9. [In Russian]. doi: 10.19163/1994-9480-2020-1(73)-3-9

25. Sihto H., Böhling T., Kavola H., Koljonen V., Salmi M., Jalkanen S., Joensuu H. Tumor infiltrating immune cells and outcome of Merkel cell carcinoma: a population-based study. *Clin. Cancer Res*. 2012;18(10):2872–2881. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3020

26. Paulson K.G., Iyer J.G., Simonson W.T., Blom A., Thibodeau R.M., Schmidt M., Pietromonaco S., Sokil M., Warton E.M., Asgari M.M., Nghiem P. CD8+ lymphocyte intratumoral infiltration as a stage-independent predictor of Merkel cell carcinoma survival: a population-based study. *Am. J. Clin. Pathol*. 2014;142(4):452–458. doi: 10.1309/AJCPIKDZM39CRPNC

27. Narisawa Y., Koba S., Inoue T., Nagase K. Histogenesis of pure and combined Merkel cell carcinomas: an immunohistochemical study of 14 cases. *J. Dermatol*. 2015;42(5):445–452. doi: 10.1111/1346-8138.12808

Сведения об авторах:

Бабухин Евгений Эмильевич, ORCID: 0009-0001-5908-8698, e-mail: oncology.consult@yandex.ru
Хвостовой Владимир Владимирович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3841-4164**,** e-mail: vvkhvostovoi@yandex.ru
Келямова Карина Эмильевна, ORCID: 0000-0002-4967-9830, e-mail: krn.kel@yandex.ru
Цнобиладзе Эдуард Джемалиевич, ORCID: 0009-0004-0689-9376, e-mail: Oncologist.eduard@gmail.com
Клементьева Алена Игоревна, ORCID: 0000-0002-5919-7958, e-mail: alena-bredihina@mail.ru
Шумакова Светлана Юрьевна, ORCID: 0009-0008-2043-0223, e-mail: Svet-lana.Ur@yandex.ru

Information about the authors:

Evgeniy E. Babykhin, ORCID: 0009-0001-5908-8698, e-mail: oncology.consult@yandex.ru
Vladimir V. Khvostovoi, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3841-4164**,** e-mail: vvkhvostovoi@yandex.ru
Karina E. Kelyamova, ORCID: 0000-0002-4967-9830, e-mail: krn.kel@yandex.ru
Eduard D. Tsnobiladze, ORCID: 0009-0004-0689-9376, e-mail: Oncologist.eduard@gmail.com
Alena I. Klementyeva, ORCID: 0000-0002-5919-7958, e-mail: alena-bredihina@mail.ru
Svetlana Yu. Shumakova, ORCID: 0009-0008-2043-0223, e-mail: Svet-lana.Ur@yandex.ru

Поступила в редакцию 25.07.2024
После доработки 03.10.2024
Принята к публикации 09.12.2024

Received 25.07.2024
Revision received 03.10.2024
Accepted 09.12.2024

УДК 616.728.2-08 DOI: 10.18699/SSMJ20250119
Клинический случай / Clinical case

Лечение остеоартрита коленного сустава: улучшение результатов с помощью мультидисциплинарного подхода

Н.С. Николаев[1, 2], В.Н. Диомидова[2, 3], Н.В. Журавлева[2, 4], Е.А. Гурьянова[2, 5], И.В. Черкесова[1]

[1] Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования Минздрава России
428000, г. Чебоксары, ул. Федора Гладкова, 33
[2] Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова
428015, г. Чебоксары, пр. Московский, 15
[3] Городская клиническая больница №1 Минздрава Чувашии
428028, г. Чебоксары, пр. Тракторостроителей, 46
[4] Центральная городская больница Минздрава Чувашии
428003, г. Чебоксары, пр. Ленина, 47
[5] Институт усовершенствования врачей Минздрава Чувашии
428018, г. Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, 27

Резюме

Остеоартрит – распространенное дегенеративное заболевание, которое вызывает боль и приводит к функциональной недостаточности суставов, ухудшению качества жизни. Лечение должно быть направлено на уменьшение боли, улучшение подвижности суставов, устранение или минимизацию имеющихся функциональных нарушений. Представлен клинический случай тотального эндопротезирования коленного сустава и мультидисциплинарной реабилитации с целью уменьшения боли, улучшения его функции и качества жизни. **Материал и методы**. Проведен проспективный анализ лечения и реабилитации пациентки с остеоартритом правого коленного сустава III рентгенологической стадии. Представлена информация о комплексной реабилитации после эндопротезирования коленного сустава в условиях ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, г. Чебоксары. **Результаты и их обсуждение**. Через год после операции движения в правом коленном суставе восстановились в полном объеме, болевой синдром отсутствует. Пациентка ведет активный образ жизни. **Заключение.** Тотальное эндопротезирование коленного сустава существенно улучшило качество жизни и функционирования пациентки. Через год после оперативного вмешательства и последующей комплексной реабилитации у нее отсутствует болевой синдром при ходьбе даже на длинные дистанции. Таким образом, мультидисциплинарный подход к лечению продемонстрировал значительные клинические преимущества.

Ключевые слова: тотальное эндопротезирование коленного сустава, остеоартрит, болевой синдром, реабилитация.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Гурьянова Е.А., e-mail: z–guryanova@bk.ru
Для цитирования. Николаев Н.С., Диомидова В.Н., Журавлева Н.В., Гурьянова Е.А., Черкесова И.В. Лечение остеоартрита коленного сустава: улучшение результатов с помощью мультидисциплинарного подхода. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(1):174–183. doi: 10.18699/SSMJ20250119

Treatment of knee joint osteoarthritis: improving outcomes by using a multidisciplinary approach

N.S. Nikolaev[1, 2], V.N. Diomidova[2, 3], N.V. Zhuravleva[2, 4], E.A. Guryanova[2, 5], I.V. Cherkesova[1]

[1] *Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics of Minzdrav of Russia*
428000, Cheboksary, Fedora Gladkova st., 33
[2] *I.N. Ulianov Chuvash State University*
428015, Cheboksary, Moskovsky ave., 15
[3] *City Clinical Hospital No 1 of Minzdrav of Chuvashia*
428028, Cheboksary, Traktorostroiteley ave., 46
[4] *Central City Hospital of Minzdrav of Chuvashia*
428003, Cheboksary, Lenina ave., 47
[5] *Postgraduate Doctors Training Institute of Minzdrav of Chuvashia*
428018, Cheboksary, Mikhaila Sespelya st., 27

Abstract

Osteoarthritis is a common degenerative disease that causes pain and results in functional insufficiency of the joint, deterioration in the quality of life and its duration. Its treatment should be aimed at reducing pain, improving joints mobility and limiting functional disorders. A clinical case of total knee arthroplasty and multidisciplinary rehabilitation aimed at reducing pain, improving its function and quality of life is presented. **Material and methods**. A prospective analysis of the treatment and rehabilitation of a patient with the right knee joint osteoarthritis of the III radiological stage was carried out. The article presents the aspects of medical rehabilitation after knee arthroplasty in the settings of the Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics of Minzdrav of Russia, Cheboksary. **Results**. A year after the operation, movement in the right knee joint was fully restored, there is no pain syndrome. The patient leads an active lifestyle. **Conclusions**. Total knee arthroplasty improved patient's quality of life and functioning. She has no pain syndrome when walking even long distances in a year after the surgery. A multidisciplinary approach to treatment has demonstrated substantial clinical benefits.

Key words: total knee arthroplasty, osteoarthritis, pain syndrome, rehabilitation.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author. Guryanova E.A., e-mail: z–guryanova@bk.ru
Citation. Nikolaev N.S., Diomidova V.N., Zhuravleva N.V., Guryanova E.A., Cherkesova I.V. Treatment of knee joint osteoarthritis: improving outcomes by using a multidisciplinary approach. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(1):174–183. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250119

Введение

Наиболее часто диагностируемым типом артрита является остеоартрит (ОА) коленного сустава, частота которого постоянно растет, что обусловлено в том числе увеличением продолжительности жизни населения; им страдают около 10 % мужчин и 13 % женщин в возрасте ≥ 60 лет, у пациентов старше 70 лет заболеваемость увеличивается до 40 %. ОА коленного сустава чаще встречается у женщин, чем у мужчин [1]. Его наиболее частым симптомом является боль в области коленного сустава. Хронические заболевания опорно-двигательного аппарата оказывают более неблагоприятное влияние на качество жизни, чем хронические заболевания сердечно-сосудистой, респираторной, пищеварительной системы, неврологические расстройства и злокачественные новообразования. Хроническая боль нарушает физическое и социальное функционирование, негативно сказывается на эмоциональном и психическом здоровье, пагубно отражается на общем состоянии пациента. Кроме того, пациенты с ОА страдают от целого спектра симптомов, которые в разной степени нарушают нормальные повседневные функции, включая сон, ходьбу, подъем по лестнице, приготовление пищи или уход за собой, и могут приводить к депрессии [2–4].

В развитии ОА выделяют такие причины, как нарушения обмена веществ, травмы, биохимические реакции и механические воздействия [5, 6]. В состав суставного хряща входят протеогликаны, коллаген II типа, вода, хондроциты; примерный состав аморфного вещества хряща таков: вода (70–80 %), минеральные вещества (4–7 %), органический компонент (10–15 %) [7]. Уникальные фрикционно-механические свойства суставов во многом обусловлены строением их контактного слоя – суставного хряща, включающего твердую фазу в виде хрящевого матрикса, и жидкую фазу – синовиальную жидкость (синовию) [8]. При ОА повышается уровень матриксных ме-

таллопротеиназ, что приводит к уменьшению количества протеогликанов, а также к увеличению содержания воды, хаотизации структуры коллагена, в конечном итоге – к снижению эластичности суставного хряща.

Синовиальная жидкость при ОА содержит такие медиаторы воспаления, как лейкотриены, факторы роста (VEGF, TGF-β, NGF, FGFs), белки плазмы (С-реактивный белок), цитокины (IL-1β, IL-6, IL-15, IL-17, IL-18, IL-21, TNF-α), компоненты комплемента, оксид азота и простагландины [5, 9]. Эти медиаторы стимулируют выработку матриксных металлопротеиназ, которые вызывают повреждение коллагена, протеогликанов и способствуют разрушению хряща. Клетки иммунной системы (тучные клетки и макрофаги) идентифицируют молекулы (молекулярные модели, связанные с повреждением), образующиеся при разрушении внеклеточного матрикса, которые определяют действие лейкоцитов в процессе защиты [10, 11]. Эти изменения приводят к образованию трещин в хряще и, как следствие, повреждению суставной поверхности.

Консервативное лечение ОА коленного сустава

В настоящее время для пациентов среднего возраста существует много консервативных методов лечения первичного ОА коленного сустава, которые вносят вклад в улучшение и замедление прогрессирования заболевания. На ранней стадии ОА коленного сустава у пациентов, у которых нет явных симптомов, не страдают работа, личная и семейная жизнь. Консервативная терапия позволяет отсрочить прогрессирование ОА, однако, к сожалению, ряду больных она не приносит облегчения. Важно своевременно информировать их о необходимости снижения массы тела, рекомендовать ограничение таких физических упражнений, как лазание, приседания и бег на длинные дистанции [12, 13]. Снижение массы тела имеет уникальное значение и приносит пациентам наибольшую пользу – уменьшает нагрузку на суставы. Тренировка мышечной силы способна эффективно облегчить боль и способствовать восстановлению функции коленного сустава [14]. Существует много современных физических методов лечения (электротерапия, низкочастотная магнитотерапия, ультразвук, лазер и др.), эффект которых заключается в расслаблении мышц, стимулировании местного кровообращения, улучшении функции коленного сустава и др. [15, 16].

Фармакологическое лечение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) при лечении ОА являются очень эффективными, но их применение связано с риском возникновения побочных эффектов, оказывающих негативное воздействие на печень, почки, сердечно-сосудистую систему, кожу и кишечник, что послужило причиной пересмотра глобального профиля безопасности традиционных ПВП. Местные НПВП предлагают альтернативу для снижения риска системных НПВП. Тем не менее, хотя местные НПВП и считаются относительно безопасными, их негативное действие на кожу также не следует игнорировать (от 10 до 39 %) [17, 18].

Европейское общество клинических и экономических аспектов остеопороза и ОА (ESCEO) рекомендует алгоритм применения симптоматических препаратов медленного действия для лечения ОА (SYSADOA), включая глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат в качестве терапии первой линии при ОА коленного сустава [19]. Гликозаминогликаны увеличивают синтез коллагена II типа и протеогликанов в хондроцитах человека, способны снижать выработку некоторых провоспалительных медиаторов и протеаз, уменьшать гибель клеток и улучшать анаболический/катаболический баланс внеклеточного хрящевого матрикса.

Хирургическое лечение

Внутрисуставные пункции и инъекции − инвазивный хирургический метод лечения ОА коленного сустава. Обычно используемые препараты для инъекции включают глюкокортикоиды, озон, гиалуроновую кислоту (ГК), богатую тромбоцитами плазму. Внутрисуставное введение кортикостероидов является распространенным методом облегчения боли у пациентов с ОА коленного сустава, эффект продолжается около 1–3 месяцев. Рядом исследований показано, что ГК более эффективна, чем кортикостероиды; после 3–5 недель инъекций ГК отмечен обезболивающий эффект продолжительностью 5–13 недель [20, 21]. Инъекция в сустав озона в сочетании с пероральным приемом НПВС значительно снижает интенсивность боли у пациентов при I–II рентгенологической стадии ОА коленного сустава. Новым обнадеживающим вариантом, используемым для запуска регенерации поврежденного хряща, считается обогащенная тромбоцитами плазма (ОТП) – аутологичная агломерация тромбоцитов человека в небольшом объеме плазмы, которая содержит несколько факторов роста, секретируемых тромбоцитами и способствующих заживлению мезенхимальных тканей. Введение обогащенной тромбоцитами плазмы безопасно, приносит пользу пациентам, обеспечивая эффект до 12 месяцев [22]. Выполнение артроскопии при ОА облегчает симптомы боли, способству-

ет устранению свободных хрящевых лоскутов и разрушенных частей мениска [23].

Пациентам с неэффективной консервативной терапией показано первичное тотальное эндопротезирование (ТЭ) коленного сустава – безопасный и высокоэффективный метод лечения, обеспечивающий устранение боли и восстановление функции сустава. Риску послеоперационных осложнений подвержены пациенты пожилого возраста, однако и у данной группы их можно избежать, следуя протоколу Enhanced recovery after surgery (ускоренное восстановление после операции) [24]. Конечной целью ТЭ коленного сустава является восстановление активного образа жизни, свободной от боли. Достижение его зависит как от успешности операционного вмешательства, так и от шагов, предпринятых на до- и послеоперационных этапах: сведение к минимуму любых осложнений, ускорение процесса восстановления. В комплексе они включают обучение пациентов, а также информирование о преимуществах и рисках операции [25].

С целью качественной подготовки пациентов к операции в ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» (ФЦТОЭ) Минздрава России создано руководство для пациентов «До и после эндопротезирования коленного сустава».

Цель исследования – оценить эффективность реабилитационных мероприятий у пациентки после ТЭ коленного сустава в ФГБУ ФЦТОЭ Минздрава России.

Описание клинического случая

Пациентка, 52 года, по профессии экономист, в апреле 2021 г. госпитализирована в ФГБУ ФЦТОЭ Минздрава России с жалобами на постоянные ноющие боли (5–6 баллов по визуальной аналоговой шкале) в области правого коленного сустава, усиливающиеся во время ходьбы, физических нагрузках, периодически в покое, хромоту, ограничение движений в правом коленном суставе, деформацию в области сустава.

В анамнезе: с марта 2017 г. без видимой причины появились боли в области правого коленного сустава. Травмы отрицает. Наследственность по заболеваниям костно-мышечной системы не отягощена. На фоне консервативного лечения (хондропротекторы, физиотерапевтическое лечение, ежедневное использование НПВС, внутрисуставные инъекции стероидов и ГК) болевой синдром и ограничение функции прогрессировали. Пациентка испытывала трудности в быту и на работе. В связи с отсутствием эффекта от консервативной терапии и прогрессированием симптомов, несмотря на высокую приверженность к терапии, через 4 года консервативного лечения в июне 2021 г. направлена на консультацию в ФБГУ ФЦТОЭ Минздрава России к врачу-травматологу для определения тактики дальнейшего лечения.

При осмотре: общее состояние удовлетворительное. Со стороны внутренних органов без особенностей. Пациентка передвигается самостоятельно с опорой на трость: походка щадящая, прихрамывает на правую нижнюю конечность. Отмечаются гипотрофия передней группы мышц правого бедра, умеренная отечность и деформация области правого коленного сустава, кожные покровы области правого коленного сустава физиологической окраски. Имеется варусное отклонение правой голени с углом 7º. При пальпации отмечается болезненность в проекции передней поверхности правого коленного сустава. Движения в правом коленном суставе активные: сгибание 90º, разгибание − 170º. Сосудистые нарушения не отмечаются. Неврологический дефицит отсутствует. Индекс Лекена 13 (резко выраженное ограничение жизнедеятельности).

На рентгенографии правого коленного сустава в двух проекциях костей нижней конечности в прямой проекции (2021 г.): угол между механической осью правой бедренной кости и анатомической осью голени составляет 7°, угол вальгусного отклонения бедренной кости (между анатомической и механической осями) − 7°. Соотношение в суставе нарушено. Genu varum. Суставная щель неравномерно значительно сужена (более 1/2 высоты суставной щели в медиальном отделе). Заострение межмыщелковых возвышений. На фоне субхондрального склероза смежных суставных поверхностей видны кистовидные просветления. Краевые костные разрастания мыщелков бедренной и большеберцовой костей и полюсов надколенника. Локальный остеопороз эпифизов бедренной и большеберцовой костей. ***Заключение*:** Правосторонний деформирующий гонартроз 3-й стадии. Пателло-феморальный артроз 2-й стадии. Genu varum. Локальный остеопороз эпифизов бедренной и большеберцовой костей.

На основании жалоб, анамнеза, объективных и инструментальных данных выставлен клинический диагноз: Правосторонний идиопатический гонартроз III стадии с варусной деформацией правой нижней конечности. Пателло-феморальный артроз III ст. Синовиит правого коленного сустава. Остеопороз. Осложненная функциональная недостаточность суставов III степени. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II степени, контролируемая артериальная гипертония. Диастолическая дисфункция левого желудочка. Скорость клубочковой фильтрации 74

мл/мин/1,73 (CKD-EPI). Целевой уровень артериального давления менее 139/80 мм рт. ст. Риск высокий. Хроническая сердечная недостаточность I степени с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (63 %), функциональный класс II.

История болезни обсуждена на заседании подкомиссии врачебной комиссии по отбору пациентов на госпитализацию для оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи ФГБУ ФЦТОЭ Минздрава России. Шкала реабилитационной маршрутизации при поступлении: 4 балла − выраженное ограничение жизнедеятельности. Пациентке показано цементное ТЭ правого коленного сустава, с ходом операции ознакомлена, о возможных операционных и послеоперационных осложнениях (кровотечение, перелом диафиза бедра, ранние и поздние нагноения, нестабильность, вывих эндопротеза, жировая эмболия, тромбоэмболия, пневмо- и гидроторакс и т.д.) предупреждена. Согласие пациентки на операцию получено, ТЭ назначено на август 2021 г., «Руководство для пациентов» получила.

В асептических условиях в положении пациентки на спине после 4-кратной обработки операционного поля растворами антисептиков под спинальной анестезией под турникетным жгутом на бедре произведен срединный разрез кожи и поверхностной фасции. Медиальным парапателлярным доступом вскрыт правый коленный сустав. При ревизии в полости коленного сустава прозрачная синовиальная жидкость до 60 мл, остеофиты мыщелков бедренной и медиального мыщелка большеберцовой кости, дегенерация хряща обоих мыщелков бедренной кости с дистальной потерей медиального мыщелка до 3 мм, дегенерация плато большеберцовой кости с костным дефектом − износом медиального мыщелка глубиной до 6 мм, медиальный мениск дегенеративно изменен. Крестообразные связки состоятельные. Бедренно-надколенниковый сустав − надколенник − хондромаляция обеих фасеток, остеофиты по периферии, трекинг не нарушен, троклия интактная. Синовиальная оболочка с выраженной пролиферацией, отечная, белая с дебрисом в верхнем завороте направлена на клиническое и микробиологическое исследование вместе с тканевыми биоптатами. Выполнены синовэктомия, хейлотомия, моделирующая пателлопластика, резекция передней и задней крестообразных связок. Вскрыт костномозговой канал бедренной кости. Дистальный опил бедренной кости с вальгусным углом 6°. По бедренному резекторному блоку произведены окончательные опилы бедренной кости по шаблону 4 (наружная ротация 3°) с обработкой бокса под стабилизатор.

Голень вывихнута кпереди. По тибиальному резекторному блоку выполнена резекция суставной поверхности большеберцовой кости. Медиальный релиз 1 ст. комбинированной техникой. Получены равные сгибательный и разгибательный промежутки на тест-спейсере − 10 мм. Произведено пробное вправление на шаблонах: бедро правое 4, тибия правая 4, вкладыш 10 мм BCS − сустав стабилен в позиции 0-30-45-60-90, сгибание 140°, разгибание 0°, баланс связок отличный, трекинг надколенника правильный, переднезадняя стабилизация получена. Биологическая ось нижней конечности реконструирована. Сформировано ложе под тибиальный компонент эндопротеза по шаблону 4. Выполнена костная аутопластика костномозгового канала бедренной кости. Денервация надколенника не производилась. Опилы тщательно омыты 0,9%-м раствором NaCl пульсирующей струей до «сахарности» опилов, обработаны бетадином. На цемент CMW 3 с гентамицином установлены следующие компоненты: Journey II BCS Femoral component Right 4, Tibial component Journey Right 4, вкладыш Journey II BCS XLPE Rigt 10 мм 3-4. Выполнена местная инфильтрационная анестезия раствором наропина 0,2 % – 100,0. После вправления сустав стабилен, сбалансирован, движения свободные. Рана послойно ушита наглухо, дренаж не устанавливался. Асептическая повязка. Продолжительность использования турникета 49 минут. Кровопотеря интраоперационная 20 мл.

Продолжительность операции (цементное ТЭ правого коленного сустава Smith & Nephew Journey II BCS Oxinium Femoral component Right – 4-Tibial component Journey Right-4 − вкладыш Journey II BCS XLPE Right 10 мм – 3-4 с одновременной реконструкцией биологической оси нижней конечности) составила 55 минут. После операции пациентка переведена в реанимационное отделение для динамического наблюдения, в этот же день – в травматологическое отделение. Status localis на следующий день после операции: обе нижние конечности в эластичном бинтовании. Умеренный отек правого коленного сустава. Повязка чистая, сухая. Сосудисто-неврологического дефицита нет, движения в голеностопных суставах восстановлены. Движения оперированной конечности восстановлены частично. В первые 8 ч начата ранняя вертикализация.

Согласно данным УЗИ вен нижних конечностей (по методике Fast-протокола), проходимость глубоких и поверхностных вен нижних конечностей сохранена, флеботромбоз не выявлен. Рентгенография правого коленного сустава в двух проекциях: выполнено ТЭ правого коленного сустава с цементной фиксацией компонентов,

цементная мантия вокруг феморального и тибиального компонентов эндопротеза распределена равномерно. Проводилась медикаментозная терапия – ривароксабан, цефазолин, целекоксиб, лозартан раствор, эноксапарин натрия, омепразол, амлодипин.

Число ТЭ коленного сустава постоянно растет, что приводит к резкому росту затрат для систем здравоохранения, ведутся поиски возможных методов их снижения – в частности, за счет использования ускоренного протокола [26]. Согласно опыту работы ФГБУ ФЦТОЭ Минздрава России, медицинскую реабилитацию следует проводить с учетом не только реабилитационного потенциала, но и клинической группы, определенной индивидуально для каждого пациента: I клиническая группа – активная (FAST TRACK), физически активные, мотивированные пациенты, спортсмены с высоким реабилитационным потенциалом (fast-recovery); II клиническая группа – стандартная, пациенты со средним реабилитационным потенциалом, средней степенью вовлеченности; III клиническая группа – расширенная – включает пожилых пациентов, коморбидных, с когнитивными нарушениями, с низким реабилитационным потенциалом, требующих особого внимания со стороны членов мультидисциплинарной реабилитационной команды (МДРК). Назначенная группа указывается в протоколе операции, в осмотре врача физической и реабилитационной медицины, в истории болезни, в индивидуальной карте реабилитации.

С целью повышения эффективности реабилитационных мероприятий комплексная оценка состояния прооперированного больного проводится на каждом этапе послеоперационного периода. К факторам, препятствующим физической реабилитации, относятся послеоперационные осложнения, коморбидность, лишний вес (индекс массы тела ≥ 40 кг/м^2, пожилой и старческий возраст, сопутствующий остеопороз, ревматические заболевания и другие психосоматические особенности пациентов. Кроме того, на выбор процессуальных мероприятий реабилитации влияют технология оперативного вмешательства, состояние сосудов нижних конечностей и др. [27].

Поскольку наша пациентка была отнесена ко второй стандартной клинической группе, в день операции выполнено присаживание в постели, с опусканием ног на пол, а также проведена вертикализация с дополнительной опорой на ходунки. Со второго дня после операции продолжены реабилитационные мероприятия с участием специалистов МДРК под руководством врача физической и реабилитационной медицины. С инструктором по лечебной физкультуре (ЛФК) освоены переход в положение сидя с опущенными ногами и поддерживанием больной ноги здоровой, вставание, ходьба по палате с дополнительной опорой, упражнения для всех суставов конечностей, присаживания в постели с помощью рук, повороты на стороны. Вместе с инструктором по ЛФК пациентка поворачивалась на здоровый бок с валиком между ног.

Рекомендовано ходить по палате с опорой на костыли по 10 мин 3 раза в день, чаще менять положение (каждые 20 мин) в течение дня, сидеть, стоять, отдыхать лежа на кровати 5–7 раз в день по 30 мин, укладывать ногу на клиновидную подушку, держать колено выпрямленным на подушках, стопу и голеностопный сустав – выше уровня сердца, а также выполнять следующие движения в медленном темпе для оперированной конечности: лежа на спине сжимать и разжимать пальцы ног (10–15 раз), тянуть на себя и от себя стопу с задержкой 5–7 с (3–5 раз), попеременно сгибать и разгибать ногу в коленном суставе (3–5 раз) по 2–3 подхода в день. Для здоровой конечности рекомендовано лежа на спине сжимать и разжимать пальцы ног (10–15 раз), выполнять круговые движения в голеностопном суставе (15–20 раз в каждую сторону), сгибать и разгибать ногу в коленном суставе (10–20 раз) по 2–3 подхода в день, в положении лежа поднимать вверх и опускать прямую ногу (5–10 раз) по 2–3 подхода в день.

С инструктором ЛФК выполнялись дыхательные упражнения, упражнения для рук в медленном темпе с максимальным напряжением мышц: сжимание и разжимание пальцев, круговые вращения кулаками, сгибание, разгибание, вращение в локтевых суставах, вертикальные и горизонтальные «ножницы» прямыми руками и др. Физиотерапевтическое лечение включало светолечение (ультрафиолет) на область послеоперационной раны во время перевязки, прерывистая пневмокомпрессия нижних конечностей (30 мин), массаж грудной клетки (для профилактики гипостататической пневмонии и застойных явлений). С 4–5-го дня после операции продолжилось освоение навыков самообслуживания, пациентка начала ходить с опорой на костыли по коридору на дистанции до 100 м, начата ходьба на динамическом тренажере лестница–брусья. Для оперированной конечности добавлены следующие упражнения лежа на спине: отведение и приведение прямой ноги в сторону и обратно, скользя по кровати (10–20 раз), разгибание оперированной конечности в коленном суставе, подложив под пятку валик, в течение 3–5 мин, изометрические сокращения мышц ягодиц и бедер обеих нижних конечностей 5–7 с с последующим расслаблением. Продолжались процедуры физиотерапии,

добавлена механотерапия на аппарате Artromot (Ormed GmbH, ФРГ) − пассивная разработка правого коленного сустава на вытяжение и сгибание в диапазоне от 0/40 до 0/90 ежедневно.

Локальный статус при выписке: рана заживает первично. Швы состоятельны. Сохраняется умеренный отек в области правого коленного сустава. Выпот в полости правого коленного сустава не определяется. Пациентка передвигается самостоятельно с дозированной нагрузкой на правую нижнюю конечность на костылях. Объем движений (пассивные, активные) правого коленного сустава удовлетворительный. Движения в правом коленном суставе незначительно болезненны при максимальном сгибании. Неврологический дефицит отсутствует. Болевой синдром контролируется ненаркотическими анальгетиками (целекоксиб). Осложнений со стороны послеоперационного шва и температуры тела нет. Объем движений в суставе 90–104°. Пациентка самостоятельно присаживается на кровать, стул. Ходит с дополнительной опорой, спускается и поднимается по лестнице на 3–5 ступенек, пассивное сгибание сустава до 90°.

Состояние по шкале реабилитационной маршрутизации при выписке – 3 балла, индекс Лекена – 8 (выраженное ограничение жизнедеятельности). Пациентка выписана на второй этап реабилитации, рекомендовано продолжить прием антикоагулянтов, эластичное бинтование обеих нижних конечностей в течение трех месяцев с момента оперативного лечения (эластичный трикотаж второго класса компрессии: эластичные чулки либо эластичные бинты до верхней трети бедра).

Согласно маршрутизации больных травматологического профиля, представленной в Приказе Министерства здравоохранения Чувашской Республики № 1383 от 10 августа 2021 г. «Об организации медицинской реабилитации взрослого населения в Чувашской Республике», пациентка прошла второй этап реабилитации в стационарном отделении травматологической реабилитации БУ «Городская клиническая больница № 1» Минздрава Чувашии [28]. Продолжены ходьба на костылях с дозированной нагрузкой на правую нижнюю конечность (до 1,5 месяца с момента оперативного лечения) с последующим переходом на трость, тренировки по лестнице. Физиотерапевтическое лечение включало чрескожную электронейростимуляцию m. quadriceps femori (4 поля по 20 мин), магнитно-лазерную терапию − № 10. Проведена консультация психолога, признаков тревоги и депрессии не выявлено. Индекс Лекена при выписке 6.

Анкетирование пациентки по опроснику SF-36, проведенное до операции и после завершения второго этапа реабилитации, выявило положительную динамику по шкалам, характеризующим физическое и психическое здоровье: по шкале физического функционирования отмечено улучшение на 39 %, по шкале общего здоровья − на 36 %, по шкалам эмоционально-ролевого функционирования и ментального здоровья − на 71 и 50 % соответственно. Через 6 месяцев пациентка могла ходить без дополнительной опоры, но с ограничениями по подъему тяжестей. Через год после операции движения в правом коленном суставе совершаются в полном объеме, болевой синдром отсутствует, индекс Лекена 3 (легкое ограничение жизнедеятельности). Ведет активный образ жизни, работает.

Обсуждение

Медицинская реабилитация включает в себя широкий спектр мероприятий, имеющих своей целью восстановление утраченных возможностей личности. Ортопедическая реабилитация – это все те действия, которые направлены на восстановление функций опорно-двигательного аппарата пострадавших вследствие врожденных или приобретенных заболеваний, травм. Реабилитация после эндопротезирования – процесс долгий, сложный, зачастую сопряженный с высоким риском повторного хирургического вмешательства: более чем в 75 % случаев к замене протезов прибегают по причине расшатывания компонентов имплантата из-за низкой минеральной плотности костей [29].

В отдаленном периоде лишь 81 % пациентов после ТЭ удовлетворены качеством проведенной операции, что обусловлено плохим восстановлением физических навыков и функций. В настоящее время ни у кого не вызывают сомнения важность и актуальность ранней реабилитации [30], а также эффективность методик, направленных на разработку сустава и укрепление мышечных групп оперированной конечности, таких как пассивная механотерапия и электромиостимуляция мышц оперированной нижней конечности. Ранее установлено, что физиотерапевтические вмешательства клинически эффективны в отношении функциональной работоспособности, силы четырехглавой мышцы бедра, боли и углов сгибания движений у пациентов после ТЭ. Включение в реабилитацию физиотерапевтического лечения (воздействие низкочастотным магнитным полем на область послеоперационной раны и криотерапия на область оперированного сустава) способствует раннему снятию болевого синдрома [31].

Особенностью данного клинического случая является то, что пациентка − женщина среднего возраста, без отягощенного анамнеза по костно-мышечном заболеваниям, без избыточной массы тела, имела высокую приверженность к лечению и выполняла все указания врача ЛФК. Мы наблюдали эффективное изменение характеристик ходьбы пациентки в результате тренировок (что свидетельствует о достижении одной из целей курса — увеличения разгибания оперированного сустава) и значимое приближение их величин к прежним.

Заключение

ТЭ коленного сустава обеспечивает высокую степень удовлетворенности пациентов, поскольку дает значительные средне- и долгосрочные преимущества с точки зрения качества жизни, облегчения боли и функционирования. Реабилитация представляет собой многопрофильную работу с участием различных специалистов МДРК. Это способствует улучшению результатов лечения и высокой удовлетворенности пациентов. Таким образом, подход к лечению определяется рентгенологической стадией заболевания, показаниями к оперативному лечению являются отсутствие эффекта от ранее проведенной консервативной терапии и прогрессирование стадии ОА. Внедрение мультидисциплинарного подхода в лечение пациентов с ОА коленного сустава обеспечивает значительные клинические преимущества.

Список литературы / References

1. Petruccio A.V., Young J.J., Wilfong J.M., Denise Power J., Canizares M., Badley E.M. Osteoarthritis year in review 2023: *Osteoarthritis Cartilage*. 2024;32(2):159–165. doi: 10.1016/j.joca.2023.11.012

2. Vitaloni M., Botto-van Bemden A., Sciortino Contreras R.M., Scotton D., Bibas M., Quintero M., Monfort J., Carné X., Abajo F., Oswald E., ... Verges J. Global management of patients with knee osteoarthritis begins with quality of life assessment: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):493. doi: 10.1186/s12891-019-2895-3

3. Feda J., Miller T., Young J.L., Neilson B., Rhon D.I. Measures of sleep are not routinely captured in trials assessing treatment outcomes in knee osteoarthritis – A scoping systematic review and call to action. *Osteoarthr. Cartil. Open*. 2023;5(4): doi: 10.1016/j.ocarto.2023.100400

4. Fertelli T.K., Tuncay F.O. Fatigue in individuals with knee osteoarthritis: Its relationship with sleep quality, pain and depression. *Pak. J. Med. Sci*. 2019;35(4):1040–1044. doi: 10.12669/pjms.35.4.383

5. Hant M.A., Charlton J.M., Escullier J.F. Review of the year of osteoarthritis 2019: mechanics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(3):267–274. doi: 10.1016/j.joca.2019.12.003

6. Ren Y., Hu J., Tan J., Tang X., Li Q., Yang H., Liu C., He Q., Zou K., Sun X., Tan B. Morbidity and risk factors of symptomatic knee osteoarthritis among the Chinese population: analysis of a nationwide longitudinal study. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1491. doi: 10.1186/s12889-020-09611-7

7. Афанасьев Ю.И., Алешин Б.В., Барсуков Н.П., Винников Я.А., Данилов Р.К., Катинас Г.С., Котовский Е.Ф., Шаповалова Е.Ю. Гистология, эмбриология, цитология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 832 с.

Afanas'ev Yu.I., Aleshin B.V., Barsukov N.P., Vinnikov Ya.A., Danilov R.K., Katinas G.S., Kotovskii E.F., Shapovalova E.Yu. Histology, embryology, cytology: textbook. Moscow: GEOTAR-Media Publ. 832 p. (In Russian).

8. Шилько С.В., Ермаков С.Ф. Роль жидкой фазы и пористой структуры хряща в формировании биомеханических свойств суставов. Часть 1. *Рос. ж. биомех.* 2008;12(2):31–40.

Shil'ko S.V., Ermakov S.F. The role of the liquid phase and porous structure of cartilage in forming the biomechanical properties of joints. Part 1. *Rossiyskiy zhurnal biomekhaniki = Russian Journal of Biomechanics*.2008;12(2):31–40. (In Russian).

9. Wang M.N., Liu L., Zhao L.P., Yuan F., Fu Y.B., Xu X.B., Li B. Research of inflammatory factors and signaling pathways in knee osteoarthritis. *Zhongguo Gu Shang*. 2020;33(4):388–392. doi: 10.12200/j.issn.1003-0034.2020.04.020

10. Xie J., Huang Z., Yu X., Zhou L., Pei F. Clinical implications of macrophage dysfunction in the development of osteoarthritis of the knee. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019;46:36–44. doi: 10.1016/j.cytogfr.2019.03.004

11. Xie J., Huang Z., Pei F. The role and progress of innate immunity in the pathogenesis of osteoarthritis. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2019;33(3):370–376. doi: 10.7507/1002-1892.201810068

12. Dickson B.M., Roelofs A.J., Rochford J.J., Wilson H.M., de Bari C. The burden of metabolic syndrome on osteoarthritic joints. *Arthritis Res. Ther*. 2019;21(1):289. doi: 10.1186/s13075-019-2081-x

13. Bricca A., Harris L.K., Jäger M., Smith S.M., Juhl C.B., Skou S.T. Benefits and harms of exercise therapy in people with multimorbidity: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ageing Res. Rev*. 2020;63:101166. doi: 10.1016/j.arr.2020.101166

14. Yokoyama M., Iijima H., Kubota K., Kanemura N. Exploring the modification factors of exercise therapy on biomechanical load in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis.

Clin. Rheumatol. 2023;42(7):1737–1752. doi: 10.1007/s10067-023-06553-4

15. Радайкина О.Г., Власов А.П., Полозова Э.И., Радайкина Е.В., Шепелева О.И. Использование физиотерапевтических методов в лечении заболеваний с суставным синдромом (обзор литературы). *Изв. вузов. Поволж. регион. Мед. науки.* 2019;(4):15–29. doi: 10.21685/2072-3032-2019-4-2

Radaikina O.G., Vlasov A.P., Polozova E.I., Radaikina E.V., Shepeleva O.I. Use of physiotherapeutic methods in the treatment of diseases with articular syndrome (literature review). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskiye nauki = University Proceedings. Volga Region. Medical Sciences.* 2019;(4):15–29. (In Russian). doi: 10.21685/2072-3032-2019-4-2

16. Arkhipova A.V., Zhuravleva N.V., Guryanova E.A., Diomidova V.N. Rehabilitation of patients with osteoarthritis of the knee using magnetic therapy. *Ann. Rheum. Dis*. 2022;8(1):1850–1851. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.583

17. Bindu S., Mazumder S., Bandiopadhyay U. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: current perspective. *Biochem. Pharmacol.* 2020;180:114147. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114147

18. Cooper C., Shapourlat R., Al-Dagri N., Herrero-Beaumont G., Bruyer O., Rannu F., Roth R., Ubelhart D., Reginster J. Sicherheitperorale nicht-selektive NSAIDs bei osteoarthritis: Was steht in der literatur? Medikamente gegen das altern. *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl 1):15–24. doi: 10.1007/s40266-019-00660-1

19. Arden N.K., Perry T.A., Bannuru R.R., Bruyère O., Cooper C., Haugen I.K., Hochberg M.C., McAlindon T.E., Mobasheri A., Reginster J.Y. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2021;17(1):59–66. doi: 10.1038/s41584-020-00523-9

20. Javadi Hedayatabad J., Kachui A., Taher Chaharjui N., Waziri N., Mehrad-Majd H., Emadzadeh M., Abolgasemyan M., Ebrahimzadeh M.J. Effect of eaton compared to hyaluronic acid on pain and function in patients with knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *Arch. Bone Jt. Surg.* 2020;8(3):343–354. doi: 10.22038/abjs.2020.46925.2292

21. Novacik A., Schwedowski D., Dallo I., Novacik J. Overview of first-line and second-line pharmacotherapies for osteoarthritis with special focus on intra-articular treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(3):1566. doi: 10.3390/ijms23031566

22. Hong M., Cheng C., Sun X., Yan Y., Zhang Q., Wang W., Guo W. Efficacy and safety of intra-articular platelet-rich plasma in osteoarthritis knee: a systematic review and meta-analysis. *Biomed. Res. Int*. 2021;2021:2191926. doi: 10.1155/2021/2191926

23. Department of Evidence and Standards Development, Ontario Health Quality. Arthroscopic treatment of the knee joint: updating the actual data. *Ont. Health Technol. Assess Ser*. 2014;14(13):1–43.

24. Wainwright T.V., Jill M., MacDonald D.A., Middleton R.G., Reed M., Sahota O., Yates P., Jungquist O. Consensus statement for perioperative care in total hip replacement and total knee replacement surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Acta Orthop.* 2020;91(1):3–19. doi: 10.1080/17453674.2019.1683790

25. Bannuru R.R., Osani M.K., Weissbrot E.E., Arden N.K., Bennell K., Bierma-Zeinstra S.M.A., Kraus V.B., Lohmander L.S., Abbott J.H., Bhandari M., ... McAlindon T.E. OARSI recommendations for non-surgical management of knee, hip and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(11):1578–1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011

26. Büttner M., Mayer A.M., Büchler B., Betz U., Drees P., Susanne S. Economic analyses of fast-track total hip and knee arthroplasty: a systematic review. *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol*. 2020;30(1):67–74. doi:10.1007/s00590-019-02540-1

27. Николаев Н.С., Петрова Р.В. Физическая реабилитация пациентов после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей. Чебоксары: Чуваш. кн. изд-во, 2020. 192 с.

Nikolaev N.S., Petrova R.V. Physical rehabilitation of patients after endoprosthetics of large joints of the lower extremities. Cheboksary: Chuvash Book Publishing House, 2020. 192 p. (In Russian).

28. Приказ Министерства здравоохранения Чувашской Республики № 1383 от 10 августа 2021 г. «Об организации медицинской реабилитации взрослого населения в Чувашской Республике»

Order of the Ministry of Health of the Chuvash Republic No. 1383 of August 10, 2021 “On the organization of medical rehabilitation of the adult population in the Chuvash Republic”. (In Russian).

29. Konnyu K.J., Thoma L.M., Cao W., Aaron R.K., Panagiotou O.A., Bhuma M.R., Adam G.P., Balk E.M., Pinto D. Rehabilitation for total knee arthroplasty: A systematic review. *Am. J. Phys. Med. Rehabil*. 2023;102(1):19–33. doi: 10.1097/PHM.0000000000002008

30. Кульчицкая Д.Б., Фесюн А.Д., Самойлов А.С., Колбахова С.Н., Гущина Н.В., Астахова К.А. Применение реабилитационных программ для пациентов в раннем восстановительном периоде после тотального эндопротезирования коленного сустава. *Вопр. курорт., физиотерапии и лечеб. физ. культуры*. 2022;99(2):32–36. doi: 10.17116/kurort20229902132

Kulchitskaya D.B., Fesyun A.D., Samoilov A.S., Kolbakhova S.N., Gushchina N.V., Astakhova K.A. The use of rehabilitation programs for patients in the early recovery period after total knee arthroplasty. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury = Problems of Balneology, Physiotherapy, and*

Exercise Therapy. 2022;99(2):32–36. (In Russian). doi: 10.17116/kurort20229902132

31. Hsieh C.J., DeJong G., Vita M., Zeymo A., Desale S. Effect of outpatient rehabilitation on functional mobility after single total knee arthroplasty: a randomized clinical trial. *JAMA Netw. Open.* 2020;3(9):e2016571. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.16571

Сведения об авторах:

Николаев Николай Станиславович, д.м.н. проф., ORCID: 0000-0002-1560-470X, e-mail: fc@orthoscheb.com
Диомидова Валентина Николаевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-3627-7971, e-mail: diomidovavn@rambler.ru
Журавлева Надежда Владимировна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-6470-7724, e-mail: Zhuravlevanv@mail.ru
Гурьянова Евгения Аркадьевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-1519-2319, e-mail: z–guryanova@bk.ru
Черкесова Ирина Витальевна, e-mail: fc@orthoscheb.com

Information about the authors:

Nikolay S. Nikolaev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-1560-470X, e-mail: fc@orthoscheb.com
Valentina N. Diomidova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-3627-7971, e-mail: diomidovavn@rambler.ru
Nadezhda V. Zhuravleva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6470-7724, e-mail: Zhuravlevanv@mail.ru
Evgeniya A. Guryanova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-1519-2319, e-mail: z–guryanova@bk.ru
Irina V. Cherkesova, e-mail: fc@orthoscheb.com

Поступила в редакцию 25.06.2024
После доработки 30.10.2024
После повторной доработки 28.12.2024
Принята к публикации 28.122024

Received 25.06.2024
Revision received 30.10.2024
Second revision received 28.12.2024
Accepted 28.12.2024

УДК 616.71-008.1 DOI: 10.18699/SSMJ20250120
Клинический случай / Clinical case

Клинический случай синдрома Горхэма – Стоута

П.Г. Шнякин[1, 2], В.А. Хоржевский[3], И.И. Красицкий[2], А.В. Трубкин[2], А.О. Гаврилова[1]

[1] Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
[2] Краевая клиническая больница
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а
[3] Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3д

Резюме

Болезнь исчезающей кости, или синдром Горхэма – Стоута, является заболеванием массивного остеолиза, связанного с разрастанием гемангиозной ткани и приводящего к резорбции кости. **Материал и методы.** В статье представлен редкий клинический случай синдрома Горхэма – Стоута у пациента 19 лет. Заболевание манифестировало в 16 лет с поражения грудных позвонков. **Результаты.** На фоне появления неврологических нарушений из-за сдавления спинного мозга и развития миелопатии пациент первично потребовал оперативного лечения на позвоночнике. Диагноз массивного остеолиза выставлен на основании анамнеза, рентгенологических данных и гистологического заключения. В дальнейшем присоединилось множественное поражение ребер, костей таза и черепа. Достаточно редким в данном наблюдении является многоочаговое поражение костей черепа с компрессией мозговых структур. **Заключение.** При дифференциальной диагностике на фоне многофокусной резорбции костей скелета и черепа важно помнить о более редких по сравнению с гематологическими и метастатическими поражениями этиологических причинах, в том числе об идиопатическом остеолизисе.

Ключевые слова: идиопатический остеолизис, синдром исчезающих костей, костная резорбция, синдром Горхэма – Стоута.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Гаврилова А.О., e-mail: anna-gavrilova20@yandex.ru
Для цитирования. Шнякин П.Г., Хоржевский В.А., Красицкий И.И., Трубкин А.В., Гаврилова А.О. Клинический случай синдрома Горхэма – Стоута. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(1):184–192. doi: 10.18699/SSMJ20250120

Clinical case of Gorham – Stoat syndrome

P.G. Shnyakin[1, 2], V.A. Khorzhevsky[3], I.I. Krasnitsky[2], A.V. Trubkin[2], A.O. Gavrilova[1]

[1] Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of Minzdrav of Russia
660022, Russia, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 1
[2] Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 3a
[3] Krasnoyarsk Regional Pathological Anatomy Bureau
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 3d

Abstract

Disappearing bone disease, or Gorham – Stoat syndrome, is a disease of massive osteolysis associated with the proliferation of hemangiotic tissue leading to bone resorption. **Material and methods.** The article presents a rare clinical case of Gorham – Stoat syndrome in a 19-year-old patient. The disease manifested at the age of 16 with a lesion of the thoracic vertebrae. **Results.** Against the background of the appearance of neurological disorders due to compression of the spinal cord and the development of myelopathy, the patient initially required surgical treatment on the spine. The diagnosis of massive osteolysis is based on anamnesis, X-ray data and histological conclusion. Subsequently, multiple

lesions of the ribs, pelvic bones and skull were added. Quite rare in this case is a multi-focal lesion of the skull bones with compression of brain structures. **Conclusions.** In differential diagnosis against the background of multifocal resorption of skeletal and cranial bones, it is important to remember about etiological causes that are rarer than hematological and metastatic lesions, including idiopathic osteolysis.

Key words: idiopathic osteolysis, disappearing bone syndrome, bone resorption, Gorham – Stoat syndrome.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author. Gavrilova A.O., e-mail: anna-gavrilova20@yandex.ru
Citation. Shnyakin P.G., Khorzhevsky V.A., Krasnitsky I.I., Trubkin A.V., Gavrilova A.O. Clinical case of Gorham – Stoat syndrome. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(1):184–192. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250120

Введение

Случаи многофокусного поражения костей скелета периодически встречаются в клинической практике и наиболее часто связаны с гематологическими заболеваниями или метастатическим поражением. Однако имеются и более редкие причины множественного поражения костей, которые менее известны специалистам. Например, идиопатические множественные очаги остеолизиса. Выделяют несколько форм идиопатического остеолизиса: наследственный мультицентральный остеолизис с доминантным типом наследования, наследственный остеолизис с рецессивным типом наследования, ненаследственный мультицентральный остеолизис с нефропатией, синдром Винчестера, синдром Горхэма – Стоута (СГС) [1]. СГС характеризуется образованием мультицентрических остеолитических очагов, связанных с разрастанием гемангиозной ткани (гемангиоматозом), что приводит к резорбции кости [2]. Впервые описан в 1955 г. L.W. Gorham и A.P. Stout, которые назвали его «прогрессивным идиопатическим остеолизисом» [3].

Этиология заболевания неизвестна, но, по мнению ряда исследователей, связана с повышенной активностью остеокластов, а также с нарушениями в лимфангиогенезе [4–7]. Имеются немногочисленные сведения о связи СГС с предшествующей травмой [8]. A. Buerfeind et al. описывают клинический случай развития СГС у мужчины 46 лет, который получил травму, и через 3 недели у него развился остеолизис головки плечевой кости [9]. Болезнь может появиться в любом возрасте и у представителей обоего пола, но несколько чаще возникает у подростков и молодых мужчин [10].

Материал и методы

Ниже представлено собственное клиническое наблюдение СГС у пациента 19 лет, находящегося на лечении в нейрохирургическом отделении КГБУЗ Краевая клиническая больница г. Красноярска.

Считает себя больным с 2019 г. (на тот момент пациенту было 16 лет), когда отметил появление слабости в левой нижней конечности. При дообследовании по МРТ выявлена опухоль грудных позвонков Th7–Th8 с инвазией в позвоночный канал. По неясным причинам к нейрохирургу не обращался. В 2020 г. развился нижний парапарез и нарушение функции тазовых органов. Госпитализирован в детское нейрохирургическое отделение, где выполнена операция: ляминэктомия Th6–Th8, частичное удаление опухоли, декомпрессия позвоночного канала. В послеоперационном периоде постепенно наросла мышечная сила в ногах (до 4 баллов), восстановилась способность к мочеиспусканию. Гистологическое заключение из ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России: «В пределах исследованного материала данных за неопластический процесс не получено. Рекомендуется повторное исследование при наличии на то клинических показаний. Проведенное иммуногистохимическое (ИГХ) исследование не информативно – не получено ни одного внутреннего контроля. Не исключается использование кислотной декальцинации. Вместе с этим морфологическая картина позволяет подозревать опухоль сосудистого генеза – гемангиома?». Пациент выписался из детского нейрохирургического отделения и на протяжении трех лет чувствовал себя удовлетворительно, при этом контрольных МРТ в динамике не выполнялось. В апреле 2022 г. отметил появление и нарастание под кожей в области лба объемных образований, а также появилась постоянная головная боль. В ноябре 2022 г. осмотрен нейрохирургом во взрослой сети и направлен на госпитализацию для дообследования и лечения.

Результаты

В неврологическом статусе при поступлении: сознание ясное, речь не нарушена. Зрачки D = S, фотореакции живые. Нистагма нет. Чувствительность на лице не изменена. Точки выхода ветвей тройничного нерва безболезненны. Лицо симметрично. Слух сохранен. Глотание, фонация сохранены. Глоточный рефлекс в норме. Язык по средней линии. Мышечная сила в нижних конечностях 4–4,5 балла, сухожильные рефлексы (коленные) оживлены. Поверхностная чувствительность – легкая гипестезия с уровня нижних ребер с обеих сторон. Менингеальных знаков нет.

Выполнено МРТ грудопоясничного отдела позвоночника (рис. 1). Состояние после оперативного лечения от 2020 г.: экстрадурально расположенная опухоль с признаками стеноза позвоночного канала, с распространением на ребра, межреберные пространства.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) головного мозга с контрастом (рис. 2) и МРТ с парамагнетиком (рис. 3) в лобной, теменных и затылочной костях определяются множественные образования округлой формы максимальным диаметром до 4 см и толщиной до 2,5 см с неровными четкими контурами, неоднородной структурой, интенсивно неравномерно накапливающие контрастное вещество. Перифокальный отек костного мозга, инфильтрация твердой мозговой оболочки и апоневроз не визуализируются.

При дообследовании по данным МСКТ грудной клетки выявлены перестройка костной структуры и вздутие XI ребра справа. По данным рентгенографии костей таза в проекции тела подвздошной кости справа прослеживается относительно четко отграниченное остеолитическое поражение ближе к овальной форме с мелкоячеистой структурой, склерозированным краем, раз-

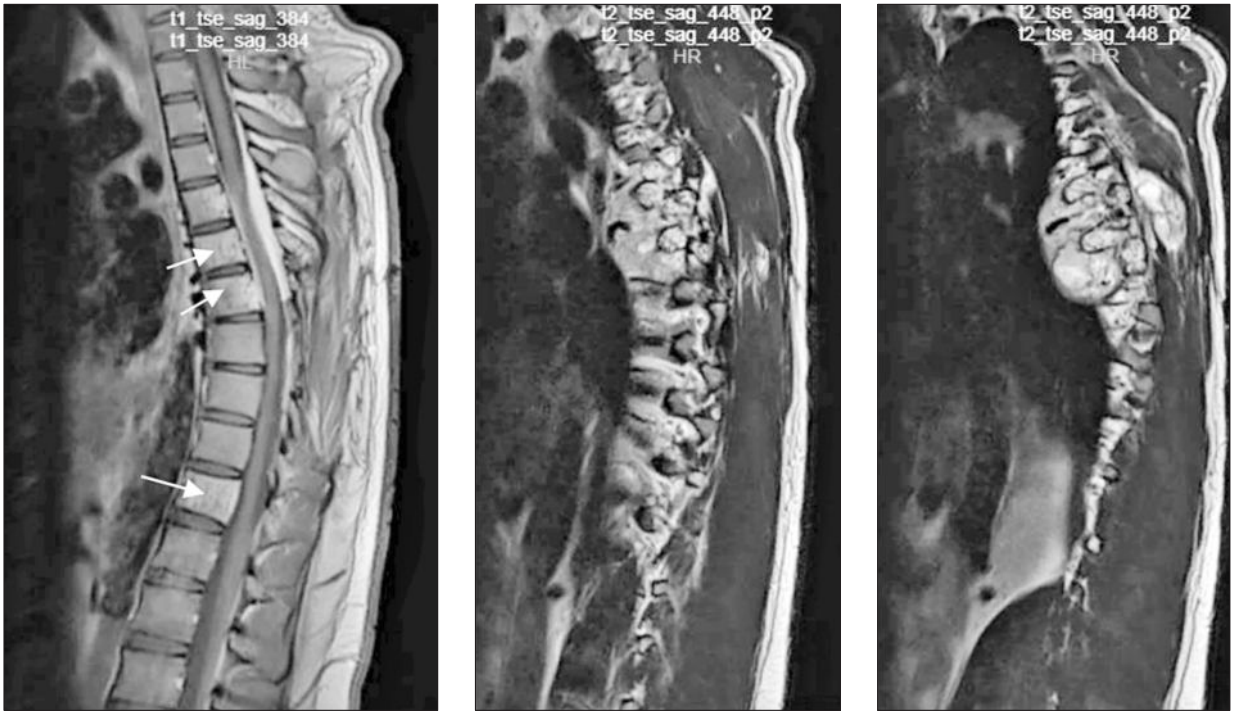


Рис. 1. *МРТ грудного и шейного отделов позвоночника пациента К. на уровне позвонков Th5–Th7. Определяется продолженный рост опухолевой ткани, которая инфильтративно поражает тела и отростки позвонков, формирует массивный паравертебральный компонент справа, распространяется в позвоночный канал, муфтообразно охватывает дуральный мешок, умеренно сдавливая спинной мозг. Определяются структурные изменения костного мозга в телах и отростках позвонков Th11, L2, L3 (указаны стрелками)*

Fig. 1. *MRI of the thoracic and cervical spine of patient K. at the level of Th5–Th7 vertebrae. The continued growth of tumor tissue is determined, which infiltratively affects the bodies and processes of the vertebrae, forms a massive paravertebral component on the right, spreads into the spinal canal, muff-like covers the dural sac, moderately squeezing the spinal cord. Structural changes of the bone marrow in the bodies and processes of the vertebrae Th11, L2, L3 are determined (indicated by arrows)*

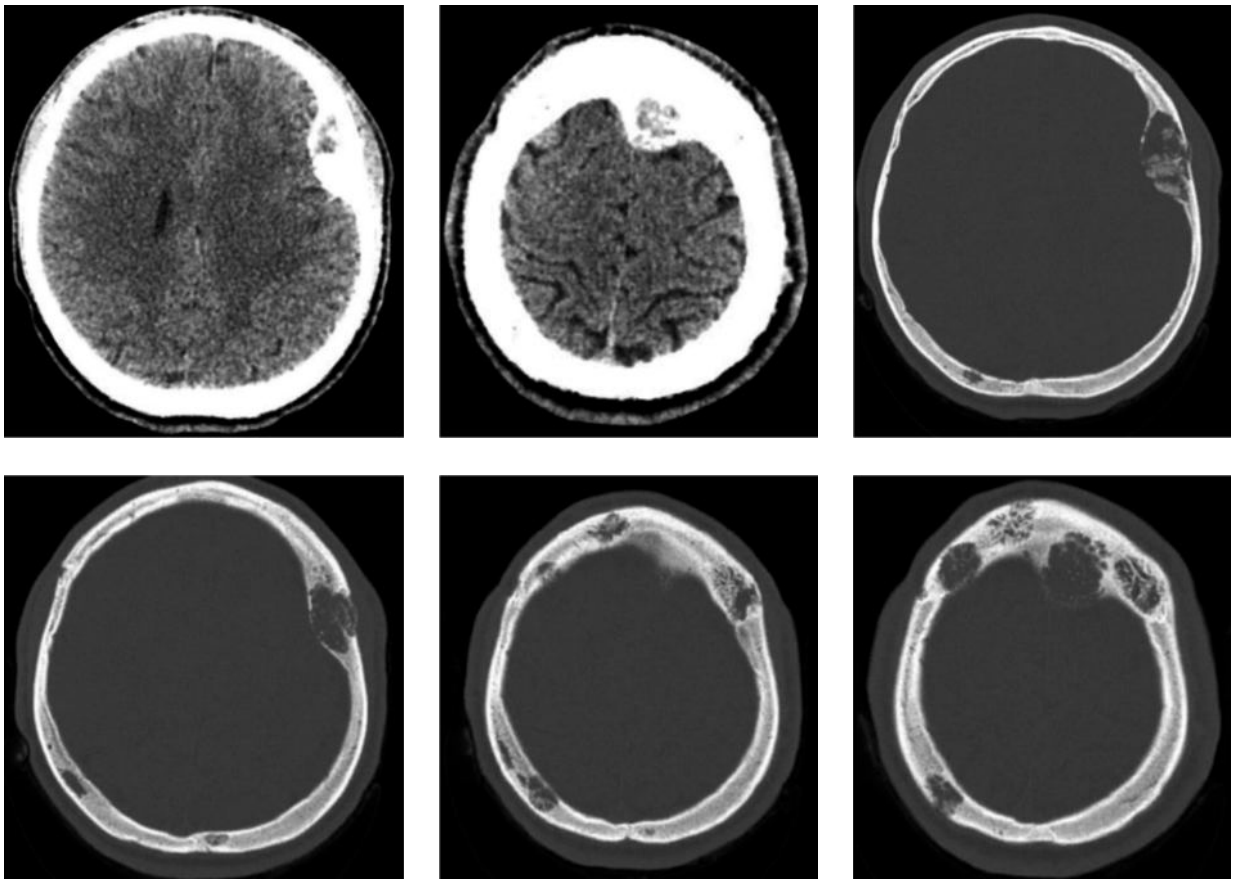


Рис. 2. *МСКТ головного мозга пациента К.*
Fig. 2. *MSCT of the brain of patient K.*

мерами ~ 3,5×4,1 см (рис. 4). Других поражений костей скелета, в том числе верхних конечностей, не выявлено.

В связи с множественным характером поражения костей заподозрено гематологическое заболевание (плазмоклеточная миелома?). После осмотра гематолога рекомендована стернальная пункция, по данным которой в миелограмме плазматических клеток не обнаружено. В гемограмме и биохимическом профиле показатели в пределах референсных значений. Рекомендовано дообследование в объеме проведения трепанобиопсии. По результатам трепанобиопсии: морфологически, в пределах присланного для исследования материала, нет данных за поражение костного мозга опухолью. Дополнительно получены результаты иммунохроматографического анализа – в сыворотке крови парапротеина не обнаружено. Содержание в моче общего белка 0,097 г/сут (норма), белок Бенс – Джонса отсутствует.

Учитывая наличие объемного образования теменной кости слева с признаками объемного воздействия на головной мозг, принято решение об удалении образования с решением о дальнейшей тактике ведения по данным гистологического заключения. Интраоперационно определяется опухоль крупнотрабекулярной костной структуры, интенсивно кровоснабжающаяся (кровопотеря 300 мл). Опухоль удалена в пределах неизмененной кости. Твердая мозговая оболочка не поражена. По данным гистологического исследования: фрагменты костной ткани, где определяется деструктивный рост опухоли, образованной плотными пролифератами сосудов капиллярного типа, распространяющимися по костномозговым лакунам. Сосуды имеют мелкий калибр, выстланы пышным эндотелием с формированием на отдельных участках папиллярных пролифератов. Митозы и некрозы не определяются. По данным ИГХ-исследования: морфологическая картина соответствует гемангиоме с внутрикостным ростом. Принимая во внимание множественное поражение костей различных локализаций, диагностическая ситуация с высокой степенью вероятности расценивается как ангиоматоз. Не исключается синдром Горхема – Стоута (рис. 5).

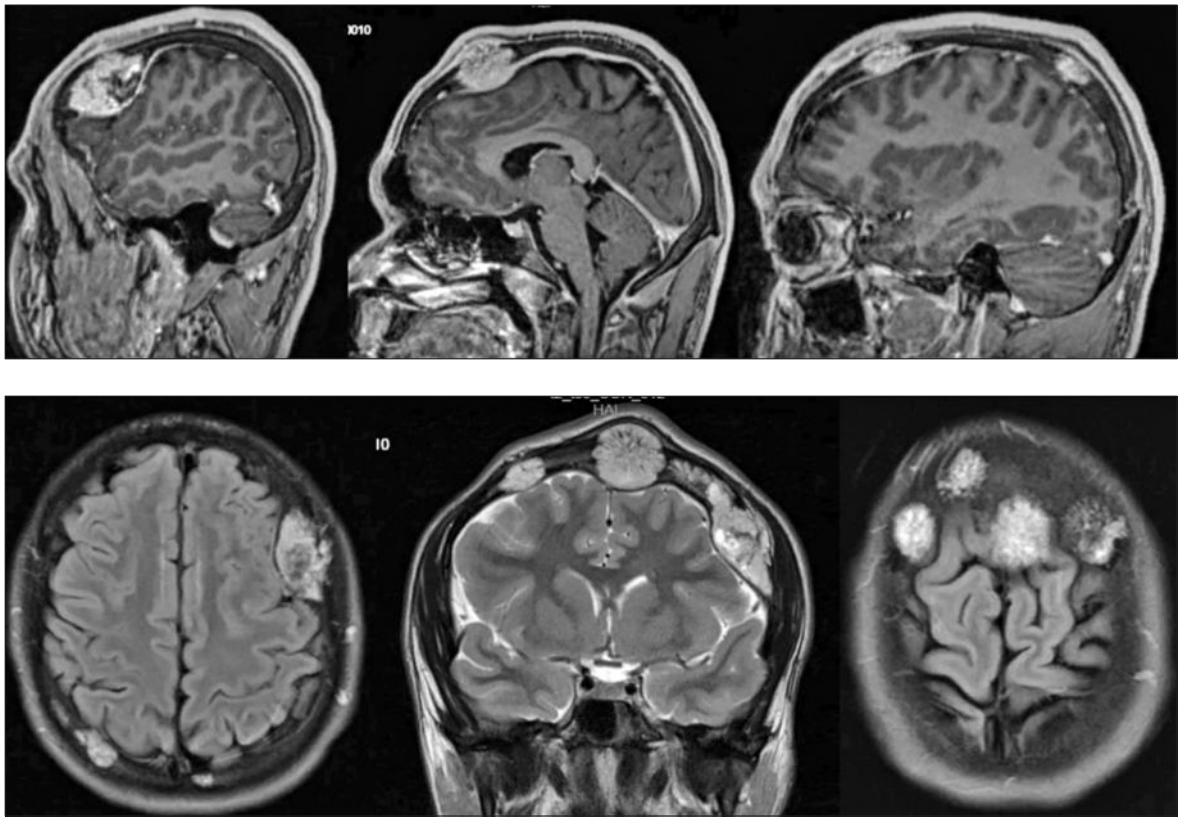


Рис. 3. *МРТ головного мозга пациента К. В лобной, теменных и затылочной костях определяются множественные округлой формы образования максимальным диаметром до 4 см и толщиной до 2,5 см с неровными четкими контурами, неоднородной структурой, интенсивно неравномерно накапливающие контрастное вещество*

Fig. 3. *MRI of the brain of patient K. In the frontal, parietal and occipital bones, multiple rounded formations with a maximum diameter of up to 4 cm and a thickness of up to 2.5 cm with uneven clear contours, heterogeneous structure, intensively unevenly accumulating contrast medium are determined*

а *б*

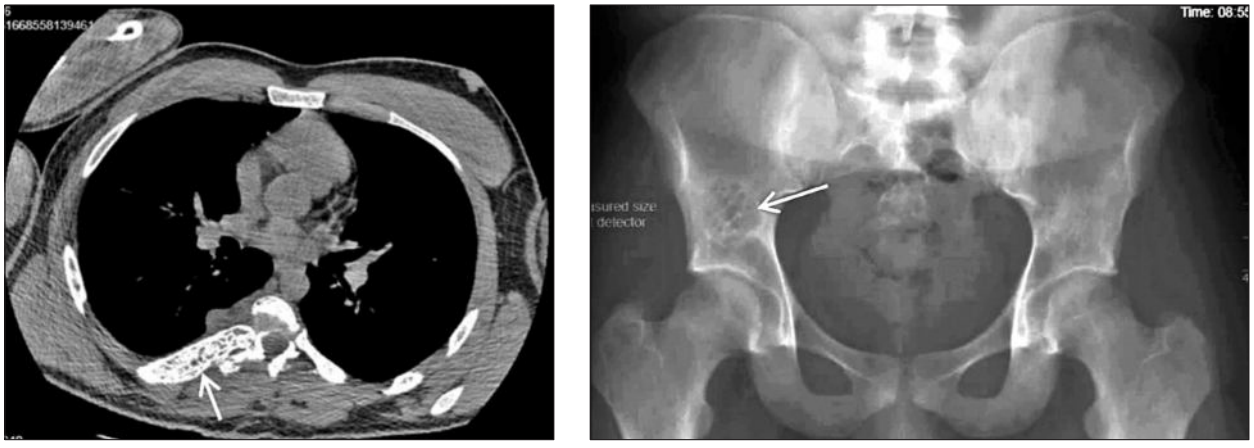


Рис. 4. *МСКТ грудной клетки (а) и рентгенография костей таза (б). Стрелками отмечены очаги поражения костей*

Fig. 4. *Chest MSCT (a) and pelvic bone radiography (б). The arrows mark the lesions of the bones*

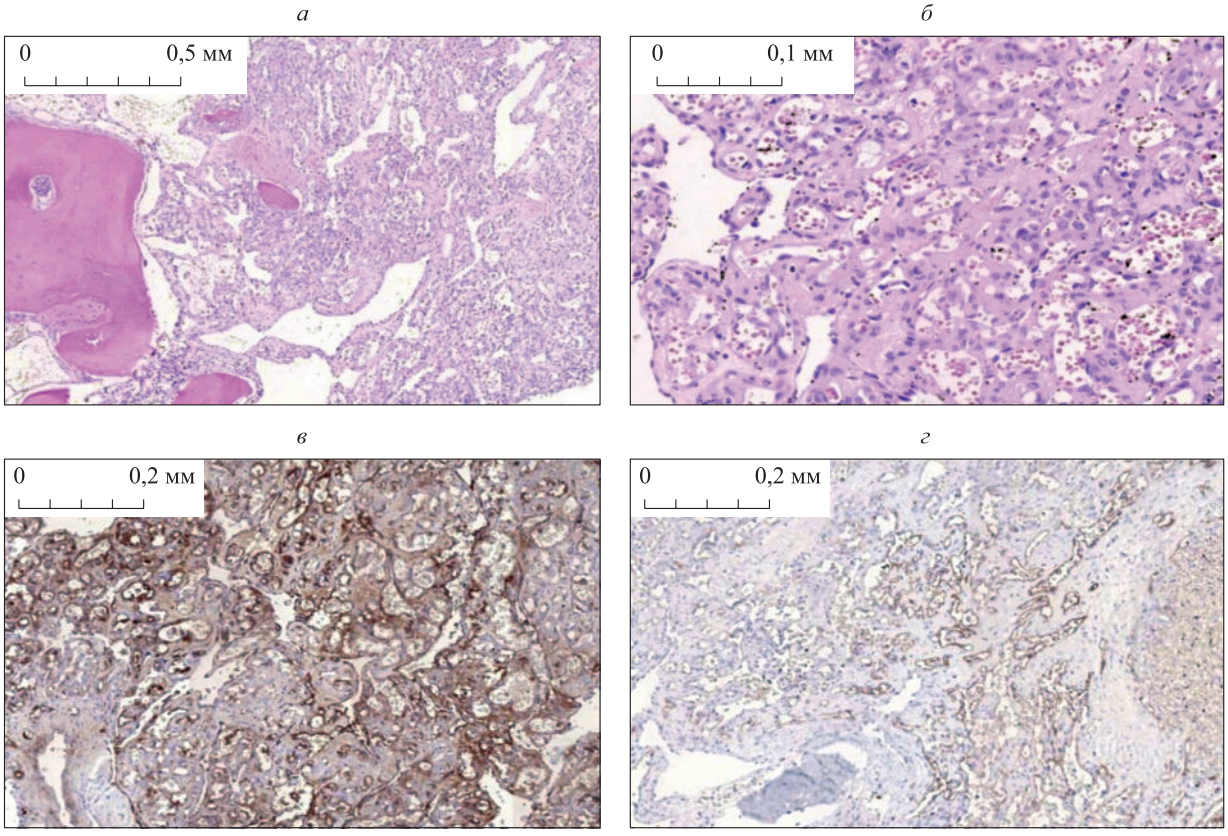


Рис. 5. *Морфологическая картина в зоне опухолевого роста: а – определяются фрагменты костной ткани с деструктивным ростом опухоли, образованной плотными пролифератами сосудов капиллярного типа, распространяющимися по костномозговым лакунам; б – сосуды имеют мелкий калибр, выстланы пышным эндотелием с формированием на отдельных участках папиллярных пролифератов, в просвете сосудов определяются эритроциты; в – эндотелиоциты, выстилающие сосудистые структуры, экспрессируют vWF; г – экспрессия эндотелием сосудов опухоли CD34. Окраска: а, б — гематоксилином и эозином; в, г – ИГХ-исследование с антителами к vWF и CD34 соответственно. Увеличение: а – ×100; б – ×400; в, г – ×200*

Fig. 5. *Morphological picture in the area of tumor growth: a – bone fragments with destructive tumor growth formed by dense capillary-type vascular proliferations spreading through bone marrow lacunae are determined; б – vessels are of small caliber, lined with lush endothelium with the formation of papillary proliferates in certain areas, erythrocytes are detected in the lumen of the vessels; в – endotheliocytes lining vascular structures express vWF; г – expression of CD34 tumor vascular endothelium. Staining: a, б – hematoxylin and eosin; в, г – immunohistochemical study with anti-vWF and anti-CD34 antibodies, respectively. Magnification: a – ×100; б – ×400; в, г – ×200*

Планировалось направление пациента в федеральную клинику для дальнейшего лечения, однако совместно с родителями он принял решение покинуть клинику, не дожидаясь рекомендаций. В дальнейшем на связь не выходили, поэтому судьба пациента неизвестна.

Обсуждение

Как и представленный нами клинический случай, большинство опубликованных наблюдений СГС касается детей и молодых людей. Редко СГС развивается в пожилом возрасте. P.Y. Hong et al. описывают случай СГС у мужчины 67 лет, у которого выявлено поражение костей черепа, нескольких позвонков, ребер, обеих лопаток и таза [11]. В одной из самых больших серий наблюдений СГС (67 пациентов) мужчин было 64,2 %, женщин – 35,8 %, средний возраст составил 28 лет (от 1,5 лет до 71 года) [8].

Ангиоматоз и остеолизис, развивающиеся у пациентов с синдромом Горхэма – Стоута, могут вовлекать одну или нескольких костей разных областей скелета. По данным авторов, описавших этот синдром, чаще всего наблюдаются поражения костей плечевого и тазового поясов, черепа, нижней челюсти [3]. Согласно D.N. Kiran et al., наибольшее количество публикаций про СГС

связано с поражением челюстно-лицевой области и верхней конечности [12], однако по данным анализа 67 наблюдений СГС в Китае наиболее часто была затронута бедренная кость. Поражение более трех костей встречалось в 25,4 % случаев [8].

K.N. Schneider et al. описывают случай СГС у молодой женщины с изолированным лизисом участка подвздошной кости [2]. S.Z. Liu et al. опубликовали наблюдение СГС у пациентки 29 лет с очагами деструкции в позвоночнике, ребрах и ключице [13]. T. Aizawa et al. представили случай СГС у мальчика 10 лет с поражением позвоночника от Th3- до Th12-позвонка [14], Э.Н. Оттева и соавт. – у пациента 18 лет с множественными переломами ребер левой половины грудной клетки и переломами поперечных отростков грудных позвонков [15]. Многими авторами отмечено, что поражение позвонков и ребер часто осложняется развитием хилоторакса [11,15–17].

Представленный нами клинический случай интересен тем, что вовлечено множество различный костей скелета, а также имеется множественное поражение костей черепа, два очага из которых вызывают масс-эффект и компрессию подлежащей твердой мозговой оболочки и головного мозга. Такое выраженное поражение черепа достаточно необычно и не описано в литературе. По данным H. Di et al., первым проявлением СГС в ряде случаев являются стойкие серозиты, в том числе плевриты [18]. В нашем наблюдении, несмотря на вовлечение в патологический процесс нескольких позвонков, паравертебральных структур и ребер, плеврального выпота не отмечалось.

Основные жалобы при СГС представлены болевым синдромом, отеком конечностей, а также развитием осложнений на фоне костной деструкции, в том числе патологических переломов [8, 10]. Представленный нами клинический случай интересен тем, что первично у пациента появились неврологические нарушения из-за развития миелопатии на фоне поражения грудных позвонков и сдавления спинного мозга. Для дифференциальной диагностики СГС от других состояний и заболеваний помогает тот факт, что биохимические и гематологические показатели находятся в пределах нормы [15], редко может отмечаться небольшое повышение активности щелочной фосфотазы [8, 10]. В нашем клиническом случае все биохимические и гематологические показатели у пациента были в пределах нормы.

По данным литературы, при гистологическом исследовании при СГС определяется гиперпролиферация мелких сосудов [19, 20]. При этом еще в 1983 г. L. Heffez et al. выделили следующие критерии диагностики СГС: наличие ангиоматозной ткани при биопсии, отсутствие клеточной атипии, минимальная реакция остеокластов или ее отсутствие, признаки прогрессирующей резорбции кости, неязвенное поражение, отсутствие поражений внутренних органов, рентгенологическая картина остеолизиса, отсутствие наследственных, метаболических, опухолевых и инфекционных процессов [21]. При СГС могут развиваться осложнения, требующие хирургического лечения; так, S. Liu et al. описывают случай успешной цементной вертебропластики пораженного пятого поясничного позвонка у молодого мужчины [17]. В представленном нами клиническом случае пациент первично потребовал оперативного лечения на позвоночнике в связи с тем, что отмечалось сдавление спинного мозга и развилась миелопатия.

В настоящее время основной формой лечения СГС является назначение препаратов на основе бисфосфонатов, что приводит к стабилизации состояния и прекращению процессов остеолизиса, однако чаще это происходит не ранее чем через 1–2 года [2, 10, 13, 22, 23]. Также имеет эффективность назначение витамина D и интерферона α-2b [10], в некоторых случаях применяется радиотерапия [8, 10]. К сожалению, в нашем наблюдении пациент отказался от дальнейшего наблюдения и направления в федеральную клинику для получения специфической терапии. Прогноз при СГС достаточно непредсказуем. Отмечаются случаи самостоятельного прекращения остеолизиса. Считается, что неблагоприятными прогностическими факторами является поражение позвоночника и костей грудной клетки с развитием хилоторакса [10, 11, 18, 22].

Заключение

Многофокусное поражение костей скелета и черепа в первую очередь наводит на мысль о миеломной болезни и метастатическом поражении. Однако возможны и другие, более редкие причины. При наличии множественных очагов поражения костей скелета у молодых пациентов необходимо помнить об идиопатическом остеолизисе, одной из форм которого является синдром Горхэма – Стоута, характеризующийся очагами костной деструкции на фоне пролиферации сосудов капиллярного типа (гемангиоматоза). В силу редкости заболевания его прогноз достоверно не известен. Нередко костная деструкция при СГС вызывает осложнения, требующие хирургического вмешательства. В ряде случаев процесс остеолизиса заканчивается спонтанно через несколько лет. Тем не менее все пациенты с установленным диагнозом СГС должны получать лекарственные препараты на основе бисфосфонатов, что доказанно приводит к стабилизации состояния и прекращению процессов остеолизиса.

Список литературы/ References

1. Hardegger F., Simpson L.A., Segmueller G. The syndrome of idiopathic osteolysis. Classification, review, and case report. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1985;67(1):88–93. doi: 10.1302/0301-620X.67B1.3968152

2. Schneider K.N., Gosheger G., Andreou D. Gorham – Stout syndrome. *Dtsch. Arztebl. Int*. 2019;116(29-30):507. doi: 10.3238/arztebl.2019.0507a

3. Gorham L.W., Stout A.P. Massive osteolysis (acute spontaneous absorption of bone, phantom bone, disappearing bone); its relation to hemangiomatosis. *J. Bone Joint Surg. Am*. 1955;37-A(5):985–1004

4. Hirayama T., Sabokbar A., Itonaga I., Watt-Smith S., Athanasou N.A. Cellular and humoral mechanisms of osteoclast formation and bone resorption in Gorham – Stout disease. *J. Pathol.* 2001;195(5):624–630. doi: 10.1002/path.989

5. Colucci S., Taraboletti G., Primo L., Viale A., Roca C., Valdembri D., Geuna M., Pagano M., Grano M., Pogrel A.M., … Bussolino F. Gorham – Stout syndrome: a monocyte-mediated cytokine propelled disease. *J. Bone Miner. Res.* 2006;21(2):207–218. doi: 10.1359/JBMR.051019

6. Hagendoorn J., Padera T.P., Yock T.I., Nielsen G.P., di Tomaso E., Duda D.G., Delaney T.F., Gaissert H.A., Pearce J., Rosenberg A.E., Jain R.K., Ebb D.H. Platelet-derived growth factor receptor-beta in Gorham's disease. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2006;3(12):693–697. doi: 10.1038/ncponc0660

7. Radhakrishnan K., Rockson S.G. Gorham's disease: an osseous disease of lymphangiogenesis? *Ann. NY Acad. Sci*. 2008;1131:203–205. doi: 10.1196/annals.1413.022

8. Hu P., Yuan X.G., Hu X.Y., Shen F.R., Wang J.A. Gorham – Stout syndrome in mainland China: a case series of 67 patients and review of the literature. *J. Zhejiang Univ. Sci. B*. 2013;14(8):729–735. doi: 10.1631/jzus.B1200308

9. Buerfeind A., Bürger H., Schlüter-Brust K., Eysel P., Delank K.S. Gorham – Stout syndrome (GSS) with fulminant aseptic osteonecrosis of the shoulder. *Orthopade*. 2010;39(10):1003–1008. doi: 10.1007/s00132-010-1638-9

10. Nikolaou V.S., Chytas D., Korres D., Efstathopoulos N. Vanishing bone disease (Gorham – Stout syndrome): A review of a rare entity. *World J. Orthop.* 2014;5(5):694–698. doi: 10.5312/wjo.v5.i5.694

11. Hong P.Y., Zhang X.B., Zeng H.Q., Zhao Y.L., Huang M.H. Gorham – Stout syndrome: A chylothorax disease with bony destruction: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(50):e32105. doi: 10.1097/MD.0000000000032105

12. Kiran D.N., Anupama A. Vanishing bone disease: a review. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2011;69(1):199–203. doi: 10.1016/j.joms.2010.05.088

13. Liu S.Z., Zhou X., Song A., Wang Y.P., Liu Y. Gorham – Stout syndrome. *QJM*. 2018;111(12):911–912. doi: 10.1093/qjmed/hcy150

14. Aizawa T., Sato T., Kokubun S. Gorham disease of the spine: a case report and treatment strategies for this enigmatic bone disease. *Tohoku J. Exp. Med.* 2005;205(2):187–196. doi: 10.1620/tjem.205.187

15. Оттева Э.Н., Кочерова Т.Ю., Шепичев Е.В. Синдром Горхэма – Стоута: описание случая. *Научно-практ. ревматол*. 2010;48(4):83–86. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1171

Otteva E.N., Kocherova T.Yu., Shepichev E.V. Gorham – Stout syndrome: description of a case. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(4):83–86. [In Russian]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1171

16. Kose M., Pekcan S., Dogru D., Akyuz C., Ozcelik U., Ozsurekci Y., Gulhan B., Demircin M., Kiper N. Gorham – Stout syndrome with chylothorax: successful remission by interferon alpha-2b. *Pediatr. Pulmonol.* 2009;44(6):613–615. doi: 10.1002/ppul.20849

17. Liu S., Zhou X., Song A., Kong X., Wang Y., Liu Y. Successful treatment of Gorham – Stout syndrome in the spine by vertebroplasty with cement augmentation: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(29):e11555. doi: 10.1097/MD.0000000000011555

18. Di H., Zhang B., Xu N., Yin Y., Han X., Zhang Y., Zeng X. Refractory serositis in Gorham – Stout syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.* 2022;17(1):152. doi: 10.1186/s13023-022-02307-8

19. Bruch-Gerharz D., Gerharz C. D., Stege H., Krutmann J., Pohl M., Koester R., Ruzicka T. Cutaneous lymphatic malformations in disappearing bone (Gorham – Stout) disease: a novel clue to the pathogenesis of a rare syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007;56(2 Suppl):21–25. doi: 10.1016/j.jaad.2006.01.063

20. Boyer P., Bourgeois P., Boyer O., Catonné Y., Saillant G. Massive Gorham – Stout syndrome of the pelvis. *Clin. Rheumatol.* 2005;24(5):551–555. doi: 10.1007/s10067-005-1088-7

21. Heffez L., Doku H.C., Carter B.L., Feeney J.E. Perspectives on massive osteolysis. Report of a case and review of the literature. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1983;55(4):331–343. doi: 10.1016/0030-4220(83)90185-8

22. Kuriyama D.K., McElligott S.C., Glaser D.W., Thompson K.S. Treatment of Gorham – Stout disease with zoledronic acid and interferon-α: a case report and literature review. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2010;32(8):579–584. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181edb464

23. Elera-Fitzcarrald C., Ugarte-Gil M.F. Gorham–Stout syndrome: A phantom bone disease treated with bisphosphonates. *J. Clin. Rheumatol.* 2020;26(5):e135–e136. doi: 10.1097/RHU.0000000000001009

Сведения об авторах:

Шнякин Павел Геннадьевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-6321-4557, e-mail: shnyakinpavel@mail.ru
Хоржевский Владимир Алексеевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9196-7246, e-mail: vladpatholog@yandex.ru
Красицкий Игорь Иванович, ORCID: 0009-0006-5082-8369, e-mail: kras.ii@mail.ru
Трубкин Алексей Валерьевич, ORCID: 0000-0003-0449-1823, e-mail: turatium@gmail.com
Гаврилова Анна Олеговна, ORCID: 0009-0000-4511-5774, e-mail: anna-gavrilova20@yandex.ru

Information about the authors:

Pavel G. Shnyakin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-6321-4557, e-mail: shnyakinpavel@mail.ru
Vladimir A. Khorzhevsky, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9196-7246, e-mail: vladpatholog@yandex.ru
Igor I. Krasnitsky, ORCID: 0009-0006-5082-8369, e-mail: kras.ii@mail.ru
Aleksey V. Trubkin, ORCID: 0000-0003-0449-1823, e-mail: turatium@gmail.com
Anna O. Gavrilova, ORCID: 0009-0000-4511-5774, e-mail: anna-gavrilova20@yandex.ru

Поступила в редакцию 30.08.2024
После доработки 25.10.2024
Принята к публикации 28.12.2024

Received 30.08.2024
Revision received 25.10.2024
Accepted 28.12.2024

УДК 616-01 DOI: 10.18699/SSMJ20250121
Оригинальное исследование / Research article

Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и качество сна в открытой городской популяции: гендерный аспект

А.М. Акимов[1, 2], В.В. Гафаров[3], Е.В. Акимова[1]

[1] Тюменский кардиологический научный центр –
филиал Томского национального исследовательского медицинского центра РАН
625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111
[2] Тюменский индустриальный университет
625000, г. Тюмень, ул. Володарского, 38
[3] НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Резюме

Мировые тенденции по снижению сердечно-сосудистой смертности во втором десятилетии XXI в., продемонстрированные в ряде исследований, выдвигают на первый план другой феномен – рост распространенности психосоциальных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с качеством сна, в частности, таких отрицательных аффективных состояний, как личностная тревожность, депрессия и враждебность. Цель исследования – определение ассоциаций распространенности психосоциальных факторов риска с качеством сна среди женщин открытой городской популяции. **Материал и методы.** Кросс-секционное исследование с откликом 70,3 % проведено на репрезентативной выборке женщин 25–64 лет г. Тюмени (n = 1000). Для определения уровня личностной тревожности, депрессии, враждебности, качества сна использовалась стандартная анкета ВОЗ MONICA-MOPSY. **Результаты.** В женской популяции определена значительная распространенность отрицательных аффективных состояний (более 30 % депрессии и более 90 % личностной тревожности и враждебности). Отрицательные аффективные состояния в женской популяции превалировали по высоким уровням личностной тревожности и враждебности. Возрастной период 45–54 лет у женщин открытой городской популяции явился наиболее уязвимой категорией в отношении снижения качества сна. При наличии отрицательных аффективных состояний имели место негативные тенденции по нарушению сна при высоком уровне тревоги и депрессии, но противоположная позитивная тенденция – при высоком уровне враждебности. **Заключение.** Анализ определения отрицательных аффективных состояний в женской популяции в возрастном диапазоне 45–54 лет, ассоциаций их высокого уровня с качеством сна представляется необходимым использовать при формировании профилактической программы по снижению высокого сердечно-сосудистого риска в открытой городской популяции, ориентированной, прежде всего, на регуляцию психологических параметров.

Ключевые слова: кросс-секционное исследование, открытая популяция, личностная тревожность, депрессия, враждебность, качество сна, женщины.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Акимов А.М., e-mail: akimovam@infarkta.net
Для цитирования. Акимов А.М., Гафаров В.В., Акимова Е.В. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и качество сна в открытой городской популяции: гендерный аспект. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(1):193–199. doi: 10.18699/SSMJ20250121

Psychosocial risk factors for cardiovascular diseases and sleep quality in an open urban population: gender aspect

A.M. Akimov[1, 2], V.V. Gafarov[3], E.V. Akimova[1]

[1] *Tyumen Cardiology Research Center of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science*
625026, Tyumen, Melnikaite st., 111
[2] *Industrial University of Tyumen*
625000, Tyumen, Volodarskogo st., 38
[3] *Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS*
630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova st., 175/1

Abstract

Introduction. Global trends in reducing cardiovascular mortality in the second decade of the 21st century, demonstrated in a number of studies, highlight another phenomenon - the increase in the prevalence of psychosocial risk factors for cardiovascular diseases associated with sleep quality, and in particular, such negative affective states as trait anxiety, depression and hostility. Aim of the study was to determine associations between the prevalence of psychosocial risk factors and sleep quality among women in an open urban population. **Material and methods.** A cross-sectional study with a response rate of 70.3% was conducted on a representative sample of women 25–64 years old in Tyumen (n = 1000). To determine the levels of trait anxiety, depression, hostility, and sleep quality, the standard WHO MONICA-MOPSY questionnaire was used. **Results.** The significant prevalence of negative affective states has been determined in the female population (more than 30 % of depression and more than 90 % of personal anxiety and hostility). Negative affective states in the female population prevailed in terms of high levels of personal anxiety and hostility. Age period 45–54 years among women in the open urban population was the most vulnerable category in relation to decreased sleep quality. In the presence of negative affective states, there were negative trends in sleep disturbance at high level of anxiety and depression, but an opposite positive trend – at high level of hostility. **Conclusions.** Analysis of the definition of negative affective states in the female population in the age range of 45–54 years, the associations of their high level with sleep quality seems necessary to use in the formation of a preventive program to reduce high cardiovascular risk in an open urban population, focused primarily on the regulation of psychological parameters.

Key words: cross-sectional study, open population, trait anxiety, depression, hostility, sleep quality, women.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author. Akimov A.M., e-mail: akimovam@infarkta.net
Citation. Akimov A.M., Gafarov V.V., Akimova E.V. Psychosocial risk factors for cardiovascular diseases and sleep quality in an open urban population: gender aspect. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(1):193–199. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250121

Введение

Мировые тенденции по снижению сердечно-сосудистой смертности во втором десятилетии XXI в., продемонстрированные в ряде исследований, выдвигают на первый план другой феномен – рост распространенности психосоциальных факторов риска (ПСФ) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и, в частности, таких отрицательных аффективных состояний, как личностная тревожность (ЛТ), депрессия (Д) и враждебность (ВР) [1–8].

Анализ крупных эпидемиологических исследований показал, что нарушения сна ассоциированы с высоким риском развития ССЗ. Короткий сон не сопровождался повышением общего риска развития ССЗ, тогда как увеличение продолжительности сна ассоциировалось с более высоким риском инсульта и общим риском развития ССЗ [9]. При оценке популяционных закономерностей ассоциативных взаимосвязей ССЗ и нарушений сна становится понятным, что нарушения сна часто связаны с отрицательными аффективными состояниями [7–12]. Эта концепция наиболее актуальна для женских популяций, поскольку именно среди женщин определена наибольшая распространенность ПСФ, в том числе и отрицательных аффективных состояний, относительно мужских популяций [1–6, 13–17]. Установлены ассоциации снижения качества сна с тревожно-депрессивными состояниями [12]. В то же время ВР и снижение качества сна в научной литературе представлены как потенциальные факторы риска для развития ССЗ, при этом только в нескольких исследованиях продемонстрированы их ассоциативные взаимосвязи, и данные об этих взаимосвязях противоречивы [11, 17]. Анализ ассоциаций ПСФ с качеством сна для женщин, имеющих более высокие показатели отрицательных аффективных состояний, представляется необходимым использовать для формирования комплексных превентивных мероприятий в

зависимости от профиля ПСФ в каждом отдельно взятом регионе [11, 18].

Цель исследования – определение ассоциаций распространенности ПСФ с качеством сна среди женщин открытой городской популяции.

Материал и методы

Кросс-секционное исследование с откликом 70,3 % проводилось на репрезентативной выборке женщин 25–64 лет, сформированной «случайным» методом из избирательных списков г. Тюмени в количестве 1000 человек, в четырех десятилетиях жизни, распределенных в равных долях по квартилям (в рамках бюджетных тем № НИОКТР: 122020300112-4 и НИИТПМ № FWNR-2024-0002). ЛТ определяли с применением теста Спилбергера [19]. Интерпретация данных основывалась на следующих критериях: балл тревожности менее 30 соответствовал низкому уровню ЛТ, балл от 31 до 44 – умеренному, более 45 – высокому. Д и ВР оценивали с применением соответствующих шкал, ориентированных на алгоритм программы ВОЗ MONICA-MOPSY [20]. Д и ВР оценивали с помощью тестов MOPSY, состоящих соответственно из 15 и 20 вопросов, для ответа на каждый вопрос было предусмотрено два ответа: «согласен», «не согласен». Выделяли низкий, средний и высокий уровень Д и ВР. В тестах по Д и ВР было закодировано построение компонентов индекса и подсчет баллов в соответствии с предложенным алгоритмом программы MONICA-MOPSY.

От каждого обследованного получено письменное информированное согласие на участие в кардиологическом скрининге, его выполнение одобрено этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра (протокол № 63 от 25 мая 2022 г.).

Статистический анализ проводился с использованием программного пакета IBM СТАТИСТИКА 21.0. Для определения статистической значимости различий между группами применяли критерий Пирсона χ^2, критический уровень значимости принимали равным 0,05. Поправку Бонферрони использовали при парных сравнениях средних величин в четырех и более независимых группах. Стандартизацию всех изучаемых показателей по возрасту проводили прямым методом. В тех случаях, где число участников в какой-либо подгруппе было меньше 10 или в точности равно 0, для сравнения применяли точный тест Фишера.

Результаты

Как видно из табл. 1, общепопуляционный показатель распространенности Д у женщин превысил 30 %, ЛТ и ВР – 90 %. Кластер ЛТ был представлен весьма негативно, поскольку ее низкий уровень составил менее 12 %, а высокий был существенно больше среднего уровня. Определялось существенное снижение распространенности Д между представленностью как ее низкого и среднего, так и среднего и высокого уровня. Кроме того, определена большая распространенность ВР не только с превалированием ее высокого уровня, но и с существенным превосходством представленности последнего над средним уровнем, а также среднего уровня над низким (табл. 1).

Таблица 1. *Отрицательные аффективные состояния в женской популяции, n = 703 (стандартизованный по возрасту показатель, %)*

Table 1*. Negative affective states in the female population, n = 703 (age standardized, %)*

ПСФ	Низкий уровень	Средний уровень	Высокий уровень
ЛТ	11,5	36,9	54,7
ВР	12,5	19,7	70,8
Д	73,1	22,1	7,9

В табл. 2 представлена распространенность различных характеристик качества сна у женщин открытой городской популяции с превалированием средней позиции (удовлетворительный сон), минимальными значениями крайних позиций (очень хороший и очень плохой сон). В возрастном аспекте существенные различия определялись только между когортами женщин 45–54 и 35–44 лет, характеризовавших сон как «хороший» (p = 0,0013) (см. табл. 2).

В табл. 3 представлена распространенность отрицательных аффективных состояний (ЛТ, Д, ВР) у женщин открытой городской популяции, ассоциированных с качеством сна. Существенные различия при высоком и низком уровне ЛТ в женской популяции имели место лишь по параметру очень хорошего сна (p = 0,0474). Вместе с тем при низком и высоком уровне Д у женщин существенных различий качества сна не определялось, однако в отношении такого аффективного отрицательного состояния, как ВР, выявлен феномен преобладания плохого сна при низком уровне ВР относительно ее высокого уровня (p = 0,0001).

Обсуждение

Полученные на основании кросс-секционного исследования данные анализа нарушения сна и отрицательных аффективных состояний в открытой популяции показали значительную их распространенность среди женщин. Снижение качества сна определялось преимущественно у лиц

Таблица 2. *Качество сна женщин разных возрастных когорт, n (%)*

Table 2. *Sleep quality of women in different age cohorts, n (%)*

Возрастная когорта, лет	Ответ на вопрос «Как Вы спите?»				
	Очень хорошо	Хорошо	Удовлетворительно	Плохо	Очень плохо
25–34 (n = 122)	7 (5,7)	32 (26,2)	58 (47,6)	25 (20,5)	0 (0)
35–44 (n = 207)	12 (5,8)	84 (40,6)	89 (43,0)	22 (10,6)	0 (0)
45–54 (n = 159)	11 (6,9)	39* (24,5)	79 (49,7)	30 (18,9)	0 (0)
55–64 (n = 215)	7 (3,3)	69 (32,1)	99 (46,0)	39 (18,1)	1 (0,5)
25–64 (n = 703)	37 (5,3)	224 (31,9)	325 (46,2)	116 (16,5)	1 (0,1)
Стандартизованный по возрасту показатель	5,7	32,9	47,7	16,7	0,1

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя женщин 35–44 лет статистически значимо при $p < 0,05$.

зрелого возраста (45–54 лет), что согласуется с данными, полученными ранее в отношении такого отрицательного аффективного состояния, как высокий уровень ЛТ, также превалирующего в пятом десятилетии жизни [6]. Выявленные нами ассоциации нарушения сна с высоким уровнем ЛТ и Д закономерны и сопоставимы с многочисленными результатами экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований [3, 10–12]. Показан рост корковой активации при тревожно-депрессивном синдроме, способствующий увеличению дисфункционального возбуждения, что обусловливает трудность засыпания и поддержания сна при наличии отрицательных аффективных состояний [12]. Полученные в настоящем исследовании результаты согласуются с установленными для новосибирской популяции данными о высоком уровне ЛТ более чем у 60 % женщин с нарушением сна, которое также существенно увеличивало вероятность развития Д [11]. Тесную взаимосвязь нарушений сна с отрицательными аффективными состояниями подтверждают данные мировых эпидемиологических исследований, при этом показано большое значение субъективно-объективной оценки качества сна для прогнозирования развития Д [21].

Связь высокого уровня ВР с нарушением сна некоторые авторы объясняют высокой реактивностью лиц с ее наличием, что предполагает значительно более медленное восстановление после межличностного стресса и, таким образом, нарушение сна [17]. Наличие противоположных тенденций по качеству сна у женщин тюменской популяции при наличии ВР и тревожно-депрессивного синдрома косвенно подтверждается новосибирскими данными о том, что распространенность высокого уровня ВР при нарушении сна у мужчин почти в полтора раза больше, чем у женщин [11]. Тем не менее, несмотря на выявленное улучшение качества сна при высоком уровне ВР у тюменских женщин, нельзя не принять во внимание весьма значительную ее распространенность в популяции, что может способствовать высокому риску развития ССЗ. Однако, если в отношении Д и увеличения сердечно-сосудистых рисков анализ многочисленных исследований не вызывает сомнений, то вопрос о воздействии ВР на сердечно-сосудистые риски в женских попу-

Таблица 3. *Ассоциация высокого и низкого уровня ЛТ, Д и ВР с качеством сна в женской популяции, %*

Table 3. *Associations of high and low level of trait anxiety, depression and hostility with sleep quality in the female population, %*

ПСФ	Ответ на вопрос «Как Вы спите?»				
	Очень хорошо	Хорошо	Удовлетворительно	Плохо	Очень плохо
Низкий уровень ЛТ	7,7	30,8	47,4	14,1	0
Высокий уровень ЛТ	3	33,5	44,3	18,9	0,3
Низкий уровень Д	4,6	34,3	44,3	16,6	0,2
Высокий уровень Д	7,3	23,6	47,3	21,8	0
Низкий уровень ВР	3,3	28,6	36,2	31,9	0
Высокий уровень ВР	5,8	35,3	44,3	14,4	0,2

ляциях остается дискуссионным [5, 7, 8, 14, 15, 22, 23]. В пользу этого тезиса свидетельствуют и результаты настоящего исследования, согласующиеся с данными, полученными ранее на тюменской популяции, о положительном влиянии ВР у женщин на снижение стрессовых нагрузок на рабочем месте [13]. В то же время совокупное воздействие высокого уровня ВР и улучшения качества сна могут способствовать снижению сердечно-сосудистых рисков у женщин, что требует дальнейших более углубленных исследований на популяционном уровне.

Заключение

В женской популяции определена значительная распространенность отрицательных аффективных состояний (более 30 % Д и более 90 % ЛТ и ВР), которые превалировали по высокому уровню ЛТ и ВР. Наиболее уязвимым в отношении снижения качества сна среди женщин открытой городской популяции явился возрастной период 45–54 лет. При наличии отрицательных аффективных состояний имели место негативные тенденции, заключавшиеся в нарушении сна при высоких уровнях ЛТ и Д, однако наблюдалась противоположная позитивная тенденция при высоком уровне ВР. Анализ определения отрицательных аффективных состояний в женской популяции в возрастном диапазоне, ассоциаций их высокого уровня с качеством сна представляется необходимым использовать при формировании профилактической программы по снижению высокого сердечно-сосудистого риска в открытой городской популяции, ориентированной, прежде всего, на регуляцию психологических параметров.

Список литературы

1. Okereke O., Manson J.E. Psychosocial factors and cardiovascular disease risk: an opportunity in women's health. *Circ. Res.* 2017;120(12):1855–1856. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311113

2. Tibubos A.N., Brahler E., Ernst M., Baumgarten C., Wiltink J., Burghardt J., Michal M., Kerahrodi J.G., Schulz A., Wild P.S., … Beutel M.E. Course of depressive symptoms in men and women: differential effects of social, psychological, behavioral and somatic predictors. *Sci. Rep*. 2019;9(1):189–290. doi: 10.1038/s41598-019-55342-0

3. Акимова Е.В., Каюмова М.М., Бессонова М.И. Психосоциальные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в женских популяциях с позиции исследований тревоги. *Профилакт. мед.* 2022;25(7):97–102. doi: 10.17116/profmed20222507197

4. Гафаров В.В., Гагулин И.В., Гафарова А.В., Панов Д.О., Крымов Э.Ф., Громова Е.А. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: гендерные различия и 22-летняя динамика среди населения Сибири (программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная», HAPIEE). *Терапевт. арх*. 2020;92(1):15–24. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000249

5. Haas D., Chaplin W., Shimbo D., Pickering T.G., Burg M., Davidson K.W. Hostility is an independent predictor of recurrent coronary heart disease events in men but not women: results from a population based study. *Heart.* 2005;91(12):1609–1610. doi:10.1136/hrt.2004.056994

6. Акимов А.М., Каюмова М.М., Акимов М.Ю., Кузнецов В.А. Стресс в семье в открытой городской популяции, гендерные различия. *Сиб. науч. мед. ж.* 2018;38(4):127–129. doi: 10.15372/SSMJ20180417

7. de Vroege L., de Heer E.W., van der Thiel E., van den Broek K.C., van der Sluijs J.F., van der Feltz-Cornelis C.M. Type D personality, concomitant depressive and anxiety disorders, and treatment outcomes in somatic symptom and related disorders: an observational longitudinal cohort study. *Front. Psychiatry.* 2019;10:417. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00417

8. Акимова Е.В., Гафаров В.В., Гакова Е.И., Акимов А.М., Каюмова М.М. Изучение связи депрессии и ишемической болезни сердца у мужчин и женщин открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири. *Кардиоваскуляр. терапия и профилакт.* 2021;20(2):2557. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2557

9. Cappuccio F.P., D`Elia L., Strazzullo P., Miller M.A. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep.* 2010;33(5):585–592. doi: 10.1093/sleep/33.5.585

10. Roberts R.E., Duong H.T. Is there an association between short sleep duration and adolescent anxiety disorders? *Sleep Med*. 2017;30:82–87. doi: 10.1016/j.sleep.2016.02.007

11. Гафаров В.В., Громова Е.А., Панов Д.О., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Психосоциальные факторы и нарушения сна среди населения 25–64 лет в России/Сибири (международная программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная»). *Неврол., нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(4):17–23. doi: 10.14412/2074-2711-2023-4-17-23

12. Корешкина М.И. Тревожные расстройства как фактор риска развития нарушений сна и головных болей. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2021;121(2):131–135. doi: 10.17116/jnevro2021121021131

13. Акимов А.М., Гафаров В.В., Бессонова М.И., Каюмова М.М., Гакова Е.И., Лебедев Е.В., Акимова Е.В. Ассоциации распространенности враждебности и стресса на работе в открытой городской популяции. *Профилакт. мед.* 2022;25(6):61–67. doi: 10.17116/profmed20222506161

14. US Preventive Services Task Force; Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K., Barry M.J., Caughey A.B.,

Davidson K.W., Doubeni C.A., Epling Jr J.W., Kemper A.R., ... Wong J.B. Risk assessment for cardiovascular disease with nontraditional risk factors: US preventive services task force recommendation statement. *J. Am. Med. Assoc*. 2018;320(3):272–280. doi: 10.1001/jama.2018.8359

15. Arrebola-Moreno M., Petrova D., Garrido D., Ramirez-Hernandez J.A., Catena A., Garcia-Retamero R. Psychosocial markers of pre-hospital decision delay and psychological distress in acute coronary syndrome patients. *Br. J. Health Psychol*. 2020;25(2):305–323. doi: 10.1111/bjhp.12408

16. Якупов Э.З., Трошина Ю.В. Тревога, депрессия и инсомния – единство или автономность функциональных расстройств. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2016;116(5):119–124. doi: 10.17116/jnevro201611651119-124

17. Taylor N.D., Fireman G.D., Levin R. Trait hostility, perceived stress, and sleep quality in a sample of normal sleepers. *Sleep Disord*. 2013;2013:735812. doi: 10.1155/2013/735812

18. Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Выбор оптимальных подходов к профилактике неинфекционных заболеваний в рамках международного сотрудничества. *Кардиоваскуляр. терапия и профилакт*. 2018;17(1):4–9. doi: 10.15829/1728-8800-2018-1-4-9

19. Spielberger C.D. Anxiety as an emotional state. *In: Anxiety: current trends in theory and research*. Ed. C.D. Spielberger. N.Y.: Acad. Press, 1972. P. 23–49. doi: 10.1016/B978-0-12-657401-2.50009-5

20. WHO. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. World's largest study of heart disease, stroke, risk factors, and population trends 1979–2002. Edited by H. Tunstall-Pedoe. WHO: Geneve, 2023. Available at: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42597/9241562234.pdf?sequence=1&isAllowed=y

21. Baglioni C., Battagliese G., Feige B., Spiegelhalder K., Nissen Ch., Voderholzer U., Lombardo C., Riemann D. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J. Affect. Disord.* 2011;135(1-3):10–19. doi: 10.1016/j.jad.2011.01.011

22. Гоманова Л.И., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Имаева А.Э., Капустина А.В., Котова М.Б., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Шальнова С.А. Психоэмоциональный стресс как фактор риска развития хронических неинфекционных заболеваний. *Профилакт. мед*. 2023;26(8):114–120. doi: 10.17116/profmed20236081114

23. Акимова Е.В., Бессонова М.И., Каюмова М.М., Акимов А.М. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от психосоциальных факторов с позиции исследований враждебности: гендерный аспект. *Междунар. ж. сердца и сосуд. заболев.* 2022;(10):5–12. doi: 10.24412/2311-1623-2022-35-5-12

References

1. Okereke O., Manson J.E. Psychosocial factors and cardiovascular disease risk: an opportunity in women's health. *Circ. Res.* 2017;120(12):1855–1856. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311113

2. Tibubos A.N., Brahler E., Ernst M., Baumgarten C., Wiltink J., Burghardt J., Michal M., Kerahrodi J.G., Schulz A., Wild P.S., … Beutel M.E. Course of depressive symptoms in men and women: differential effects of social, psychological, behavioral and somatic predictors. *Sci. Rep*. 2019;9(1):189–290. doi: 10.1038/s41598-019-55342-0

3. Akimova E.V., Kayumova M.M., Bessonova M.I. Psychosocial risk factors for the development of cardiovascular diseases in female populations from the perspective of anxiety research. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2022;25(7):97–102. [In Russian]. doi: 10.17116/profmed20222507197

4. Gafarov V.V., Gagulin I.V., Gafarova A.V., Panov D.O., Krymov E.F., Gromova E.A. Psychosocial risk factors for cardiovascular disease: gender differences and 22-year dynamics among the population of Siberia (WHO MONICA-Psychosocial Program, HAPIEE). *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(1):15–24. [In Russian]. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000249

5. Haas D., Chaplin W., Shimbo D., Pickering T.G., Burg M., Davidson K.W. Hostility is an independent predictor of recurrent coronary heart disease events in men but not women: results from a population based study. *Heart.* 2005;91(12):1609–1610. doi:10.1136/hrt.2004.056994

6. Akimov A.M., Kayumova M.M., Akimov M.Yu., Kuznetsov V.A. Stress in the family in the open urban population, gender differences. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2018;38(4):127–129. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20180417

7. de Vroege L., de Heer E.W., van der Thiel E., van den Broek K.C., van der Sluijs J.F., van der Feltz-Cornelis C.M. Type D personality, concomitant depressive and anxiety disorders, and treatment outcomes in somatic symptom and related disorders: an observational longitudinal cohort study. *Front. Psychiatry.* 2019;10:417. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00417

8. Akimova E.V., Gafarov V.V., Gakova E.I., Akimov A.M., Kayumova M.M. Relationship between depression and coronary artery disease in an open female and male population of a middle-urbanized city of Western Siberia. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(2):2557. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2557

9. Cappuccio F.P., D`Elia L., Strazzullo P., Miller M.A. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep.* 2010;33(5):585–592. doi: 10.1093/sleep/33.5.585

10. Roberts R.E., Duong H.T. Is there an association between short sleep duration and adolescent anxiety disorders? *Sleep Med*. 2017;30:82–87. doi: 10.1016/j.sleep.2016.02.007

11. Gafarov V.V., Gromova E.A., Panov D.O., Gagulin I.V., Gafarova A.V. Psychosocial factors and sleep disorders in the population aged 25–64 years in Russia/Siberia (International WHO MONICA-Psychosocial Programme). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):17–23. [In Russian]. doi: 10.14412/2074-2711-2023-4-17-23

12. Koreshkina M.I. Anxiety disorders as a risk factor for sleep disorders and headaches. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(2):131–135. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro2021121021131

13. Akimov A.M., Gafarov V.V., Bessonova M.I., Kayumova M.M., Gakova E.I., Lebedev E.V., Akimova E.V. Associations of the prevalence of hostility and stress at work in an open urban population. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health.* 2022;25(6):61–67. [In Russian]. doi: 10.17116/profmed20222506161

14. US Preventive Services Task Force; Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K., Barry M.J., Caughey A.B, Davidson K.W., Doubeni C.A., Epling Jr J.W., Kemper A.R., ... Wong J.B. Risk assessment for cardiovascular disease with nontraditional risk factors: US preventive services task force recommendation statement. *J. Am. Med. Assoc*. 2018;320(3):272–280. doi: 10.1001/jama.2018.8359

15. Arrebola-Moreno M., Petrova D., Garrido D., Ramirez-Hernandez J.A., Catena A., Garcia-Retamero R. Psychosocial markers of pre-hospital decision delay and psychological distress in acute coronary syndrome patients. *Br. J. Health Psychol*. 2020;25(2):305–323. doi: 10.1111/bjhp.12408

16. Iakupov É.Z., Troshina Iu.V. Anxiety, insomnia, depression – in conjunction with or opposite to functional disorders. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2016;116(5):119–124. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro201611651119-124

17. Taylor N.D., Fireman G.D., Levin R. Trait hostility, perceived stress, and sleep quality in a sample of normal sleepers. *Sleep Disord*. 2013;2013:735812. doi: 10.1155/2013/735812

18. Maslennikova G.Ya., Oganov R.G. Selection of optimal approaches to prevention of non-communicable diseases in international partnership circumstances. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(1):4–9. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2018-1-4-9

19. Spielberger C.D. Anxiety as an emotional state. *In: Anxiety: current trends in theory and research*. Ed. C.D. Spielberger. N.Y.: Acad. Press, 1972. P. 23–49. doi: 10.1016/B978-0-12-657401-2.50009-5

20. WHO. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. World's largest study of heart disease, stroke, risk factors, and population trends 1979–2002. Edited by H. Tunstall-Pedoe. WHO: Geneve, 2023. Available at: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42597/9241562234.pdf?sequence=1&isAllowed=y

21. Baglioni C., Battagliese G., Feige B., Spiegelhalder K., Nissen Ch., Voderholzer U., Lombardo C., Riemann D. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J. Affect. Disord.* 2011;135(1-3):10–19. doi: 10.1016/j.jad.2011.01.011

22. Gomanova L.I., Balanova Yu.A., Evstifeeva S.E., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Kotova M.B., Maksimov S.A., Muromtseva G.A., Shalnova S.A. Psychoemotional stress as a risk factor for the development of noncommunicable diseases. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2023;26(8):114–120. [In Russian]. doi: 10.17116/profmed20236081114

23. Akimova E.V., Bessonova M.I., Kayumova M.M., Akimov A.M. The risk of cardiovascular disease development depending on psychosocial factors from the perspective of hostility research: gender aspect. *Mezhdunarodnyy zhurnal serdtsa i sosudistykh zabolevaniy = International Heart and Vascular Disease Journal.* 2022;(10):5–12. [In Russian]. doi: 10.24412/2311-1623-2022-35-5-12

Сведения об авторах:

Акимов Александр Михайлович, к.соц.н., ORCID: 0000-0001-5152-8460, e-mail: akimovam@infarkta.net
Гафаров Валерий Васильевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5701-7856, e-mail: valery.gafarov@gmail.com
Акимова Екатерина Викторовна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9961-5616, e-mail: akimovaev@infarkta.net

Information about the authors:

Alexandr M. Akimov, phd, ORCID: 0000-0001-5152-8460, e-mail: akimovam@infarkta.net
Valery V. Gafarov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5701-7856, e-mail: valery.gafarov@gmail.com
Ekaterina V. Akimova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9961-5616, e-mail: akimovaev@infarkta.net

Поступила в редакцию 01.03.2024
После доработки 08.10.2024
После повторной доработки 19.11.2024
Принята к публикации 23.11.2024

Received 01.03.2024
Revision received 08.10.2024
Second revision received 19.11.2024
Accepted 23.11.2024

УДК 614.2 DOI: 10.18699/SSMJ20250122
Оригинальное исследование / Research article

Сравнительный анализ медико-социальных характеристик женщин со злокачественными и доброкачественными новообразованиями молочной железы: влияние медицинской и социальной детерминант общественного здоровья

А.А. Сухов[1], С.Н. Черкасов[1, 2, 3], С.В. Русских[2, 4, 5], А.В. Федяева[3], С.С. Саидов[6], Е.А. Тарасенко[2, 4]

[1] Российский государственный социальный университет
129226, г. Москва, ул. Вильгельма Пика, 4, стр. 1
[2] Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко
105064, г. Москва, ул. Воронцово поле, 12, стр. 1
[3] Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН
117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 65
[4] Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»
101000, г. Москва, ул. Мясницкая, 20
[5] НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента
Департамента здравоохранения города Москвы
109117, г. Москва, ул. Шарикоподшипниковская, 9
[6] Калужский областной специализированный центр инфекционных заболеваний и СПИД
248009, г. Калуга, Грабцевское шоссе, 115

Резюме

Медицинская и социальная детерминанты общественного здоровья оказывают влияние на состояние здоровья, риск появления и исходы новообразований молочной железы у женщин. Цель исследования – сравнительный анализ медико-социальных характеристик женщин со злокачественными и доброкачественными новообразованиями молочной железы. **Материал и методы.** Использованы данные опроса 600 пациенток. Проведено сравнение основной и контрольной групп (женщины со злокачественными и доброкачественными новообразованиями молочной железы соответственно) по изученным медико-социальным признакам, данные о которых получены в ходе опроса и выкопировки данных из медицинской документации. Медико-социальные признаки объединялись в группы. **Результаты и их обсуждение.** Несмотря на то, что группы схожи по социальному статусу и образу жизни, получены данные о наличии доказательных различий между ними по основным группам признаков (учитывались четыре группы признаков: «Акушерский анамнез»; «Заболеваемость»; «Социальный статус»; «Образ жизни»). **Заключение.** Социальный признак «одиночество» через акушерский анамнез связан с частотой развития злокачественных новообразований молочной железы. Скрининг у групп женщин со злокачественными и доброкачественными новообразованиями молочной железы необходимо проводить в отдельности с учетом социальной детерминанты – социальных и экономических условий, в которых они живут и лечатся, а также с учетом медицинской детерминанты, включающей учет уровня профессиональной компетентности медицинских кадров, осуществляющих диагностику и лечение данных заболеваний.

Ключевые слова: общественное здоровье, социальные детерминанты, медицинская детерминанта, профессиональный потенциал, подготовка медицинских кадров, скрининг заболеваний, новообразования молочной железы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Русских С.В., e-mail: russkikh1@mail.ru

Для цитирования. Сухов А.А., Черкасов С.Н., Русских С.В., Федяева А.В., Саидов С.С., Тарасенко Е.А. Сравнительный анализ медико-социальных характеристик женщин со злокачественными и доброкачественными новообразованиями молочной железы: влияние медицинской и социальной детерминант общественного здоровья. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(1):200–211. doi: 10.18699/SSMJ20250122

Comparative analysis of medical and social characteristics of women with malignant and benign breast neoplasms: the impact of medical and social determinants of public health

A.A. Sukhov[1], S.N. Cherkasov[1, 2, 3], S.V. Russkikh[2 ,4, 5], A.V. Fedyaeva[3], S.S. Saidov[6], E.A. Tarasenko[2, 4]

[1] Russian State Social University
1292264, Moscow, Vil'gel'ma Pika st., bld. 1
[2] N.A. Semashko National Research Institute of Public Health
105064, Moscow, Vorontsovo Pole st., 12, bld. 1
[3] V.A. Trapeznikov Institute of Control Sciences of the RAS
117997, Moscow, Profsoyuznaya st., 65
[4] HSE University
101000, Moscow, Myasnitskaya st., 20
[5] Research Institute of Health Care Organization and Medical Management of the Moscow City Health Department
109117, Moscow, Sharikopodshipnikovskaya st., 9
[6] Kaluga Regional Specialized Center for Infectious Diseases and AIDS
248009, Kaluga, Grabtsevskoye hwy., 115

Abstract

Medical and social determinants of public health influence the state of health, risk of occurrence and outcomes of breast neoplasms in women. The aim of the study is a comparative analysis of medical and social characteristics of women with malignant and benign breast neoplasms. **Material and Methods.** The data of a survey of 600 female patients were used. The main group (women with malignant breast neoplasms) and the control group (women with benign breast neoplasms) were compared, the data were obtained during the survey and by copying data from medical records. The medico-social attributes were combined into groups. **Results and discussion.** Despite the fact that the groups are similar in social status and lifestyle, data on the presence of evidentiary differences between them in the main groups of characteristics (four groups of characteristics were taken into account: "Obstetric history"; "Morbidity"; "Social status"; "Lifestyle") were obtained. **Conclusions.** The social trait "loneliness" through obstetric history is associated with the incidence of breast malignancy. Screening in groups of women with malignant and benign breast neoplasms should be conducted separately, taking into account the social determinant – the social and economic conditions in which they live and are treated, and also in the context of the medical determinant, which includes consideration of the level of professional competence of medical personnel who diagnose and treat these diseases.

Key words: public health, social determinants, medical determinant, professional potential, training of medical personnel, disease screening, breast neoplasms.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author. Russkikh S.V., e-mail: russkikh1@mail.ru
Citation. Sukhov A.A., Cherkasov S.N., Russkikh S.V., Fedyaeva A.V., Saidov S.S., Tarasenko E.A. Comparative analysis of medical and social characteristics of women with malignant and benign breast neoplasms: the impact of medical and social determinants of public health. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(1):200–211. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250122

Введение

Новообразования, в первую очередь злокачественные, можно рассматривать как актуальную проблему общественного здоровья как в Российской Федерации, так и во всем мире [1–3]. Общественное здоровье на сегодняшний день определено как медико-социальный ресурс и потенциал общества, противостоящий многочисленным вызовам: биологическим, техногенным, экологическим, военным и пр., способным обеспечить безопасность и целостность государства и его прогресс [4–7]. Занимая второе место в структуре смертности, во многом определяя потери трудового потенциала [4, 6], новообразования становятся не только медицинской, но и социальной проблемой [8–12]. У каждого шестого умершего (15,6 %) в качестве первоначальной причины

смерти указывается злокачественное новообразование. Шесть основных локализаций (молочная железа, шейка матки, предстательная железа, толстая и прямая кишка, кожа, рот и глотка) определяют в настоящее время 54 % заболеваемости и 40 % смертности от всех случаев злокачественных новообразований [13]. Первое место среди новообразований у женщин занимает рак молочной железы [10–12]. Ежегодно в мире диагностируется до 2,5 миллионов новых случаев, а 12 % женщин в течение жизни могут столкнуться с этой проблемой [14–17].

Медицинская и социальная детерминанты общественного здоровья оказывают влияние на состояние здоровья, риск появления и исходы новообразований груди у женщин [18–20]. В этой связи необходимо учитывать подготовку медицинских кадров как одну из основных составляющих медицинской детерминанты общественного здоровья. Источником проявления факторов, ведущих к реализации рисков при оказании медицинской помощи [20, 21], может быть низкая удовлетворенность персонала своей работой [22, 23], низкое доверие к медицинской организации и своей деятельности [24–26], низкая подготовка, низкий уровень знаний и умений, низкий профессионализм медицинского персонала [27] и, как следствие, низкая онконастороженность, снижение качества оказания медицинской помощи. Медицинская детерминанта общественного здоровья учитывает всю совокупность внутренних факторов, определяющих результативность системы здравоохранения, влияющих на снижение потерь общественного здоровья. Внутренние факторы зависят напрямую от субъектов и уровня оснащенности системы здравоохранения [28–30]. Если совокупный эффект является отрицательным, то медицинская детерминанта оказывает негативное воздействие на состояние общественного здоровья и наоборот. В качестве социальных детерминант общественного здоровья, влияющих не только на состояние здоровья, но и на риск появления новообразований груди у женщин, стоит отнести уровень образования [31], наличие трудовой занятости [32], социальный статус и степень вовлеченности в сети социальной поддержки [33], доступность профилактических мер по поддержанию здоровья [34] и т. п., влияющих на образ жизни и здоровье населения.

В качестве одного из основных направлений решения задач «Национальной стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями на долгосрочный период до 2030 года» предусмотрено внедрение скрининговых программ для раннего выявления онкологических заболеваний. Существующая модель скрининга злокачественных новообразований молочной железы (ЗНМЖ) основана на предположении о том, что они, как правило, имеют в своей первоначальной основе доброкачественное поражение молочной железы (ДНМЖ). В таком случае медико-социальные признаки, которые можно рассматривать как прогностические критерии, будут одинаковыми у женщин с ДНМЖ и ЗНМЖ, и организационная модель скрининга должна основываться на раннем выявлении доброкачественных новообразований и последующей работой с этой группой пациенток с целью не допустить их озлокачествления.

Цель исследования – проведение сравнительного анализа медико-социальных характеристик женщин с ЗНМЖ и ДНМЖ.

Материал и методы

Исследование одобрено Независимым этическим комитетом ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко (протокол № 2 от 27.02.2024), на участие в нем получено информированное согласие от всех участников.

Информация о медико-социальных факторах и моделях поведения получена в ходе анонимного анкетирования в марте–апреле 2024 г. Выборка респондентов – бесповторная (один респондент заполнял анкету только один раз). Желаемая точность исследования – 0,1. Минимальный расчетный размер выборки для исследования повышенной точности составил 400 респондентов. Для определения медико-социальных характеристик использовали данные опроса 600 пациенток, что превышало требуемые параметры. Несколько больший размер выборки обосновывали тем, что респондент мог ответить не на все вопросы, поэтому точное количество ответов, которые использовали при анализе, могло быть меньше, чем общее число собранных анкет.

Выполнено сравнение основной и контрольной групп (женщины с ЗНМЖ и ДНМЖ соответственно) по изученным медико-социальным признакам, данные о которых были получены в ходе опроса и выкопировки данных из медицинской документации. Медико-социальные признаки объединялись в четыре группы. Группа «Акушерский анамнез» первично включала шесть признаков («Отсутствие беременностей (факт)», «Наличие трех и более беременностей», «Наличие родов», «Более одних родов в анамнезе», «Наличие прерывания беременности», «Наличие более одного прерывания беременности в анамнезе»), группа «Заболеваемость» – три («Наличие гинекологической патологии в анамнезе», «На-

личие патологии щитовидной железы», «Наличие указания на отягощенную наследственность по развитию ЗНМЖ», группа «Социальный статус» – четыре («Уровень образования» (высокий и средний), «Занятость в трудовой деятельности» (факт наличия постоянной работы без привязки к факту официального трудоустройства), «Социальные контакты с соседями» (хорошие, нейтральные, плохие), «Социальные контакты с друзьями» (хорошие, нейтральные, плохие)), группа «Образ жизни» – четыре («Тип питания» (регулярность, время приема наибольшего объема пищи), «Предпочтения в пище» (мясные продукты, рыба, вегетарианство, смешанный тип питания), «Уровень физических нагрузок» (субъективно высокий, средний или низкий), «Факт курения»).

Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего ($M \pm m$), номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования (n, %). Для оценки различий количественных данных использовали критерий Стьюдента, номинальных – точный критерий Фишера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Сравнение групп проводили с использованием следующих критериев: коэффициента ассоциации (K_{acc}) (непараметрический аналог коэффициента корреляции Пирсона), диагностического коэффициента (далее ДК) как натурального логарифма отношения вероятностей события в сравниваемых группах (при равновероятных событиях ДК = 0), информативности (безразмерная величина, которая показывает меру ценности параметра как прогностической величины: чем она больше, тем выше ценность параметра, значение «0» свидетельствует об отсутствии прогностической ценности) и критерия χ^2.

Результаты

В структуре семейного положения среди пациенток основной группы преобладали женщины, находящиеся в зарегистрированном браке (48,3 %) или имеющие гражданского супруга (официально брак не зарегистрирован) (5,5 %), т.е. более половины (53,8 %) на момент исследования были в регулярных отношениях с противоположным полом. Пациентки контрольной группы также в большинстве были замужем (47,2 %), а 20,6 % проживали в незарегистрированном браке, в итоге 67,8 % состояли в регулярных отношениях с мужчинами. Однако с учетом различий в возрасте представителей основной и контрольной групп (соответственно 60,6 ± 0,9 и 42,8 ± 0,8 года, $p < 0,05$) следует учитывать семейное положение не только на момент проведения исследования, но и в прошедших периодах. Если пациентка указывает, что она разведена или вдова, то в прошлом был факт брачных отношений. Следовательно, необходимо принимать во внимание в данном случае только два состояния: «наличие брачных отношений в настоящем или в прошлом» или «отсутствие брачных отношений в настоящем или в прошлом». В контрольной группе одиноких было больше, чем в основной (20,1 и 6,5 % соответственно). Следовательно, одиночество нельзя рассматривать как фактор риска развития ЗНМЖ (K_{acc} = –0,57; ДК = –3,44; χ^2 = 8,02, информативность 0,51 ед.). Наоборот, полученные данные свидетельствуют об обратном – у одиноких женщин ДНМЖ развиваются чаще, чем ЗНМЖ.

Анамнестические данные о беременностях, родах и прерывании беременности были взяты из медицинской документации. Более высокая доля одиноких женщин в контрольной группе по сравнению с основной выражалась и в более высоком удельном весе обследованных, не имевших в течение жизни ни одной беременности (35,2 и 3,5 % соответственно) (K_{acc} = –0,87; ДК = –8,21; χ^2 = 32,2, информативность 2,08 ед.), и меньшем количестве беременностей (соответственно 1,47 ± 0,11 и 3,34 ± 0,16, $p < 0,05$). В основной группе 42 % всех беременностей заканчивались родами, в контрольной группе – 52 %, число прерванных беременностей составляло 1,93 ± 0,14 и 0,72 ± 0,08 соответственно.

Уже упомянутая ранее характеристика «отсутствие беременностей» в течение жизни может быть дополнена признаком «наличие трех и более беременностей» (K_{acc} = 0,49; ДК = 2,5; χ^2 = 13,75, информативность 0,33 ед.). Наличие родов как прогностический признак также обладает высокой степенью информативности (K_{acc} = 0,82; ДК = 2,04; χ^2 = 33,58, информативность 0,36 ед.). Уточнение этого признака до градации «более одних родов в анамнезе» приводит к снижению уровня информативности (K_{acc} = 0,55; ДК = 1,59; χ^2 = 14,95, информативность 0,2 ед.). Признак «Наличие прерываний беременности в анамнезе» также обладал достаточной информативностью (K_{acc} = 0,69; ДК = 3,64; χ^2 = 32,33, информативность 0,73 ед.), он присутствовал у 70,9 % женщин основной группы и 30,7 % женщин контрольной группы. При ужесточении критерия до уровня «наличие более одного прерывания беременности в анамнезе» уровень информативности существенно повышается (K_{acc} = 0,84; ДК = 7,98; χ^2 = 43,32, информативность 1,69 ед.).

В результате анализа отобранных признаков получены данные о негативном влиянии пре-

рываний беременностей, которое повышает вероятность развития злокачественного новообразования молочной железы, которая возрастает с увеличением числа прерываний (табл. 1). Указание в анамнезе на роды также повышает риск развития ЗНМЖ, однако увеличение их числа не влияет на такую вероятность. Отсутствие беременности чаще сочетается с развитием ДНМЖ, чем ЗНМЖ.

Далее был проведен анализ связи между выделенными признаками в основной и контрольной группах отдельно. Такие данные требовались для подтверждения или опровержения выдвинутой гипотезы о патогенетическом сходстве двух патологических состояний: ДНМЖ и ЗНМЖ. Так как первый признак был альтернативой остальным (при отсутствии беременностей не могло быть родов и прерываний беременности), то связь данного признака с остальными не исследовали.

Как в основной группе, так и в контрольной наличие родов было связано положительной тесной корреляционной зависимостью с высокой степенью достоверности наличия трех и более беременностей (K_{acc} = 0,91; ДК = 0,67; χ^2 = 15,71, информативность 0,05 ед. и K_{acc} = 0,92; ДК = 3,11; χ^2 = 34,74, информативность 0,76 ед. соответственно), так же как и с признаком «наличие более одного прерывания беременности в анамнезе» (K_{acc} = 0,59; ДК = 2,22; χ^2 = 6,1, информативность 0,34 ед. и K_{acc} = 0,69; ДК = 2,6; χ^2 = 25,34, информативность 0,48 ед. соответственно). Зависимость между признаками «Наличие трех и более беременностей» и «Наличие более одного прерывания беременности в анамнезе» в основной и контрольной группах была практически функциональной (K_{acc} = 0,95; ДК = 9,44; χ^2 = 84,42, информативность 3,34 ед. и K_{acc} = 0,97; ДК = 12,33; χ^2 = 91,32, информативность 3,76 ед. соответственно).

С учетом полученных данных, можно использовать только один связанный признак («Наличие родов в анамнезе» и «Наличие более одного прерывания беременности в анамнезе») вместо трех отдельных. Различий между основной и контрольной группами по группе признаков «Акушерский анамнез» не выявлено.

Гинекологическая патология несколько чаще встречалась в основной группе женщин, чем в контрольной (34,2 и 26,6 % соответственно), однако достоверных различий по данному признаку не было (K_{acc} = 0,18; ДК = 0,76; χ^2 = 1,36, информативность 0,03 ед.). Это свидетельствует о более высокой информативности и значимости социального фактора «одиночество», рассмотренного ранее, чем медицинского признака «наличие в анамнезе гинекологических заболеваний». Патология щитовидной железы статистически значимо чаще встречалась среди женщин основной группы, чем контрольной (28,6 и 11,6 % соответственно), K_{acc} = 0,51; ДК = 2,02; χ^2 = 9,00, информативность 0,27 ед. Наследственность, которую предлагается рассматривать как достаточно достоверный признак высокого риска развития злокачественных новообразований, не обладала статистической значимостью по данным настоящего исследования (K_{acc} = 0,22; ДК = 0,91; χ^2 = 2,09, информативность 0,05 ед.). Однако среди женщин основной группы 37,7 % имели среди родственников подобную патологию, тогда как среди обследованных контрольной группы – только 28,1 %.

Между исследованными признаками группы «Заболеваемость» не существует зависимости в соответствии с данными логического анализа, однако для исключения влияния возможной зависимости такие исследования были проведены. В основной группе зависимость между наличием гинекологической патологии и патологии щитовидной железы характеризовалась пограничным значением коэффициента ассоциации (K_{acc} = 0,30; ДК = 1,85; χ^2 = 3,78, информативность 0,12 ед.). Показатели связи ниже, чем пороговое значение, определенное для отрицания «нулевой» гипотезы, следовательно, она отсутствует. Между наличием гинекологической патологии и указанием на отягощенную наследственность по развитию ЗНМЖ связь была несколько более выраженной

Таблица 1. *Отобранные прогностические характеристики признаков группы «Акушерский анамнез»*

Table 1. *Selected prognostic characteristics of signs of group "Obstetric history"*

Признак	ДК	Информативность	χ^2
Снижающий риск развития ЗНМЖ:			
отсутствие беременностей	–8,21	2,08	32,2
Повышающий риск развития ЗНМЖ:			
наличие родов	2,04	0,36	33,58
наличие трех и более беременностей	2,5	0,33	13,75
наличие более одного прерывания беременности в анамнезе	7,98	1,69	43,32
Итого	12,52	2,38	

($К_{асс}$ = 0,33; ДК = 1,93; χ^2 = 5,17, информативность 0,15 ед.); поскольку значение критерия χ^2 превышало критическое, можно говорить о существовании зависимости между этими признаками. Между наличием патологии щитовидной железы и указанием на отягощенную наследственность по развитию ЗНМЖ связи не было ($К_{асс}$ = 0,22; ДК = 1,38; χ^2 = 2,04, информативность 0,07 ед.), что позволяет рассматривать эти признаки как независимые.

В контрольной группе зависимость между наличием гинекологической патологии и патологии щитовидной железы была выше, чем в основной группе ($К_{асс}$ = 0,48; ДК = 2,89; χ^2 = 5,53, информативность 0,34 ед.). Между наличием гинекологической патологии и патологии щитовидной железы с одной стороны и указанием на отягощенную наследственность по развитию ДНМЖ связь отсутствовала ($К_{асс}$ = 0,15; ДК = 0,97; χ^2 = 0,78, информативность 0,03 ед. и $К_{асс}$ = 0,17; ДК = 1,28; χ^2 = 0,52, информативность 0,02 ед. соответственно), что позволяет рассматривать эти признаки как независимые.

Третьей группой признаков («Социальный статус»), включенных в настоящее исследование, стали характеризующие социальный статус пациента: уровень его образования, тип занятости, качество социальных контактов с соседями и друзьями. В соответствии с методикой исследования выделялось два уровня образования: высокий (наличие законченного высшего образования) и средний (наличие среднего или среднего специального образования). В основной группе 41,7 % пациентов имели средний уровень образования, 58,3 % – высокий. В контрольной группе пациенток с высоким уровнем образования было несколько больше (67,3 %), однако различия между группами не достоверны ($К_{асс}$ = 0,2; ДК = 0,85; χ^2 = 1,86, информативность 0,04 ед.), что свидетельствует об отсутствии значимого влияния уровня образования на риск развития ЗНМЖ.

Тип занятости пациенток предлагалось оценивать по следующим критериям: полная занятость, частичная занятость (в том числе работа из дома) и отсутствие работы. На первом этапе участники делились на две категории: наличие и отсутствие трудовой деятельности, по этому параметру различия между группами были достоверными ($К_{асс}$ = –0,86; ДК = –4,18; χ^2 = 48,72, информативность 1,08 ед.). В основной группе доля пациенток, вовлеченных в трудовую деятельность, была значительно больше, однако учитывая различия в возрасте, оценка таких данных затруднена. Логический анализ показывает, что отношение к трудовой деятельности в момент исследования не может считаться информативным, как, например, уровень образования, который не меняется на протяжении жизни. В связи с этим данный признак не рассматривали в дальнейшем при сравнении основной и контрольной групп.

Модели социального поведения менее зависимы от возраста. В качестве таких моделей рассматривали две: интенсивность социальных контактов с более близкими пациентке людьми, под которыми подразумевали друзей, и с менее близкими (соседями), контакты с родственниками не учитывали. Социальные контакты с соседями могли быть хорошими или плохими. Такие ответы, как «нейтральные», «я не знаю своих соседей», «у меня нет соседей», при анализе не учитывались. В основной группе 79,4 % пациенток ответили, что имеют хорошие или очень хорошие отношения с соседями, в контрольной группе – 58,8 %. Плохие отношения с соседями отмечали в единичных случаях. Учитывая полученные данные, целесообразно изменить критерии выделения в группы. Так как плохие отношения с соседями были в единичных случаях, а разница в удельном весе пациентов, имеющих хорошие отношения с соседями, была достаточно велика, она может быть обусловлена только за счет тех, кто имеет нейтральные отношения с соседями. Удельный вес таких пациентов в основной группе составил 18,6 %, в контрольной – 34,7 %, различия достоверны ($К_{асс}$ = –0,43; ДК = –2,17; χ^2 = 7,83, информативность 0,24 ед.).

Общение с друзьями оценивали по частоте встреч, выделяли две категории: частые встречи (не реже одного раза в неделю) и редкое общение (один раз в месяц и реже). В основной группе частое общение с друзьями отметили 35,2 % пациенток, в контрольной – 48,2 %, различия статистически не значимы ($К_{асс}$ = 0,24; ДК = 1,09; χ^2 = 2,77, информативность 0,07 ед.). Суммарные данные по информативности признаков группы «Социальный статус» представлены в табл. 2.

Четвертой группой признаков («Образ жизни»), включенных в настоящее исследование, стали характеризующие образ жизни пациента: тип питания, уровень физических нагрузок и факт курения. При оценке типа питания рассматривали регулярность и место приготовления пищи (домашняя еда или общественное питание), а также предпочтения в пище (употребление мяса и рыбы или приверженность к вегетарианству). В основной группе регулярный режим питания наблюдался у 87,9 % пациенток, в контрольной – 84,4 %, у первых преобладало 3–4-разовое домашнее питание (66,3 и 35,2 % соответственно) и реже отмечалось сочетание приема пищи в домашних условиях и предприятиях общественного питания (20,4 и 43,7 % соответ-

Таблица 2. *Прогностические характеристики признаков группы «Социальный статус»*

Table 2. *Prognostic characteristics of the signs of group "Social status"*

Признак	ДК	Информативность	χ^2
Уровень образования	0,85	0,04	1,86
Занятость в трудовой деятельности	Рассматривать не имеет смысла		
Социальные контакты с соседями	–2,17	0,24	7,83
Социальные контакты с друзьями	1,09	0,07	2,77
Итого	4,11	0,35	

ственно). Преимущественное потребление пищи в предприятиях общественного питания наблюдалось редко в обеих сравниваемых группах, что не несло значимой прогностической ценности. Такие различия могли быть обусловлены семейным статусом пациенток, что вполне сочетается с данными, полученными ранее. Так как большинство участниц имели регулярное питание, то оценивать прогностическую ценность этого признака не целесообразно. Вегетарианцев было меньшинство в обеих сравниваемых группах (2 % в основной и 1,5 % в контрольной группе). Подавляющее большинство пациентов употребляли и мясо, и рыбу (соответственно 94,5 и 93 %). Статистически значимых различий между сравниваемыми группами по характеристикам питания не было ($p > 0,05$).

Отношение к физическим нагрузкам различалось в сравниваемых группах, однако это могло быть обусловлено физиологическим состоянием в настоящее время. Логично, что женщины с ЗНМЖ ограничивали тяжелые физические нагрузки, тогда как пациентки с ДНМЖ не имели таких ограничений. Умеренные физические нагрузки (ходьба) наблюдались одинаково часто. Женщины контрольной группы курили несколько чаще, чем пациентки с ЗНМЖ (21,6 и 14,1 % соответственно) ($K_{асс} = –0,25$; ДК = –1,22; $\chi^2 = 1,92$, информативность 0,08 ед.), однако достоверных различий между группами не было ($p > 0,05$). Суммарные данные по информативности признаков группы «Образ жизни» представлены в табл. 3.

Таблица 3. *Прогностические характеристики признаков группы «Образ жизни»*

Table 3. *Prognostic characteristics of the signs of group "Lifestyle"*

Признак	ДК	Информативность	χ^2
Тип питания	Рассматривать не имеет смысла		
Предпочтения в пище	0,59	0,02	0,19
Уровень физических нагрузок	Рассматривать не имеет смысла		
Факт курения	–1,22	0,08	1,92
Итого	1,81	0,1	

Обсуждение

Если принять за основу выдвинутую гипотезу о том, что ЗНМЖ, как правило, имеют в своей первоначальной основе ДНМЖ, основная и контрольная группы различаться не должны. С другой стороны, отсутствие различий может быть обусловлено отсутствием информационной ценности таких признаков в вопросе прогнозирования данной патологии, что также необходимо принимать во внимание. Если же прогностическая ценность у этих признаков есть и различия между группами присутствуют (хотя бы по некоторым признакам), то доброкачественное и злокачественное поражение молочной железы – это два разных состояния (с точки зрения набора факторов и детерминант), и скрининг необходимо проводить по каждому из указанных состояний в отдельности.

Сравнение основной и контрольной групп показало, что социальный признак «одиночество» через акушерский анамнез связан с частотой развития ЗНМЖ. Сам факт одиночества как социальное явление связан и с определенными обстоятельствами биологической природы, такими как наличие и регулярность половой жизни, беременности и ее финалы: роды или прерывание беременности. Также очень важное значение имеет наличие в анамнезе гинекологических заболеваний. С точки зрения социального скрининга перечисленные явления связаны между собой. Тогда факт одиночества можно рассматривать как социальную детерминанту, которая посредством биологических и медицинских феноменов определяет риск развития ЗНМЖ.

В основной группе женщин (ЗНМЖ) число беременностей было статистически значимо больше, чем среди участниц контрольной группы (ДНМЖ) за счет как числа родов, так и числа прерванных беременностей, однако доля беременностей, завершенных родами, была меньше. Полученные данные логично сочетаются с понятием «одиночество»: меньше беременностей, меньше

их прерываний, меньше родов. Социальный признак «одиночество» как социальная детерминанта характеризуется снижением риска развития ЗНМЖ. Этот признак определяет более низкий риск через такие вторичные факторы, как «отсутствие беременностей», и повышение риска через вторичные факторы «наличие родов в анамнезе» и «наличие более одного прерывания беременности в анамнезе» и «более трех беременностей».

Полученные данные свидетельствуют о существовании различий между сравниваемыми группами исходя из значения признаков группы «Заболеваемость», что указывает на различия между двумя патологическими состояниями (ДНМЖ и ЗНМЖ). Для пациенток с ЗНМЖ наличие в анамнезе гинекологической патологии не связано с признаком «наличие патологии щитовидной железы», тогда как для женщин с ДНМЖ такая зависимость существует ($К_{асс}$ = 0,30 и $К_{асс}$ = 0,48 соответственно).

Пациентки с ЗНМЖ чаще имели лучшие отношения с соседями. С учетом более высокой доли одиноких женщин в контрольной группе такие данные представляются ожидаемыми. Однако лица с ЗНМЖ несколько реже общаются с друзьями, хотя достоверных различий между группами по данному признаку нет.

Заключение

В ходе решения задачи исследования – доказательство или опровержение гипотезы о том, что основная (женщины с ЗНМЖ) и контрольная (женщины с ДНМЖ) группы не имеют достоверных различий, т.е. эти группы идентичны по основным группам признаков («Акушерский анамнез», «Заболеваемость», «Социальный статус», «Образ жизни»), получены данные о существовании различий между группами, несмотря на их схожесть по социальным детерминантам – социальному статусу и образу жизни. Одиночество женщин посредством биологических и медицинских феноменов влияет на риск развития ЗНМЖ, поэтому имеет смысл рассматривать его как социальную детерминанту.

Так как прогностическая ценность у исследованных признаков есть и различия между группами присутствуют (по некоторым признакам), то ДНМЖ и ЗНМЖ – это два разных состояния (с точки зрения набора факторов и детерминант). Соответственно, медицинский скрининг и эффективные вмешательства необходимо проводить по каждому из указанных состояний в отдельности с учетом социальной детерминанты – социальных и экономических условий, в которых живут и лечатся женщины, а также с учетом медицинской детерминанты, включающей учет уровня профессиональной компетентности медицинских кадров, осуществляющих диагностику и лечение ЗНМЖ и ДНМЖ.

Список литературы

1. Хабриев Р.У., Линденбратен А.Л., Комаров Ю.М. Стратегии охраны здоровья населения как основа социальной политики государства. *Пробл. соц. гигиены, здравоохр. и ист. мед.* 2014;22(3):3–5.

2. Жигулева Л.Ю., Черкасов С.Н., Федяева А.В. Анализ динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями системы крови и смертности от них населения Санкт-Петербурга. *Пробл. соц. гигиены, здравоохр. и ист. мед.* 2020;28(3):411–415. doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-3-411-415

3. Аминодова И.П., Васильева Т.П., Русских С.В., Афанасьева Л.Н., Васильев М.Д. Распространенность социальных факторов риска и ее тенденции в популяции женщин репродуктивного возраста на территориальном уровне. *Якут. мед. ж.* 2023;(4):94–100. doi: 10.25789/YMJ.2023.84.23

4. Васильева Т.П., Ларионов А.В., Русских С.В., Зудин А.Б., Васюнина А.Е., Васильев М.Д. Методические подходы к измерению общественного здоровья как медико-социального ресурса и потенциала общества. *Здоровье населения и среда обитания.* 2022;30(11):7–15. doi: 10.35627/2219-5238/2022-30-11-7-15

5. Васильева Т.П., Ларионов А.В., Русских С.В., Зудин А.Б., Васюнина А.Е., Васильев М.Д., Ротов В.М. Методический подход к составлению классификатора вызовов общественному здоровью. *Здоровье населения и среда обитания.* 2024;32(2):7–17. doi: 10.35627/2219-5238/2024-32-2-7-17

6. Васильева Т.П., Ларионов А.В., Русских С.В., Зудин А.Б., Горенков Р.В., Васильев М.Д., Костров А.А., Хапалов А.А. Методический подход к организации мониторинга общественного здоровья Российской Федерации. *Здоровье населения и среда обитания.* 2022;30(7):7–17. doi: 10.35627/2219-5238/2022-30-7-7-17

7. Васильева Т.П., Ларионов А.В., Русских С.В., Зудин А.Б., Васюнина А.Е., Васильев М.Д. Расчет индекса общественного здоровья в регионах Российской Федерации. *Здоровье населения и среда обитания.* 2022;30(12):7–16. doi: 10.35627/2219-5238/2022-30-12-7-16

8. Шаповалова М.А. Медико-демографические критерии общественного развития. *Бюл. Нац. НИИ обществ. здоровья.* 2005;(3):144–146.

9. Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вайсман Д.Ш. Галявич А.С., Драпкина О.М., Забозлаев Ф.Г., Зайратьянц О.В., Какорина Е.П., Кактурский Л.В., Клевно В.А., … Якушин С.С. Проблемы оценки

показателей смертности от отдельных причин position statement. *Комплекс. пробл. серд.-сосуд. заболев.* 2018;7(2):6–9. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-6-9

10. Тимофеев Л.Ф., Саввина Н.В., Кривошапкин В.Г., Луцкан И.П., Тимофеев А.Л. Медико-демографическая ситуация в РС(Я) в контексте стратегических задач развития РФ до 2024 г. *Якут. мед. ж.* 2020;(1):49–52. doi: 10.25789/YMJ.2020.69.12

11. Cherkasov S., Shapovalova M., Boyko Y., Fedyaeva A., Meshkov D., Shirokiy A., Polozkov O., Orlov F. The influence of social determinants on the need for medical care in women. *Archiv EuroMedica.* 2021;11(4):31. doi:10.35630/2199-885X/2021/11/4.7

12. Тарасенко Е.А., Русских С.В., Васильева Т.П., Макарова Е.В., Горбачева Н.А., Ротов В.М. Социальные детерминанты здоровья как методологическая основа для разработки стратегий по улучшению общественного здоровья: зарубежный опыт и уроки для России. *Соц. аспекты здоровья населения.* 2024;70(2):3. doi: 10.21045/2071-5021-2024-70-2-3

13. Черкасов С.Н., Сопова И.Л., Федяева А.В., Олейникова В.С., Саввина Н.В. Возрастные особенности потребности в медицинской помощи при онкологических заболеваниях. *Вестн. СВФУ. Сер.: Мед. науки.* 2020;(2):68–73. doi: 10.25587/СВФУ.2020.19.2.007

14. Драпкина О.М., Самородская И.В., Черкасов С.Н., Какорина Е.П., Зайратьянц О.В. Кодирование причин смерти: необходимость решения проблем (согласованная позиция). *Профилакт. мед.* 2021;24(9):66–73. doi: 10.17116/profmed20212409166

15. Самородская И.В., Семенов В.Ю. Смертность населения от злокачественных новообразований в Москве и Санкт-Петербурге в 2015 и 2018 годах. *Соврем. онкол.* 2020;22(3):79–84. doi: 10.26442/18151434.2020.3.200192

16. Шаповалова М.А., Бойко Ю.П., Ярославцев А.С., Бабеева Н.И., Перепечкин А.Н., Зурнаджьянц Ю.А., Орлов Ф.В., Угурчиева Х.Ю., Суслова Т.А., Абрамова Д.А. Смертность населения в таблицах дожития. *Прикасп. вестн. мед. и фармации.* 2022;3(1):53–58. doi: 10.48612/agmu/2022.3.1.53.58

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

18. Coughlin S.S. Social determinants of breast cancer risk, stage, and survival. *Breast Cancer Res. Treat.* 2019;177(3):537–548. doi: 10.1007/s10549-019-05340-7

19. Brown C.R., Hambleton I.R., Hercules S.M., Alvarado M., Unwin N., Murphy M.M., Harris E.N., Wilks R., MacLeish M., Sullivan L., Sobers-Grannum N.; U.S. Caribbean Alliance for Health Disparities Research Group (USCAHDR). Social determinants of breast cancer in the Caribbean: a systematic review. *Int. J. Equity Health.* 2017;16(1):60. doi: 10.1186/s12939-017-0540-z

20. Русских С.В., Тарасенко Е.А., Васильева Т.П., Москвичева Л.И., Габуния Н.Ю., Макарова Е.В., Дворникова Т.А., Путилина Е.А. Отношение к внедрению риск-ориентированного подхода в систему российского здравоохранения среди сотрудников медицинских организаций. *Сиб. науч. мед. ж.* 2024;44(1):211–229. doi: 10.18699/SSMJ20240121

21. Русских С.В., Москвичева Л.И., Тарасенко Е.А., Макарова Е.В., Васильев М.Д., Арсенина Ю.В., Валова Ю.В., Долецкий А.Н. Меры по повышению удовлетворенности работой врачей-онкологов центров амбулаторной онкологической помощи. *Здоровье населения и среда обитания.* 2023; 31(7):15–25. doi: 10.35627/2219-5238/2023-31-7-15-25

22. Русских С.В., Москвичева Л.И., Тарасенко Е.А., Тимурзиева А.Б., Макарова Е.В., Тырановец С.В., Васильев М.Д. Взаимосвязь эмоционального выгорания с удовлетворенностью работой у врачей-онкологов терапевтического и хирургического профилей. *Орг. психол.* 2023;13(1):9–34. doi: 10.17323/2312-5942-2023-13-1-9-34

23. Moskvicheva L.I., Russkikh S.V., Makarova E.V., Tarasenko E.A., Vasiliev M.D., Timurzieva A.B. Satisfaction of outpatient oncologists with their work. *Eur. J. Transl. Myol*. 2022;32(2):10637. doi: 10.4081/ejtm.2022.10637

24. Русских С.В., Ларионов А.В., Васильев М.Д. Методический подход к построению индекса доверия врачей к своей деятельности. *Пробл. соц. гигиены, здравоохр. и ист. мед.* 2023;31(S2):1183–1188. doi: 10.32687/0869-866X-2023-31-s2-1183-1188

25. Русских С.В., Васильева Т.П. Схема «Методология расчета индекса доверия медицинских работников (ИДМР)». Пат. на промышленный образец 140920 РФ; опубл. 06.03.2024.

26. Русских С.В., Тарасенко Е.А., Васильева Т.П., Уткин С.А., Путилина Е.А., Васильев М.Д. Схема: «Методология оценки мотивации к трудовому поведению «Индекс трудовой мотивации, ИТМ %». Пат. на промышленный образец 141508 РФ; опубл. 12.04.2024.

27. Русских С.В., Васильев М.Д., Дворникова Т.А., Васильева Т.П., Егоров В.И., Савлевич Е.Л., Каунина Д.В., Путилина Е.А., Арсенина Ю.В, Валова Ю.В., Фатихов И.Р. Схема «Алгоритм оценки профессионального потенциала медицинских кадров врачей-оториноларингологов в предупреждении медицинских рисков при оказании медицинской помощи пациентам с воспалительными заболеваниями верхнечелюстной пазухи на основе интегральной оценки количественных и качествен-

ных показателей социологических исследований». Пат. на промышленный образец 139327 РФ; опубл. 21.11.2023.

28. Шейман И.М., Шишкин С.В., Кусакина В.О., Моисеева В.О., Сажина С.В., Тарасенко Е.А., Чирикова А.Е. Сроки ожидания медицинской помощи: зарубежный опыт и российская практика. *XX Апр. междунар. науч. конф. по проблемам развития экономики и общества*, Москва, 9–12 апреля 2019 г. М.: Высшая школа экономики, 2019. 87 с.

29. Korn A.R., Walsh-Bailey C., Correa-Mendez M., DelNero P., Pilar M., Sandler B., Brownson R.C., Emmons K.M., Oh A.Y. Social determinants of health and US cancer screening interventions: A systematic review. *CA Cancer J. Clin.* 2023;73(5):461–479. doi: 10.3322/caac.21801

30. Тарасенко Е.А., Эйгель М.Я. Виртуальная медицина: основные тенденции применения технологий дополненной и виртуальной реальности в здравоохранении. *Врач и инф. технол.* 2021;(2):46–59. doi: 1025881/18110193_2021_2_46

31. Braaten T., Weiderpass E., Kumle M., Adami H.O., Lund E. Education and risk of breast cancer in the Norwegian-Swedish women's lifestyle and health cohort study. *Int. J. Cancer*. 2004;110(4):579–583. doi: 10.1002/ijc.20141

32. Pedersen J.E., Hansen J. Employment and risk of female breast cancer in Denmark. *Am. J. Ind. Med.* 2022;65(5):343–356. doi: 10.1002/ajim.23342

33. Hinzey A., Gaudier-Diaz M.M., Lustberg M.B., DeVries A.C. Breast cancer and social environment: getting by with a little help from our friends. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):54. doi: 10.1186/s13058-016-0700-x

34. Хорева О.Б., Тарасенко Е.А., Иванова Е.С. Корпоративные программы по укреплению здоровья на рабочем месте как часть корпоративной культуры в представлениях работников российских предприятий. *Орг. психол.* 2021;11(2):76–97.

Referenses

1. Khabriev R.U., Lindenbraten A.L., Komarov Yu.M. The strategy of health care of population as a background of public social policy. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny = Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine.* 2014;22(3):3–5. [In Russian].

2. Zhiguleva L.Yu., Cherkasov S.N., Fedyaeva A.V. The dynamics of morbidity and mortality of malignant neoplasms of blood system a population of St. Petersburg. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny = Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine.* 2020;28(3):411–415. [In Russian]. doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-3-411-415

3. Aminodova I.P., Vasilieva T.P., Russkikh S.V., Afanasyeva L.N., Vasiliev M.D. Prevalence of social risk factors and its trends in the population of women of reproductive age at the territorial level. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal = Yakut Medical Journal.* 2023;(4):94–100. [In Russian]. doi: 10.25789/YMJ.2023.84.23

4. Vasilieva T.P., Larionov A.V., Russkikh S.V., Zudin A.B., Vasyunina A.E., Vasiliev M.D. Methodological approaches to measuring public health as the sociomedical resource and potential of the society. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Life Environment.* 2022;30(11):7–15. [In Russian]. doi: 10.35627/2219-5238/2022-30-11-7-15

5. Vasilieva T.P., Larionov A.V., Russkikh S.V., Zudin A.B., Vasyunina A.E., Vasiliev M.D., Rotov V.M. Methodological approach to compiling a classifier of public health challenges. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Life Environment.* 2024;32(2):7–17. [In Russian]. doi: 10.35627/2219-5238/2024- 32-2-7-17

6. Vasilieva T.P., Larionov A.V., Russkikh S.V., Zudin A.B., Gorenkov R.V., Vasiliev M.D., Kostrov A.A., Khapalov A.A. Methodological approach to organizing public health monitoring in the Russian Federation.. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Life Environment.* 2022;30(7):7–17. [In Russian]. doi: 10.35627/2219-5238/2022-30-7-7-17

7. Vasilieva T.P., Larionov A.V., Russkikh S.V., Zudin A.B., Vasyunina A.E., Vasiliev M.D. Calculation of the public health index in the regions of the Russian Federation. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Life Environment*. 2022;30(12):7–16. [In Russian]. doi: 10.35627/2219-5238/2022-30-12-7-16

8. Shapovalova M.A. Medical and demographic criteria of social development. *Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni Nikolaya Aleksandrovicha Semashko = Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health*. 2005;(3):144–146. [In Russian].

9. Barbarash O.L., Boitsov S.A., Weisman D.Sh., Galyavich A.S., Drapkina O.M., Zabozlaev F.G., Zayratyants O.V., Kakorina E.P., Kaktursky L.V., Klevno V.A., … Yakushin S.S. Position statement on challenges in assessing cause-specific mortality. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018;7(2):6–9. [In Russian]. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-6-9

10. Timofeev L.F., Savvina N.V., Krivoshapkin V.G., Lutskan I.P., Timofeev A.L. Medical and demographic situation in the Republic Sakha (Yakutia) in the structure of the strategic tasks of the development of the Russian Federation till 2024. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal = Yakut Medical Journal.* 2020;(1):49–52. [In Russian]. doi: 10.25789/YMJ.2020.69.12

11. Cherkasov S., Shapovalova M., Boyko Y., Fedyaeva A., Meshkov D., Shirokiy A., Polozkov O., Orlov F. The influence of social determinants on the

need for medical care in women. *Archiv EuroMedica.* 2021;11(4):31. doi:10.35630/2199-885X/2021/11/4.7

12. Tarasenko E.A., Russkikh S.V., Vasilieva T.P., Makarova E.V., Gorbacheva N.A., Rotov V.M. Social determinants of health as a methodological basis to develop strategies on public health improvement: foreign experience and lessons for Russia. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya = Social Aspects of Population Health.* 2024;70(2):3. [In Russian] doi: 10.21045/2071-5021-2024-70-2-3

13. Cherkasov S.N., Sopova I.L., Fedyaeva A.V., Oleynikova V.S., Savvina N.V. Age-related features of the need for medical care in oncological diseases. *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta imeni Maksima Kirovicha Ammosova. Seriya: Meditsinskiye nauki = Vestnik of North-Eastern Federal University. Series: Medical Sciences.* 2020;(2):68–73. [In Russian]. doi: 10.25587/СВФУ.2020.19.2.007

14. Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Cherkasov S.N., Kakorina E.P., Zayratyants O.V. Coding for causes of death: the need to address issues (consensus statement). *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health.* 2021;24(9):66–73. [In Russian]. doi: 10.17116/profmed20212409166

15. Samorodskaya I.V., Semenov V.E. Malignant neoplasms mortality rates in Moscow and Saint Petersburg in 2015 and 2018. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology.* 2020;22(3):79–84. [In Russian]. doi: 10.26442/18151434.2020.3.200192

16. Shapovalova M.A., Boyko Yu.P., Yaroslavtsev A.S., Babeeva N.I., Perepechkin A.N., Zurnadjyants Yu.A., Orlov F.V., Ugurchieva Kh.Yu., Suslova T.A., Abramova D.A. Mortality of the population in the survival tables. *Prikaspiyskiy vestnik meditsiny i farmatsii = Caspian Journal of Medicine and Pharmacy.* 2022;3(1):53–58. [In Russian]. doi: 10.48612/agmu/2022.3.1.53.58

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

18. Coughlin S.S. Social determinants of breast cancer risk, stage, and survival. *Breast Cancer Res. Treat.* 2019;177(3):537–548. doi: 10.1007/s10549-019-05340-7

19. Brown C.R., Hambleton I.R., Hercules S.M., Alvarado M., Unwin N., Murphy M.M., Harris E.N., Wilks R., MacLeish M., Sullivan L., Sobers-Grannum N.; U.S. Caribbean Alliance for Health Disparities Research Group (USCAHDR). Social determinants of breast cancer in the Caribbean: a systematic review. *Int. J. Equity Health.* 2017;16(1):60. doi: 10.1186/s12939-017-0540-z

20. Russkikh S.V., Tarasenko E.A., Vasilieva T.P., Moskvicheva L.I., Gabunia N.Yu., Makarova E.V., Dvornikova T.A., Putilina E.A. Attitude towards the risk-based approach implementation into the russian healthcare system among employees of medical organizations. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(1):211–229. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240121

21. Russkikh S.V., Moskvicheva L.I., Tarasenko E.A., Makarova E.V., Vasiliev M.D., Arsenina Yu.V., Valova Yu.V., Doletskiy A.N. Measures to increase job satisfaction of oncologists at outpatient cancer centers. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Life Environment.* 2023;31(7):15–25. [In Russian] doi: 10.35627/2219-5238/2023-31-7-15-25

22. Russkikh S.V., Moskvicheva L.I., Tarasenko E.A., Timurzieva A.B., Makarova E.V., Tyranovets S.V., Vasiliev M.D. The relationship between emotional burnout and job satisfaction among oncologists of therapeutic and surgical profiles. *Organizatsionnaya psikhologiya = Organizational Psychology.* 2023;13(1):9–34. [In Russian]. doi: 10.17323/2312-5942-2023-13-1-9-34

23. Moskvicheva L.I., Russkikh S.V., Makarova E.V., Tarasenko E.A., Vasiliev M.D., Timurzieva A.B. Satisfaction of outpatient oncologists with their work. *Eur. J. Transl. Myol*. 2022;32(2):10637. doi: 10.4081/ejtm.2022.10637

24. Russkikh S.V., Larionov A.V., Vasiliev M.D. Methodical approach to the construction of the index of doctors' confidence in their activity. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny = Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine.* 2023;31(S2):1183–1188. [In Russian] doi:10.32687/0869-866X-2023-31-s2-1183-1188

25. Russkikh S.V., Vasilieva T.P. Scheme «Methodology of calculation of the index of trust of medical workers (IDMR)». Patent for industrial design 140920 RF; published 06.03.2024. [In Russian].

26. Russkih S.V., Tarasenko E.A., Vasil'eva T.P., Utkin S.A., Putilina E.A., Vasil'ev M.D. Scheme: «Methodology for assessing motivation for work behavior «Index of work motivation, IWM %». Patent for industrial design 141508 RF; published 12.04.2024. [In Russian].

27. Russkikh S.V., Vasiliev M.D., Dvornikova T.A., Vasilieva T.P., Egorov V.I., Savlevich E.L. Kaunina D.V., Putilina E.A., Arsenina Yu.V., Valova Yu.V., Fatikhov I.R. Scheme «Algorithm for assessing the professional potential of medical personnel of doctors-otorhinolaryngologists, in the prevention of medical risks in the provision of medical care to patients with inflammatory diseases of the maxillary sinus on the basis of an integral assessment of quantitative and qualitative indicators of sociological research». Patent for industrial design 139327 RF; published 21.11.2023. [In Russian].

28. Sheiman I.M., Shishkin S.V., Kusakina V.O., Moiseeva V.O., Sazhina S.V., Tarasenko E.A., Chirikova A.E. Waiting times for medical care: foreign experience and Russian practice. *XX Apr. international scien-*

tific conference on problems of development of economy and society, Moscow, 9–12 Apr. 2019. Moscow: Higher School of Economics, 2019. 87 p. [In Russian].

29. Korn A.R., Walsh-Bailey C., Correa-Mendez M., DelNero P., Pilar M., Sandler B., Brownson R.C., Emmons K.M., Oh A.Y. Social determinants of health and US cancer screening interventions: A systematic review. *CA Cancer J. Clin.* 2023;73(5):461–479. doi: 10.3322/caac.21801

30. Tarasenko E.A., Eigel M.Ya. Virtual medicine: main trends of augmented and virtual reality technologies usage in healthcare. *Vrach i informatsionnye tekhnologii = Medical Doctor and Information Technologies.* 2021;(2):46–59. [In Russian]. doi: 1025881/18110193_2021_2_46

31. Braaten T., Weiderpass E., Kumle M., Adami H.O., Lund E. Education and risk of breast cancer in the Norwegian-Swedish women's lifestyle and health cohort study. *Int. J. Cancer*. 2004;110(4):579–583. doi: 10.1002/ijc.20141

32. Pedersen J.E., Hansen J. Employment and risk of female breast cancer in Denmark. *Am. J. Ind. Med.* 2022;65(5):343–356. doi: 10.1002/ajim.23342

33. Hinzey A., Gaudier-Diaz M.M., Lustberg M.B., DeVries A.C. Breast cancer and social environment: getting by with a little help from our friends. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):54. doi: 10.1186/s13058-016-0700-x

34. Khoreva O., Tarasenko E., Ivanova E. Worksite wellness programs as a part of corporate culture: a research on attitudes of employees in Russian companies. *Organizatsionnaya psikhologiya = Organizational Psychology.* 2021;11(2):76–97. [In Russian].

Сведения об авторах:

Сухов Александр Александрович, ORCID: 0000-0003-2850-7869, e-mail: sc.inside90@mail.ru
Черкасов Сергей Николаевич, д.м.н., ORCID: 0000-0003-1664-6802, e-mail: cherkasovsn@mail.ru
Русских Сергей Валерьевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3292-1424, e-mail: russkikh1@mail.ru
Федяева Анна Владимировна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8874-0921, e-mail: orgzdravotdel@gmail.com
Саидов Саидмурод Саидович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-8986-9658, e-mail: ssaidov@yandex.ru
Тарасенко Елена Анатольевна, к.соц.н., ORCID: 0000-0001-5070-1735, e-mail: etarasenko@hse.ru

Information about the authors:

Aleksandr A. Sukhov, ORCID: 0000-0003-2850-7869, e-mail: sc.inside90@mail.ru
Sergey N. Cherkasov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1664-6802, e-mail: cherkasovsn@mail.ru
Sergey V. Russkikh, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3292-1424, e-mail: russkikh1@mail.ru
Anna V. Fedyaeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8874-0921, e-mail: orgzdravotdel@gmail.com
Saidmurod S. Saidov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-8986-9658, e-mail: ssaidov@yandex.ru
Elena A. Tarasenko, candidate of sociological sciences, ORCID: 0000-0001-5070-1735, e-mail: etarasenko@hse.ru

Поступила в редакцию 23.07.2024
После доработки 11.01.2025
Принята к публикации 13.01.2025

Received 23.07.2024
Revision received 11.01.2025
Accepted 13.01.2025

УДК 614.2 DOI: 10.18699/SSMJ20250123
Оригинальное исследование / Research article

Информированность врачей как составляющая медицинской детерминанты общественного здоровья (на примере определения уровня знаний врачей-педиатров о ранней диагностике и лечении мышечной дистрофии Дюшенна)

Г.Е. Сакбаева[1, 2], С.В. Русских[1, 3, 4], Т.П. Васильева[1, 4], Т.А. Гремякова[2], А.А. Степанов[2], Е.А. Тарасенко[1, 3]

[1] *Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко*
105064, г. Москва, ул. Воронцово поле, 12, стр. 1
[2] *Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ*
115211, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15
[3] *Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»*
101000, г. Москва, ул. Мясницкая, 20
[4] *НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента*
Департамента здравоохранения города Москвы
109117, г. Москва, ул. Шарикоподшипниковская, 9

Резюме

Мышечная дистрофия Дюшенна – редкое прогрессирующее нервно-мышечное заболевание, которое диагностируется в раннем детстве и приводит к значительному сокращению продолжительности жизни. На основании клинических рекомендаций нами разработан опросник для педиатров с целью определения знаний врачей первичного звена вопросов ранней диагностики и лечения пациентов с этим редким генетическим заболеванием. **Материал и методы.** Методом количественного социологического опроса определена информированность врачей-педиатров о редком генетическом заболевании. В качестве базы для анализа выступили данные онлайн-опроса, в котором участвовало 609 респондентов – врачей-педиатров. **Результаты и их обсуждение.** Меньше половины опрошенных (48 %) показали высокий уровень знаний, готовы правильно диагностировать заболевание, осуществлять диспансерное наблюдение за пациентами. Каждый третий респондент обладает знаниями, недостаточными для диагностики и ведения пациентов с миодистрофией Дюшенна. Также в ходе опроса выяснено мнение педиатров о достаточности или недостаточности их знаний в вопросах ведения пациентов, а также о предпочтениях в каналах получения новой информации о данном заболевании. **Заключение.** Большая роль в ранней диагностике мышечной дистрофии Дюшенна принадлежит педиатрам. В связи с этим в рамках обучения и усовершенствования знаний врачей следует предусмотреть подготовку педиатров в соответствии с новыми клиническими рекомендациями. Решение этой проблемы может привести к значительным клиническим и экономическим преимуществам.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна, информированность врачей, ранняя диагностика, качество оказания медицинской помощи, подготовка кадров, генетическая детерминанта общественного здоровья, медицинская детерминанта общественного здоровья.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено в ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко» в рамках государственного задания.

Автор для переписки. Сакбаева Г.Е., e-mail: saguer275@gmail.com

Для цитирования. Сакбаева Г.Е., Русских С.В., Васильева Т.П., Гремякова Т.А., Степанов А.А., Тарасенко Е.А. Информированность врачей как составляющая медицинской детерминанты общественного здоровья (на примере определения уровня знаний врачей-педиатров о ранней диагностике и лечении мышечной дистрофии Дюшенна). *Сиб. науч. мед. ж*. 2025;45(1):212–220. doi: 10.18699/SSMJ20250123

Awareness of doctors as a component of medical determinant of public health (on the example of determining the level of knowledge of pediatricians about early diagnosis and treatment of Duchenne muscular dystrophy)

G.E. Sakbaeva[1, 2], S.V. Russkikh[1, 3, 4], T.P. Vasilyeva[1, 4], T.A. Gremyakova[2], A.A. Stepanov[2], E.A. Tarasenko[1, 3]

[1] National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko
105064, Moscow, Vorontsovo Pole st., 12, bld. 1
[2] Central Clinical Hospital of the Management Affair of President of Russian Federation
115211, Moscow, Marshala Timoshenko st., 15
[3] HSE University
101000, Moscow, Myasnitskaya st., 20
[4] Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department
109117, Moscow, Sharikopodshipnikovskaya st., 9

Abstract

Duchenne muscular dystrophy is a rare progressive neuromuscular disease that is diagnosed in early childhood and leads to a significant reduction in life expectancy. Based on clinical guidelines, the authors of this article developed a questionnaire for pediatricians to determine the knowledge of primary care physicians about early diagnosis and treatment of patients with this rare genetic disease. **Material and methods.** Using the method of quantitative sociological survey, we determined the awareness of pediatricians about a rare genetic disease. The basis for the quantitative analysis was data from an online survey with 609 respondents who were pediatricians. **Results and its discussion.** Less than half of the respondents (48 %) showed a high level of knowledge, were ready to diagnose the disease correctly, to carry out dispensary monitoring of patients. Every third respondent has knowledge that is insufficient to diagnose and manage patients with Duchenne muscular dystrophy. Also, during the survey, the authors of the article found out the opinion of pediatricians about the sufficiency and/or insufficiency of their knowledge in the management of patients, as well as their preferences in channels for obtaining new information about this disease. **Conclusions**. Pediatricians play a major role in the early diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. In this regard, the training of pediatricians in accordance with the new clinical guidelines should be included in the training and improvement of doctors' knowledge. Addressing this issue could lead to significant clinical and economic benefits.

Key words: Duchenne muscular dystrophy, awareness of doctors, early diagnosis, quality of medical care, personnel training, genetic determinant of health, medical determinant of public health.

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

Financing. The study was conducted at the N.A. Semashko National Research Institute of Public Health as part of a state assignment.

Correspondence author. Sakbaeva G.E., e-mail: Saguer275@gmail.com

Citation. Sakbaeva G.E., Russkikh S.V., Vasilieva T.P., Gremyakova T.A., Stepanov A.A., Tarasenko E.A. Awareness of doctors as a component of medical determinant of public health (on the example of determining the level of knowledge of pediatricians about early diagnosis and treatment of Duchenne muscular dystrophy). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(1):212–220. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250123

Введение

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна (МДД), наследственное прогрессирующее Х-сцепленное нервно-мышечное заболевание, обычно поражает мальчиков, в среднем к 11–12 годам самостоятельная ходьба становится невозможной, и без медицинской помощи смерть наступает к 20 годам из-за сердечно-легочных осложнений [1–4]. Абсолютное большинство детей, страдающих МДД, имеют статус инвалида. Оптимальным возрастом начала гормональной терапии является период стабилизации моторных навыков до начала регресса, так называемое плато, которое приходится в среднем на 4–6 лет [5]. У

больных МДД на фоне приема глюкокортикостероидов часто развивается остеопороз, патологические переломы, что влияет на их способность к передвижению и качество жизни [6–8]. Также у пациентов часто возникают поведенческие, ментальные нарушения, каждый третий имеет сниженный интеллект и трудности обучения [9]. В настоящее время детям доступны новые лекарства для таргетной терапии при отдельных мутациях, вызывающих МДД (препараты экзон-скиппинга, препарат в случае нонсенс-мутаций), которые переводят заболевание в более легкую форму [10].

Заболеваемость МДД оценивается в 7,1 случая на 100 000 мужчин и 2,8 случая на 100 000 среди населения в целом, при этом общая распространенность при рождении составляет 19,8 случая на 100 000 живорожденных мальчиков [11]. Данные по заболеваемости МДД в РФ на данный момент отсутствуют. В настоящее время ведется активная работа по созданию регистра пациентов с МДД.

Медицинская и социальная детерминанты общественного здоровья [12] оказывают ключевое влияние на состояние здоровья, продолжительность и качество жизни больных МДД. Первая представляет собой сумму всех внутренних условий и факторов, от которых зависит результативность системы здравоохранения и которые влияют на снижение потерь общественного здоровья. На амбулаторном этапе оказания медицинской помощи детям с наследственными заболеваниями важную роль играют педиатры, от компетенции которых во многом зависит время постановки диагноза и организация диспансерного наблюдения согласно федеральным клиническим рекомендациям, утвержденным Министерством здравоохранения РФ в 2023 г. Качество профессиональной подготовки и, как следствие, уровень профессиональных знаний и компетенций медицинских кадров являются одними из основных составляющих медицинской детерминанты общественного здоровья, имеющих решающее значение для разработки терапевтических стратегий лечения больных МДД [13]. Воздействие социальной детерминанты проявляется в том, что от экономической стабильности и инклюзивности социума, вовлеченности социального окружения и родительской заботы зависит качество ухода и своевременность предоставления медицинской помощи больным МДД, что в конечном счете влияет на качество их жизни и выживаемость [14].

Первые признаки МДД начинают проявляться в возрасте 2–5 лет, но несмотря на раннее появление клинических симптомов, указывающих на МДД, диагностика задерживается до двух лет с момента возникновения первых симптомов [15]. Низкая настороженность врачей относительно генетической патологии подтверждается существующим в настоящее время поздним направлением детей на генетическое консультирование. Своевременное установление диагноза – важнейший аспект эффективного лечения и профилактики тяжелых осложнений МДД [2]. Ведущую роль в ранней диагностике наследственных заболеваний играет генетический скрининг, но МДД не входит в перечень заболеваний, включенных в неонатальный скрининг в РФ.

Раннее внедрение междисциплинарного стандарта лечения МДД привело к улучшению выживаемости пациентов: средняя продолжительность жизни пациентов с МДД, родившихся до 1970 г., – 18,1 года, а родившихся после 1990 г. – 28,1 года [16]. Исследование взрослых пациентов с МДД во Франции показало, что медиана выживаемости для тех, кто родился в период с 1970 по 1994 г., составляла почти 41 год по сравнению с 25 годами для родившихся между 1955 и 1969 гг. Переход детей в неамбулаторную стадию происходил в среднем в 12 лет, а респираторная поддержка начиналась в 20-летнем возрасте. В разных странах существуют различия в использовании глюкокортикостероидов, хирургическом лечении сколиоза, респираторной поддержке и физической терапии, но экономическая стоимость МДД резко возрастает по мере прогрессирования заболевания. Например, в Германии она увеличивается в 5,7 раза от ранней амбулаторной фазы до неамбулаторной фазы [17].

Качество и продолжительность жизни больных МДД улучшает комплексная терапия, включающая применение глюкокортикостероидов, физическую терапию и реабилитацию, а также предупреждение и лечение осложнений, начатые на доклинической стадии заболевания [7]. Клинический эффект новых патогенетических препаратов таргетной и универсальной генотерапии МДД в сочетании с комплексной медицинской помощью также зависит от их своевременного применения. По мере взросления ребенка уменьшается доступность сохранившихся мышечных клеток для препаратов и само количество имеющейся мышечной ткани. В настоящее время российским пациентам с МДД доступна патогенетическая терапия, и чем младше ребенок, чем менее выражена дистрофия мышц, тем более выражен ее клинический эффект [18].

Появление новых терапевтических подходов, в том числе стратегии восстановления дистрофина [2, 6–8, 19, 20], подчеркивает важность раннего генетически подтвержденного диагноза с возрастающим акцентом внимания на выявле-

ние первых признаков заболевания у мальчиков с МДД [21]. Однако в настоящее время диагноз МДД в среднем ставится только в возрасте 4–5 лет, задержка его постановки от появления первых симптомов составляет до двух лет [19–20]. Таким образом, повышение осведомленности о МДД врачей первичного звена оказания медицинской помощи детям – это лучшая стратегия смягчения осложнений заболевания при снижении возраста установки диагноза.

Цель данной работы – применяя методы количественного социологического опроса, определить информированность педиатров о редком генетическом заболевании, их настороженность относительно МДД, узнать мнение врачей о достаточности их знаний в вопросах ведения пациентов с МДД, а также предпочтениях в каналах получения новой информации о заболевании. Важной задачей является оценка профессиональной компетенции педиатров в знании МДД. Для получения качественной обратной связи разработан и использован высокочувствительный и надежный опросник, вопросы в котором построены на основе клинических рекомендаций данного заболевания.

Материал и методы

Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко» (протокол № 6 от 28.05.2024). Все респонденты подписали информированное согласие на участие в исследовании и дали согласие на публикацию результатов социологических опросов.

Кабинетное исследование включало анализ научной литературы и нормативной базы – 300 литературных источников. На первом этапе отобрано 62 исследования, проанализированные на предмет наличия уникальной информации о МДД, о диагностике, лечении, организации медицинской помощи данной группе пациентов. Исследования, которые не содержали необходимой информации, из анализа исключены.

В качестве базы для количественного анализа выступили данные опроса, проведенного с мая по июль 2024 г., в котором участвовали 609 респондентов-педиатров, работающих в системе здравоохранения, из 67 регионов РФ с максимальной представленностью Республики Татарстан (42,5 %), Москвы и Московской области (21,5 %). На долю прочих регионов пришлось 36 % опрошенных. Респондентам было предложено заполнить анкету, размещенную в интернете на сайте ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко». В исследовании использовался оригинальный авторский онлайн-опросник (патент на промышленный образец № 139328), проведено малое интервенционное количественное социологическое исследование – онлайн-опрос. Уровень точности исследования, согласно использованному приему [22], составил $K = 0{,}1$, $p = 0{,}95$, что соответствует исследованиям повышенной точности.

Вопросы для социологического исследования сформулированы с учетом клинических рекомендаций «Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера». Ссылка на онлайн-форму рассылалась респондентам по электронной почте или с использованием мессенджеров WhatsApp и Telegram. Данные социологического опроса автоматически аккумулировались в форме таблицы для обобщения, обработки и анализа ответов и предложений. Предложенный метод (алгоритм оценки) успешно транспортирован на другие профили оказания медицинской помощи и положен в основу методологии изучения профессионального потенциала для специалистов различного профиля медицинской помощи [23–25].

Анализ полученных данных осуществлялся с использованием методов описательной статистики. Для оценки различий номинальных данных использовали критерий χ^2 Пирсона. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости принимался равным 0,05. Разработанный онлайн-опросник включает в себя три блока вопросов: социально-демографические показатели опрашиваемых педиатров; вопросы, носящие объективный характер об уровне информированности педиатров о МДД (из 20 вопросов второго блока 7 являются обязательными, на которые педиатр должен знать правильный ответ); вопросы, носящие субъективный характер об информированности педиатров о МДД и их пожеланиях дальнейшего обучения (важны для формирования образовательного маршрута педиатра).

Также опросник включает шкалу индикативных коридоров (соотношение фактической интегральной оценки к оптимальной) при анализе и автоматизированной обработке ответов респондентов с применением интегральной оценки показателей. Показатели ответов второго блока разбиваются на три оценочных уровня, или три индикативных коридора: I коридор – высокий потенциал врача, варианта ответа «Не знаю» в ответах на 7 ключевых вопросов второго блока нет, и респондент набрал от 58 до 82 баллов; II коридор – средний потенциал врача (респонденты, которые набрали 42–57 баллов или набрали более 58 баллов, но имеют вариант ответа «Не

знаю» в любом из 7 ключевых вопросов); III коридор – низкий потенциал врача (при ответе на 7 ключевых вопросов второго блока есть 5 и более вариантов «Не знаю», или респондент набрал менее 41 балла).

Шкалы предоставляют возможность определять индикативные коридоры уровня профессионального потенциала врача (высокий, средний, низкий) и дают возможность принимать своевременные меры управления. Так, при высоком потенциале врач принимает меры по предупреждению перехода во II и III (средний и низкий) индикативные коридоры, проводя стабилизацию процесса. При среднем потенциале необходимо принять меры по развитию, совершенствованию знаний врача, чтобы дать ему возможность перейти в коридор I уровня (более высокий) и предупредить переход на низкий (III) уровень. При низком потенциале (III уровень) следует принять меры по поддержке врача и его профессиональному развитию.

Анкета методики включает в себя 31 вопрос, из которых 25 – прямые вопросы и 6 – вопросы, отражающие социально-демографические показатели. Каждый показатель представляет собой величину (табл. 1), вычисленную для конкретного респондента, выраженную в баллах. Правильные ответы на вопросы 2.2, 2.3 и 2.6 оцениваются в 10 баллов, неправильные и ответ «не знаю» – в 0 баллов. Каждый правильный ответ на вопросы 2.4, 2.5, 2.20 и 2.21 оценивается в 2 балла, неправильный и ответ «не знаю» – в 0 баллов. Полученная информация по результатам опроса с применением методики позволяет оценить уровень профессионального потенциала врачей, улучшить подготовку медицинских кадров и качество оказываемой медицинской помощи.

Таблица 1. *Балльная оценка ключевых вопросов*

Table 1. *Score of key questions*

Показатель	Шкала	Номер вопроса	Минимальное количество баллов	Максимальное количество баллов
Ключевые 7 вопросов второго блока	Шкала индикативных коридоров	2.2 2.3 2.4 2.5 2.6 2.20 2.21	0	82

Результаты

Среди участников анкетирования 95 % женщин, 5 % мужчин. Более половины составила возрастная группа до 44 лет – 54 %, около 30 % – врачи 45–59 лет; 25 % респондентов живет в городе с населением более 1 млн человек, почти 20 % – в городе с населением от 500 тыс. до 1 млн. Наименьшее количество анкет заполнено врачами сельской местности, районных центров (7,5 %), что, вероятно, обусловлено низким доступом к интернету и дефицитом кадров. Почти 10 % респондентов указали, что работают и в стационаре, и в поликлинике, 75 % работает в поликлинике, 16 % – в стационаре. У 11 % исследуемых есть под наблюдением пациенты с ММД (табл. 2). Результаты ответов на ключевые вопросы анкеты представлены в табл. 3.

Третий блок вопросов анкеты – вопросы, носящие субъективный характер об информированности врачей-педиатров о МДД и пожеланиях респондентов о дальнейшем обучении. 91 % опрошенных врачей согласны, что после постановки диагноза «Миодистрофия Дюшенна» матери ребенка необходимо пройти генетическую диагностику, и 95 % врачей согласны направить ребенка после постановки диагноза «Миодистрофия Дюшенна» в специализированное отделение федерального медицинского учреждения здравоохранения РФ. На вопрос 2.9 «Какие специалисты должны регулярно наблюдать ребенка с МДД?» только 27 % респондентов ответили верно. 24 % опрошенных педиатров ответили правильно на вопрос 2.10, указав, что до начала гормональной терапии важно закончить график вакцинации живыми вакцинами. С безопасностью вакцинации детям с МДД согласны 47,7 % врачей, а 21 % ошибочно считают, что вакцины противопоказаны этой группе пациентов (вопрос 2.13). Только 6 % исследуемых знает, что у больных МДД надо регулярно оценивать концентрацию витамина D в сыворотке крови (вопрос 2.11). На вопрос 2.14 «Основной вид помощи при МДД» правильный ответ дали 82 % участников. 34 % респондентов знают, что не надо резко прекращать терапию глюкокортикостероидами, а для проведения реабилитации необходимо понимать патогенез заболевания, его течение, прогноз, а также то, что после потери способности к самостоятельной ходьбе рекомендуется изменить режим приема и дозу глюкокортикостероидов. Только 27,5 % респондентов знают схемы назначения гормональных препаратов ребенку с МДД (вопрос 2.16). Более половины опрошенных (59,5 %) ошибочно считают, что пациентам с МДД для профилактики слабости

Таблица 2. *Общий профиль респондентов*

Table 2. *General profile of respondents*

Показатель	Характеристика	Доля респондентов, %
Возрастная группа	До 44 лет (включительно)	54,74
	45–59 лет	29,24
	60 лет и старше	16,05
Пол	Женский	95,18
	Мужской	4,82
Территориальное расположение места работы	Сельская местность/районный центр	8,03
	Город с населением до 350 тыс.	17,5
	Город с населением 350 тыс. – 500 тыс. человек	12,68
	Город с населением 500 тыс. до 1 млн человек	19,26
	Город с населением более 1 млн человек	26,32
	Город с населением более 10 млн человек	16,21
Место работы	Стационар	15,73
	Поликлиника	74,96
	В стационаре и в поликлинике	9,31
Наличие под наблюдением пациентов с МДД	Да, под наблюдением врача есть пациенты с МДД	11,42
	Нет, под наблюдением врача нет пациентов с МДД	88,58

Таблица 3. *Распределение ответов по семи ключевым вопросам (%)*

Table 3. *Distribution of answers to the seven key questions (%)*

№ п/п	Ключевые вопросы анкеты	Количество респондентов с правильным ответом, %
2.2	Отметьте верное утверждение. МДД – генетическое заболевание	80
2.3	МДД входит в перечень заболеваний, диагностика которых осуществляется в роддоме	74
2.4	Когда следует заподозрить МДД?	11
2.5	Наиболее распространенные ранние проявления МДД	1,2
2.6	Какой биохимический маркер необходимо проверить, чтобы исключить МДД?	69
2.20	Какие характерные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта могут быть у пациентов с МДД?	20 (выбрали более половины правильных ответов на этот вопрос)
2.21	В каких случаях ребенка с МДД надо направить к эндокринологу?	6 (выбрали более половины правильных ответов на этот вопрос)

мышц надо получать регулярные интенсивные занятия физической культурой (вопрос 2.12). 79 % педиатров правильно считают, что надо продолжать физическую терапию и реабилитацию после того, как ребенок утратил способность передвигаться (вопрос 2.19.). Важно отметить следующее: 88 % участников ответили, что им недостаточно знаний для наблюдения пациентов с МДД, и 2 % – что достаточно. Все респонденты изъявили желание получить новую информацию о ведении пациентов с МДД, почти 30 % – на краткосрочных курсах онлайн и на конференциях, менее 5 % – на курсах повышения квалификации.

Все заявленные в анкетировании области знаний о ведении пациентов с МДД (пункт 2.24: пищевые добавки для пациентов; профилактика и коррекция нарушений питания; вакцинация детей; методы коррекции веса; новые виды молекулярной и генной терапии; реабилитация пациентов; оценка функционального состояния больного; прогнозирование хода течения заболевания) были востребованы докторами.

По результатам анкетирования респонденты были распределены в три индикативных коридора: высокий (291 человек, 47,7 %), средний (115 человек, 18,8 %) и низкий уровень потенциала врача (203 человека, 33,3 %). Каждый третий

респондент обладает знаниями, недостаточными для диагностики и ведения пациентов с МДД. Следует отметить, что меньше половины опрошенных (48 %) – респонденты с высоким уровнем знаний данной патологии в соответствии с требованиями клинических рекомендаций и готовы правильно и вовремя диагностировать заболевание, осуществлять диспансерное наблюдение за пациентами с МДД.

Обсуждение

В статье представлен анализ данных, отражающих информированность педиатров о редком генетическом заболевании. Предложен новый методический подход в комплексе медико-организационных мероприятий: онлайн опрос/анкетирование как типовой инструмент получения информации о потенциале педиатров как алгоритм оценки профессионального их потенциала в предупреждении медицинских рисков при оказании медицинской помощи пациентам с МДД на основе интегральной оценки. Исследование ограничено результатами анкетирования одной группы респондентов (609 человек), проведенного с мая по июль 2024 г. в рамках пилотного проекта. Насколько нам известно, это первое исследование такого рода, поэтому его трудно сравнивать с предыдущими. Увеличение количества респондентов позволит увеличить точность дальнейшего исследования.

Заключение

С появлением патогенетической терапии МДД остро встал вопрос своевременной диагностики заболевания. В решении этой задачи большая ответственность лежит на врачах первичного звена, на педиатрах. Материалы социологического опроса показали недостаток знаний, неподготовленность респондентов по вопросам диагностики, ведения пациентов с МДД. Вместе с тем собрана информация о заинтересованности и предпочтениях докторов в каналах получения новой информации. На основе данных проведенного опроса обоснована необходимость внесения дополнений в программу усовершенствования врачей по специальности «Педиатрия», а также в программу обучения студентов лечебного, педиатрического и медико-профилактического профилей. Авторы готовы поделиться ссылкой на анкету и открыты для сотрудничества.

Список литературы / References

1. Bushby K., Finkel R., Birnkrant D.J., Case L.E., Clemens P.R., Cripe L., Kaul A., Kinnett K., McDonald C., Pandya S., … DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):77–93. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70271-6

2. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M., Apkon S.D., Blackwell A., Brumbaugh D., Case L.E., Clemens P.R., Hadjiyannakis S., Pandya S., … DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol*. 2018;17(3):251–267. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3

3. Emery A.E.H., Muntoni F., Quinlivan R. Duchenne muscular dystrophy. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2015. 320 p.

4. Ferlini A., Neri M., Gualandi F. The medical genetics of dystrophinopathies: molecular genetic diagnosis and its impact on clinical practice. *Neuromuscul. Disord*. 2013;23(1):4–14. doi: 10.1016/j.nmd.2012.09.002

5. Куликова С.Л., Лихачев С.А., Кашина А.Р. Миодистрофия Дюшенна: возможности терапии. *Неврол. и нейрохирургия. Вост. Европа*. 2019;9(3):433–441.

Kulikova S.L., Likhachev S.A., Kashina A.R. Duchenne muscular dystrophy: therapy options. *Nevrologiya i neyrokhirurgiya. Vostochnaya Yevropa = Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe.* 2019;9(3):433–441. [In Russian]

6. Bylo M., Farewell R., Coppenrath V.A., Yogaratnam D. A review of deflazacort for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Ann. Pharmacother*. 2020;54(8):788–794. doi: 10.1177/1060028019900500

7. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M., Alman B.A., Apkon S.D., Blackwell A., Case L.E., Cripe L., Hadjiyannakis S., Olson A.K., … DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol*. 2018;17(4):347–361. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30025-5

8. McDonald D.G., Kinali M., Gallagher A.C., Mercuri E., Muntoni F., Roper H., Jardine P., Jones D.H., Pike M.G. Fracture prevalence in Duchenne muscular dystrophy. *Dev. Med. Child Neurol*. 2002;44(10):695–698. doi: 10.1017/s0012162201002778

9. Wu J.Y., Kuban K.C., Allred E., Shapiro F., Darras B.T. Association of Duchenne muscular dystrophy with autism spectrum disorder. *J. Child Neurol*. 2005;20(10):790–795. doi: 10.1177/08830738050200100201

10. Влодавец Д.В. Новая таргетная терапия при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2015;60(4):220.

Vlodavets D.V. New target therapy for progressive Duchenne muscular dystrophy. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2015;60(4):220. [In Russian]

11. Crisafulli S., Sultana J., Fontana A., Salvo F., Messina S., Trifirò G. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet J. Rare Dis*. 2020;15(1):141. doi: 10.1186/s13023-020-01430-8

12. Тарасенко Е.А., Русских С.В., Васильева Т.П., Макарова Е.В., Горбачева Н.А., Ротов В.М. Социальные детерминанты здоровья как методологическая основа для разработки стратегий по улучшению общественного здоровья: зарубежный опыт и уроки для России. *Соц. аспекты здоровья населения.* 2024;70(2):3. doi: 10.21045/2071-5021-2024-70-2-3

Tarasenko E.A., Russkikh S.V., Vasilieva T.P., Makarova E.V., Gorbacheva N.A., Rotov V.M. Social determinants of health as a methodological basis to develop strategies on public health improvement: foreign experience and lessons for Russia*. Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya = Social Aspects of Population Health*. 2024;70(2):3. [In Russian]. doi: 10.21045/2071-5021-2024-70-2-3

13. D'Ambrosio E.S., Mendell J.R. Evolving therapeutic options for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Neurotherapeutics*. 2023;20(6):1669–1681. doi: 10.1007/s13311-023-01423-y

14. Uttley L., Carlton J., Woods H.B., Brazier J. A review of quality of life themes in Duchenne muscular dystrophy for patients and carers. *Health Qual. Life Outcomes*. 2018;16(1):237. doi: 10.1186/s12955-018-1062-0

15. Mercuri E., Pane M., Cicala G., Brogna C., Ciafaloni E. Detecting early signs in Duchenne muscular dystrophy: comprehensive review and diagnostic implications. *Front. Pediatr*. 2023;11:1276144. doi: 10.3389/fped.2023.1276144

16. Broomfield J., Hill M., Guglieri M., Crowther M., Abrams K. Life expectancy in Duchenne muscular dystrophy: reproduced individual patient data meta-analysis. *Neurology*. 2021;97(23):e2304–e2314. doi: 10.1212/WNL.0000000000012910

17. Ryder S., Leadley R.M., Armstrong N., Westwood M., de Kock S., Butt T., Jain M., Kleijnen J. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J. Rare Dis*. 2017;12(1):79. doi: 10.1186/s13023-017-0631-3

18. Гремякова Т.А., Артемьева С.Б., Байбарина Е.Н., Вашакмадзе Н.Д., Гузева В.И., Гусакова Е.В., Кузенкова Л.М., Лаврова А.Е., Львова О.А., Михайлова С.В. … Шаховская Н.И. Консенсус по концепции современной эффективной терапии мышечной дистрофии Дюшенна. *Нервно-мышеч. болезни.* 2023;13(2):10–19. doi: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-10-19

Gremyakova T.A., Artemieva S.B., Baibarina E.N., Vashakmadze N.D., Guzeva V.I., Gusakova E.V., Kuzenkova L.M., Lavrova A.E., Lvova O.A., Mikhailova S.V., … Shakhovskaya N.I. Consensus of modern effective therapy of Duchenne muscular dystrophy. *Nervno-myshechnyye bolezni = Neuromuscular Diseases.* 2023;13(2):10–19. [In Russian]. doi: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-10-19

19. Vita G.L., Vita G. Is it the right time for an infant screening for Duchenne muscular dystrophy? *Neurol. Sci*. 2020;41(7):1677–1683. doi: 10.1007/s10072-020-04307-7

20. Mirski K.T., Crawford T.O. Motor and cognitive delay in Duchenne muscular dystrophy: implication for early diagnosis. *J. Pediatr*. 2014;165(5):1008–1010. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.07.006

21. Thomas S., Conway K.M., Fapo O., Street N., Mathews K.D., Mann J.R., Romitti P.A., Soim A., Westfield C., Fox D.J., Ciafaloni E.; Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). Time to diagnosis of Duchenne muscular dystrophy remains unchanged: Findings from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network, 2000–2015. *Muscle Nerve*. 2022;66(2):193–197. doi: 10.1002/mus.27532

22. Плохинский Н.А. Биометрия. Новосибирск: Изд-во СО АН СССР, 1961. 364 с.

Plokhinsky N.A. Biometrics. Novosibirsk, 1961. 364 p.

23. Русских С.В., Васильев М.Д., Дворникова Т.А., Васильева Т.П., Егоров В.И., Савлевич Е.Л., Каунина Д.В., Путилина Е.А., Арсенина Ю.В., Валова Ю.В., Фатихов И.Р. Схема «Алгоритм оценки профессионального потенциала медицинских кадров врачей-оториноларингологов в предупреждении медицинских рисков при оказании медицинской помощи пациентам с воспалительными заболеваниями верхнечелюстной пазухи на основе интегральной оценки количественных и качественных показателей социологических исследований». Патент на промышл. образец 139327 РФ; опубл. 21.11.2023.

Russkikh S.V., Vasiliev M.D., Dvornikova T.A., Vasilieva T.P., Egorov V.I., Savlevich E.L., Kaunina D.V., Putilina E.A., Arsenina Yu.V., Valova Yu.V., Fatikhov I.R. Scheme «Algorithm for assessing the professional potential of medical personnel of doctors-otorhinolaryngologists, in the prevention of medical risks in the provision of medical care to patients with inflammatory diseases of the maxillary sinus on the basis of an integral assessment of quantitative and qualitative indicators of sociological research». Design patent 139327 RF; published 21.11.2023. [In Russian].

24. Русских С.В., Васильев М.Д., Дворникова Т.А., Васильева Т.П., Файзуллаев А.Х., Сакбаева Г.Е., Арсенина Ю.В., Валова Ю.В. Схема «Алгоритм оценки профессионального потенциала медицинских кадров врачей-педиатров в предупреждении медицинских рисков при оказании медицинской помощи пациентам с миодистрофией Дюшенна на основе интегральной оценки количественных и качественных

показателей социологических исследований (информированность врачей-педиатров о редком генетическом заболевании)». Патент на промышл. образец 139328 РФ; опубл. 21.11.2023.

Russkikh S.V., Vasiliev M.D., Dvornikova T.A., Vasilieva T.P., Faizullaev A.Kh., Sakbaeva G.E., Arsenina Yu.V., Valova Yu.V. Scheme “Algorithm for assessing the professional potential of medical personnel of pediatricians in preventing medical risks in providing medical care to patients with Duchenne myodystrophy on the basis of integral assessment of quantitative and qualitative indicators of sociological research (awareness of pediatricians about a rare genetic disease)”. Design patent 139328 RF; published 21.11.2023. [In Russian].

25. Русских С.В., Васильева Т.П., Путилина Е.А., Сакбаева Г.Е., Васильев М.Д., Уткин С.А., Загдын З.М., Кобесов Н.В., Алексашина А.О., Абрамов А.С. Схема «Алгоритм оценки профессионального потенциала медицинских кадров врачей-детских эндокринологов в предупреждении медицинских рисков при оказании медицинской помощи детям и подросткам с сахарным диабетом I типа на основе интегральной оценки количественных и качественных показателей социологических исследований». Патент на промышл. образец 140653 РФ; опубл. 19.02.2024.

Russkikh S.V., Vasilieva T.P., Putilina E.A., Sakbaeva G.E., Vasiliev M.D., Utkin S.A., Zagdyn Z.M., Kobesov N.V., Aleksashina A.O., Abramov A.S. Scheme “Algorithm of evaluation of professional potential of medical personnel of doctors - pediatric endocrinologists, in the prevention of medical risks in the provision of medical care to children and adolescents with type I diabetes mellitus on the basis of integral evaluation of quantitative and qualitative indicators of sociological research”. Design patent 140653 RF; published 19.02.2024. [In Russian].

Сведения об авторах:

Сакбаева Гульжан Ержановна, ORCID: 0000-0002-3651-851X, e-mail: Saguer275@gmail.com
Русских Сергей Валерьевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3292-1424, e-mail: russkikh1@mail.ru
Васильева Татьяна Павловна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4831-1783, e-mail: vasileva_tp@mail.ru
Гремякова Татьяна Андреевна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-7317-3971, e-mail: tag@dmd-russia.ru
Степанов Андрей Алексеевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-7634-5783, e-mail: docstepanov@rambler.ru
Тарасенко Елена Анатольевна, к.социол.н., ORCID: 0000-0001-5070-1735, e-mail: etarasenko@hse.ru

Information about the authors:

Gulzhan E. Sakbaeva, ORCID: 0000-0002-3651-851X, e-mail: e-mail: Saguer275@gmail.com
Sergey V. Russkikh, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3292-1424, e-mail: russkikh1@mail.ru
Tatiana P. Vasilyeva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4831-1783, e-mail: vasileva_tp@mail.ru
Tatiana A. Gremyakova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7317-3971, e-mail: tag@dmd-russia.ru
Andrey A. Stepanov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7634-5783, e-mail: docstepanov@rambler.ru
Elena A. Tarasenko, candidate of sociological sciences, ORCID: 0000-0001-5070-1735, e-mail: etarasenko@hse.ru

Поступила в редакцию 28.08.2024
После доработки 17.09.2024
Принята к публикации 30.11.2024

Received 28.08.2024
Revision received 17.09.2024
Accepted 30.11.2024

УДК 616-091.0 DOI: 10.18699/SSMJ20250124
Оригинальное исследование / Research article

Статистика общей заболеваемости и смертности от неопухолевых заболеваний щитовидной железы в йододефицитных регионах, находившихся в зоне радиоактивного загрязнения (на примере Пензенской области)

Н.О. Цыплихин, Е.В. Комарова, М.Г. Фёдорова, В.С. Васильев

Пензенский государственный университет
440026, г. Пенза, ул. Красная, 40

Резюме

Заболевания щитовидной железы занимают одно из лидирующих мест в мире среди всех неопухолевых заболеваний эндокринной системы. Актуальна эта проблема и в Российской Федерации, их распространенность в зависимости от региона составляет от 35 до 60 %. Цель исследования – изучение структуры заболеваемости патологиями щитовидной железы и смертности от них в йододефицитных регионах, находящихся в пределах зоны радиоактивного загрязнения, на примере Пензенской области. **Материал и методы.** Проанализированы данные системы региональной информационно-аналитической медицинской системы «ПроМед». Общая заболеваемость исследована в период с января по апрель 2024 г., смертность – с 2019 по 2024 г. **Результаты.** 89,70 % случаев зарегистрировано у женщин во всех возрастных категориях и только 10,30 % – у мужчин. В основном заболевания щитовидной железы диагностированы у людей пожилого возраста (в 36,41 % случаев). Их структура специфична для возрастных категорий: среди лиц до 18 лет чаще всего регистрировались «другие уточненные болезни щитовидной железы» (31,67 % случаев), в возрасте от 18 до 44 лет – «болезнь щитовидной железы неуточненная» (25 %), среди пациентов от 45 до 90 лет – нетоксический многоузловой зоб (28,65 % случаев у лиц среднего возраста, 35,2 % – среди пожилых и 29,55 % – среди людей старческого возраста). Летальность от заболеваний щитовидной железы невелика, но в ряде случаев в графе «прочие важные состояния» свидетельства о смерти были указаны заболевания щитовидной железы, следовательно, патологические состояния железы вносят существенный вклад в развитие танатогенеза. **Заключение.** Установлено гендерное и возрастное распределение заболеваний щитовидной железы; они преобладают у женщин во всех возрастных категориях, в зоне риска находятся люди пожилого возраста. Смертность от указанной категории заболеваний встречается редко. При этом развитие как гипо-, так и гипертиреоза отрицательно сказывается на функционировании ряда органов и систем организма, что может вносить существенный вклад в развитие танатогенеза. Число зарегистрированных случаев заболеваний щитовидной железы в регионе в целом соответствует общим статистическим данным по Российской Федерации.

Ключевые слова: заболеваемость, смертность, щитовидная железа, патологическая анатомия, статистика.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Комарова Е.В., e-mail: ekaterina-log@inbox.ru
Для цитирования. Цыплихин Н.О., Комарова Е.В., Фёдорова М.Г., Васильев В.С. Статистика общей заболеваемости и смертности от неопухолевых заболеваний щитовидной железы в йододефицитных регионах, находившихся в зоне радиоактивного загрязнения (на примере Пензенской области). *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(1):221–227. doi: 10.18699/SSMJ20250124

Statistics of general morbidity and mortality from non-neoplastic diseases of the thyroid gland in iodine-deficient regions located within the zone of radioactive contamination (using the Penza region as an example)

N.O. Tsyplikhin, E.V. Komarova, M.G. Fedorova, V.S. Vasiliev

Penza State University
440026, Penza, Krasnaya st., 40

Abstract

Thyroid diseases occupy one of the leading places in the world among all non-neoplastic diseases of the endocrine system. This problem is also relevant in the Russian Federation, their prevalence depending on the region ranges from 35 to 60%. Aim of the study was to investigate the structure of morbidity and mortality from thyroid diseases in iodine-deficient regions located within the zone of radioactive contamination using the Penza region as an example. **Material and methods**. The data of the regional information and analytical medical system ProMed were analyzed. Overall morbidity was studied from January to April 2024, mortality – from 2019 to 2024. **Results**. 89.70 % of cases were registered in women of all age categories, and only 10.30 % in men. The thyroid diseases were mainly diagnosed in elderly people (36.41 % of cases). Their structure is specific for age categories: among persons under 18 years of age, "other specified thyroid diseases" were most often registered (31.67 % of cases), in the age group from 18 to 44 years – "unspecified thyroid disease" (25 %), among patients aged 45 to 90 years – nontoxic multinodular goiter (28.65% of cases in middle-aged individuals, 35.2 % among the elderly and 29.55 % – among the seniors). Mortality from thyroid diseases is extremely rare, but in some cases, thyroid diseases were indicated in the "other important conditions" column of the death certificate, therefore, pathological conditions of the gland make a significant contribution to the development of thanatogenesis. **Conclusions.** The gender and age distribution of thyroid diseases was established; they predominate in women in all age categories, the elderly are at risk. Mortality due to this category of diseases is rare. At the same time, the development of both hypo- and hyperthyroidism negatively affects the functioning of a number of organs and systems of the body, which can make a significant contribution to the development of thanatogenesis. The number of registered cases of thyroid diseases in the region generally corresponds to the general statistical data for the Russian Federation.

Key words: morbidity, mortality, thyroid gland, pathological anatomy, statistics.

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

Correspondence author. Komarova E.V., e-mail: ekaterina-log@inbox.ru

Citation. Tsyplikhin N.O., Komarova E.V., Fedorova M.G., Vasiliev V.S. Statistics of general morbidity and mortality from non-neoplastic diseases of the thyroid gland in iodine-deficient regions located within the zone of radioactive contamination (using the Penza region as an example). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(1):221–227. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250124

Введение

Заболевания щитовидной железы занимают одно из лидирующих мест в мире среди всех неопухолевых заболеваний эндокринной системы, уступая лишь сахарному диабету [1]. В частности, гипотиреозу и связанным с ним патологиям подвержено около трети населения Земли. Актуальна эта проблема и в Российской Федерации, распространенность заболеваний щитовидной железы в зависимости от региона составляет от 35 до 60 % [2–4]. В России главными факторами их возникновения остаются йододефицит и изменение экологической обстановки, затронувшее территорию нескольких регионов страны после аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. Эти факторы могут влиять на развитие неопухолевых заболеваний щитовидной железы как по отдельности, так и в совокупности, суммируя эффект.

В результате выполненного Центром Министерства здравоохранения Российской Федерации по йододефицитным заболеваниям исследования установлено, что йододефицит значительно выражен в 28 регионах страны. В наибольшей степени дефицит йода наблюдается в предгорных и горных районах Северного Кавказа, на Урале, Алтае, Дальнем Востоке и в Поволжье, в составе которого находится Пензенская область. Необходимо отметить, что недостаточное потребление йода населением наблюдается и в других районах страны. Данная проблема выражена настолько, что отмечается даже у жителей районов, близких к морю. Например, количество потребляемого йода снижено у большей части жителей о. Сахалин, где рыба и морепродукты являются одними из ключевых продуктов питания [5, 6]. Имеется тенденция к ежегодному росту йодной недостаточности у населения регионов России, несмотря на проводимую профилактику йододефицита. С каждым годом увеличивается число тиреоидитов и тиреотоксикозов. Некоторые исследователи сравнивают столь значительный рост заболеваемости с неинфекционной эпидемией [7, 8].

Существенное влияние на развитие заболеваний щитовидной железы в России оказало ухудшение радиационной обстановки, имевшее место после аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. и затронувшее, в частности, регионы Поволжья, включая Пензенскую область [9, 10]. Захват щитовидной железой радиоактивного йода многократно увеличивает риск развития как он-

кологических, так и неопухолевых заболеваний данного органа. Стоит отметить, что к пострадавшим от аварии на Чернобыльской АЭС регионам относятся области с выраженным йододефицитом, при этом в зоне риска находятся люди молодого (18–44 лет) и пожилого (60–74 лет) возраста [5, 6]. Таким образом, на территории Российской Федерации имеются районы с высоким уровнем распространения болезней щитовидной железы, в которых наблюдается влияние двух основных факторов развития тиреоидной патологии.

Смертность от неопухолевых заболеваний щитовидной железы освещена не столь широко – возможно, вследствие низких показателей, что будет отражено далее. В то же время заболевания щитовидной железы часто указывают в разделе «прочие важные состояния, способствующие смерти» свидетельства о смерти, поскольку патологии этого органа оказывают значительное влияние на танатогенез.

Цель исследования – изучение структуры заболеваемости и смертности населения от заболеваний щитовидной железы в йододефицитных регионах, попавших в зону радиоактивного загрязнения, возникшую вследствие аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г., на примере Пензенской области.

Материал и методы

Работа выполнена на базе ГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». В качестве источника данных использована региональная информационно-аналитическая медицинская система «ПроМед», использующаяся в медицинских учреждениях Пензенской области для сбора, хранения и обработки медицинской, экономической и статистической информации. Для ретроспективного статистического анализа заболеваемости использована информация о количестве зарегистрированных случаев посещения по болезни ГБУЗ «Пензенская районная больница» с января по апрель 2024 г. Анализ смертности от неопухолевых заболеваний щитовидной железы проведен по данным свидетельств о смерти. Использовалась информация, указанная в графах «непосредственная причина смерти» и «прочие важные состояния, способствовавшие смерти». Период регистрации смертей – с апреля 2019 г. по апрель 2024 г.

Использовали классификацию возрастов, принятую ВОЗ в 2021 г.: 18–44 лет – молодой возраст, 45–59 лет – средний возраст, 60–74 года – пожилой возраст, 75–89 лет – старческий возраст, старше 90 лет – долгожители. Число использованных рубрик МКБ-10 – 21: E01.0. – диффузный (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью; E01.2. – зоб (эндемический), связанный с йодной недостаточностью, неуточненный; E01.8. – другие болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния; E02. – субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности; E03.1. – врожденный гипотиреоз без зоба; E03.4. – атрофия щитовидной железы (приобретенная); E03.8. – другие уточненные гипотиреозы; E03.9. – гипотиреоз неуточненный; E04.0. – нетоксический диффузный зоб; E04.1. – нетоксический одноузловой зоб; E04.2. – нетоксический многоузловой зоб; E04.9. – нетоксический зоб неуточненный; E05.0. – тиреотоксикоз с диффузным зобом; E05.2. – тиреотоксикоз с токсическим многоузловым зобом; E05.8. – другие формы тиреотоксикоза; E05.9. – тиреотоксикоз неуточненный; E06.1. – подострый тиреоидит; E06.3. – аутоиммунный тиреоидит; E06.9. – тиреоидит неуточненный; E07.8. – другие уточненные болезни щитовидной железы; E07.9. – болезнь щитовидной железы неуточненная.

Результаты и их обсуждение

В исследуемый период в Пензенском районе Пензенской области зарегистрировано 835 случаев заболеваний щитовидной железы (89,70 % – женщины, 10,30 % – мужчины); 36,41 % случаев приходится на людей пожилого, 30,66 % – молодого, 20,6 % – среднего, менее 10 % – детского и старческого возраста (7,07 и 5,27 % соответственно).

В зависимости от возраста превалируют разные нозологические единицы. Среди детей (до 18 лет) наиболее часто встречаются заболевания, указанные как «другие уточненные болезни щитовидной железы» (31,67 %). В группе лиц молодого возраста (18–44 лет) на четверть от всех случаев приходится «болезнь щитовидной железы неуточненная». Лидирующее место среди заболеваний щитовидной железы у людей в возрасте от 45 до 90 лет занимает нетоксический многоузловой зоб: 28,65 % случаев среди лиц среднего возраста, 35,2 % – среди пожилых, и 29,55 % случаев – среди людей старческого возраста.

Во всех возрастных группах выявляются различия в заболеваемости щитовидной железы среди мужчин и женщин. Так, среди детей наиболее часто регистрируются другие уточненные болезни щитовидной железы, однако если среди девочек следующим по распространенности диагнозом является «болезнь щитовидной железы уточненная», то у мальчиков чаще диагностируется «врожденный гипотиреоз», который у

девочек не выявлен. Характерной особенностью для данной возрастной категории является уровень встречаемости аутоиммунного тиреоидита, входящего в тройку самых распространенных нозологических единиц у детей, чего не наблюдается в других возрастных категориях (рис. 1, *а*). Среди лиц в возрасте от 18 до 44 лет наиболее часто регистрировалась болезнь щитовидной

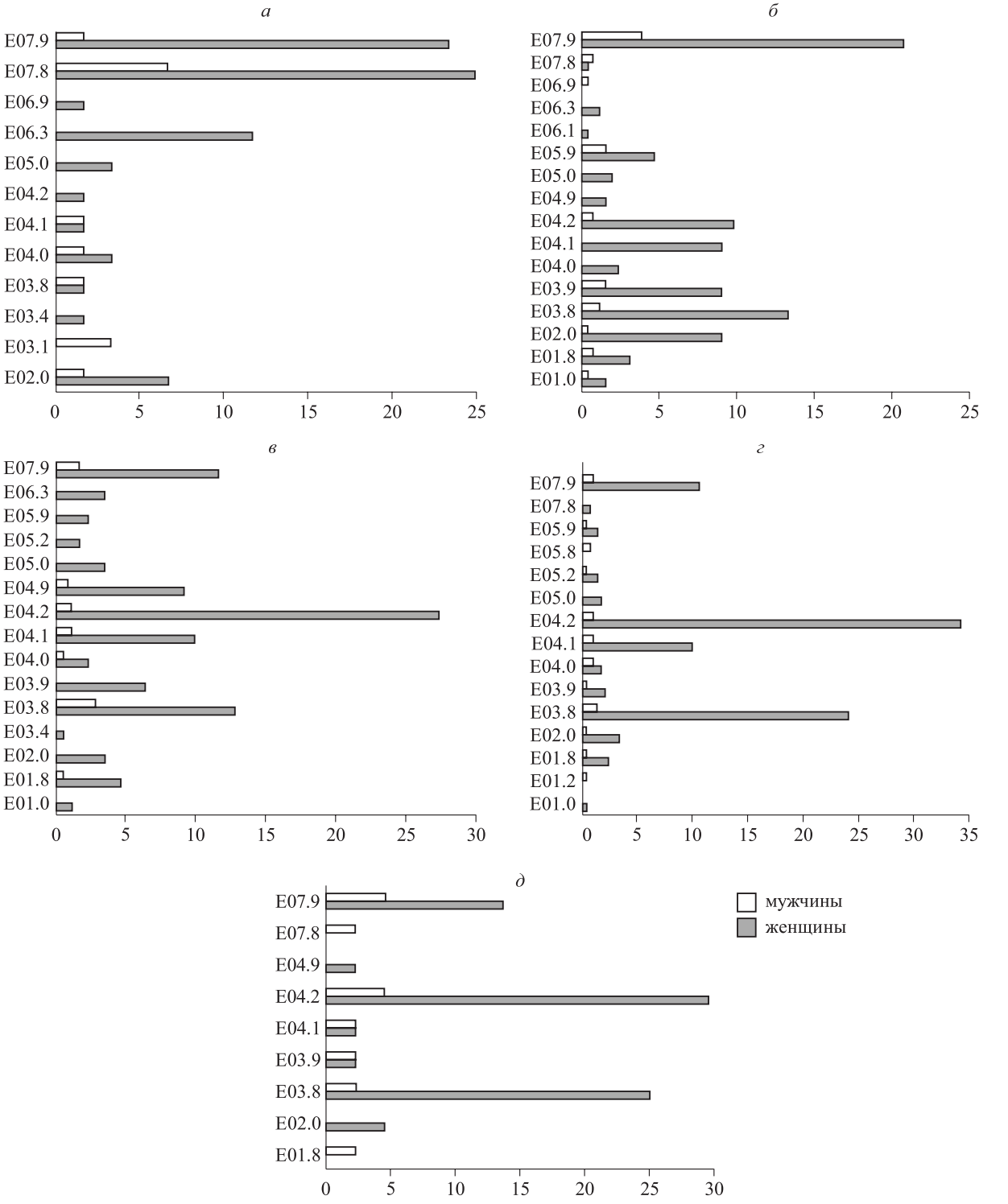


Рис. 1. *Встречаемость болезней щитовидной железы среди мужчин и женщин до 18 лет (а), от 18 до 44 лет (б), от 45 до 59 лет (в), женщин от 60 до 74 лет (г) и от 75 до 90 лет (д), %*

Fig. 1. *Occurrence of thyroid diseases among men and women under 18 years of age (a), aged 18 to 44 years (б), 45 to 59 years (в), 60 to 74 years (г) and 75 to 90 years (д), %*

железы неуточненная, однако на втором месте по распространению среди женщин стоят другие уточненные гипотиреозы, а у мужчин – гипотиреоз неуточненный. В целом, если для женщин данной возрастной категории более характерны заболевания, сопровождающиеся развитием зоба, то среди мужчин достаточно часто встречаются и гипотиреозы, и тиреотоксикоз. Стоит также отметить довольно большую долю лиц мужского пола (рис. 1, *б*).

Уточненные гипотиреозы лидируют среди мужского населения в возрасте от 45 до 59 лет, среди женщин – нетоксический многоузловой зоб. В целом картина распространения заболеваний щитовидной железы в данной возрастной категории мало отличается от характерной для предыдущей группы, основное изменение касается уменьшения доли неуточненной болезни щитовидной железы и количества воспалительных и аутоимунных патологий (рис. 1, *в*). В возрастной категории от 60 до 74 лет картина распространения заболеваний щитовидной железы принципиально не меняется. Следует отметить еще более выраженное снижение числа аутоиммунных патологий по сравнению с предыдущей возрастной группой (рис. 1, *г*). Гораздо более выражены изменения в группе лиц в возрасте от 75 до 90 лет. Вновь увеличивается соотношение заболевших мужчин к женщинам, значительно уменьшается количество рубрик. Однако если среди женщин также видна выраженная вариация в распространении тех или иных заболеваний, среди мужчин прослеживается равномерное распространение болезней щитовидной железы (рис. 1, *д*).

Среди мужчин и женщин в возрасте от 18 до 44 лет наиболее часто регистрировалась болезнь щитовидной железы неуточненная, однако на втором месте по распространению среди женщин стоят другие уточненные гипотиреозы, а у мужчин – гипотиреоз неуточненный. В целом, если для женщин данной возрастной категории более характерны заболевания, сопровождающиеся развитием зоба, то среди мужчин достаточно часто встречаются и гипотиреозы, и тиреотоксикоз. Стоит также отметить довольно большую долю лиц мужского пола (рис. 1, *б*).

Для анализа смертности от заболеваний щитовидной железы выбран временной промежуток в 5 лет, с апреля 2019 г. по апрель 2024 г. Рассмотрены случаи смерти во всех районах Пензенской области. Зарегистрирован лишь один случай смерти от неопухолевых заболеваний щитовидной железы: в качестве непосредственной причины смерти в свидетельстве о смерти была указана приобретенная атрофия щитовидной железы (E03.4 по МКБ-10). В качестве патологического состояния указана кардиомиопатия (I42.8 другие кардиомиопатии), что достаточно четко указывает на механизмы патогенеза и танатогенеза в данном случае. В то же время у 24 умерших в графе «прочие важные состояния» свидетельства о смерти также указаны заболевания щитовидной железы; не будучи непосредственной или первоначальной причиной смерти, они играли важную роль в танатогенезе.

Среди всех умерших 23 были женщины и один мужчина. Наибольшее число умерших пришлось на людей среднего и пожилого возраста (65,2 %), среди лиц молодого и старческого возраста зарегистрировано по 17,4 % случая на каждую возрастную категорию, 4,3 % составляли долгожители (старше 90 лет). В качестве важных состояний зарегистрированы различные формы нетоксического зоба, тиреотоксикоз, тиреоидит и неуточненные болезни щитовидной железы. Чаще всего был указан нетоксический многоузловой зоб, реже – тиреотоксикоз с диффузным зобом и нетоксический одноузловой зоб, еще реже – другие формы нетоксического зоба (рис. 2).

Выявлена гендерная и возрастная зависимость заболеваний щитовидной железы. Среди детей, как мальчиков, так и девочек, преобладают другие уточненные болезни щитовидной железы, к которым относятся дефект тирозинсвязывающего глобулина, кровоизлияние в щитовидную железу, инфаркт щитовидной железы, синдром нарушения эутиреоза. Это, возможно, объясняется тем, что в данную категорию входят некоторые врожденные заболевания органа, чаще диагностируемые именно в детском возрасте. В возрастной категории от 18 до 44 лет наиболее часто выставляется диагноз «болезнь щитовидной железы неуточненная». Данная рубрика включа-

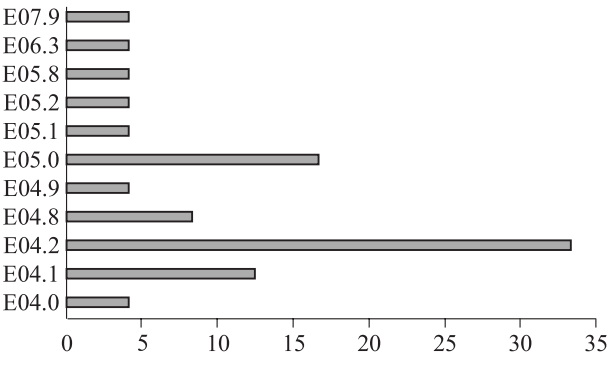


Рис. 2. *Число случаев указания болезней щитовидной железы в графе «прочие важные состояния» у умерших в период с 2019 по 2024 г., %*

Fig. 2. *Number of cases of thyroid diseases indicated in the column "other important conditions" among the deceased in the period from 2019 to 2024, %*

ет в себя относительно большое количество заболеваний, различных по этиологии, патогенезу и клинической картине, диагноз выставляется в случаях первичного обращения пациентов за медицинской помощью или при неоднозначных результатах исследования. В остальных возрастных категориях, несмотря на некоторые различия в зависимости от конкретного возраста и пола, чаще регистрируются заболевания, главной причиной которых является гипотиреоз. Необходимо заметить, что патологии, основной причиной которых является йодная зависимость, регистрируются в подавляющем числе случаев всех обращений во всех группах населения.

Заключение

Число людей с заболеваниями щитовидной железы, без учета случаев обнаружения злокачественных опухолей, в Пензенском районе Пензенской области равнялось 835, распространенность тиреоидной патологии составила 1,3 % населения, будучи несколько больше, чем в среднем по Российской Федерации (1,2 %) [11, 12]. Частота неопухолевых заболеваний щитовидной железы среди женщин более чем в 8 раз выше, чем среди мужчин. Наиболее часто они регистрируются среди людей пожилого возраста (в 36,41 % случая), реже всего – среди лиц старческого возраста (5,27 % случаев). Нетоксический многоузловой зоб является наиболее часто встречающейся нозологической единицей среди всех неопухолевых заболеваний щитовидной железы и регистрируется у 23,59 % заболевших. Смертность от данной патологии встречается редко, чаще эти заболевания указываются в графе «прочие важные состояния» свидетельства о смерти, поскольку играют важную роль в танатогенезе. Среди умерших заболевания щитовидной железы чаще регистрируются у женщин, при этом наиболее распространенной нозологической единицей является нетоксический многоузловой зоб.

Список литературы

1. Аблаев Э.Э., Безруков О.Ф., Зима Д.В. Заболевания щитовидно-паращитовидного комплекса как социальная проблема. *Таврич. мед.-биол. вестн.* 2017;20(3-1):146–151.

2. Синеговец Я.Е., Булатова А.Ж., Волкова В.В., Попова Е.В., Теплова К.А., Черникова Е.П. Эпидемиология заболеваний щитовидной железы. *Мол. ученый*. 2024;(2):394–396.

3. Рустембекова С.А. Экологические риски патологии щитовидной железы в Московской агломерации. *Вестн. РУДН. Сер. Экол. и безопас. жизнедеят*. 2012;(1):16–23.

4. Рустембекова С.А., Аметов А.С., Тлиашинова А.М. Элементный дисбаланс при патологии щитовидной железы. *РМЖ*. 2008;16(16):1078–1081.

5. Дадабоева М.А., Исмаилов С.И. Аспекты распространенности йододефицитных состояний. *Перспективы развития научных исследований в 21 веке:* сб. тр. конф., Махачкала, 29 апреля 2018 года. Махачкала: Апробация, 2018. С. 76–78.

6. Горбачев А.Л. Йодный дефицит как медико-социальная проблема (обзор литературы). *Сев.-Вост. науч. ж*. 2013;(1):32–37.

7. Савина А.А. Тенденции показателей заболеваемости болезнями эндокринной системы взрослого населения Российской Федерации. *Соц. аспекты здоровья населения*. 2021;67(4):6. doi: 10.21045/2071-5021-2021-67-4-6

8. Лужецкий К.П., Цинкер М.Ю., Вековшинина С.А. Структурно-динамический анализ эндокринной патологии на территориях Российской Федерации с различным уровнем и спектром загрязнения среды обитания. *Здоровье населения и среда обитания*. 2017;(5):7–11. doi: 10.35627/2219-5238/2017-290-5-7-11

9. Орлов П.М., Лунёв М.И. Радиационный мониторинг почв сельскохозяйственных угодий Поволжья и Волго-Вятского региона. *Плодородие*. 2018;(3):34–36. doi: 10.25680/S19948603.2018.102.10

10. Барсуков О.А., Казаков А.Ю., Тертычная С.В., Тоцкий О.Ю. Оценка, анализ и перспективы исследований радиационной экологии в Пензенском крае. *Изв. вузов. Поволж. регион. Физ.-мат. науки*. 2015;(2):176–189.

11. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А. Динамика эпидемиологических показателей патологии щитовидной железы в населении Российской Федерации: аналитический отчет за период 2009–2018 гг. *Пробл. эндокринол*. 2021;67(2):10–19. doi: 10.14341/probl12433

12. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А., Рыбакова А.А., Абдулхабирова Ф.М., Бостанова Ф.А. Йододефицитные заболевания щитовидной железы в Российской Федерации: современное состояние проблемы. Аналитический обзор публикаций и данных официальной государственной статистики (Росстат). *Consil. Med*. 2019;21(4):14–20. doi: 10.26442/20751753.2019.4.190337

References

1. Ablaev E.E., Bezrukov O.F., Zima D.V. Diseases of the thyroid-parathyroid complex as a social problem. *Tavricheskiy medico-biologicheskiy vestnik = Tauric Medico-Biological Bulletin*. 2017;20(3-1):146–151. [In Russian].

2. Sinegovets Ya.E., Bulatova A.Zh., Volkova V.V., Popova E.V., Teplova K.A., Chernikova E.P. Epidemi-

ology of thyroid diseases. *Molodoy uchenyy = Young Scientist*. 2024;(2):394–396. [In Russian].

3. Rustembekova S.A. Ecological risks of a pathology of a thyroid gland in the Moscow agglomeration. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Ekologiya i bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti = RUDN Journal of Ecology and Life Safety*. 2012;(1):16–23. [In Russian].

4. Rustembekova S.A., Ametov A.S., Tliashinova A.M. Elemental imbalance in thyroid pathology. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2008;16(16):1078–1081. [In Russian].

5. Dadaboeva M.A., Ismailov S.I. Aspects of the prevalence of iodine deficiency states. *Prospects for the development of scientific research in the 21st century*: proc. conf., Makhachkala, April 29, 2018. Makhachkala: Approbation, 2018. P. 76–78. [In Russian].

6. Gorbachev A.L. Iodine deficiency as a medical and social problem (literature review). *Severo-Vostochnyy nauchnyy zhurnal = North-Eastern Scientific Journal*. 2013;(1):32–37. [In Russian].

7. Savina A.A. Trends in incidence of disorders of the endocrine system in the Russian adults. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya = Social Aspects of Population Health*. 2021;67(4):6. [In Russian]. doi: 10.21045/2071-5021-2021-67-4-6

8. Luzhetsky K.P., Tsinker M.Yu., Vekovshinina S.A. Structural and dynamic analysis of endocrine pathology in the Russian Federation with different levels of spectrum and environmental pollution. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Life Environment*. 2017;(5):7–11. [In Russian]. doi: 10.35627/2219-5238/2017-290-5-7-11

9. Orlov P.M., Lunyov M.I. Radiation monitoring of soils of agricultural gases the Volga and the Volgo-Vyat region. *Plodorodie = Fertility*. 2018;(3):34–36. [In Russian]. doi: 10.25680/S19948603.2018.102.10

10. Barsukov O.A., Kazakov A.Yu., Tertychnaya S.V., Totskiy O.Yu. Assessment, analysis and prospects of researching radiation ecology in Penza region. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Fiziko-matematicheskie nauki = University Proceedings. Volga Region. Physical and Mathematical Sciences.* 2015;(2):176–189. [In Russian].

11. Troshina E.A., Platonova N.M., Panfilova E.A. Dynamics of epidemiological indicators of thyroid pathology in the population of the Russian Federation: analytical report for the period 2009–2018. *Problemy endocrinologii = Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):10–19. [In Russian]. doi: 10.14341/probl12433

12. Melnichenko G.A., Troshina E.A., Platonova N.M., Panfilova E.A., Rybakova A.A., Abdulkhabirova F.M., Bostanova F.A. Iodine deficiency thyroid disease in the Russian Federation: the current state of the problem. Analytical review of publications and data of official state statistics (Rosstat). *Consilium Medicum*. 2019;21(4):14–20. doi: 10.26442/20751753.2019.4.190337

Сведения об авторах:

Цыплихин Никита Олегович, ORCID: 0000-0001-8568-7670, e-mail: cyplikhin@mail.ru
Комарова Екатерина Валентиновна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-1333-0151, e-mail: ekaterina-log@inbox.ru
Фёдорова Мария Геннадьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4177-8460, e-mail: fedorovamerry@gmail.com
Васильев Владислав Сергеевич, ORCID: 0000-0002-3691-4504, e-mail: vsvasilyev@list.ru

Information about the authors:

Nikita O. Tsyplikhin, ORCID: 0000-0001-8568-7670, e-mail: cyplikhin@mail.ru
Ekaterina V. Komarova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-1333-0151, e-mail: ekaterina-log@inbox.ru
Maria G. Fedorova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4177-8460, e-mail: fedorovamerry@gmail.com
Vladislav S. Vasiliev, ORCID: 0000-0002-3691-4504, e-mail: vsvasilyev@list.ru

Поступила в редакцию 05.09.2024
После доработки 22.10.2024
Принята к публикации 12.01.2025

Received 05.09.2024
Revision received 22.10.2024
Accepted 12.01.2025

Подписаться на журнал можно по объединенному каталогу «Пресса России»
и каталогу «Урал-Пресс», индекс 11224

Подписано в печать 24.02.2025. Выход в свет 28.02.2025. Формат 60×84/8.
Усл. печ. л. 26,5. Уч.-изд. л. 23,9. Тираж 20 экз. Заказ № 24. 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, 2025