

Система антиоксидантной защиты: регуляция метаболических процессов, генетические детерминанты, методы определения

О.А. Никитина, М.А. Даренская, Н.В. Семёнова, Л.И. Колесникова

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

Резюме

Повышение активности свободнорадикального окисления рассматривается как неспецифический процесс, характерный для патогенеза различных заболеваний, сопровождающихся антиоксидантной недостаточностью. Будучи биорегуляторами, способными повышать защитные силы, антиоксиданты являются важными звеньями в многоступенчатой системе регуляции и координации разнообразных функций организма. На структуру и функцию ферментов, задействованных в регуляции окислительного стресса, могут оказывать значимое влияние генетические полиморфизмы. На сегодняшний день в патогенезе многих заболеваний остается неизученной роль генов, кодирующих активность ферментов антиоксидантной системы, что представляет большой интерес для исследователей из различных областей. В статье представлен обзор и анализ данных современной научной литературы по исследованию роли компонентов антиоксидантной защиты в регулировании метаболических процессов, их генетических детерминант и обобщены данные по современным методам определения некоторых антиоксидантов. При написании обзора была использована база данных научной электронной библиотеки eLibrary, ключевые слова – окислительный стресс, свободнорадикальное окисление, антиоксидантная защита, антиоксиданты, антиоксидантные ферменты, гены ферментов, антиоксидант-респонсивный элемент, методы исследования; фильтры – годы публикации 2012–2022; публикации, имеющие полный текст; публикации, доступные для просмотра; а также англоязычная база данных медицинских и биологических публикаций, созданная Национальным центром биотехнологической информации (NCBI), ключевые слова – free radical oxidation, antioxidant protection, antioxidants, antioxidant enzymes, enzyme genes, oxidative stress, metabolism, methods.

Ключевые слова: окислительный стресс, свободнорадикальное окисление, антиоксиданты, антиоксидантные ферменты, гены ферментов, методы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Никитина О.А., e-mail: olga_tolpygina@mail.ru

Для цитирования: Никитина О.А., Даренская М.А., Семёнова Н.В., Колесникова Л.И. Система антиоксидантной защиты: регуляция метаболических процессов, генетические детерминанты, методы определения. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(3):4–17. doi: 10.18699/SSMJ20220301

Antioxidant defense system: regulation of metabolic processes, genetic determinants, methods of determination

O.A. Nikitina, M.A. Darenskaya, N.V. Semenova, L.I. Kolesnikova

*Scientific Center for Family Health and Human Reproduction
664003, Irkutsk, Timiryazev str., 16*

Abstract

An increase in peroxidation activity is considered as a nonspecific process characteristic of the pathogenesis of various diseases accompanied by antioxidant deficiency. As bioregulators that can increase defense, antioxidants are important links in a multi-stage system of regulation and coordination of various body functions. The structure and function of

enzymes involved in the regulation of oxidative stress can be significantly affected by genetic polymorphism. To date, the role of genes encoding the activity of enzymes of the antioxidant system in the pathogenesis of many diseases remains unexplored, which is of great interest to researchers from various fields. The article presents a review and analysis of data from modern scientific literature on the role of antioxidant defense components in the regulation of metabolic processes, their genetic determinant, and summarizes data on modern methods for the determination of some antioxidants. When writing the review, the database of the scientific electronic library eLibrary was used, the keywords are oxidative stress, free radical oxidation, antioxidant protection, antioxidants, antioxidant enzymes, enzyme genes, antioxidant response element, research methods; filters – publication years 2012–2022, publications with full text, publications available for viewing; English-language database of medical and biological publications, created by the National Center for Biotechnology Information (NCBI), keywords – lipid peroxidation, antioxidant protection, antioxidants, antioxidant enzymes, enzyme genes, oxidative stress, metabolism, methods.

Key words: oxidative stress, free radical oxidation, antioxidants, antioxidant enzymes, enzyme genes, methods.

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

Correspondence author: Nikitina O.A., e-mail: olga_tolpygina@mail.ru

Citation: Nikitina O.A., Darenskaya M.A., Semenova N.V., Kolesnikova L.I. Antioxidant defense system: regulation of metabolic processes, genetic determinants, methods of determination. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(3):4–17. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220301

Антиоксидантная система защиты, роль в регулировании метаболических процессов

Чрезмерное образование активных форм кислорода при недостаточной антиоксидантной защите приводит к окислительному стрессу или нарушению прооксидантно-антиоксидантного баланса в пользу прооксидантов, что может вызывать повреждение клеток, и тем самым влечет за собой развитие ряда патологических изменений [1].

На сегодняшний день нет единого взгляда на механизмы регуляции скорости свободнорадикальных реакций и действия защитных сил, обеспечивающих утилизацию конечных продуктов свободнорадикального окисления [1]. Антиоксидантная система включает ферментативное (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза и др.) и неферментативное звено (α -токоферол, ретинол, аскорбиновая кислота и др.). К биоантиоксидантам относятся вещества биогенного происхождения, способные при химическом взаимодействии тормозить свободнорадикальное окисление независимо от механизма их действия, но без необратимой инактивации ферментативных и генетических систем. В нормальных физиологических концентрациях они необходимы для осуществления биоокисления (дыхания, гликолиза) и либо стимулируют, либо нормализуют его. Создание суммарной антиокислительной активности тканей – следствие совместного действия нескольких групп биоантиоксидантов: жирорастворимых (α -токоферол), водорастворимых (сульфгидрильные соединения) и синергистов (аскорбиновая и лимонная кислоты) [2, 3]. По

механизму действия биоантиоксидантов можно разделить на антирадикальные ингибиторы (фенолы); соединения, восстанавливающие пероксиды (серосодержащие); вещества, связывающие катализаторы – ионы металлов переменной валентности; тушители, безызлучательно инактивирующие синглетный кислород (α -токоферол, каротиноиды) [1].

Неферментативные антиоксиданты

Часть биоантиоксидантов среди неферментативных антиоксидантов представлена витаминами – низкомолекулярными органическими соединениями различной химической природы и различного строения, которые синтезируются главным образом растениями и частично микроорганизмами, а в животных тканях образуются из предшественников либо поступают с пищей. Они обладают высокой биологической активностью и специфичностью строения молекулы. Даже незначительные изменения деталей их структуры (перемещение местоположения двойных связей, замена одних боковых радикалов другими, вариации числа замещающих водород боковых группировок) влекут за собой изменения и биологической активности. Неферментативные антиоксиданты служат строительным материалом для биосинтеза коферментов и простетических групп белков или исходным материалом для синтеза гормонов и в связи с этим выступают в качестве регуляторов обменных процессов [4]. Они также инактивируют свободные радикалы и тормозят свободнорадикальное окисление, особенно активируемое при облучении [5]. Защитное действие витаминов-антиоксидантов реализуется посредством следующих механизмов:

1. Прямое взаимодействие свободных радикалов с антиоксидантными витаминами.

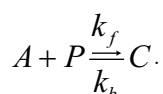
В связи с тем что в клетке присутствует множество субстратов, аминокислот, белков, ферментов и других макромолекул, эффективно захватывающих активные формы кислорода, очевидно, что неферментативные антиоксиданты проявляют свои антиоксидантные свойства только при высоких концентрациях, и защитный эффект будет наблюдаться при условии:

$$k_v S_v \geq kTH + \sum k_{is} S_i,$$

где S_v – концентрация витаминов-антиоксидантов; TH – концентрация молекул-мишеней; $\sum S_i$ – сумма концентраций внутриклеточных молекул, выступающих в качестве сквенджеров; k_v , k , k_{is} – соответствующие константы скоростей взаимодействия молекул-мишеней со свободными радикалами. Поэтому маловероятно, что защитный эффект витаминов-антиоксидантов реализуется за счет прямого взаимодействия с кислородными радикалами. Однако какой-то вклад этого механизма возможен в связи с неравномерным распределением неферментативных антиоксидантов в липидной фракции клеточных мембран и водной фазе, что может приводить к их локально высоким концентрациям. Гидрофобные витамины, такие как α -токоферол и β -каротин, растворены в липидном бислое мембран клетки, а, например, аскорбиновая кислота находится в водной фазе.

2. Комплексы антиоксидантных витаминов и коферментов с белками и ферментами.

Многие белки содержат встроенные антиоксидантные системы, организованные из аминокислотных остатков. Кроме того, для ряда белков и ферментов наблюдаются миграция энергии, перенос электронов, захваченных какими-либо боковыми электроноакцепторными группами, к активному центру, организованному в кластер аминокислотными остатками с высокими электроноакцепторными свойствами. Если в этом антиоксидантном центре или в его районе происходит связывание антиоксиданта или кофермента, то первый (A) выступает в качестве ловушки, в которую стекаются электроны, поглощенные боковыми остатками белка (P):



Защитный эффект для данной макромолекулы или фермента будет тем выше, чем с более высокой константой скорости связывается антиоксидант с макромолекулой (k_f) и чем выше константа скорости диссоциации (k_b). Время связывания антиоксиданта или кофактора с белком,

или время релаксации к равновесию, описывается уравнением:

$$\tau^{-1} = k = k_f(\bar{A} + \bar{P}) + k_b.$$

Так как $K_{равн} = \frac{k_f}{k_b}$, то последнее равенство

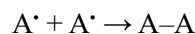
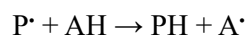
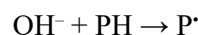
можно представить так:

$$\tau^{-1} = K_{равн} k_b (\bar{A} + \bar{P}) + k_b.$$

Поэтому при быстром связывании (малое τ) малая концентрация антиоксиданта обменивается за данный промежуток времени с большим числом макромолекул, т.е. наблюдается его быстрая миграция между молекулами белка. Это позволяет малыми концентрациями антиоксиданта защитить определенный класс белков, которые связывают его с высоким сродством (высокое значение $K_{равн}$ определяет избирательность связывания) и с высокими значениями констант скоростей k_f и k_b , при условии $k_f \gg k_b$.

3. Антиоксидантные витамины как доноры водорода.

Некоторые витамины-антиоксиданты могут выполнять защитную функцию вследствие репарации, восстановления поврежденной макромолекулы, выступая донорами водорода. Эффективное захватывание свободных радикалов молекулой белка высоко. Образовавшиеся свободнорадикальные формы белка, или фермента, дезактивируются неферментативными антиоксидантами. Этот механизм можно представить следующим образом:



4. Комплексы с ионами металлов переменной валентности.

Аутоокисление ионов переходных металлов сопровождается образованием супероксидного анион-радикала и гидроксильного радикала. Антиоксидантные витамины могут связывать ионы переходных металлов, образуя хелаты, или же формировать тройные комплексы: белок – антиоксидант – Me^{n+} , что способствует снижению содержания свободных форм металлов и, как следствие, процессов генерации активных форм кислорода. Защитный эффект может быть обусловлен, во-первых, уменьшением доступности катионов металла действию H_2O_2 или органических пероксидов, во-вторых, свободные кислородные радикалы, образовавшиеся при окислении ионов металла, взаимодействуют с антиоксидантом, находящимся в близком соседстве с ионом [6].

Ретинол и α -токоферол являются эффективными биоантиоксидантами. Будучи минорными компонентами биомембран, они играют важную роль в обеспечении их структурно-функциональной полноценности. Защита липидов от перекисного окисления является наиболее изученной функцией витамина Е; проявлением его антиоксидантных свойств также служит влияние на биосинтез ферментов класса оксидоредуктаз [7]. Под влиянием α -токоферола, синергиста аскорбиновой кислоты, происходит восстановление проницаемости мембран, измененной избытком продуктов свободнорадикального окисления.

В липидах фенольные биоантиоксиданты существуют в двух формах – окисленной (хинонной) и восстановленной (фенольной), и с кислородными радикалами активно реагируют только восстановленные формы, имеющие свободную гидроксильную группу. Фенольные формы переходят в хинонные в реакциях окисления, где они выполняют функцию антиокислителей. Переход из одной формы в другую – это способ регуляции интенсивности окислительно-восстановительных реакций, протекающих в липидах мембран. Фенольные формы токоферолов (6-оксихроманы) являются устойчивыми, что дает им преимущество перед другими природными антиоксидантами. Хромановое кольцо α -токоферола располагается на границе полярной и углеводородной областей липидного бислоя, а гидроксильная группа образует водородную связь с атомом кислорода сложноэфирной группы фосфатидилхолина. В этих условиях α -токоферол является эффективной ловушкой свободных радикалов. Окисленные формы α -токоферола восстанавливаются синергистами – аскорбатом и некоторыми другими водорастворимыми биоантиоксидантами [7]. Аскорбиновая кислота может непосредственно взаимодействовать с синглетным кислородом, гидроксильным радикалом и восстанавливать перекись водорода [8]. Ретинол участвует в стабилизации проницаемости клеточных мембран и также ограничивает развитие избыточного окисления. При этом он может проявлять и прооксидантное действие. Считается, что предохраняет ретинол от данной функции α -токоферол [9]. Использование аевита (α -токоферола и ретинола в совокупности) дает еще более выраженный эффект, чем объясняется успешность его применения в медицинской практике [9].

Ферментативные антиоксиданты

К основным ферментативным антиоксидантам относятся супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредук-

таза [10]. СОД оказывает положительный эффект при лечении сердечных приступов, связанных с повреждением сердечной мышцы [11]. Глутатионпероксидаза занимает важное место в ферментативном звене системы антиоксидантной защиты и является одним из компонентов комплекса, который включает также глутатион и глутатионредуктазу. Глутатионпероксидаза катализирует восстановление глутатионом перекиси водорода и органических гидроперекисей с образованием соответственно воды и оксикислот, которые в дальнейшем могут метаболизироваться клеточными системами [12]. При участии гемопротейна каталазы из перекиси водорода образуются вода и молекулярный кислород. Каталазу находят в крови, костном мозге, слизистых оболочках, печени, почках, т.е. в клетках, где происходит интенсивное окисление с образованием H_2O_2 [13].

Таким образом, в организме существует целый ряд взаимосвязанных антиоксидантных систем, основная роль которых заключается в поддержании окислительно-восстановительных реакций на стационарном уровне. Суммарность взаимодействия ферментативных и неферментативных антиоксидантных систем обеспечивает устойчивость организма к экстремальным факторам, обладающим прооксидантными свойствами, т.е. способностью к созданию в организме условий, предрасполагающих к выработке активных форм кислорода и активации реакций свободнорадикального окисления [2].

Срыв антиоксидантной защиты характеризуется развитием свободнорадикальных повреждений разных компонентов клетки и тканей, составляющих синдром липидной перекисидации, и включает следующие изменения: повреждение мембран, инактивацию и трансформацию ферментов, подавление деления клеток, накопление в клетке инертных продуктов полимеризации, например, липофусцина [14].

Генетические детерминанты системы антиоксидантной защиты

Генетическая изменчивость ферментов антиоксидантной системы организма в последние годы стала наиболее значимым объектом в изучении патогенеза многих заболеваний. Активность антиоксидантных ферментов генетически детерминирована благодаря наличию в структуре кодирующих их генов полиморфных аллелей [15]. Генетический полиморфизм может быть обусловлен заменой нуклеотидов, дупликацией, вставками, выпадениями, нуклеотидными повторами. Некоторые полиморфизмы встречаются довольно часто, а некоторые – очень редко [16]. В последние годы широко распространены исследования

взаимосвязи между полиморфизмами генов антиоксидантных ферментов и их активностью при многочисленных заболеваниях [16–30].

СОД находится во всех клетках, потребляющих кислород. У млекопитающих известны три типа СОД – цитозольная (SOD1), митохондриальная (SOD2) и внеклеточная (SOD3). Ген *SOD1* локализован на 21-й хромосоме (21q22.11), и известно более 150 его мутаций. Они в основном точечные и характеризуются заменой одной аминокислоты из 153 аминокислотных остатков [15]. Изучение полиморфизма гена *SOD1* широко распространено при исследовании различных заболеваний как у взрослых, так и у детей [17–20]. Во многих экспериментальных работах показаны изменения экспрессии гена *SOD1* [21–23]. В работе Г.Ф. Мухаммадиева и др. продемонстрированы различия профиля экспрессии гена *SOD1* в зависимости от этиологии токсического гепатита. Исследование авторов позволяет оценивать эту экспрессию как дополнительный маркер повреждения печени под воздействием различных токсикантов [22]. При моделировании сахарного диабета в гиппокампе у крыс Г.В. Карантыш и др. установили корреляционную связь между активностью фермента и экспрессией гена *SOD1*. При этом изменение активности и содержания мРНК других антиоксидантных ферментов не всегда имели взаимосвязь [23].

Мутации в генах, контролирующих дыхательную цепь митохондрий, сопровождаются нарушением процессов окислительного фосфорилирования – важнейшего источника энергии. Ген *SOD2* локализован на 6-й хромосоме (6q25.3) и имеет около 60 однонуклеотидных мутаций. Наиболее широко изучен его полиморфизм Ala16Val, который может приводить к истощению фермента [15]. Данный полиморфизм успешно изучается при многих заболеваниях [24–26].

Ген *SOD3* расположен в локусе хромосомы 4 (4q21). Наиболее изучен его полиморфизм Arg213Gly. Y.M. Yang et al. установили, что лица с полиморфизмом Ala40Thr гена *SOD3* имеют повышенный риск развития сахарного диабета второго типа [27]. Другой группой зарубежных ученых было высказано утверждение, что полиморфизмы *SOD2* и *SOD3* могут быть генетическими факторами риска восприимчивости и прогрессирования витилиго: повышение активности данных изоформ СОД может приводить к накоплению перекиси водорода в цитоплазматических, митохондриальных и внеклеточных компартментах, а в дальнейшем – к окислительному повреждению меланоцитов [28].

Гены суперсемейства глутатион-S-трансфераз – *GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1* – характеризуются значительным популяционным полиморфизмом. Полиморфные варианты этих генов определяют различную ферментативную активность соответствующих белковых продуктов. Наличие в организме человека функционально ослабленных вариантов повышает восприимчивость организма к вредным воздействиям и, как следствие, к увеличению риска развития некоторых заболеваний [29, 30]. Выявлено значение полиморфизма гена *GSTP1* в прогнозировании течения и эффективности терапии пациентов с лимфомой Ходжкина [29]; показана взаимосвязь полиморфизмов Ile105Val, Ala114Val гена *GSTP1* с бесплодием у мужчин [30].

Ген каталазы расположен на 11-й хромосоме (11p13) и состоит из 13 экзонов. Известно 755 полиморфизмов этого гена, которые ассоциированы с изменением ферментативной активности [31]. В работе О.А. Ершовой и Т.А. Баировой проведены исследования по вкладу полиморфизма 262-С/Т гена каталазы в формирование артериальной гипертензии у подростков разных рас (европеоидов и монголоидов), показывающие разную взаимосвязь полиморфизма и активности фермента в двух исследуемых группах [31]. Ю.С. Третьяковой и др. выполнена оценка функциональной значимости полиморфизма гена каталазы CAT-262GM в тяжести течения язвенного колита. Результаты исследования могут быть применены в прогнозировании характера течения заболевания и выборе тактики лечения [32].

Широко распространено комплексное исследование нескольких генов антиоксидантных ферментов. Так, группа российских ученых при исследовании интенсивности процессов перекисного окисления липидов при хроническом пародонтите изучала частоту встречаемости полиморфизмов генов СОД, каталазы и глутатион-S-трансферазы. Полученные авторами данные свидетельствуют о важной роли генетической составляющей, связанной с наличием полиморфизмов в генах ферментов [33]. В.В. Внуков и др. исследовали взаимосвязь между полиморфизмами генов антиоксидантных ферментов и их активностью при посттравматическом остеоартрозе коленного сустава. Ученые установили, что изменение баланса активности антиоксидантных ферментов может влиять на жизнеспособность мононуклеарных клеток [34].

В настоящее время этническая генетика является одним из перспективных направлений. Учет этнического фактора крайне необходим для по-

нимания механизмов патогенеза патологических процессов и разработки таргетной терапии.

Проведены многочисленные исследования, которые характеризуют особенности формирования и течения различных заболеваний с генетической точки зрения у коренных народов Сибири [35–38]. Антиоксидантная система при одной и той же патологии может иметь свои этнические особенности. В исследованиях ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека при изучении таких патологий, как нарушение сна [39], ожирение [40], сахарный диабет [41], эссенциальная артериальная гипертензия [31], мужское бесплодие [30], активно применяются генетические методы. Полученные авторами результаты свидетельствуют о необходимости исследований полиморфизмов генов антиоксидантных ферментов с целью оценки устойчивости организма к данным заболеваниям и для возможности персонализированного подхода к их профилактике и коррекции.

В последние годы все больший интерес вызывают исследования в области изучения биоантиоксидантных и фармакологических свойств фенольных соединений [42–44]. Создание и разработка таких веществ с усилением антиоксидантной и антирадикальной активности, а также возможность конструировать полифункциональные антиоксиданты является одним из перспективных направлений. Наличие у сконструированных фенольных соединений непрямого биологической активности позволяет им реализовать свое действие через сигнальные пути [42]. Сегодня предпринимаются попытки «непрямых» антиоксидантных воздействий на редокс-чувствительную сигнальную систему Keap1/Nrf2/ARE [45]. В своей работе Е.Б. Меньщикова и др. показывают влияние синтезированных авторами водорастворимых структурно-родственных монофенолов на систему Keap1/Nrf2/ARE на основании воздействия на ключевые элементы ее индукции [42]. С.Е. Храповым и др. изучена зависимость между структурой синтетических монофенольных соединений и их способностью влиять на экспрессию генов аутофагии и Nrf2-опосредованных процессов [44]. По результатам изучения онколитической активности нового синтетического монофенольного антиоксиданта группой ученых установлено, что эффект редокс-активных соединений, в том числе фенолов, не ограничивается сигнальной системой Keap1/Nrf2/ARE, распространяясь на многие другие сигнальные пути с участием транскрипционных факторов и онкорегуляторов [46]. Несомненно, актуальны дальнейшие исследования в этом направлении по разработке теоретических концепций взаимодействия

различных редокс-чувствительных сигнальных систем и их роли в развитии многих заболеваний.

Современные методы определения

Антиоксиданты с каждым годом вызывают все больший интерес благодаря своей защитной роли от окислительного разрушения и от патологических процессов, опосредованных окислительным стрессом, не только в организме человека, но и в растениях, а также в пищевых и фармацевтических продуктах. Скрининг антиоксидантных свойств растений и соединений растительного происхождения требует соответствующих методов, которые обращаются к механизму антиоксидантной активности и сосредоточены на кинетике реакций, включающих антиоксиданты.

Методы, основанные на ингибировании аутоокисления, наиболее подходят для антиоксидантов, усиливающих терминацию, а для антиоксидантов, разрывающих цепь, необходимы другие специальные исследования для их определения.

В обзоре I. Gulcin описаны основа и обоснование для разработки стандартизированных методов оценки антиоксидантной активности для пищевой промышленности, нутрицевтики и пищевых добавок [47]. Автор анализирует наиболее важные преимущества и недостатки каждого метода, их химические принципы. Также в работе описаны общие антиоксидантные аспекты основных пищевых компонентов, выявленные с помощью методов, которые в настоящее время используются для определения антиоксидантных свойств пищевых компонентов [47].

Существует много методов определения содержания свободных тиольных групп [48–51]. В работе А.В. Кабанова показаны самые популярные методы, от амперометрического титрования раствором нитрата серебра до спектрометрического определения концентрации глутатиона посредством взаимодействия с реактивом Элмана в водно-метанольном растворе, а также флуоресцентный метод [48]. В работе А. Kalyniukova et al. представлены быстрые точечные и спектрофотометрические методы измерения уровня L-глутатиона [51]: точечный тест основан на образовании цветного комплекса на пластине для тонкослойной хроматографии с последующим анализом изображения с использованием сканера в качестве детектора; для спектрофотометрического метода получена хорошая линейность в диапазоне концентраций L-глутатиона [51].

В последние годы широко применяются хемилюминесцентные методы, основанные, как правило, на взаимодействии антиоксидантов, входящих в состав биологических жидкостей, с радикалами-инициаторами, которые вызывают

окисление хемилюминесцентных красителей [52–54]. Такие методы обладают высокой чувствительностью и позволяют проводить кинетические измерения. В работе Ю.О. Теселкина и др. показано определение антиоксидантной активности биологических жидкостей (сыворотка крови, слеза) человека и гомогената печени экспериментальных животных с помощью модифицированного метода на основе системы с азоинициатором [54]. Авторами установлено, что предложенный метод имеет ряд преимуществ и может использоваться в клинических и экспериментальных исследованиях.

Содержание антиоксидантов можно выполнять с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [55–57]. Так, С.Н. Петрова и И.А. Максимова с использованием данного метода одновременно определяют концентрацию всех форм токоферолов; авторами апробирован модифицированный вариант подготовки проб, что позволило улучшить разделение изомеров токоферолов [55]. Применив комплексный подход с использованием ВЭЖХ в сочетании либо с химическим обнаружением, либо с масс-спектрометрией высокого разрешения, T.S. Pannakal et al. обнаружили, что более чем за 90 % антиоксидантной активности веток *M. alba* отвечают входящие в ее состав мулберрозиды, окисресвератрол и его производные, морацин и его производные и дигидроксиоктадекадиеновая кислота [58].

В своей работе М.Я. Ходос и др. выделяют два основных подхода к оценке антиоксидантного статуса организма [59]: первый связан с прямым определением содержания и/или активности отдельных высокомолекулярных и низкомолекулярных антиоксидантов, второй заключается в оценке интегральной антиоксидантной активности. Авторы предполагают, что применение второго подхода является более предпочтительным в связи с большим числом разнообразных соединений-антиоксидантов и наличием различий механизмов и возможности синергизма их действия в организме [59].

Все больше возрастает интерес к электрохимическим методам определения отдельных антиоксидантов и интегральной величины антиоксидантной активности. Он обусловлен способностью электрохимических методов напрямую оценить электронодонорно-акцепторные свойства исследуемого образца. Кроме того, эти методы отличает чувствительность, простота аналитической процедуры, автоматизации и низкая стоимость измерений. В статье Д.М. Аронбаева и др. подробно обсуждаются методы и инструмен-

ты для электрохимического определения антиоксидантной активности биосубстратов [60].

Заключение

Компоненты антиоксидантной системы играют важную роль в регулировании метаболических процессов, а также в защите клеток от постоянных и многочисленных атак свободных радикалов кислорода. Возможность мониторинга окислительного стресса в патогенезе различных заболеваний очень важна как для клинических, так и для научных исследований. А современные методы определения активности и концентрации антиоксидантов в различных субстратах разнообразны и продолжают совершенствоваться с каждым годом, что подтверждает важную роль оценки окислительного стресса. На структуру и функцию белков, задействованных в регуляции окислительного стресса, может оказывать значимое влияние генетический полиморфизм. На сегодняшний день в патогенезе многих заболеваний остается неизученной роль генов, кодирующих активность ферментов антиоксидантной системы, что представляет большой интерес для исследователей из различных областей.

Список литературы

1. Собакарь М.С., Ших Е.В. Антиоксидантная терапия и метаболические подходы к лечению заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Биомедицина*. 2010;(3):10–21.
2. Габитова Д.М., Рыжикова В.О., Рыжикова М.А. Антиоксидантная защитная система организма. *Башк. хим. ж.* 2006;13(2):94–96.
3. Чанчаева Е.А., Айзман Р.И., Герасев А.Д. Современное представление об антиоксидантной системе организма человека. *Экол. человека*. 2013;(7):50–58.
4. Косачева К.А. Модель физиологической системы биосинтеза витаминов и витаминоподобных веществ в организме здорового человека. *Международ. студен. науч. вестн.* 2017;(3):78.
5. Заболотнева А.А., Шатова О.П., Микин И.Е., Бриль Д.В., Румянцев С.А. Регуляторная роль и потенциальные антиканцерогенные свойства некоторых активных форм витаминов и витаминоподобных веществ. *Вопр. питания*. 2022;91(1):53–64. doi: 10.33029/0042-8833-2022-91-1-53-64
6. Зотова Л.В., Коваленко Е.Н., Громова Е.В., Лабзина Л.Я. Витамины. Роль в обмене веществ: учеб. пособие. Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2018. 65 с.
7. Саркисян В.А., Коденцова В.М., Бессонов В.В., Кочеткова А.А. Витаминные и антиоксидантные свойства токоферолов: характеристика

- молекулярных механизмов действия. *Вопр. питания.* 2018;87(3):5–11. doi: 10/24411/0042-8833-2018-10025
8. Shimizu R., Yagi M., Kikuchi A. Suppression of riboflavin-sensitized singlet oxygen generation by l-ascorbic acid, 3-O-ethyl-l-ascorbic acid and Trolox. *J. Photochem. Photobiol. B.* 2019;191:116–122. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2018.12.012
9. Хрипач Л.В., Михайлова Р.И., Журков В.С., Князева Т.Д., Алексеева А.В., Савостикова О.Н., Коганова З.И., Водякова М.А., Салихова Д.И., Малюгина А.В. Биохимические маркеры повреждения организма при пероральном введении крысам однослойных углеродных нанотрубок в комбинации с антиоксидантным препаратом «Аевит». *Гигиена и сан.* 2018;97(11):1122–1126. doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-11-1122-6
10. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. *Бюл. сиб. мед.* 2017;16(4):16–29. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29
11. Сабанов В.И., Джиоев И.Г., Лолаева А.Т. Активность перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и состояние миокарда при экспериментальном гипер- и гипотиреозе. *Международ. ж. прикл. и фундам. исслед.* 2017;(6–2):241–244.
12. Луцкий М.А., Куксова Т.В., Смелянец М.А., Лушникова Ю.П. Активность эндогенной системы антиоксидантной защиты в процессе жизнедеятельности организма. *Успехи соврем. естествозн.* 2014;12–1:20–23.
13. Безручко Н.В., Рубцов Г.К., Ганяева Н.Б., Козлова Г.А., Садовникова Д.Г. Каталаза биологических сред организма человека и ее клинико-биохимическое значение в оценке эндотоксикоза. *Вестн. ТГПУ.* 2012;(7):94–98.
14. Лысенко В.И. Оксидативный стресс как неспецифический фактор патогенеза органичных повреждений (обзор литературы и собственных исследований). *Мед. неотлож. состояний.* 2020;16(1):24–35. doi: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196926
15. Колесникова Л.И., Баирова Т.А., Первушина О.А. Гены ферментов антиоксидантной системы. *Вестн. РАМН.* 2013;68(12):83–88. doi: 10.15690/vgramn.v68i12.865
16. Леонов Д.В., Устинов Е.М., Деревянная В.О., Кислицкий В.М., Самсонова С.К., Алаторцева М.Е., Маркелова А.Н., Высоцкая В.В., Чурикова Т.С., Трофимкина Ю.В., ... Бородин Е.А. Генетический полиморфизм. Значение. Методы исследования. *Амур. мед. ж.* 2017;(2):62–67. doi: 10.22448/AMJ.2017.2.62-67
17. Кочергин И.А., Шпилюкова Ю.А., Лысогорская Е.В., Абрамычева Н.Ю., Захарова М.Н., Иллариошкин С.Н. Влияние мутаций в генах *SOD1* и *C9ORF72* на процессы аутофагии в лимфоноцитах при боковом амиотрофическом склерозе. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2019;167(5):612–615.
18. Эрдман В.В., Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А., Тимашева Я.Р., Данилко К.В., Викторова Т.В., Мустафина О.Е. Исследование ассоциаций полиморфных маркеров генов *SOD1*, *SOD2* и *SOD3* с долголетием. *Генетика.* 2020;56(12):1435–1443. doi: 10.31857/S0016675820120061
19. Книжникова Е.В., Евсеева Г.П., Наговицына Е.Б., Супрун С.В., Ракицкая Е.В., Лебедько О.А. Полиморфизм гена фермента антиоксидантной (*SOD1* G7958A) у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* 2021;66(4):288–289.
20. Комар А.А., Шунькина Д.А., Вульф М.А., Ву Х.К., Тодосенко Н.М., Затолокин П.А., Кириенкова Е.В., Газатова Н.Д., Литвинова Л.С. Изменение печеночной экспрессии гена *SOD1* в патогенезе НАЖБП при ожирении. *Мед. иммунол.* 2021;23(4):761–766. doi: 10.15789/1563-0625-HSG-2282
21. Гафиятуллина Г.Ш., Карантыш Г.В., Фоменко М.П., Менджерицкий А.М. Влияние пинеалона на уровень экспрессии генов *SOD1*, *GPX4*, *GPX6* и *GSR* в мозге у крыс в модели сахарного диабета. *Биология ва тиббиёт муаммолари.* 2018;(4–1):33.
22. Мухаммадиева Г.Ф., Каримов Д.О., Бакиров А.Б., Валова Я.В., Зиатдинова М.М., Репина Э.Ф., Тимашева Г.В., Якупова Т.Г. Изменения экспрессии гена *SOD1* в печени крыс при воздействии токсикантов. *Мед. труда и экол. человека.* 2020;(3):108–113. doi: 10.24412/2411-3794-2020-10314
23. Карантыш Г.В., Фоменко М.П., Менджерицкий А.М., Гафиятуллина Г.Ш., Рыжак Г.А. Влияние пептидных биорегуляторов на свободнорадикальные процессы и уровень экспрессии генов *SOD1*, *GPX4* и *GSR* в гиппокампе у крыс в модели сахарного диабета. *Вестн. нов. мед. технол.* 2021;28(1):50–54. doi: 10.24412/1609-2163-2021-1-50-54
24. Емене Ч.П., Кравченко И.Э., Айбатова Г.И., Ризванов А.А. Полиморфизм генов антиоксидантной системы у больных розеой и их роль в развитии заболевания. *Гены и клетки.* 2015;10(4):118–122.
25. Бисултанова З.И., Ацаева М.М., Джамбетова П.М. Роль полиморфных вариантов генов *SOD2*, *GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1* в развитии рака молочной железы у женщин чеченской популяции. *Вестн. Самар. ун-та. Естественнауч. сер.* 2016;(1-2):85–91.
26. Гусева О.Е., Лебедько О.А., Кузнецова М.С., Наговицына Е.Б. Особенности полиморфизма ALA16VAL гена супероксиддисмутазы-2 (*SOD2*) у детей с бронхолегочной дисплазией. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* 2017;62(4):203.
27. Yang Y.M., Xie X.R., Jin A.L. Genetic polymorphisms in extracellular superoxide dismutase Leu-

53Leu, Arg213Gly, and Ala40Thr and susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Genet. Mol. Res.* 2016;15(4). doi: 10.4238/gmr15048418

28. Laddha N.C., Dwivedi M., Gani A.R., Shajil E.M., Begum R. Involvement of superoxide dismutase isoenzymes and their genetic variants in progression of and higher susceptibility to vitiligo. *Free Radic. Biol. Med.* 2013;65:1110–1125. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.08.189

29. Крячок И.А., Амдиев А.А., Титоренко И.Б., Храновская Н.Н., Свергун Н.Н., Кадникова Т.В., Алексик Е.М., Новосад О.И., Мартыничик А.В., Филоненко К.С., ... Скрипец Т.В. Полиморфизм гена глутатион-S-трансферазы (*GST*) как фактор прогнозирования течения и эффективности терапии пациентов с лимфомой Ходжкина. *Гематол. Трансфузиол. Вост. Европа.* 2016;2(4):410–417.

30. Курашова Н.А., Беляева Е.В., Ершова О.А., Иевлева К.Д., Дашиев Б.Г., Баирова Т.А., Колесникова Л.И. Ассоциация полиморфных маркеров гена *GSTP1* с бесплодием у мужчин. *Урология.* 2019;(2):50–54. doi: 10.18565/urology.2019.2.50-54

31. Ершова О.А., Баирова Т.А. Распространенность полиморфизма –262C/T гена каталазы (RS1001179) у русских и бурят Восточной Сибири с эссенциальной артериальной гипертензией. *Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН.* 2015;(3):70–73.

32. Третьякова Ю.И., Щекотова А.П., Булатова И.А., Кривцов А.В. Влияние оксидативного стресса и полиморфизма гена каталазы CAT-262G/A на тяжесть течения язвенного колита. *Терапия.* 2019;5(3):93–98. doi: 10.18565/therapy.2019.3.93-98

33. Трофимов В.А., Власов А.П., Адамчик Р.В., Кондюрова Е.В., Прытков В.А. Полиморфизм генов антиоксидантных ферментов при хроническом пародонтите. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2014;(6):1076.

34. Внуков В.В., Панина С.Б., Милютин Н.П., Кролевец И.В., Забродин М.А. Исследование взаимосвязи между полиморфизмами генов антиоксидантных ферментов и их активностью при посттравматическом остеоартрозе коленного сустава. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2016;161(1):88–91.

35. Колесникова Л.И., Баирова Т.А., Первушина О.А. Этногенетические маркеры антиоксидантной системы (обзор литературы). *Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН.* 2013;(4):166–171.

36. Первушина О.А., Баирова Т.А., Колесникова Л.И. Полиморфизм ALA16VAL гена супероксиддисмутазы-2 (*SOD2*) у подростков-европеоидов с эссенциальной артериальной гипертензией, проживающих в Восточной Сибири. *Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН.* 2014;(6):111–114.

37. Самбялова А.Ю., Баирова Т.А., Беляева Е.В., Ершова О.А., Саргаева Д.С., Колесников С.И. Полиморфизм генов *CYP2C9*, *CYP4F2*, *VKORC1* в

популяции бурят. *Генетика.* 2020;56(12):1427–1434. doi: 10.31857/S0016675820120127

38. Баирова Т.А., Ершова О.А., Колесников С.И., Колесникова Л.И. Распространенность полиморфизма Q192R гена параоксоназы-1 в разных этнических группах Восточной Сибири. *Якут. мед. ж.* 2020;(3):72–76. doi: 10.25789/YMJ.2020.71.19

39. Семенова Н.В., Мадаева И.М., Даренская М.А., Колесникова Л.И. Процессы липопероксидации и система антиоксидантной защиты у женщин в менопаузе в зависимости от этнической принадлежности. *Экол. человека.* 2019;(6):30–38. doi: 10.33396/1728-0869-2019-6-30-38

40. Колесникова Л.И., Баирова Т.А., Первушина О.А., Гребенкина Л.А. Связь полиморфизма (192) Q>R гена параоксоназы с липидным профилем и компонентами перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в популяциях русских и бурят Восточной Сибири. *Генетика.* 2015;51(2):236–241. doi: 10.7868/S0016675815020095

41. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Семенова Н.В., Осипова Е.В., Гнусина С.В., Бардымова Т.А. Предрасполагающие гены у больных сахарным диабетом 1-го типа разных этнических групп и показатели липидного статуса. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2015;160(8):249–251.

42. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Кожин П.М., Чечушков А.В., Павлов В.С., Ромах Л.П., Храпова М.В., Серых А.Е., Грицык О.Б., Кандалинцева Н.В. Влияние новых водорастворимых фенольных антиоксидантов на активность Nrf2-подконтрольных ферментов, систему глутатиона и транслокацию Nrf2 в ядро. *Сиб. науч. мед. ж.* 2020;40(6):58–69. doi: 10.15372/SSMJ20200606

43. Мартинович Г.Г., Мартинович И.В., Вчерашняя А.В., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Черенкевич С.Н. Хемосенсибилизация опухолевых клеток фенольными антиоксидантами: роль фактора транскрипции NRF2. *Биофизика.* 2020;65(6):1081–1092. doi: 10.31857/S000630292006006X

44. Храпов С.Е., Кожин П.М., Храпова М.В., Серых А.Е., Ромах Л.П., Павлов В.С., Чечушков А.В., Хольшин С.В., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Повышение экспрессии генов аутофагии и NRF2-зависимого сигнального пути новыми монофенольными антиоксидантами зависит от их структуры. *Сиб. науч. мед. ж.* 2021;41(3):25–31. doi: 10.18699/SSMJ20210303

45. Зенков Н.К., Колпаков А.Р., Меньщикова Е.Б. Редокс-чувствительная система Keap1/Nrf2/ARE как фармакологическая мишень при сердечно-сосудистой патологии. *Сиб. науч. мед. ж.* 2015;35(5):5–25.

46. Павлов В.С., Серых А.Е., Ромах Л.П., Ковнер А.В., Кожин П.М., Чечушков А.В., Храпова М.В., Кандалинцева Н.В., Мартинович Г.Г., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Онколитическая

активность нового синтетического монофенольного антиоксиданта. *Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов*: сб. тр. IX Всерос. научно-практ. конф., Новосибирск, 22–24 сентября 2020 г. Новосибирск: СО РАН, 2020. 111–112.

47. Gulcin İ. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. *Arch. Toxicol.* 2020;94(3):651–715. doi: 10.1007/s00204-020-02689-3

48. Кабанов А.В. Методы определения тиол-дисульфидного равновесия и концентрации глутатиона в биологических жидкостях. *Мед.: теория и практ.* 2019;4(S):237.

49. Solecka-Witulska B.A., Weise C., Kannicht C. Mass spectrometry-based method for detection and identification of free thiol groups in proteins. *Methods Mol. Biol.* 2019;1934:179–189. doi: 10.1007/978-1-4939-9055-9_12

50. Duysak T., Afzal A.R., Jung C.H. Determination of glutathione-binding to proteins by fluorescence spectroscopy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2021;11;557:329–333. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.04.016

51. Kalyniukova A., Studenyak Y., Cziáky Z., Jekő J., Balogh J. Determination of L-glutathione by spot test and spectrophotometric methods based on its interaction with phenazine. *Anal. Methods.* 2021;2;13(34):3779–3784. doi: 10.1039/d1ay00581b

52. Натяганова Л.В., Гаврилова О.А., Колесникова Л.Р. Оценка системы липопероксидации – антиоксидантной защиты у детей с эссенциальной артериальной гипертензией методами спектрофотометрии и хемилюминесценции. *Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН.* 2014;(5):56–59.

53. Коленчукова О.А., Гвоздев И.И., Бирюкова Е.Н., Сутормин О.С., Степанова Л.В., Смирнова С.В. Биолуминесцентные и хемилюминесцентные маркеры слюны для оценки уровня работоспособности спортсменов. *Рос. иммунол. ж.* 2019;22(2-2):804–806. doi: 10.31857/S102872210006692-6

54. Теселкин Ю.О., Бабенкова И.В., Осипов А.Н. Модифицированный хемилюминесцентный метод определения антиоксидантной способности биологических жидкостей и тканей. *Биофизика.* 2019;64(5):883–892. doi: 10.1134/S0006302919050077

55. Петрова С.Н., Максимова И.А. Определение токоферолов в соевой окаре методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. *Техн. и технол. пищ. пр-в.* 2020;50(2):194–203. doi: 10.21603/2074-9414-2020-2-194-203

56. Яшин А.Я. Определение катехинов в образцах зеленого чая методом ВЭЖХ с амперометрическим детектором. *Аналитика.* 2020;10(3):204–211. doi: 10.22184/2227-572X.2020.10.3.204.211

57. Zhao H., Zhang Y., Xue X., Dai K., Zheng W., Ma C., Zhu J., Liu Y., Zhang F. Analysis of nine antioxi-

dants in vegetable oils by high performance liquid chromatography. *Se Pu.* 2020;38(7):841–846. [In Chinese]. doi: 10.3724/SP.J.1123.2019.11023

58. Pannakal T.S., Eilstein J., Prasad A., Ekhar P., Shetty S., Peng Z., Bordier E., Boudah S., Paillat L., Marrot L., ... Roy N. Comprehensive characterization of naturally occurring antioxidants from the twigs of mulberry (*Morus alba*) using on-line high-performance liquid chromatography coupled with chemical detection and high-resolution mass spectrometry. *Phytochem. Anal.* 2022;33(1):105–114. doi: 10.1002/pca.3072

59. Ходос М.Я., Казаков Я.Е., Видревич М.Б., Брайнина Х.З. Мониторинг окислительного стресса в биологических объектах. *Вестн. Урал. мед. акад. науки.* 2017;14(3):262–274. doi: 10.22138/2500-0918-2017-14-3-262-274

60. Аронбаев Д.М., Мусаева С.А., Аронбаев С.Д., Шертаева А.А. Электрохимические методы и приборы для определения антиоксидантов. *Молодой ученый.* 2017;(3):16–24.

References

1. Sobakar M.S., Shikh E.V. Antioxidant therapy and metabolic approach to treatment of cardio – vascular system diseases. *Biomeditsina = Biomedicine.* 2010;(3):10–21. [In Russian].

2. Gabitova D.M., Ryzhikova V.O., Ryzhikova M.A. Antioxydantic protective system of organism. *Bashkirskiy khimicheskiy zhurnal = Bashkir Chemical Journal.* 2006;13(2):94–96. [In Russian].

3. Chanchaeva E.A., Aizman R.I., Gerasev A.D. Contemporary perception of antioxidant system of human organism. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology.* 2013;(7):50–58. [In Russian].

4. Kosacheva K.A. Model of the physiological system of biosynthesis of vitamins and vitamin-like substances in the body of a healthy person. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik = International Student Scientific Bulletin.* 2017;(3):78. [In Russian].

5. Zabolotneva A.A., Shatova O.P., Mikin I.E., Bril' D.V., Rummyantsev S.A. Regulatory role and anticarcinogenic properties of certain vitamins' active derivatives and vitamin-like substances. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition.* 2022;91(1):53–64. [In Russian]. doi: 10.33029/0042-8833-2022-91-1-53-64

6. Zotova L.V., Kovalenko E.N., Gromova E.V., Labzina L.Ya. Vitamins. Role in metabolism: a study guide. Saransk: Izdatel'stvo Mordovskogo universiteta, 2018. 65 p. [In Russian].

7. Sarkisyan V.A., Kodentsova V.M., Besonov V.V., Kochetkova A.A. Vitamin and antioxidant properties of tocopherols: characteristic of the molecular mechanisms of action. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition.* 2018;87(3):5–11. [In Russian]. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10025

8. Shimizu R., Yagi M., Kikuchi A. Suppression of riboflavin-sensitized singlet oxygen generation by l-ascorbic acid, 3-O-ethyl-l-ascorbic acid and Trolox. *J. Photochem. Photobiol. B*. 2019 Feb;191:116–122. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2018.12.012
9. Khripach L.V., Mikhailova R.I., Zhurkov V.S., Knyazeva T.D., Alekseeva A.V., Savostikova O.N., Koganova Z.I., Vodyakova M.A., Salikhova D.I., Malyugina A.V. Biochemical markers of damage in rats exposed by oral gavage to single-walled carbon nanotubes in combination with antioxidant preparation “Aevit”. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2018;97(11):1122–1126. [In Russian]. doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-11-1122-6
10. Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I. Free radical oxidation: a pathophysiological view. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(4):16–29. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29
11. Sabanov V.I., Dzhioev I.G., Lolaeva A.T. The activity of lipid peroxidation, antioxidant protection and the myocardium condition in experimental hyper- and hypothyreosis. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research*. 2017;(6-2):241–244. [In Russian].
12. Lutskii M.A., Kuksova T.V., Smelyanets M.A., Lushnikova Yu.P. The activity of the endogenous system of antioxidant defense in the process of vital activity of the organism. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya = Advances in Current Natural Sciences*. 2014;12–1:20–23. [In Russian].
13. Bezruchko N.V., Rubtsov G.K., Ganyayeva N.B., Kozlova G.A., Sadovnikova D.G. Catalase of biological environments of the human body and its clinical biochemical value in endotoxemia estimation. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta = Tomsk State Pedagogical University Bulletin*. 2012;(7):94–98. [In Russian].
14. Lysenko V.I. Oxidative stress as a non-specific factor of damage pathogenesis (review of literature and own data). *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy = Emergency Medicine*. 2020;16(1):24–35. [In Russian]. doi: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196926
15. Kolesnikova L.I., Bairova T.A., Pervushina O.A. Genes of antioxidant enzymes. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;68(12):83–88. [In Russian]. doi: 10.15690/vramn.v68i12.865
16. Leonov D.V., Ustinov E.M., Derevyannaya V.O., Kislitskii V.M., Samsonova S.K., Alatorseva M.E., Markelova A.N., Vysotskaya V.V., Churikova T.S., Trofimkina Yu.V., ... Borodin E.A. Genetic polymorphism. Value. Methods of research. *Amurskiy meditsinskiy zhurnal = Amur Medical Journal*. 2017;(2):62–67. [In Russian]. doi: 10.22448/AMJ.2017.2.62-67
17. Kochergin I.A., Shpilyukova Yu.A., Lysogorskaya E.V., Abramychcheva N.Yu., Zakharova M.N., Illarionov S.N. Effect of mutations in SOD1 and C9ORF72 genes on autophagy in lymphomonocytes in myotrophic lateral sclerosis. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;167(5):612–615. [In Russian].
18. Erdman V.V., Nasibullin T.R., Tuktarova I.A., Timasheva Ya.R., Danilko K.V., Viktorova T.V., Mustafina O.E. The study of associations of polymorphic markers of the SOD1, SOD2 and SOD3 genes with longevity. *Genetika = Genetics*. 2020;56(12):1435–1443. [In Russian]. doi: 10.31857/S0016675820120061
19. Knizhnikova E.V., Evseeva G.P., Nagovitsyna E.B., Suprun S.V., Rakitskaya E.V., Lebed'ko O.A. Polymorphism of the antioxidant enzyme gene (SOD1 G7958A) in children with chronic nonspecific lung diseases. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2021;66(4):288–289. [In Russian].
20. Komar A.A., Shunkina D.A., Vulf M.A., Vu Kh.Q., Todosenko N.M., Zatolokin P.A., Kirienkova E.V., Gazatova N.D., Litvinova L.S. Hepatic SOD1 gene expression changes in the NAFLD pathogenesis in obesity. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2021;23(4):761–766. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-HSG-2282
21. Gafiyatullina G.Sh., Karantysh G.V., Fomenko M.P., Mendzheritskii A.M. Effect of pinealon on the level of expression of the SOD1, GPX4, GPX6, and GSR genes in the brain of rats in a model of diabetes mellitus. *Biologiya va tibbiyot muammolari = Problems of Biology and Medicine*. 2018;(4–1):33. [In Russian].
22. Mukhammadiyeva G.F., Karimov D.O., Bakirov A.B., Valova Ya.V., Ziatdinova M.M., Repina E.F., Timasheva G.V., Yakupova T.G. Changes in SOD1 gene expression in rat liver exposed to toxicants. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka = Occupational Medicine and Human Ecology*. 2020;(3):108–113. [In Russian]. doi: 10.244111/2411-3794-2020-10314
23. Karantysh G.V., Fomenko M.P., Mendzheritskii A.M., Gafiyatullina G.Sh., Ryzhak G.A. Influence of peptide bioregulators on free radical processes and expression level of SOD1, GPX4 and GSR genes in rat's hippocampi within the model of diabetes mellitus. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Bulletin of New Medical Technologies*. 2021;28(1):50–54. [In Russian]. doi: 10.24412/1609-2163-2021-1-50-54
24. Emene Ch.P., Kravchenko I.E., Aibatova G.I., Rizvanov A.A. Polymorphism of genes of the antioxidant system in patients with erysipelas and their role in development of the disease. *Geny i kletki = Genes and Cells*. 2015;10(4):118–122. [In Russian].
25. Bisultanova Z.I., Atsaeva M.M., Dzhambetova P.M. Role of polymorphic gene variants SOD2, GSTT1, GSTM1 and GSTP1 in the development of breast cancer of women of Chechen population. *Vestnik Samarskogo universiteta. Estestvennonauchnaya seriya = Vestnik of*

Samara University. Natural Science Series. 2016;(1-2):85–91. [In Russian].

26. Guseva O.E., Lebed'ko O.A., Kuznetsova M.S., Nagovitsyna E.B. Features of the ALA16VAL polymorphism of the superoxide dismutase 2 (SOD2) gene in children with bronchopulmonary dysplasia. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(4):203. [In Russian].

27. Yang Y.M., Xie X.R., Jin A.L. Genetic polymorphisms in extracellular superoxide dismutase Leu53Leu, Arg213Gly, and Ala40Thr and susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Genet. Mol. Res.* 2016;15(4). doi: 10.4238/gmr15048418

28. Laddha N.C., Dwivedi M., Gani A.R., Shajil E.M., Begum R. Involvement of superoxide dismutase isoenzymes and their genetic variants in progression of and higher susceptibility to vitiligo. *Free Radic. Biol. Med.* 2013;65:1110–1125. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.08.189

29. Kryachok I.A., Amdiev A.A., Titorenko I.B., Khranovskaya N.N., Svergun N.N., Kadnikova T.V., Aleksik E.M., Novosad O.I., Martynchik A.V., Filonenko K.S., ... Skripets T.V. Polymorphism of glutathione-S-transferase (GST) as a factor of predicting flow and effectiveness treatment of patients Hodgkin's lymphoma. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa = Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2016;2(4):410–417. [In Russian].

30. Kurashova N.A., Belyaeva E.V., Ershova O.A., Ievleva K.D., Dashiev B.G., Bairova T.A., Kolesnikova L.I. The association of *GSTP1* polymorphisms with male idiopathic infertility. *Urologiya = Urology*. 2019;(2):50–54. [In Russian]. doi: 10.18565/urology.2019.2.50-54

31. Ershova O.A., Bairova T.A. Polymorphism of -262C/T of catalase gene (RS1001179) in Russian and Buryat populations with essential hypertension living in the Eastern Siberia. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN = Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;(3):70–73. [In Russian].

32. Tret'yakova Yu.I., Shchekotova A.P., Bulatova I.A., Krivtsov A.V. Effect of oxidative stress and CAT-262G/A catalase gene polymorphism on the severity of ulcerative colitis. *Terapiya = Therapy*. 2019;5(3):93–98. [In Russian]. doi: 10.18565/therapy.2019.3.93-98

33. Trofimov V.A., Vlasov A.P., Adamchik R.V., Kondyurova E.V., Prytkov V.A. Antioxidant enzyme gene polymorphism in chronic periodontitis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2014;(6):1076. [In Russian].

34. Vnukov V.V., Panina S.B., Milyutina N.P., Krolevets I.V., Zabrodin M.A. Analysis of the relationship between antioxidant enzyme gene polymorphisms and their activity in post-traumatic gonarthrosis. *Byul-*

eten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bull. Exp. Biol. Med. 2016;161(1):75–78. doi: 10.1007/s10517-016-3349-7

35. Kolesnikova L.I., Bairova T.A., Pervushina O.A. Ethno-genetic markers of antioxidant system (literature review). *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN = Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;(4):166–171. [In Russian].

36. Pervushina O.A., Bairova T.A., Kolesnikova L.I. ALA16VAL polymorphism of superoxide dismutase 2 (SOD2) gene in Caucasoid teenagers with hypertension, living in the Eastern Siberia. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN = Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;(6):111–114. [In Russian].

37. Sambyalova A.Yu., Bairova T.A., Belyaeva E.V., Ershova O.A., Sargaeva D.S., Kolesnikov S.I. CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 gene polymorphism in Buryat population. *Genetika = Genetics*. 2020;56(12):1427–1434. [In Russian]. doi: 10.31857/S0016675820120127

38. Bairova T.A., Ershova O.A., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I. Frequencies polymorphism of Q192R of the paraoxonase 1 gene of different ethnic groups of Eastern Siberia. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal = Yakut Medical Journal*. 2020;(3):72–76. [In Russian]. doi: 10.25789/YMJ.2020.71.19

39. Semenova N.V., Madaeva I.M., Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I. Lipid peroxidation and antioxidant defense system in menopausal women of ethnic groups. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2019;(6):30–38. [In Russian]. doi: 10.33396/1728-0869-2019-6-30-38

40. Kolesnikova L.I., Bairova T.A., Pervushina O.A., Grebenkina L.A. Association of (192) Q>R polymorphism of the paraoxonase gene with a lipid profile and components of lipid peroxidation and antioxidant protection in populations of Russians and Buryats from Eastern Siberia. *Genetika = Russian Journal of Genetics*. 2015;51(2):193–197. [In Russian]. doi: 10.1134/S102279541502009X

41. Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Semenova N.V., Osipova E.V., Gnusina S.V., Bardymova T.A. Lipid status and predisposing genes in patients with diabetes mellitus type 1 from various ethnic groups. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bull. Exp. Biol. Med.* 2015;160(2):278–280. doi: 10.1007/s10517-015-3149-5

42. Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Pavlov V.S., Romakh L.P., Khrapova M.V., Serykh A.E., Gritsyk O.B., Kandalintseva N.V. Effect of new water-soluble phenolic antioxidants on the activity of Nrf2-driven enzymes, glutathione system, and Nrf2 translocation into

the nucleus. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020;40(6):58–69. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200606

43. Martinovich G.G., Martinovich I.V., Vcherashnyaya A.V., Zenkov N.K., Menshchikova E.B., Cherenkevich S.N. Chemosensitization of tumor cells by phenolic antioxidants: the role of the Nrf2 transcription factor. *Biofizika = Biophysics*. 2020;65(6):920–930. doi: 10.1134/S000635092006010X

44. Khrapov S.E., Kozhin P.M., Khrapova M.V., Serykh A.E., Romakh L.P., Pavlov V.S., Chechushkov A.V., Kholshin S.V., Zenkov N.K., Men'shchikova E.B. Increased expression of autophagy and NRF2-dependent signaling pathway genes by new monophenolic antioxidants depends on their structure. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(3):25–31. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210303

45. Zenkov N.K., Kolpakov A.R., Men'shchikova E.B. Keap1/Nrf2/ARE redox-sensitive system as a pharmacological target in cardiovascular diseases. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2015;35(5):5–25. [In Russian].

46. Pavlov V.S., Serykh A.E., Romakh L.P., Kovner A.V., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Khrapova M.V., Kandalintseva N.V., Martinovich G.G., Zenkov N.K., Men'shchikova E.B. Oncolytic activity of a new synthetic monophenolic antioxidant. *Fundamental Aspects of Compensatory-adaptive Processes*: coll. thes. rep. IX All-Russian scientific and practical conf., Novosibirsk, September 22–24, 2020. Novosibirsk: SB RAS, 2020. 111–112. [In Russian].

47. Gulcin İ. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. *Arch. Toxicol.* 2020;94(3):651–715. doi: 10.1007/s00204-020-02689-3

48. Kabanov A.V. Methods for determining thiol-disulfide balance and glutathione concentration in biological fluids. *Meditsina: teoriya i praktika = Medicine: Theory and Practice*. 2019;4(S):237. [In Russian].

49. Solecka-Witulska B.A., Weise C., Kannicht C. Mass spectrometry-based method for detection and identification of free thiol groups in proteins. *Methods Mol. Biol.* 2019;1934:179–189. doi: 10.1007/978-1-4939-9055-9_12

50. Duysak T., Afzal A.R., Jung H. Determination of glutathione-binding to proteins by fluorescence spectroscopy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2021;11557:329–333. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.04.016

51. Kalyniukova A., Studenyak Y., Cziáky Z., Jekő J., Balogh J. Determination of L-glutathione by spot test and spectrophotometric methods based on its interaction with phenazine. *Anal. Methods*. 2021;2;13(34):3779–3784. doi: 10.1039/d1ay00581b

52. Natyaganova L.V., Gavrilova O.A., Kolesnikova L.R. Assessment of the system of lipid perox-

idation – antioxidant defense in children with essential arterial hypertension by the methods of spectrophotometry and chemiluminescence. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of East Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;(5):56–59. [In Russian].

53. Kolenchukova O.A., Gvozdev I.I., Biryukova E.N., Sutormin O.S., Stepanova L.V., Smirnova S.V. Bioluminescent chemiluminescent markers for assessment of physical status of athletes for determination performance level. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Immunological Journal*. 2019; 22(2-2):804–806. [In Russian]. doi: 10.31857/S102872210006692-6

54. Teselkin Yu.O., Babenkova I.V., Osipov A.N. A modified chemiluminescent method for determination of the antioxidant capacity of biological fluids and tissues. *Biofizika = Biophysics*. 2019;64(5):708–716. doi: 10.1134/S0006350919050233

55. Petrova S.N., Maksimova I.A. Tokopherols in Okara (Soy Pulp): high efficient liquid chromatography. *Tekhnika i tekhnologiya pishchevykh proizvodstv = Food Processing: Techniques and Technology*. 2020;50(2):194–203. [In Russian]. doi: 10.21603/2074-9414-2020-2-194-203

56. Yashin A.Ya. Determination of catechins in green tea samples by HPLC with an amperometric detector. *Analitika = Analytics*. 2020;10(3):204–211. [In Russian]. doi: 10.22184/2227-572X.2020.10.3.204.211

57. Zhao H., Zhang Y., Xue X., Dai K., Zheng W., Ma C., Zhu J., Liu Y., Zhang F. Analysis of nine antioxidants in vegetable oils by high performance liquid chromatography. *Se Pu*. 2020;38(7):841–846. [In Chinese]. doi: 10.3724/SP.J.1123.2019.11023

58. Pannakal T.S., Eilstein J., Prasad A., Ekhar P., Shetty S., Peng Z., Bordier E., Boudah S., Paillat L., Marrot L., ... Roy N. Comprehensive characterization of naturally occurring antioxidants from the twigs of mulberry (*Morus alba*) using on-line high-performance liquid chromatography coupled with chemical detection and high-resolution mass spectrometry. *Phytochem. Anal.* 2022;33(1):105–114. doi: 10.1002/pca.3072

59. Khodos M.Ya., Kazakov Ya.E., Vidrevich M.B., Brainina Kh.Z. Monitoring of oxidative stress in biological objects. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Journal of Ural Medical Academic Science*. 2017;14(3):262–274. [In Russian]. doi: 10.22138/2500-0918-2017-14-3-262-274

60. Aronbaev D.M., Musaeva S.A., Aronbaev S.D., Shertaeva A.A. Electrochemical methods and devices for the determination of antioxidants. *Molodoy uchenyy = Young Scientist*. 2017;(3):16–24. [In Russian].

Сведения об авторах:

Ольга Андреевна Никитина, к.б.н., ORCID: 0000-0003-1926-9694, e-mail: olga_tolpygina@mail.ru

Марина Александровна Даренская, д.б.н., ORCID: 0000-0003-3255-2013, e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Наталья Викторовна Семёнова, д.б.н., ORCID: 0000-0002-6512-1335, e-mail: natkor_84@mail.ru

Любовь Ильинична Колесникова, д.м.н., проф., академик РАН, ORCID: 0000-0003-3354-2992,
e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Information about the authors:

Olga A. Nikitina, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-1926-9694, e-mail: olga_tolpygina@mail.ru

Marina A. Darenskaya, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0003-3255-2013,
e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Natalia V. Semenova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-6512-1335, e-mail: natkor_84@mail.ru

Lubov I. Kolesnikova, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0003-3354-2992,
e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Поступила в редакцию 23.03.2022

После доработки 11.04.2022

Принята к публикации 24.04.2022

Received 23.03.2022

Revision received 11.04.2022

Accepted 24.04.2022

Роль *Helicobacter pylori* в патогенезе некоторых гематологических заболеваний

М.В. Потапова¹, Н.А. Брояка¹, К.Ю. Скворцов², Е.В. Конобеева¹

¹ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112

² Саратовский медицинский университет «Реавиз»
410012, г. Саратов, ул. Верхний рынок, 10

Резюме

Helicobacter pylori считается одной из значимых причин формирования патологии желудочно-кишечного тракта. Данные о роли хеликобактериоза в развитии внежелудочных заболеваний подтверждаются положительным эффектом эрадикационной терапии, в частности, на нормализацию картины периферической крови. Несмотря на это, многие аспекты остаются нераскрытыми. Однако несомненно, что *H. pylori* при своей персистенции на желудочном эпителии создает условия для хронизации местного и системного воспаления. Целью обзора явился анализ литературных данных о роли бактериальных факторов *H. pylori* в развитии железо- и В₁₂-дефицитной анемии, а также тромбоцитопенической пурпуры, включенных Международным консенсусом в круг показаний для диагностики и лечения хеликобактерной инфекции. **Материал и методы.** Поиск источников литературы осуществлен с помощью баз данных PubMed, CyberLeninka, eLibrary, Google Scholar. **Результаты.** Работами последних лет показано вовлечение многих факторов патогенности *H. pylori* в развитие анемии и тромбоцитопенической пурпуры через формирование эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки, гипoaцидности, хронического системного воспаления и аутоиммунного ответа. Данные о связи этих изменений с гематологическими синдромами, как и о самостоятельном влиянии эрадикации на нормализацию лабораторных показателей крови, противоречивы. Не находит подтверждения теория конкуренции *H. pylori* как симбионта за усвоение железа хозяина. **Заключение.** Представляются необходимыми дальнейшие исследования по взаимосвязи *H. pylori* и заболеваний крови. Перспективно изучение и применение диетологических подходов к сохранению целостности слизевого барьера и предотвращению бактериальной адгезии.

Ключевые слова: *H. pylori*, факторы патогенности, гастродуоденальная патология, внежелудочная патология, железодефицитная анемия, В₁₂-дефицитная анемия, тромбоцитопеническая пурпура, хроническое воспаление.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Потапова М.В., e-mail: marin9@bk.ru

Для цитирования: Потапова М.В., Брояка Н.А., Скворцов К.Ю., Конобеева Е.В. Роль *Helicobacter pylori* в патогенезе некоторых гематологических заболеваний. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(3):18–35. doi: 10.18699/SSMJ20220302

Helicobacter pylori roles in haematology disease pathogenesis

M.V. Potapova¹, N.A. Broyaka¹, K.Yu. Skvortsov², E.V. Konobeeva¹

¹ Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky of Minzdrav of Russia
410012, Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112

² Saratov Medical University «Reaviz»
410012, Saratov, Verkhniy Rynok, 10

Abstract

Helicobacter pylori is considered to be one of the significant reasons of formation of gastroduodenal pathology. Data on the role of *H. pylori* in the development of extragastric diseases are confirmed by a positive effect of eradication on peripheral blood changes. In spite of this fact both aspects are still not revealed. However, undoubtedly that *H. pylori* persistence on gastric epithelium creates conditions for chronic local and systematic inflammation. **The aim** of the survey was the analysis of literary data about bacterial factors in the development of iron-, vitamin B₁₂-deficiency anaemia and thrombocytopenic purpura included by the international consensus into the circle of evidences for diagnosis and treatment of *H. pylori*. **Material and methods.** There was accomplished search of literature sources with the help of data bases PubMed, CyberLeninka, eLibrary, Google Scholar. **The results** of our analysis specify mechanisms of certain blood diseases pathogenesis in association with *H. pylori*. Multiple roles of virulent strains of pathogen in anaemia and thrombocytopenic purpura include: development of erosive and ulcerative lesions of mucosa, hypoacidity, chronic inflammation and autoimmune response. Data about these changes in haematological syndromes and independent eradication effects on blood parameters normalisation, are controversial. *H. pylori* host iron competition theory has not been found convincing confirmation. **Conclusions.** It is necessary to study more deeply the connection of *H. pylori* and haematological diseases. The dietary research and application to maintain the mucous integrity and bacterial adhesion prevention are perspective.

Key words: *H. pylori*, factors of pathogenesis, gastroduodenal pathology, extragastric pathology, iron-deficiency anaemia, B₁₂-deficiency anaemia, thrombocytopenic purpura, systemic inflammation.

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

Correspondence author: Potapova M.V., e-mail: marin9@bk.ru

Citation: Potapova M.V., Broyaka N.A., Skvortsov K.Yu., Konobeeva E.V. *Helicobacter pylori* roles in haematology diseases pathogenesis. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(3):18–35. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220302

Введение

Хеликобактерная инфекция остается актуальной проблемой на сегодняшний день ввиду большой распространенности. Согласно данным последних лет она диагностируется у 65–92 % взрослых [1–3]. Годы существования знаний об *H. pylori* и определенный технологический прорыв изменили подходы к диагностике и лечению фоновых и предраковых состояний гастроудоденальной системы. Однако, несмотря на существенный прогресс в диагностических и лечебных подходах, по принципу «test-and-treat», нет убедительной положительной динамики в отношении заболеваемости и долгосрочного прогноза для *H. pylori*-ассоциированной гастроудоденальной патологии.

Накоплены данные о патогенетической связи хеликобактериоза и некоторых внежелудочных заболеваний – кардиоваскулярной и неврологической патологии, кожных болезней, рака легкого, MALT-лимфомы желудка, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и железодефицитной анемии [4–6]. Действующие Российские и Международные клинические руководства по хеликобактерной инфекции рекомендуют проведение диагностического поиска для выявления *H. pylori* и его эрадикации у пациентов с аутоиммунной тромбоцитопенией и железодефицитной анемией неуточненного генеза [1, 7, 8]. Судя по имеющимся данным, результаты такого подхода улуч-

шают гематологические показатели, зачастую без длительного приема препаратов железа, и способствуют повышению эффективности последующей ферротерапии [9–11]. В настоящее время предложено несколько гипотез для объяснения патогенетических механизмов развития данных синдромов в присутствии *H. pylori* [5, 6, 9, 10]. Следует заметить, что далеко не во всех случаях необъяснимых гематологических изменений выявляется *H. pylori*, что обуславливает необходимость дальнейших исследований в этой области. Смещение акцента на экстрагастральные проявления хеликобактериоза позволит уточнить механизмы иммунного ответа с перспективой изменения традиционных лечебных подходов.

Целью обзора явился анализ литературных данных о роли бактериальных факторов *H. pylori* в развитии железо- и B₁₂-дефицитной анемии, а также тромбоцитопенической пурпуры, включенных Международным консенсусом в круг показаний для диагностики и лечения хеликобактерной инфекции.

Материал и методы

Выполнен обзор литературы по теме участия *H. pylori* в развитии внежелудочной патологии – заболеваний крови. В работу включены опубликованные результаты экспериментальных, клинических и обзорных работ за последние 10 лет, позволяющие предположить наличие взаи-

мозвязей *H. pylori* и заболеваний крови – анемии и тромбоцитопенической пурпуры. В данный обзор литературы включены 122 источника, 89 из которых опубликованы в течение последних 10 лет. Следуя логике исторического учения о *H. pylori*, мы также учитывали результаты некоторых базовых клинико-экспериментальных и теоретических исследований, опубликованных ранее указанного периода. Исключали работы, не имеющие полнотекстового доступа. Поиск источников литературы осуществлен с помощью баз данных PubMed, CyberLeninka, Global Health, eLibrary, Google Scholar по запросам: «*H. pylori* и экстрагастральная патология», «*H. pylori* и анемия», «*H. pylori* и тромбоцитопения», «факторы патогенности *H. pylori*», «анемия», «тромбоцитопеническая пурпура». Для анализа литературных источников предварительно оценивали краткое содержание русско- и англоязычных работ. В обзорных работах учитывали динамику теоретических представлений о патогенезе, в клинических исследованиях – методы диагностики *H. pylori*, статистические результаты взаимосвязи с гематологическими синдромами, в экспериментальных – культуральные свойства *H. pylori* и бактерий, имеющих отношение к изучаемой теме. Полученные сводные аналитические данные сгруппированы по нозологии с выделением спектра клинико-морфологических изменений и ключевых патогенетических механизмов *H. pylori*-ассоциированных гематологических синдромов. При составлении настоящего обзора проведен анализ современных данных о возможной хеликобактерной природе возникновения экстрагастральной патологии, описаны выявленные противоречия и позиция авторов.

Результаты

Железодефицитная анемия. Впервые связь между железодефицитной анемией (ЖДА) и хеликобактерной инфекцией была продемонстрирована еще в 1991 г. U. Blecker et al., описавшими случай синкопе у 15-летней пациентки с анемией и хеликобактерным геморрагическим гастритом, лечение которого привело к нормализации лабораторных показателей крови без приема препаратов железа [12].

В ряде литературных источников отмечено, что ЖДА у *H. pylori*-позитивных лиц выявляется чаще, чем у негативных. Примерно у 50 % пациентов с ЖДА неуточненного генеза, рефрактерной к стандартной терапии, имеется активная инфекция *H. pylori* [13]. У лиц с признаками ЖДА обнаруживается прямая связь хеликобактерного гастрита с повышением уровня прогепсидина и

снижением содержания ферритина в сыворотке крови [14]. T. Yemane et al. диагностировали анемию у 29,2 % *H. pylori*-инфицированных людей, в большинстве случаев имеющую нормохромный или гипохромный характер (63,5 и 34,6 % соответственно) [15]. Предрасположенность к развитию анемии у *H. pylori*-позитивных пациентов демонстрируют и другие работы последних лет [16–18]. Так, по данным L. Hudak et al., проведение эрадикационной терапии в дополнение к препаратам железа в большей степени способствует стабилизации концентрации ферритина (но не гемоглобина) и потенциально может приводить к увеличению данного показателя [19]. Описанный авторами феномен лишь предполагает вовлечение патогена в схему развития анемии, поскольку ферритин относится к острофазовым маркерам воспаления. Однако описываются результаты самостоятельного значения эрадикационных схем в нормализации уровня не только ферритина, но и гемоглобина. В то же время имеются прямо противоположные данные об отсутствии положительного влияния элиминации патогена на улучшение показателей обмена железа [10].

Каков же механизм развития анемии при хеликобактериозе? Частыми вариантами инфекции являются эрозивно-язвенные изменения гастродуоденальной зоны. Это означает хроническую, часто скрытую, кровопотерю с типичными для железодефицитной анемии изменениями со стороны периферической крови [9, 20]. Если говорить в целом о визуальной оценке состояния слизистой оболочки в отсутствие язвенной болезни, эрозивные изменения обнаруживаются как у инфицированных *H. pylori*, так и у неинфицированных лиц примерно с одинаковой частотой. В то же время очаговые геморрагии фундальной слизистой оболочки строго ассоциировались с наличием *H. pylori* [21]. Данные последнего десятилетия по совокупной оценке эндоскопических и микробиологических параметров при гастродуоденальной патологии весьма скудны. Доступны лишь единичные работы, позволяющие на сегодняшний день утверждать, что частота возникновения эрозий желудка у *H. pylori*-позитивных лиц увеличивается в пожилом возрасте и при отягощении сопутствующей патологией [22].

Следующим важным моментом является *H. pylori*-индуцированная атрофия слизистой оболочки желудка. Развивающаяся при этом гипохлоргидрия приводит к нарушению абсорбции и преобразованию железа в двухвалентное состояние, к дефициту аскорбиновой кислоты и многих других микронутриентов, а также снижает биодоступность и переносимость ряда лекарственных препаратов [9, 23, 24]. Хронический

атрофический гастрит выявляется примерно у 20–30 % больных ЖДА, рефрактерной к препаратам железа [13].

Относительно роли статуса патогена CagA в развитии железодефицита данные противоречивы. В ранних работах предположено участие CagA в способности бактерии извлекать железо из интерстициального голотрансферрина [25]. Возможно и опосредованное участие CagA в метаболизме железа путем повышения риска развития желудочной атрофии [26]. Тот факт, что высоковирулентным штаммам *H. pylori* (CagA⁺, VacA⁺) чаще сопутствует железодефицитная анемия, позволяет лишь предполагать их прямое участие в ее развитии. Однозначного признания этому нет, вероятно, в силу специфичности штаммов в зависимости от географических регионов [5].

В литературе обсуждается непосредственное влияние *H. pylori* на метаболизм железа в организме человека. Потенциальных источников железа, доступных в разных количествах и разных местах, в нашем организме много. Это гемоглобин, гем, трансферрин-связанное железо, не связанное с трансферрином железо, способное диффундировать в клетки и проявлять токсические эффекты, ферритин и лактоферрин. Железо, высвобождающееся при ферроптозе иммунных клеток, также является надежной «кормушкой» для инфекционных агентов [27, 28]. При относительном избытке внеклеточного железа в комплексе с различными гликопротеинами концентрация его свободной формы все же слишком низка для роста большинства микроорганизмов. Ряд авторов указывают на способность патогена секвестрировать и тормозить всасывание свободного железа, а также конкурировать с макроорганизмом за усвоение железа [10, 16, 17]. A.D. Nemedi et al. обнаружили гистологические признаки количественного увеличения трансферринового рецептора (TFRC) и цепей ферритина в ямочном эпителии при *H. pylori*-инфекции [29]. Авторы предполагают, что TFRC медирует адгезию патогена к слизистой оболочке и является потенциальным источником железа для бактерии [29, 30]. D.J. Worst et al. экспериментально показали вовлечение ряда внемембранных белков *H. pylori* в захват гема. Система усвоения гема создает благоприятные условия для роста бактерии на поверхности слизистой. Повышение доступности гема объяснено разрушением межклеточных соединений, индуцированным патогеном, тканевым повреждением уреазой и действием бактериального гемолизина на эритроциты [31]. Следует заметить, что некоторое количество гема в поверхностных слоях слизистой оболочки присутствует и в норме как результат физиологической

десквамации эпителия и неполной утилизации гема макроорганизмом. Это в достаточной мере может обеспечить условия проживания многим представителям микробиома.

Подобно другим бактериям, *H. pylori* для своего роста и жизнедеятельности нуждается в различных аминокислотах, макро- и микроэлементах [32]. Нам не удалось найти ни одного убедительного подтверждения бактериальных механизмов *H. pylori*, направленных на ограничение усвоения человеком собственного железа. Тем более что *in vivo* невозможно количественно оценить затраты микроэлементов для жизненного цикла микроорганизма. И даже попытки сопоставить степень железодефицита с уровнем бактериальной обсемененности принесут весьма сомнительный результат. Кроме того, *in vivo* бактерия всегда находится под действием многообразия биотических и абиотических факторов, индивидуальных для каждого хозяина. Это весьма переменные нейрогуморальные, климатические и социальные факторы. При этом речь идет о желудочно-кишечном тракте, чрезвычайно многообразном микробиоме человека, представители которого находятся в сложных взаимоотношениях. Так, дисбиотические изменения желудка наблюдаются при многих заболеваниях, в том числе *H. pylori*-ассоциированных [33, 34]. Можно только предполагать степень конкуренции за питательные вещества среди представителей условно-патогенной микрофлоры. И тот факт, что *H. pylori* в процессе своего роста увеличивает поглощение железа [35], на данный момент убедительной связи с патологией не имеет.

Многие бактерии обладают универсальной способностью обеспечивать внутриклеточный резерв железа при внешнем его ограничении. Так, секреция и интернализация внеклеточного железа обеспечивается бактериальными белками – сидерофорами. Функцию запаса нетоксичной формы железа выполняют другие белки – бактериоферритины [36–38]. Сидерофоры способны поглощать железо из окружающей среды, зачастую конкурируя с трансферрином и лактоферрином макроорганизма. Данный механизм используется бактериями в межвидовой борьбе с противниками, не имеющими рецептора для захвата металла. В обедненном железом пространстве сидерофоры резервируют микроэлемент для своих сородичей [38, 40]. Но не все так просто, как кажется на первый взгляд. Так, B. Qi et al. получили неожиданные результаты при исследовании энтеробактина – сидерофора, синтезируемого преимущественно энтеробактериями, в частности, *E. coli*. Ими было обнаружено, что энтеробактин *E. coli* способен не только поддер-

живать запас железа, но и повышать его содержание внутри клеток хозяина. Улучшение поглощения железа митохондриями опосредовано связыванием с α -субъединицей АТФ-синтазы. То есть энтеробактин, считавшийся ранее ключевым фактором патогенности *E. coli*, потенциально улучшает рост и развитие макроорганизма, влияя на гомеостаз железа [41].

Несмотря на отсутствие данных о наличии сидерофоров у *H. pylori*, у нее имеется нейтрофил-активирующий протеин (NAP) – один из факторов патогенности. Это цитоплазматический белок, по своей аминокислотной последовательности напоминающий бактериальный ферритин. Он ответственен за накопление внутри бактериальной клетки нетоксичных форм Fe^{3+} . Кроме того, NAP участвует в инактивации процессов свободнорадикального окисления, где железо выступает катализатором [39]. В некоторых работах по изучению бактериального генома показано, что у пациентов с железodefицитной анемией достоверно чаще выявляются штаммы *H. pylori*, полиморфные по гену *NapA* [42]. *H. pylori* синтезирует еще одну важную белковую структуру – регулятор захвата железа (ferric uptake regulator (Fur)). Кроме регуляции генов бактерий, вовлеченных в усвоение и запас железа, Fur участвует в адаптации к понижению pH желудка, к изменению концентрации хлорида натрия и к окислительному стрессу. В отсутствие этого белка-регулятора бактерия лишается многих своих патогенных свойств [43].

В 2017 г. опубликована работа S.E. Flores et al. по изучению метаболизма инфицированной *H. pylori* культуры клеток аденокарциномы человека. Ими обнаружено перемещение рецептора трансферрина из цитозоля к поверхности клеток и увеличение железосодержащих внутриклеточных компартментов при инфицировании *H. pylori*, а также выявлена CagA^+ -зависимая активация поглощения железа. И это существенное доказательство прямого влияния *H. pylori* на внутриклеточный гомеостаз железа макроорганизма, выгодного для «хозяина» [44].

Доступность железа для бактерии лимитируется «хозяином» путем синтеза железосвязывающих белков для предотвращения диссеминации патогенов и поверхностного отграничения эндогенных симбиотных форм. Суммируя вышеизложенное, можно сказать, что патогенная бактерия получает железо от хозяина несколькими способами, по силе своей превосходящими все попытки макроорганизма ограничить его. Это сидерофор-медирированное потребление железа, интернализация железа лактоферрина и трансферрина, распознаваемого внеклеточными

белками бактерий, лизис эритроцитов с последующим использованием высвобожденных в кровоток гемовых соединений [27, 41, 45.]. Ни один из этих механизмов не нашел убедительных доказательств для *H. pylori*, а все имеющиеся данные лишь предположительны. Кроме того, спектр бактериальных патогенов, строго зависящих от железа, невелик. К ним относят *Yersinia enterocolitica*, *Staphylococcus epidermidis* и *Aspergillus fumigatus* [43].

Примерно 95 % хронических заболеваний и инфекций сопровождаются признаками анемии [46, 47]. Следует заметить, что характер и степень выраженности гематологических изменений зависят от основного процесса. Причиной могут быть как острые критические состояния, так и хронические инфекции, аутоиммунные и злокачественные процессы. Так называемая анемия воспаления является результатом гиперпродукции провоспалительных цитокинов (интерферона γ , фактора некроза опухоли α , интерлейкинов) и отражает гиперкатаболические изменения [48]. В результате происходит уменьшение абсорбции железа в двенадцатиперстной кишке, повышение захвата его двухвалентной формы, усиленное поступление железа в клетки в комплексе с трансферрином. В сыворотке крови снижается уровень свободного Fe. Длительная иммунная активация изолирует железо не только из микроорганизмов, но также из собственных лимфоцитов, неоплазматических клеток, клеток-предшественниц эритроидного ряда. Это один из ключевых механизмов формирования анемии хронического воспаления [27, 46]. Хеликобактерная инфекция рассматривается именно в аспекте формирования системной воспалительной реакции, одним из компонентов которой и является анемия воспаления [49]. Так как *H. pylori* не заинтересован в гибели организма-хозяина, создаются условия для длительного существования микроорганизма. Обладая многими факторами вирулентности, *H. pylori* может определять характер не только гистологических изменений, но и нозологии [2, 50, 51].

Тесный контакт бактерии с желудочным эпителием обеспечивают бактериальный липополисахарид и внеклеточные белки-адгезины (BabA, SabA, AlpA/B, HopZ и OipA), специфичные к различным углеводным компонентам слизистой оболочки [4, 52, 53]. Являясь факторами патогенности, некоторые адгезины (AlpA/B и OipA) непосредственно стимулируют секрецию провоспалительных интерлейкинов IL-6 и IL-8 в слизистой оболочке желудка [39, 54]. В литературе описана высокая экспрессия гена *SabA* штаммами *H. pylori*, выделенными у пациентов с

железодефицитной анемией [26]. Это предполагает большую предрасположенность к развитию гематологических синдромов при участии данного адгезина [3, 55]. Маркерами вирулентности отдельных штаммов являются вакуолизирующий цитотоксин и цитотоксин-ассоциированный белок (VacA и CagA). Именно этим факторам отводится ведущая роль в ульцерогенезе [56]. При инвазии штаммами CagA⁺ VacA⁺ замечено значительное усиление лейкоцитарной адгезии, агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции [50, 57]. Генотипы *H. pylori* vacA s1, vacA m1, cagA⁺ существенно чаще ассоциируются с высокой плотностью обсеменения, высокой степенью лимфоидной и нейтрофильной инфильтрации, атрофией, кишечной метаплазией, наличием эпителиального повреждения и высоким риском развития рака желудка [58–61]. Именно эти штаммы значимо усиливают продукцию провоспалительных цитокинов – IL1 β , IL6, IL8, фактора некроза опухолей альфа (TNF α) [2, 62]. Преобразование белка CagA – тирозин-зависимое фосфорилирование, индуцирующее выраженную реакцию иммунной системы «хозяина» в виде продукции IL-8 и NF- κ B-опосредованного иммуновоспалительного ответа, а в последующем и выработки антител к Cag происходит внутри эндотелиальных клеток желудка [63–65]. Кроме того, *H. pylori* непрерывно продуцирует фосфолипидные везикулы для транспортировки CagA не только в глубь эндотелия, но и в системный кровоток в качестве вторичного внежелудочного источника CagA и других вирулентных факторов [4].

Способность *H. pylori* модифицировать клеточную реакцию макроорганизма также является фактором патогенности. В процесс хронического гастроинтестинального воспаления могут быть вовлечены различные типы клеток. При *H. pylori*-ассоциированном гастрите в воспалении задействованы нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, гранулоциты и, опосредованно, вырабатывающие цитокины тучные клетки [57]. Предполагается существование у *H. pylori* способности уменьшать выработку противовоспалительных интерлейкинов IL-10, IL-15 независимо от своего CagA-статуса. При этом эрадикационная терапия способствует нормализации уровня IL-10, IL-15. Кроме того, OipA самостоятельно подавляет выработку IL-10, что способствует персистенции инфекции [39, 62]. Следует заметить, что иммунный ответ для каждого человека индивидуален, т.е. имеет генетические предпосылки. Так, показана вариабельность генов выработки цитокинов при предраковых изменениях слизистой оболочки желудка [66]. Также существует предположение о первостепенной роли самого железодефицита в

усилении вирулентности *H. pylori*. Это подтверждают полученные *in vitro* данные о повышении активности CagA с ингибированием секреции соляной кислоты и усилением экспрессии IL-8 при более выраженных и частых гастроэнтеритах [3].

Локальная и системная воспалительная реакция при хеликобактериозе тесно связана с антибактериальной защитой. Увеличение концентрации IL-1 β в желудке напрямую связано со снижением уровня ферритина и гемоглобина за счет как подавления кислотопродукции, так и повышения содержания гепсидина [67]. Последний не только контролирует депо железа в клетках ретикулоэндотелиальной системы и внутриклеточный его метаболизм в энтероцитах, но и обладает антимикробной активностью. Он вырабатывается гепатоцитами и париетальными клетками желудка. Поэтому усиление продукции гепсидина при хеликобактериозе оказывает антибактериальное действие и напрямую, и опосредованно – через ограничение доступа патогена к доступной форме железа. Показано, что эрадикация *H. pylori* нормализует уровень гепсидина [5]. В слизистой оболочке желудка *H. pylori*-инфицированных пациентов с анемией повышается и уровень лактоферрина [62]. Это щелочной гликопротеин из группы трансферринов, который выполняет различные функции в организме, в частности, регулирует уровень свободного железа путем переноса его в клетки, обладает противомикробной и иммуномодулирующей активностью. Его свойства зависят от pH среды. В слабокислой среде, которая характерна для тканевого воспаления, повышается сродство лактоферрина к железу, что обуславливает и остальные его функции. *H. pylori*, наряду с другими бактериями, имеет рецептор, связывающий лактоферрин, и стимулирует его высвобождение нейтрофилами [62]. И это является защитным противомикробным эффектом, направленным как на прямой лизис бактерии, так и на ограничение доступа железа к патогену. Остается не до конца выясненным вопрос о том, как реализуется данный механизм в кислой среде желудка, поскольку *H. pylori*, ощелачивая среду до определенного предела, активирует противомикробное действие лактоферрина.

Таким образом, связь железодефицитных состояний и *H. pylori* остается нерешенной проблемой. В настоящее время очевидно участие патогена в развитии анемии при эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки, гипоацидности и хроническом воспалении. Убедительных данных о конкуренции с организмом человека за доступное железо нет. Необходимы дальнейшие наблюдения относительно распространения хеликобактериоза у пациентов с анемией, сопо-

ставление клинико-лабораторных данных с результатами различных *H. pylori*-диагностических тестов. И хотя анемия хронических заболеваний может существовать самостоятельно или сочетаться с ЖДА, важно выявлять доминирующий синдром при доказанной *H. pylori*-инфекции. Ферротерапия не должна проводиться при нормальном или высоком содержании сывороточного ферритина во избежание перегрузки железом, его токсических эффектов и усугубления инфекционного процесса. Некоторые данные последних лет предполагают возможность применения энтеробактина для коррекции железодефицита при нарушении состава микробиоты [41]. Также перспективно создание конъюгата сидерофора и антибактериального препарата для доставки в бактериальную клетку в качестве «тройного коня» [46].

В₁₂-дефицитная анемия. С исторической точки зрения данное заболевание описано раньше других гематологических синдромов в контексте хеликобактерной инфекции. Снижение сывороточного уровня витамина В₁₂ (кобаламина) формируется постепенно, задолго до манифестации клинической картины и признаков мегалобластоэза в периферической крови. Характерно также повышение содержания гомоцистеина и метилмалоновой кислоты в сыворотке крови. Первое исследование по возможной связи пернициозной анемии с *H. pylori* представили H.J. O'Connor et al. Они пришли к следующему заключению: «пернициозная анемия оказывает протективное действие в отношении хеликобактерной инфекции, так как *H. pylori* не способен к пассивной колонизации слизистой оболочки с явлениями воспаления иного генеза» [68]. Позднее это было подтверждено японскими исследователями [69]. Вероятно, запуская характерные для аутоиммунной атрофии патоморфологические изменения, что проявляется клинически значимым дефицитом В₁₂, бактерия исчезает из зоны повреждения [70].

Колонизация *H. pylori* антрального отдела желудка лишь в малом количестве случаев (около 2 %) приводит к развитию атрофии с гипoaкцидностью, кишечной метаплазией и неоплазией [71–73]. Существует точка зрения о протективном значении антрального гастрита в отношении атрофических изменений. На данный момент этот факт не имеет однозначного объяснения [74]. Вероятно, многочисленные факторы вирулентности активируются при широком диапазоне рН, позволяя бактерии перемещаться в слизистой оболочке желудка [31]. Эту роль выполняют различные хемоаттрактанты *H. pylori* [75]. Несмотря на очевидное участие *H. pylori* в каскаде событий,

предшествующих злокачественным новообразованиям желудка, его медикаментозная элиминация приводит и к существенным негативным изменениям желудочной микрофлоры. По некоторым данным, это характеризуется ростом числа *Acinetobacter lwoffii*, *Streptococcus anginosus*, *Ralstonia* и истощением *Roseburia* и *Sphingomonas* через год после эрадикации, что сопровождается прогрессией атрофических и метапластических изменений слизистой оболочки. То есть после устранения *H. pylori* акцент сдвигается в сторону тех бактерий, которые могут усиливать проканцерогенные изменения [76, 77]. Это еще один довод в пользу принадлежности данной бактерии к представителям нормальной микрофлоры, участвующей в поддержании гомеостаза.

И аутоиммунный, и хеликобактерный гастрит имеют сходные изменения гастродуоденальной слизистой оболочки. Характерно формирование желудочной атрофии с последующей гипoaкцидностью и увеличением секреции гастрина [74, 78, 79]. В результате аутоагрессии к париетальным клеткам желудка и их компонентам, в том числе к внутреннему фактору Касла и Н⁺/К⁺-АТФазе (протонной помпе), снижается абсорбция поступающего извне витамина В₁₂. Процесс развивается длительно, в течение 10–30 лет [80, 81]. Хотя эффекты бактерии на кислотно-протеолитическую активность недостаточно изучены, известно, что в фундальном отделе медиаторы воспаления действуют на париетальные и главные клетки, в то время как в антруме цитокины способны стимулировать работу G-клеток и подавлять D-клетки. То есть поражение антрального отдела сопровождается изменением местного гормонального фона, что также регулирует кислотность. Обе формы атрофического гастрита характеризуются повышением уровня гастрина (CagA- и уреазо-зависимого в случае *H. pylori*) и пепсиногена I и II, наличием антител к CagA [73, 79, 83].

В последние годы показано, что аутоантитела к париетальным клеткам желудка обнаруживаются в 20–30 % случаев инфицирования *H. pylori*, в том числе антитела к Н⁺/К⁺-АТФазе [80]. И несмотря на перемещение патогена из зоны повреждения слизистой оболочки, антитела к париетальным клеткам и внутреннему фактору остаются как триггер аутоиммунного повреждения с развитием дефицита многих микронутриентов [73]. Способность бактерии экспрессировать на своей поверхности компоненты тканей макроорганизма, так называемая «бактериальная мимикрия», обуславливает некоторые аутоиммунные реакции. У *H. pylori* это свойство ярко выражено и ассоциируется в основном с выработкой изо-

форм группы крови человека (антигены системы Lewis). Секрета группоспецифичных антигенов желудочным эпителием определяет статус «секретора» и предотвращает адгезию патогена. Совместно с CagA и VacA антитела к Lewis усиливают воспалительные изменения слизистой оболочки [4]. Вероятно, многие механизмы еще не известны, но в любом случае подобная антигенная мимикрия позволяет патогену уклоняться от иммунного ответа хозяина.

Нельзя не отметить еще один механизм гипокислотности, формирующий порочный круг хронизации состояния. Это длительный прием ингибиторов протонной помпы.

Изучение взаимосвязи *H. pylori*-инфекции и B_{12} -дефицитной анемии основано преимущественно на определении уровня витамина B_{12} в сыворотке крови – анализе с недостаточной специфичностью и чувствительностью. Дефицит витамина B_{12} у *H. pylori*-позитивных лиц выявляется в большом количестве случаев (до 67,4 %). Имеются данные о высокой степени бактериального обсеменения у пациентов с низкой границей нормы сывороточного витамина B_{12} и гипергомацистеинемией [9]. Кроме того, и пернициозная анемия, и *H. pylori* тесно связаны с высоким риском развития рака желудка (до 95 %) [61, 84].

Что касается самостоятельного влияния схем эрадикации *H. pylori* на восстановление баланса сывороточного витамина B_{12} , то здесь данные противоречивы. Обзорные работы признают значимую результативность такого лечения [5, 85, 86]. Противоположной точки зрения придерживаются авторы статьи [9]. Они не нашли убедительных доказательств этому факту. Можно предположить гетерогенность штаммов патогена в зависимости от географии исследований. Обращает на себя внимание отсутствие рандомизированных исследований по оценке эрадикационной терапии у больных B_{12} -дефицитной анемией.

Таким образом, развитие дефицита витамина B_{12} в случае доказанного инфицирования *H. pylori* следует считать результатом местных воспалительных изменений слизистой оболочки. Еще задолго до признания *H. pylori* патогеном обсуждалась аутоиммунная теория развития кислото-зависимых заболеваний желудка на основании выявления аутоантител против гистаминового рецептора обкладочных клеток [87]. Участие бактериальных факторов вирулентности в развитии аутоиммунного процесса внежелудочной локализации свидетельствует о полиэтиологичности данной патологии. В случае выявления мегалобластной анемии необходим активный поиск иных причин, в том числе длительного приема

ряда лекарственных препаратов (например, метформина) и аутоиммунных заболеваний.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа, первичная иммунная тромбоцитопения). Название заболевания неоднократно менялось, и в настоящее время официальным является термин «идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП)». Оно представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся продукцией аутоантител к антигенам мембран тромбоцитов, что ведет к разрушению последних в органах ретикулоэндотелиальной системы [88, 89]. В норме количество тромбоцитов в крови взрослого человека варьируется в пределах от 150 до $400 \times 10^9/\text{л}$ с продолжительностью жизни этих клеток 8–10 суток. Формирование аутоантител и иммунных комплексов в крови ведет к уменьшению числа тромбоцитов до $100 \times 10^9/\text{л}$ и менее [90]. Одним из патофизиологических механизмов развития ИТП является формирование IgG к поверхностным гликопротеинам тромбоцитов GP IIb/IIIa и GP Ib/IX. Многие до сей поры не изученные механизмы развития ИТП представляют значительный интерес для фундаментальной и прикладной науки [91].

По клиническому течению различают острую, персистирующую и хроническую формы заболевания. Острая ИТП, длящаяся до трех месяцев, встречается в основном у детей и способна к спонтанному разрешению даже при отсутствии лечения. Длительность персистирующей формы ИТП колеблется в пределах 3–12 месяцев, хронической – более 12 месяцев. Последняя чаще регистрируется у пациентов взрослого возраста [92]. Классификация ИТП по этиологическому принципу выделяет первичную форму заболевания (при отсутствии установленной причины развития) и вторичную форму, возникающую вследствие воздействия различных факторов, неопластических процессов, бактериальных и вирусных инфекций (гепатит С, ВИЧ, хроническое инфицирование *H. pylori*) [93]. В перечень потенциальных причин ИТП *H. pylori* внесен лишь недавно на основании данных о достоверно более частом выявлении тромбоцитопении у лиц с инфекцией *H. pylori* и эффективности эрадикационной терапии в нормализации уровня тромбоцитов [94, 95].

Наличие патофизиологической связи между инфицированием *H. pylori* и ИТП было впервые описано G. Gasbarrini et al. и G. Pérez et al. Ими были обнаружены случаи нормализации уровня тромбоцитов после эрадикации патогена [96]. Данное наблюдение привело к формированию гипотезы о роли *H. pylori* как одного из причинных факторов развития вторичной ИТП. В последую-

щем стало появляться все больше подобных клинических описаний. Так, в европейских странах (Италия, Турция, Сербия) на момент 2014 г. доложено 242 случая с нивелированием симптомов ИТП в половине случаев эрадикации *H. pylori* [5, 97]. Аналогичные результаты получены S. Aljarad et al. у 50 пациентов с подтвержденным диагнозом ИТП: связь между инфицированием *H. pylori* и ИТП была установлена у 2/3 обследованных ($n = 36$) [98]. В то же время исследователи других стран Европы (Испании, Франции), а также США и Мексики такой взаимосвязи не наблюдали – возможно, вследствие низкого преваляирования самой инфекции в этих регионах [5, 97].

K. Sheema et al. продемонстрировали распространенность поверхностного антигена *H. pylori* у пациентов с хронической формой ИТП [99]. К настоящему времени предполагается существование нескольких механизмов развития ИТП в связи с наличием в организме человека *H. pylori*: молекулярная мимикрия, нарушения фагоцитоза и агрегации тромбоцитов, усиленный ответ плазматоидных дендритных клеток и реакция иммунной системы «хозяина» на факторы вирулентности бактерии [93].

Молекулярная мимикрия. В патогенезе развития *H. pylori*-ассоциированной ИТП наиболее вероятна роль перекрестных реакций бактериальных антител с гликопротеиновыми антигенами тромбоцитов. В результате перекрестной реактивности вырабатываемые организмом антитела к бактериальному белку CagA также тропны и к гликопротеиновым рецепторам мембраны тромбоцитов (GP IIb/IIIa, GP Ib/IX, GP Ia/IIa) [92, 100]. Данный механизм, наблюдаемый также у пациентов со СПИД, считается причиной развития вторичной ИТП. К настоящему времени установлено, что антитела к различным гликопротеинам ВИЧ (gp24 и gp120) способны к взаимодействию с мембранными рецепторами тромбоцитов при наличии сходных эпитопов [101, 102]. CagA-позитивные штаммы патогена могут быть ответственны за увеличение количества В-лимфоцитов, продуцирующих антитела к CagA, перекрестные к тромбоцитарным пептидам [4]. Уровень этих антител во взвеси тромбоцитов уменьшается после проведения антихеликобактерной терапии. Некоторые авторы предлагают ориентироваться на их титр при определении показаний к эрадикации *H. pylori* у пациентов с ИТП [103]. В развитие тромбоцитопении вносит вклад и кросс-реактивность между антигенами Lewis бактериального липополисахарида и Lewis-антигенными детерминантами поверхности тромбоцитов [4].

Нарушения фагоцитоза. Одним из возможных механизмов развития ИТП у *H. pylori*-позитивных лиц является ингибирование Fcγ-рецепторов моноцитов периферической крови, приводящее к увеличению продукции антитромбоцитарных аутоантител в сочетании с ускорением оборота тромбоцитов преимущественно вследствие снижения экспрессии Fcγ-рецепторов типа RIIb [104]. Указанный феномен и появление аутореактивных В-клеток служат факторами, повышающими фагоцитарную активность моноцитов и уменьшающими число тромбоцитов [9, 104–106].

Нарушения агрегации тромбоцитов. Отдельные штаммы *H. pylori* обладают способностью индуцировать агрегацию тромбоцитов. Наличие антихеликобактерного IgG и фактора фон Виллебранда на поверхности мембран различных бактериальных штаммов способно вызывать активацию и агрегацию тромбоцитов [63]. Бактериальный фактор фон Виллебранда обладает свойством связывания с гликопротеином Ib (gp-Ib) тромбоцитов, что приводит к их агрегации. Подобный эффект наблюдается и у взаимодействия антител к *H. pylori* с IgG-рецепторами (Fcγ-рецепторы типа RIIa) на поверхности тромбоцитов. Связывание фактора фон Виллебранда с gp-Ib вызывает активацию внутриклеточного сигнального пути, ведущего к активации GP-IIb/IIIa и необратимому контакту тромбоцитов и фактора фон Виллебранда [107]. Играет роль и избыточная продукция фосфатидилсерина и р-селектина в агрегации тромбоцитов при *H. pylori* [4]. Следует заметить, что *H. pylori*-индуцированная агрегация тромбоцитов в микроциркуляторном русле желудка, сопровождающаяся манифестацией системных проявлений болезни, в настоящее время является предполагаемым механизмом развития *H. pylori*-индуцированной ИТП [63].

Способность вызывать агрегацию тромбоцитов показана и для уреазы. Это ее неферментативное свойство. Данный процесс ингибируется антителами к коллагеновому рецептору тромбоцитов – гликопротеину VI (GPVI). [106, 108].

Ответ дендритных клеток на хеликобактерную инфекцию. Еще одним возможным механизмом развития ИТП при наличии *H. pylori* является увеличение количества плазматоидных дендритных клеток, «профессиональных» антигенпрезентирующих клеток [109]. За счет проникновения отростков дендритных клеток в интактный гастральный эпителий через межклеточные контакты происходит «презентация» антигенов бактерии, усиливается ответ иммунной системы «хозяина» вследствие активации Th1- и Th2-лимфоцитов, что в свою очередь ведет к про-

дукции IL-12 и IL-10. Кроме того, наличие на поверхности *H. pylori* белков внешней мембраны (Omp), таких как HpaA и Omp-18, способно стимулировать продукцию IL-12 и IL-10 дендритными клетками за счет собственного антигенного потенциала [109, 110].

Реакция иммунной системы «хозяина» на факторы вирулентности H. pylori. По всей видимости, это универсальная реакция макроорганизма на бактериальное присутствие в виде продукции провоспалительных факторов и выработки антител. В аспекте хеликобактериоза данный механизм проявляет себя не только при гематологических синдромах, но и при хронизации гастродуоденальной патологии, сердечно-сосудистых и неврологических проявлениях инфекции.

Особенностью воспалительной реакции при *H. pylori*-ассоциированной ИТП является блокада Т-хелперов, которая, в частности, реализуется бактериальным токсином VacA посредством подавления Т-рецепторного пути синтеза IL-2 [111]. Кроме того, связывание VacA с мультимерином-1, крупным водорастворимым белком с дисульфидными связями, также называемым интерфэйсом-4 эластиновых миофибрилл (EMILIN-4), экспрессируемым на мегакариоцитах и тромбоцитах и кодируемым геном MMRN1, усиливает активацию и клиренс тромбоцитов [112, 113]. В патогенезе *H. pylori*-индуцированной ИТП предположено участие определенных аллелей комплекса HLA (HLA-DQB1*03 гаплотип), однако до настоящего времени для этого феномена нет достаточных доказательств [4, 114].

Эрадикационная терапия и ИТП. Несмотря на то, что точные механизмы патогенеза ИТП у *H. pylori*-позитивных лиц остаются не до конца изученными, в настоящее время стандартной практикой является проведение тестирования на наличие данной инфекции у пациентов с клинической картиной пурпуры. Зарубежные и отечественные эксперты единогласны во мнении, что в случае доказанной инфекции *H. pylori* при исключении иных причин тромбоцитопении ИТП является одним из экстрагастральных проявлений хеликобактерной инфекции и одним из показаний к проведению эрадикационной терапии [1, 7, 115]. К примеру, в 2011 г. Американская ассоциация гематологов признала *H. pylori* причиной развития вторичной ИТП и рекомендует проводить выявление хеликобактерной инфекции у пациентов с симптомами ИТП, живущих в эндемичных областях [116], а в 2009 г. на азиатско-тихоокеанской конференции, посвященной лечению данной инфекции, принято решение об обязательном проведении эрадикационной терапии *H. pylori* в контексте лечения пурпуры [117].

Терапия ИТП включает внутривенное введение иммуноглобулина, кортикостероидов, анти-D иммуноглобулина, проведение иммуносупрессивной терапии и спленэктомии. Начиная с 2019 г. в план лечения ИТП включают препарат противоопухолевого действия (ритуксимаб), агонист тромбопоэтиновых рецепторов (эльтромбопаг) и стимулятор тромбопоэза (ромиплостим). При выявлении *H. pylori* вышеуказанная терапия должна быть дополнена ингибиторами протонной помпы (омепразол, лансопразол, пантопразол) и антибактериальными препаратами (амоксациллин, кларитромицин и метронидазол) в составе стандартных эрадикационных схем на протяжении не менее двух недель [113]. Предикторами благоприятного ответа на эрадикационную терапию могут быть более выраженная атрофия и интенсивность воспаления при эндоскопическом и гистологическом исследовании слизистой оболочки желудка [118, 119].

Таким образом, на сегодняшний день предполагаемая связь развития ИТП в присутствии *H. pylori* может быть объяснена несколькими патогенетическими механизмами бактериальной колонизации. Наиболее убедительно участие молекулярной мимикрии патогена в активации аутоиммунных реакций, что находит больше доказательств общности патогенеза, а именно – продукция аутоантител к бактериальному CagA и кросс-реактивность этих антител с поверхностными мембранными антигенами тромбоцитов GP IIb/IIIa, GP Ib/IX, GP Ia/IIa. Обсуждаются и другие патогенетические механизмы. Практически все факторы патогенности *H. pylori* обеспечивают его длительную персистенцию в слизистой оболочке желудка и индуцируют хроническое местное и системное воспаление. Компонентами системной реакции в аспекте ИТП являются нарушение фагоцитоза вследствие повышения фагоцитарной активности моноцитов и ингибирования рецепторов FcγRIIb, увеличение числа плазматоидных дендритных клеток, отростки которых активируют иммунный ответ хозяина, что в свою очередь приводит к продукции различных интерлейкинов. Более того, наличие антител IgG к *H. pylori* и фактора фон Виллебранда на поверхности клеточных мембран некоторых его штаммов вызывает активацию и агрегацию тромбоцитов. И наконец, иммунная система хозяина вынуждена реагировать продукцией антител к фактору вирулентности CagA связыванием VacA с мультимерином-1 на поверхности тромбоцитов. Все перечисленное выше и приводит к развитию тромбоцитопенической пурпуры. Результаты исследований пациентов ИТП *ex juvantibus*, на которые ссылаются многочисленные национальные

рекомендации, демонстрируют существенное увеличение числа тромбоцитов по сравнению с исходным уровнем при использовании трехкомпонентной схемы эрадикационной терапии хеликобактерной инфекции.

Другие заболевания системы крови и *H. pylori*. Несомненно, что любой патогенный агент может приводить к дисрегуляции иммунного ответа. В сочетании с некоторыми генетическими факторами это является предпосылкой к развитию аутоиммунных и неопластических процессов, в том числе злокачественных заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей. Так, большинство случаев MALT-лимфом (mucosa associated lymphoid tissue) желудка ассоциировано с *H. pylori*, что согласуется с признанием данного патогена канцерогеном. В литературе встречаются единичные работы по выявлению взаимосвязи *H. pylori* и с некоторыми другими заболеваниями системы крови – аутоиммунной нейтропенией, антифосфолипидным синдромом, геморрагическим васкулитом, множественной миеломой. На данный момент этот факт не находит прямого подтверждения. Анализ такого рода информации возможен лишь в условиях гораздо большего числа клинических наблюдений.

Обсуждение

В литературных источниках, предоставленных поисковыми системами, очень малое количество соответствует запрашиваемой тематике и временному периоду. Связь *H. pylori* и экстрагастральной патологии на сегодняшний день является проблемной темой, весьма скудно раскрытой в опубликованных работах. Обращает на себя внимание и тот факт, что в действующих Российских рекомендациях по железодефицитной и B_{12} -дефицитной анемии нет указаний на необходимость диагностики и лечения *H. pylori* [120, 121]. При ИТП диагностика *H. pylori*-инфекции показана только в случае отягощенного язвенного анамнеза, при этом ее эрадикация не предусматривается [122].

Продemonстрировано вовлечение многих факторов патогенности *H. pylori* в патогенез гематологических синдромов. Описана прямая зависимость выраженности местного воспаления и вирулентности бактерии при ЖДА и B_{12} -дефицитной анемии. Иницирующими процессами можно считать эрозивно-язвенные и атрофические изменения слизистой оболочки. Очевиден вклад длительной малой кровопотери и дефицита микронутриентов при гипохлоридрии в развитие анемии у *H. pylori*-позитивных

пациентов. Индукция системной воспалительной реакции и аутоиммунной агрессии бактериальными факторами патогенности также может сопровождаться синдромом анемии с характерными биохимическими проявлениями. В подобном случае представляется возможным проведение четкой дифференциации от банального железо- и B_{12} -дефицита. Феномен стимуляции аутоиммунного ответа может быть объяснен молекулярной мимикрией *H. pylori*. В развитии тромбоцитопенической пурпуры при хеликобактериозе этот механизм предположен ведущим. Механизмы бактериальной мимикрии позволяют манипулировать иммунным ответом человека, что создает предпосылки для хронизации инфекции.

Обращает на себя внимание неоднородность работ по методам диагностики хеликобактериоза. Если первые клинические описания (на тот момент единичные) были в 90-х годах прошлого столетия, когда диагностика *H. pylori* базировалась в основном на исследовании нативного материала, то более современные работы опираются на рекомендованные дыхательные уреазные тесты и серологические результаты. Следует заметить малую информативность подобных подходов для подтверждения *H. pylori*-инфекции, особенно в аспекте экстрагастральной патологии. Еще одной проблемой является скудное число исследований с большим количеством наблюдений, проведенных с одновременным применением нескольких диагностических методик. В подобных работах у пациентов с патологией крови, как правило, оценивается только *H. pylori*-статус, без учета преморбидного фона и состояния микробиома. Независимо друг от друга авторы часто фиксировали противоречивость данных как о клинической значимости подобных изменений, так и о самостоятельном влиянии эрадикации на нивелирование гематологических сдвигов. Нам приходится констатировать факт, что теория конкуренции *H. pylori* как симбионта за усвоение железа «хозяина» на сегодняшний день не находит подтверждения. Не следует забывать и о том, что *H. pylori* – не единственный представитель желудочного микробиома, индуцирующий патологические изменения слизистой оболочки. Некоторые морфологические изменения гастродуоденальной слизистой оболочки могут быть обусловлены совокупным действием других представителей микробиома желудка, многие из которых имеют схожие факторы патогенности. Остается загадкой существование механизма, который делает возможным доминирование *H. pylori* на фоне многообразия микробиома.

Заключение

Литературные данные на сегодняшний день не позволяют однозначно считать анемию и тромбоцитопеническую пурпуру проявлением хеликобактерной инфекции. Включение *H. pylori* в Международный консенсус по хеликобактерной инфекции не заменяет адекватного поиска иных первопричин развития этих заболеваний. Мы убеждены в том, что местную гастродуodenальную патологию и экстрагастральные проявления при положительных тестах на *H. pylori* следует считать мультифакторными заболеваниями. Их невозможно рассматривать с позиции одного микроорганизма. Это диктует необходимость дальнейшего изучения местной ассоциативной бактериальной флоры и ее сопоставления с клинико-эндоскопическими и морфологическими параметрами. Выявление *H. pylori* необходимо подтверждать несколькими диагностическими тестами. Следует также анализировать и сопутствующие заболевания, влияющие на колонизационную среду. Такие работы в будущем позволят более точно прогнозировать эффективность лечения. Перспективно изучение и применение диетологических подходов к сохранению целостности слизевого барьера и предотвращению бактериальной адгезии. С практической точки зрения, это выполнимо как в режиме профилактики, так и на любом этапе ведения пациентов.

Список литературы / References

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Дехнич Н.Н., ... Цуканов В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2018;28(1):55–70. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
2. Смирнова О.В., Синяков А.А. Влияние *Helicobacter pylori* на особенности цитокиновой регуляции при хроническом атрофическом гастрите. *Инфекц. и иммунитет.* 2020;10(1):187–192. doi: 10.15789/2220-7619-IOH-1167
3. Smirnova O.V., Sinyakov A.A. Influence of *Helicobacter pylori* on cytokine regulation in chronic atrophic gastritis. *Infektsiya i иммунитет = Russian Journal of Infection and Immunity.* 2020;10(1):18–192. [In Russian]. doi: 10.15789/2220-7619-IOH-1167
4. Öztekin M., Yılmaz B., Agagündüz D., Capasso R. Overview of *Helicobacter pylori* infection: clinical features, treatment and nutritional aspects. *Diseases.* 2021;9(4):66. doi: 10.3390/diseases9040066
5. Chmiela M., Gonciarz W. Molecular mimicry in *Helicobacter pylori* infections. *World J. Gastroenterol.* 2017;23(22):3964–3977. doi: 10.3748/wjg.v23.i22.3964
6. Campuzano-Maya G. Hematologic manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(36):12818–12838. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12818
7. Mladenova I. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* infection. *J. Clin. Med.* 2021;10:3473. doi: 10.3390/jcm10163473
8. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., Bazzoli F., Gasbarrini A., Atherton J., Graham D.Y., ... European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66:6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
9. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG Clinical Guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am. J. Gastroenterol.* 2017;112(2):212–239. doi: 10.1038/ajg.2016.563
10. Tsay F.W., Hsu P.I. *H. pylori* infection and extra-gastrointestinal diseases. *J. Biomed. Sci.* 2018;25(1):65. doi: 10.1186/s12929-018-0469-6
11. Tseng D.S., Li D., Cholleti S.M., Wei J.C., Jodesty Y., Pham H.V. Effect of *Helicobacter pylori* treatment on unexplained iron deficiency anemia. *Perm. J.* 2019;23:18–195. doi: 10.7812/TPP/18-195
12. Stasi R., Sarpatwari A., Segal J.B., Osborn J., Evangelista M.L., Cooper N., Provan D., Newland A., Amadori S., Bussell J.B. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood.* 2009;113:1231–1240. doi: 10.1182/blood-2008-07-167155
13. Blecker U., Renders F., Lanciers S., Vandenplas Y. Syncope leading to the diagnosis of a *Helicobacter pylori* positive chronic active haemorrhagic gastritis. *Eur. J. Pediatr.* 1991;150(8):560–561. doi: 10.1007/BF02072207
14. Rodriguez-Castro K.I., Franceschi M., Noto A., Miraglia C., Nouvenne A., Leandro G., Meschi T., de' Angelis G.L., di Mario F. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis. *Acta Biomed.* 2018;89(8):88–92. doi: 10.23750/abm.v89i8-S.7921
15. Emiralioglu N., Yenicesu I., Sari S., Egritas O., Poyraz A., Pasaoglu O.T., Celik B., Dalgic B. An insight into the relationships between prohepcidin, iron

deficiency anemia, and interleukin-6 values in pediatric *Helicobacter pylori* gastritis. *Eur. J. Pediatr.* 2015;174(7):903–910. doi: 10.1007/s00431-014-2482-4

15. Haile K., Yemane T., Tesfaye G., Wolde D., Timerga A., Haile A. Anemia and its association with *Helicobacter pylori* infection among adult dyspeptic patients attending Wachemo University Nigist Eleni Mohammad Memorial Referral Hospital, Southwest Ethiopia: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2021;16(1):e0245168. doi: 10.1371/journal.pone.0245168

16. Xu M.Y., Cao B., Yuan B.S., Yin J., Liu L., Lu Q.B. Association of anaemia with *Helicobacter pylori* infection: a retrospective study. *Scientific Reports.* 2017;7:13434. doi: 10.1038/s41598-017-13955-3

17. Hou B., Zhang M., Liu M., Dai W., Lin Y., Li Y., Gong M., Wang G. Association of active *Helicobacter pylori* infection and anemia in elderly males. *BMC Infectious Diseases.* 2019;19:228. doi: 10.1186/s12879-019-3849-y

18. Franceschi F., Giupponi B., Ražuka-Ebela D. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter.* 2018;23(1):e12520. doi: 10.1111/hel.12520

19. Hudak L., Jaraisy A., Haj S., Muhsen K. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter.* 2017;22(1). doi: 10.1111/hel.12330

20. Tan H.J., Goh K.L. Extragastrintestinal manifestations of *Helicobacter pylori* infection: facts or myth? A critical review. *J. Dig. Dis.* 2012;13:342–349. doi: 10.1111/j.1751-2980.2012.00599.x

21. Lee S.Y. Endoscopic gastritis, serum pepsinogen assay, and *Helicobacter pylori* infection. *Korean J. Intern. Med.* 2016;31:835–844. doi: 10.3904/kjim.2016.166

22. Афанасенкова Т.Е., Голованова Е.Д., Дубская Е.Е. Хронический *Helicobacter pylori*-индуцированный гастрит с эрозивным поражением слизистой оболочки желудка у пожилых. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* 2019;(10):33–38. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-33-38

Afanasenkov T.E., Golovanova E.D., Dubskaya E.E. Chronic *Helicobacter pylori* induced gastritis with erosive lesions of the gastric mucosa in the elderly. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;(10):33–38. [In Russian]. doi:10.31146/1682-8658-ecg-170-10-33-38

23. Betesh A.L., Santa Ana C.A., Cole J.A., Fordtran J.S. Is achlorhydria a cause of iron deficiency anemia? *Am. J. Clin. Nutr.* 2015;102:9–19. doi: 10.3945/ajcn.114.097394

24. Gravina A.G., Zagari R.M., de Musis C., Romano L., Loguercio C., Romano M. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. *World J. Gastroenterol.* 2018;24(29):3204–3221. doi: 10.3748/wjg.v24.i29.3204

25. Boyanova L. Role of *Helicobacter pylori* virulence factors for iron acquisition from gastric epithelial cells of the host and impact on bacterial colonization. *Future Microbiol.* 2011;6(8):843–846. doi: 10.2217/fmb.11.75

26. Šterbenc A., Jarc E., Poljak M., Homan M. *Helicobacter pylori* virulence genes. *World J. Gastroenterol.* 2019;25(33):4870–4884. doi: 10.3748/wjg.v25.i33.4870

27. Scott C., Arora G., Dickson K., Lehmann C. Iron chelation in local infection. *Molecules.* 2021;26:189. doi: 10.3390/molecules26010189

28. Toyokuni S., Yanatori I., Kong Y., Zheng H., Motooka Y., Jiang L. Ferroptosis at the crossroads of infection, aging and cancer. *Cancer Science.* 2020;111:2665–2671. doi: 10.1111/cas.14496

29. Hamed A.D., Farivar T.N., Rahmani B., Hajmanoochehri F., Razavi A.N., Jahanbin B., Dadaran M.S., Peymani A. The role of transferrin receptor in the *Helicobacter pylori* pathogenesis; L-ferritin as a novel marker for intestinal metaplasia. *Microb. Pathog.* 2019;126:157–164. doi: 10.1016/j.micpath.2018.10.039

30. Chmiela M., Kupcinskas J. Review: Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2019;24(1):e12638. doi: 10.1111/hel.12638

31. Worst D.J., Otto B.R., de Graaff J. Iron-repressible outer membrane proteins of *Helicobacter pylori* involved in heme uptake. *Infect. Immun.* 1995;63(10):4161–4165. doi: 10.1128/iai.63.10.4161-4165.1995

32. Исаева Г.Ш., Валиева Р.И. Биологические свойства и вирулентность *Helicobacter pylori*. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия.* 2018;20(1):14–23. doi: 10.36488/ctac.2018.1.14-23

Isaeva G.Sh., Valieva R.I. Biological characteristics and virulence of *Helicobacter pylori*. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2018;20(1):14–23. [In Russian]. doi:10.36488/ctac.2018.1.14-23

33. Olvera-Rosales L.B., Cruz-Guerrero A.E., Ramírez-Moreno E., Quintero-Lira A., Contreras-López E., Jaimez-Ordaz J., Castañeda-Ovando A., Añorve-Morga J., Calderón-Ramos Z.-G., Arias-Rico J. Impact of the gut microbiota balance on the health-disease relationship: the importance of consuming probiotics and prebiotics. *Foods.* 2021;10:1261. doi: 10.3390/foods10061261

34. Yang J., Zhou X., Liu X., Ling Z., Ji F. Role of the gastric microbiome in gastric cancer: from carcinogenesis to treatment. *Front. Microbiol.* 2021;12:641322. doi: 10.3389/fmicb.2021.641322

35. Muhsen K., Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systemic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2008;13:323–340. doi: 10.1111/j.1523-5378.2008.00617.x

36. Andrews S.C., Robinson A.K., Rodriguez-Quinones F. Bacterial iron homeostasis. *FEMS Microbiology Rev.* 2003;27:215–237. doi: 10.1016/S0168-6445(03)00055-X
37. Briana R., Wilson L., Bogdan A.R., Miyazawa M., Hashimoto K., Tsuji Y. Siderophores in iron metabolism: from mechanism to therapy potential. *Trends Mol. Med.* 2016;22(12):1077–1090. doi:10.1016/j.molmed.2016.10.005
38. Kramer J., Özkaya Ö., Kümmerli R. Bacterial siderophores in community and host interactions. *Nat. Rev. Microbiol.* 2020;18(3):152–163. doi: 10.1038/s41579-019-0284-4
39. Поздеев О.К., Поздеева А.О., Валева Ю.В., Гуляев П.Е., Савинова А.Н. Механизмы взаимодействия *Helicobacter pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. I. Факторы патогенности, способствующие успешной колонизации. *Инфекц. и иммунитет.* 2018;8(3):273–283. doi:10.15789/2220-7619-2019-2-253-261
- Pozdeev O.K., Pozdeeva A.O., Valeeva Yu.V., Gulyaev P.E., Savinova A.N. Mechanisms of interaction of *Helicobacter pylori* with epithelium of gastric mucosa. I. Pathogenic factors promoting successful colonization. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity.* 2018;8(3):273–283. [In Russian]. doi:10.15789/2220-7619-2018-3-273-283
40. Johnstone T.C., Nolan E.M. Beyond iron: non-classical biological functions of bacterial siderophores. *Dalton Trans.* 2015;44(14):6320–6339. doi:10.1039/c4dt03559c
41. Qi B., Han M. Microbial siderophore enterobactin promotes mitochondrial iron uptake and development of the host via interaction with ATP synthase. *Cell.* 2018;175(2):571–582. doi: 10.1016/j.cell.2018.07.032
42. Yokota S., Toita N., Yamamoto S., Fujii N., Konno M. Positive relationship between a polymorphism in *Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein a gene and iron-deficiency anemia. *Helicobacter.* 2013;18:112–116. doi:10.1111/hel.12011
43. Pich O.Q., Merrell D.S. The ferric uptake regulator of *Helicobacter pylori*: a critical player in the battle for iron and colonization of the stomach. *Future Microbiol.* 2013;8(6):725–738. doi: 10.2217/fmb.13.43
44. Flores S.E., Aitchison A., Day A.S., Keenan J.I. *Helicobacter pylori* infection perturbs iron homeostasis in gastric epithelial cells. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184026. doi: 10.1371/journal.pone.0184026
45. Ellermann M., Arthur J.C. Siderophore-mediated iron acquisition and modulation of host-bacterial interactions. *Free Radic. Biol. Med.* 2017;105:68–78. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.489
46. Nairz M., Weiss G. Iron in infection and immunity. *Mol. Aspects Med.* 2020;75:100864. doi: 10.1016/j.mam.2020.100864
47. Weiss G., Ganz T., Goodnough L.T. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019;33(1): 40–50. doi:10.1182/blood-2018-06-856500
48. Pasini E., Corsetti G., Romano C., Aquilani R., Scarabelli T., Chen-Scarabelli C., Dioguardi F.S. Management of anaemia of chronic disease: beyond iron-only supplementation. *Nutrients.* 2021;13:237. doi: 10.3390/nu 13010237
49. Madu A.J., Ughasoro M.D. Anaemia of chronic disease: an in-depth review. *Med. Princ. Pract.* 2017;26:1–9. doi: 10.1159/000452104
50. Jeyamani L., Jayarajan J., Leelakrishnan V., Swaminathan M. *CagA* and *VacA* genes of *Helicobacter pylori* and their clinical relevance. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2018;61(1):66–69. doi: 10.4103/IJPM.IJPM_234_17
51. Yang J.Y., Kim P., Jeong S.-H., Lee S.W., Myung Y.S., Baeg M.K., Kim J.B. The effects of sulglycotide on the adhesion and the inflammation of *Helicobacter pylori*. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17:2918. doi:10.3390/ijerph17082918
52. Hessey S.J., Spencer J., Wyatt J.I., Sobata G., Rathbone B.J., Axon A.T., Dixon M.F. Bacterial adhesion and disease activity in *Helicobacter* associated chronic gastritis. *Gut.* 1990;31:134–138. doi: 10.1136/gut.31.2.134
53. Guruge J.L., Falk P.G., Lorenz R.G., Dans M., Wirth H.P., Blaser M.J., Berg D.E., Gordon J.I. Epithelial attachment alters the outcome of *Helicobacter pylori* infection. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1998;95(7):3925–3930. doi: 10.1073/pnas.95.7.3925
54. Matsuo Y., Kido Y., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* outer membrane protein-related pathogenesis. *Toxins (Basel).* 2017;9:101. doi:10.3390/toxins9030101
55. Kato S., Osaki T., Kamiya S., Zhang X.S., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* sabA gene is associated with iron deficiency anemia in childhood and adolescence. *PLoS One.* 2017;12:e0184046. doi:10.1371/journal.pone.0184046
56. Andersen L.P. Colonization and infection by *Helicobacter pylori* in humans. *Helicobacter.* 2007;12(2):12–15. doi: 10.1111/j.1523-5378.2007.00574.x
57. Cover T.L. *Helicobacter pylori* diversity and gastric cancer risk. *mBio.* 2016;7(1):e01869-15. doi: 10.1128/mBio.01869-15
58. Щербakov И.Т., Леонтьева Н.И., Филиппов В.С., Грачева Н.М., Соловьева А.И., Виноградов Н.А. Морфология воспаления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с контаминацией *Helicobacter pylori*. *Морфол. ведомости.* 2019;27(3):39–45. doi: 10.20340/mv-mn.19(27).03.39-45
- Shcherbakov I.T., Leont'ieva N.I., Filippov V.S., Grachyova N.M., Solov'yova A.I., Vinogradov N.A. The morphology of the inflammation of the gastric and duodenal mucosa with *Helicobacter pylori* contamination. *Morfologicheskie vedomosti = Morpho-*

- logical Newsletter. 2019;27(3):39–45. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.19\(27\).03.39-45](https://doi.org/10.20340/mv-mn.19(27).03.39-45)
59. Пегашева И.Л., Павлович И.М., Гордиенко А.В., Чирский В.С., Ерохина А.А., Сварваль А.В. Влияние факторов патогенности *Helicobacter pylori* (Cag A и Vac A) на предраковые изменения слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* 2019;(5):67–71. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-67-71
- Pegasheva I.L., Pavlovich I.M., Gordienko A.V., Chyrskiy V.S., Erokhina A.A., Swarwal A.V. Influence of pathogenicity factors of *Helicobacter pylori* (Cag A and Vac A) on precancerous changes of gastric mucosa in patients with chronic gastritis. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(5):67–71. [In Russian]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-67-71
60. Vernigorodskiy S.V., Sukhan D.S. The role of the CagA gene in the occurrence of the inflammatory response of the gastric mucosa in patients with chronic *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Reports of Morphology*. 2018;24(3):11–18. doi: 10.31393/morphology-journal-2018-24(3)-02
61. Lahner E., Carabotti M., Annibale B. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in atrophic gastritis. *World J. Gastroenterol.* 2018;24(22):2373–2380. doi: 10.3748/wjg.v24.i22.2373
62. Новиков В.В., Лапин В.А., Мелентьев Д.А., Мохонова Е.В. Особенности иммунного ответа человека на инфицирование *Helicobacter pylori*. *МедиАль*. 2019;(2):55–69. doi: 10.21145/2225-0026-2019-2-55-69
- Novikov V.V., Lapin V.A., Melent'ev D.A., Mохонова E.V. Features of the human immune response to *Helicobacter pylori* infection. *MediAl = MediAl*. 2019;(2):55–69. [In Russian]. doi:10.21145/2225-0026-2019-2-55-69
63. Jackson S., Beck P.L., Pineo G.F., Poon M.C. *Helicobacter pylori* eradication: novel therapy for immune thrombocytopenic purpura? A review of the literature. *Am. J. Hematol.* 2005;78(2):142–150. doi: 10.1002/ajh.20250
64. Asahi M., Azuma T., Ito S., Ito Y., Suto H., Nagai Y., Tsubokawa M., Tohyama Y., Maeda S., Omata M., Suzuki T., Sasakawa C. *Helicobacter pylori* CagA protein can be tyrosine phosphorylated in gastric epithelial cells. *J. Exp. Med.* 2000;191:593–602. doi: 10.1084/jem.191.4.593
65. Tummuru M.K., Sharma S.A., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* picB, a homologue of the Bordetella pertussis toxin secretion protein, is required for induction of IL-8 in gastric epithelial cells. *Mol. Microbiol.* 1995;18:867–876. doi: 10.1111/j.1365-2958.1995.18050867.x
66. Negovan A., Iancu M., Fülöp E., Bănescu C. *Helicobacter pylori* and cytokine gene variants as predictors of premalignant gastric lesions. *World J. Gastroenterol.* 2019;25(30):4105–4124. doi: 10.3748/wjg.v25.i30.4105
67. Mendoza E., Duque X., Franco J.I.F., Maldonado E.R., Morán S., Martínez G., Rodríguez A.R., Martínez H. Association between active *H. pylori* infection and iron deficiency assessed by serum hepcidin levels in school-age children. *Nutrients*. 2019;11:2141. doi:10.3390/nu11092141
68. O'Connor H.J., Axon A.T., Dixon M.F. Campylobacter-like organisms unusual in type A (pernicious anaemia) gastritis. *Lancet*. 1984;2:1091. doi: 10.1016/s0140-6736(84)91523-x
69. Saito M., Mori A., Irie T., Tanaka M., Morioka M. *Helicobacter pylori* infection is not associated with pernicious anemia in Japan. *Rinsho Ketsueki*. 2008;49(11):1569–1571. [In Japanese].
70. Kokkola A., Kosunen T.U., Puolakkainen P., Sipponen P., Harkonen M., Laxen F., Virtamo J., Haapiainen R., Rautelin H. Spontaneous disappearance of *Helicobacter pylori* antibodies in patients with advanced atrophic corpus gastritis. *APMIS Journal of Pathology, Microbiology and Immunology*. 2003;111:619–624. doi: 10.1034/j.1600-0463.2003.1110604.x
71. Rodriguez A.M., Urrea D.A., Prada C.F. *Helicobacter pylori* virulence factors: relationship between genetic variability and phylogeographic origin. *PeerJ*. 2021;9:e12272. doi: 10.7717/peerj.12272
72. Buerkli S., Ndiaye N.F., Cercamondi C.I., Herter-Aeberli I., Moretti D., Zimmermann M.B. Asymptomatic *Helicobacter pylori* infection in pre-school children and young women does not predict iron bioavailability from iron-fortified foods. *Nutrients*. 2019;11:2093. doi:10.3390/nu11092093
73. Youssefi M., Tafaghodi M., Farsiani H., Ghazvini K., Keikha M. *Helicobacter pylori* infection and autoimmune diseases. Is there an association with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, autoimmune atrophy gastritis and autoimmune pancreatitis? A systematic review and meta-analysis study. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2021;54(3):359–369. doi: 10.1016/j.jmii.2020.08.011
74. Lenti M.V., Rugge M., Lahner E., Miceli E., Toh B.-H., Genta R.M., de Block C., Hershko C., di Sabatino F. Autoimmune gastritis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020;6(1):56. doi: 10.1038/s41572-020-0187-8
75. Johnson K.S., Ottemann K.M. Colonization, localization, and inflammation: the roles of *H. pylori* chemotaxis in vivo. *Curr. Opin. Microbiol.* 2018;41:51–57. doi:10.1016/j.mib.2017.11.019
76. Sung J.J.Y., Coker O.O., Chu E., Szeto C.H., Luk S. T., Lau H.C.H., Yu J. Gastric microbes associated with gastric inflammation, atrophy and intestinal metaplasia 1 year after *Helicobacter pylori* eradication. *Gut*. 2020; 69:1572–1581. doi:10.1136/gutjnl-2019-319826
77. Колмогорова Т.О., Анчикова Т.А. Роль *Helicobacter pylori* в развитии синдрома избыточного

- бактериального роста. *Доказат. гастроэнтерол.* 2019;8(3):12–18. doi:10.17116/dokgastro2019803112
- Kolmogorova T.O., Anchikova T.A. The role of *Helicobacter pylori* in the development of small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Dokazatel'naya gastroenterologiya = Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2019;8(3):12–18. [In Russian]. doi:10.17116/dokgastro2019803112
78. Ливзан М.А., Гаус О.В., Мозговой С.И. Хронический атрофический гастрит: тактика курации пациента. *РМЖ. Мед. обоз.* 2021;5(6):427–432. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-427-432
- Livzan M.A., Gaus O.V., Mozgovoy S.I. Chronic atrophic gastritis: patient management. *RMJ. Meditsinskoe obozrenie = Russian Medical Inquiry. Medical Review* 2021;5(6):427–432. [In Russian]. doi:10.32364/2587-6821-2021-5-6-427-432
79. Crafa P., Russo M., Miraglia C., Barchi A., Moccia F., Nouvenne A., Leandro G., Meschi T., De'Angelis G.L., Di Mario F. From Sidney to OLGA: an overview of atrophic gastritis. *Acta Biomed.* 2018;89(8):93–99. doi: 10.23750/abm.v89i8-S.7946
80. Lahner E., Marzinotto I., Lampasona V., Dotto L., Bazzigaluppi E., Brigatti C., Secchi M., Piemonti L., Conti L., Pillozzi E., ... Annibale B. Autoantibodies toward ATP4A and ATP4B subunits of gastric proton pump H1,K1-ATPase are reliable serological pre-endoscopic markers of corpus atrophic gastritis. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2020;11(10):e00240. doi: 10.14309/ctg.0000000000000240
81. Rustgi S.D., Bijlani P., Shah S.C. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: epidemiology, risk factors, and clinical management. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2021;14:17562848211038771. doi: 10.1177/17562848211038771
82. Franceschi F., Annalisa T., Teresa D.T., Giovanna A., Ianiro G., Franco S., Viviana G., Valentina T., Riccardo L.L., Antonio G. Role of *Helicobacter pylori* infection on nutrition and metabolism. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(36):12809–12817. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12809
83. Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Васютин А.В., Перетятко О.В., Пуликов А.С., Барон И.И. Структура слизистой оболочки желудка у пациентов с различными концентрациями и соотношениями пепсиногенов в сыворотке крови. *Мед. сов.* 2018;(14):114–117. doi:10.21518/2079-701X-2018-14-114-117
- Tsukanov V.V., Tonkikh Ju.L., Vasyutin A.V., Pereyatko O.V., Pulikov A.S., Baron I.I. astric mucosa structure in patients with different serum pepsinogen levels and ratios. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(14):114–117. [In Russian]. doi:10.21518/2079-701X-2018-14-114-117
84. Vannella L., Lahner E., Osborn J., Annibale B. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013;37:375–382. doi: 10.1111/apt.12177
85. Lahner E., Persechino S., Annibale B. Micronutrients (Other than iron) and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter*. 2012;17:1–15. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00892.x
86. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Инфекция *Helicobacter pylori* и экстрагастроуденальные заболевания. *Терапевт. арх.* 2015;87(8):103–110. doi:10.17116/terarkh2015878103-110
- Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Ju.A. *Helicobacter pylori* infection and extragastrroduodenal diseases. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2015;87(8):103–110. [In Russian]. doi:10.17116 /terarkh 2015878103-110
87. Асатуров А.В., Варзин С.А., Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Утехин В.И. Роль аутоиммуннологической реактивности в патогенезе осложненных форм язвенной болезни у детей и взрослых. *Педиатр.* 2018;9(6):93–100. doi:10.17816/PED9693-100
- Asaturov A.V., Varzin S.A., Stroe Yu.I., Churilov L.P., Utekhin V.I. The role of autoimmune reactivity in pathogenesis of complicated forms of peptic ulcer disease in adults and children. *Pediatr = Pediatrician*. 2018;9(6):93–100. [In Russian]. doi:10.17816/ PED 9693-100
88. Terrell D.R., Beebe L.A., Neas B.R., Vesely S.K., Segal J.B., George J.N. Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. *Am. J. Hematol.* 2012;87:848–852. doi: 10.1002/ajh.23262
89. Psaila B., Bussel J.B. Immune thrombocytopenic purpura. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2007;21:743–759. doi: 10.1016/j.hoc.2007.06.007
90. Jang J.H., Kim J.Y., Mun Y.C., Bang S.M., Lim Y.J., Shin D.Y., Choi Y.B., Yhim H.Y., Lee J.W., Kook H., on the behalf of Korean Aplastic Anemia Working Party. Management of immune thrombocytopenia: Korean experts recommendation in 2017. *Blood Res.* 2017;52:254–263. doi: 10.5045/br.2017.52.4.254
91. Fan H., Zhu H.L., Li S.X., Lu X.C., Zhai B., Guo B., Yao S.Q., Liu Y. Efficacy of amifostine in treating patients with idiopathic thrombocytopenia purpura. *Cell Biochem. Biophys.* 2011;59:7–12. doi:10.1007/s12013-010-9100-5
92. Zain M.A., Zafar F., Ashfaq A., Jamil A.R., Ahmad A. *Helicobacter pylori*: An underrated Cause of immune thrombocytopenic purpura. A comprehensive review. *Cureus*. 2019;11(9):e5551. doi:10.7759/cureus.5551
93. Pezeshki S., Saki N., Ghandali M.V., Ekrami A., Avarvand A.Y. Effect of *Helicobacter Pylori* eradication on patients with ITP: a meta-analysis of studies conducted in the Middle East. *Blood Res.* 2021;56:38–43. doi: 10.5045/br.2021.2020189
94. Hwang J.J., Lee D.H., Yoon H., Shin C.M., Park Y.S., Kim N. The effects of *Helicobacter pylori* eradication therapy for chronic idiopathic thrombocy-

- topenic purpura. *Gut Liver*. 2016;10(3):356–361. doi: 10.5009/gnl14483
95. Franchini M., Veneri D. *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia. *Platelets*. 2006;17:71–77. doi: 10.1080/09537100500438057
96. Gasbarrini A., Franceschi F., Tartaglione R., Landolfi R., Pola P., Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1998;352:878. doi: 10.1016/S0140-6736(05)60004-9
97. Noonavath R.N., Lakshmi Ch.P., Dutta T.K., Kate V. *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *World J. Gastroenterol*. 2014;20(22):6918–6923. doi:10.3748/wjg.v20.i22.6918
98. Aljarad S., Alhamid A., Tarabishi A.S., Tarabishi A.S. # 2, Suliman A., Aljarad Z. The impact of *Helicobacter pylori* eradication on platelet counts of adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *BMC Hematol*. 2018;18:28. doi: 10.1186/s12878-018-0119-y
99. Sheema K., Ikramdin U., Arshi N., Farah N., Imran S. Role of *Helicobacter pylori* eradication therapy on platelet recovery in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Gastroenterol. Res. Pract*. 2017;2017:9529752. doi: 10.1155/2017/9529752
100. Jackson S., Beck P.L., Pineo G.F., Poon M.C. *Helicobacter pylori* eradication: novel therapy for immune thrombocytopenic purpura? A review of the literature. *Am. J. Hematol*. 2005;78:142–150. doi: 10.1002/ajh.20250
101. Bettaieb A., Fromont P., Louache F., Oksenhendler E., Vainchenker W., Duédari N., Bierling P. Presence of cross-reactive antibody between human immunodeficiency virus (HIV) and platelet glycoproteins in HIV-related immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1992;80(1):162–169.
102. Bettaieb A., Oksenhendler E., Duedari N., Bierling P. Cross-reactive antibodies between HIV-gp120 and platelet gpIIIa (CD61) in HIV-related immune thrombocytopenic purpura. *Clin. Exp. Immunol*. 1996;103(1):19–23. doi: 10.1046/j.1365-2249.1996.917606.x
103. Kim B.J., Kim H.S., Jang H.J., Kim J.H. *Helicobacter pylori* eradication in idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of randomized trials. *Gastroenterology Research and Practice*. 2018;2018:6090878. doi: 10.1155/2018/6090878
104. Asahi A., Nishimoto T., Okazaki Y., Suzuki H., Masaoka T., Kawakami Y., Ikeda Y., Kuwana M. *Helicobacter pylori* eradication shifts monocyte Fcγ receptor balance toward inhibitory FcγRIIB in immune thrombocytopenic purpura patients. *J. Clin. Invest*. 2008;118(8):2939–2949. doi: 10.1172/JCI34496
105. Yamanishi S., Iizumi T., Watanabe E., Shimizu M., Kamiya S., Nagata K., Kumagai Y., Fukunaga Y., Takahashi H. Implications for induction of autoimmunity via activation of B-1 cells by *Helicobacter pylori* urease. *Infect. Immun*. 2006;74(1):248–256. doi: 10.1128/IAI.74.1.248-256.2006
106. Rahman Y.A., Wahid Ahmed L.A., Hafez R.M., Ahmed R.M.M. *Helicobacter pylori* and its hematological effect. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*. 2019;31:332–342. doi: 10.4103/ejim.ejim_103_18
107. Byrne M.F., Kerrigan S.W., Corcoran P.A., Atherton J.C., Murray F.E., Fitzgerald D.J., Cox D.M. *Helicobacter pylori* binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce platelet aggregation. *Gastroenterology*. 2003;124(7):1846–1854. doi: 10.1016/s0016-5085(03)00397-4
108. Scopel-Guerra A., Olivera-Severo D., Staniscuaski F., Uberti A.F., Callai-Silva N., Jaeger N., Porto B.N., Carlini C.R. The impact of *Helicobacter pylori* urease upon platelets and consequent contributions to inflammation. *Front. Microbiol*. 2017;8:2447. doi: 10.3389/fmicb.2017.02447
109. Appelmelk B.J., van Die I., van Vliet S.J., Vandenbroucke-Grauls C.M., Geijtenbeek T.B., van Kooyk Y. Cutting edge: carbohydrate profiling identifies new pathogens that interact with dendritic cell-specific ICAM-3-grabbing nonintegrin on dendritic cells. *J. Immunol*. 2003;170(4):1635–1639. doi: 10.4049/jimmunol.170.4.1635
110. Volland P., Hafsi N., Zeitner M., Laforsch S., Wagner H., Prinz C. Antigenic properties of HpaA and Omp18, two outer membrane proteins of *Helicobacter pylori*. *Infect. Immun*. 2003;71(7):3837–3843. doi:10.1128/IAI.71.7.3837-3843.2003
111. Holland R.L., Bosi K.D., Harpring G.H., Luo J., Wallig M., Phillips H., Blanke S.R. Chronic *in vivo* exposure to *Helicobacter pylori* VacA: Assessing the efficacy of automated and long-term intragastric toxin infusion. *Sci. Rep*. 2020;10:9307. doi: 10.1038/s41598-020-65787-3
112. Satoh K., Hirayama T., Takano K., Suzuki-Inoue K., Sato T., Ohta M., Nakagomi J., Ozaki Y. VacA, the vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori*, binds to multimerin 1 on human platelets. *Thromb. J*. 2013;11:23. doi: 10.1186/1477-9560-11-23
113. Frydman G.H., Davis N., Beck P.L., Fox J.G. *Helicobacter pylori* eradication in patients with immune thrombocytopenic ourpura: a review and the role of biogeography. *Helicobacter*. 2015;20:239–251. doi: 10.1111/hel.12200
114. Veneri D., de Matteis G., Solero P., Federici F., Zanuso C., Guizzardi E., Arena S., Gaio M., Pontiero P., Ricetti M.M., Franchini M. Analysis of B- and T-cell clonality and HLA class II alleles in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: correlation with *Helicobacter pylori* infection and response to eradication treatment. *Platelets*. 2005;16:307–311. doi: 10.1080/09537100400028685
115. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., Haruma K., Asaka M., Uemura N., Malfertheiner P., faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consen-

sus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015; 64:1353–1367. doi:10.1136/gutjnl-2015-309252

116. Neunert C., Terrell D.R., Arnold D.M., Buchanan G., Cines D.B., Cooper N., Cuker A., Despotovic J.M., George J.N., Grace R.F., ... Vesely S.K. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3:3829–3866. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000966

117. Fock K.M., Katelaris P., Sugano K., Ang T.L., Hunt R., Talley N.J., Lam S.K., Xiao S.D., Tan H.J., Wu C.Y., ... Second Asia-Pacific Conference. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009;24:1587–1600. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.05982.x

118. Masataka K. *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia: clinical features and pathogenic mechanisms. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(3):714–723. doi: 10.3748/wjg.v20.i3.714

119. Kuwana M. *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia: clinical features and pathogenic mechanisms. *World J. Gastroenterol.* 2014;20:714–723. doi: 10.3748/wjg.v20.i3.714

120. Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов и онкологов. Клинические рекомендации. Железододефицитная анемия. Режим доступа: https://npngo.ru/uploads/media_document/636/161b822a-e1f6-4c71-a39b-975866e61ff8.docx

National Society of Hematology, National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists. Clinical guidelines. Iron-deficiency anemia. Available at: https://npngo.ru/uploads/media_document/636/161b822a-e1f6-4c71-a39b-975866e61ff8.docx [In Russian].

121. Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов, онкологов. Клинические рекомендации. Витамин-В₁₂-дефицитная анемия. Режим доступа: https://npngo.ru/uploads/media_document/634/bb602760-b006-4983-a56e-c3bc333b6151.docx

National Hematological Society, National Society of Pediatric Hematologists, Oncologists. Clinical guidelines. Vitamin B₁₂ deficiency anemia. Available at: https://npngo.ru/uploads/media_document/634/bb602760-b006-4983-a56e-c3bc333b6151.docx [In Russian].

122. Национальное гематологическое общество. Клинические рекомендации. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых. Режим доступа: https://npngo.ru/uploads/media_document/631/4a7a26c4-0f1b-4588-b2db-4b99d54d72e5.pdf

National Hematological Society. Clinical guidelines. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in adults. Available at: https://npngo.ru/uploads/media_document/631/4a7a26c4-0f1b-4588-b2db-4b99d54d72e5.pdf [In Russian].

Сведения об авторах:

Марина Валериановна Потапова, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9809-2294, e-mail: marin9@bk.ru

Нелли Александровна Брояка, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6276-5346, e-mail: n.a.broyaka@mail.ru

Константин Юрьевич Скворцов, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2675-0291, e-mail: kyskvortsov@gmail.com

Елена Владимировна Конобеева, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0225-3429, e-mail: tevla@yandex.ru

Information about the authors:

Marina V. Potapova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9809-2294, e-mail: marin9@bk.ru

Nelli A. Broyaka, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6276-5346, e-mail: n.a.broyaka@mail.ru

Konstantin Yu. Skvortsov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2675-0291,

e-mail: kyskvortsov@gmail.com

Elena V. Konobeeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0225-3429, e-mail: tevla@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.02.2022

После доработки 19.04.2022

Принята к публикации 04.05.2022

Received 28.02.2022

Revision received 19.04.2022

Accepted 04.05.2022

Anatomical deviations in the position of vermiform appendix: the cadaveric study

G. Rajasree¹, M.T. Kumari², G. Chaganti³, S. Minz³

¹ Bhaarith Medical College and Hospital
India, 600073, Chennai, Agaram Main Rd., 173

² Narayana Medical College and Hospital
India, 524003, Andhra Pradesh, Nellore

³ Kamineni Institute of Medical Sciences
India, 58254, Narketpally, Sreepuram

Abstract

Vermiform appendix is the only organ in the body that has no constant anatomical position. It is so named because of its worm like appearance. Most common surgical cause of abdominal pain is appendicitis; its diagnosis is affected by anatomical variations of the vermiform appendix, because this is the most variable abdominal organ in terms of position and organ relations. Aim of the study was to examine anatomical features and different positions of the vermiform appendix in human cadavers. **Material and methods.** This study was carried on 45 human cadavers irrespective of sex and age from the Department of Anatomy at Andhra Pradesh over a period of 12 months. **Results.** Mean length of appendix was found to be 3.98 ± 1.27 cm. Mean outer girth was 2.17 ± 0.26 cm. Mean distance of vermiform appendix from ileocaecal junction was found to be 2.11 ± 0.43 cm. Commonest position was retrocaecal (44 %), followed by pelvic (21 %), postileal (9 %), subcaecal (13 %) and midinguinal (10 %). **Conclusions.** Variations in position of vermiform appendix will help the surgeons to make a diagnosis of appendicitis and aware about appendiceal rupture.

Key words: vermiform appendix, cadavers, different position.

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

Correspondence author: Minz S., e-mail: smitaminz007@gmail.com

Citation: Rajasree G., Kumari M.T., Chaganti G., Minz S. Anatomical deviations in the position of vermiform appendix: the cadaveric study. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(3):36–40. doi: 10.18699/SSMJ20220303

Анатомические отклонения в положении червеобразного отростка: кадаверное исследование

Г. Раджасри¹, М.Т. Кумари², Г. Чаганти³, С. Минц³

¹ Медицинский колледж и больница Бхаарата
Индия, 600073, Ченнаи, Агарам Мэйн Рд., 173

² Медицинский колледж и больница Нараяна
Индия, 524003, Андхра-Прадеш, Неллоре

³ Институт медицинских наук Каминени
Индия, 58254, Наркетпалли, Шрипурам

Резюме

Червеобразный отросток — единственный орган в организме, который не имеет постоянного анатомического положения. Он назван так из-за своего червеобразного вида. Наиболее распространенной хирургической причиной боли в животе является аппендицит; на его диагностику влияют анатомические вариации червеобразного отростка, поскольку это самый изменчивый орган брюшной полости с точки зрения положения и взаимоотно-

шений органов. Целью исследования было изучить анатомические особенности и различные положения червеобразного отростка на трупах людей. **Материал и методы.** Исследование проводилось на 45 человеческих трупах независимо от пола и возраста из отделения анатомии в Андхра-Прадеш в течение 12 месяцев. **Результаты.** Средняя длина аппендикса составила $3,98 \pm 1,27$ см. Средний наружный обхват составил $2,17 \pm 0,26$ см. Среднее расстояние отростка от илеоцекального соединения составило $2,11 \pm 0,43$ см. Наиболее распространенным положением было ретроцекальное (44 %), затем тазовое (21 %), постилеальное (9 %), субцекальное (13 %) и мидинальное (10 %). **Выводы.** Вариации в положении отростка помогут хирургам поставить диагноз аппендицита и предупредить разрыв аппендикса.

Ключевые слова: червеобразный отросток, трупы, различное положение.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Минц С., e-mail: smitaminz007@gmail.com

Для цитирования: Раджасри Г., Кумари М.Т., Чаганти Г., Минц С. Анатомические отклонения в положении червеобразного отростка: кадаверное исследование. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022; 42(3):36–40. doi: 10.18699/SSMJ20220303

Introduction

The vermiform appendix is a narrow worm like diverticulum which arise from the posteromedial wall of the caecum about 2cm below the ileocecal junction and has no constant position. The length of appendix varies from 2 to 20 cm with an average of 9 cm [1]. The vermiform appendix is considered as a vestigial organ occupying variable positions. Acute appendicitis is the most common cause of acute abdomen in young adolescents and it is often the first major surgical procedure performed by a surgeon in training [2, 3]. The appendix usually lies in the right iliac fossa. Its base is fixed whereas the remaining part may occupy any of the following positions which indicated with an hour hand of a clock: retrocaecal (12 o'clock), pelvic (4 o'clock), subcaecal (6 o'clock), pre- and postileal (2 o'clock), promonteric (3 o'clock). But there is no definite rule about the position of the vermiform appendix. It is thought that the appendix position is closely related to development of caecum and is highly variable [4]. A thorough knowledge of normal anatomy and variations in the position of appendix is the important for the surgeons while performing surgery such as appendicectomy.

With this rationale in mind, the study has been undertaken to investigate certain anatomical features and different positions of the vermiform appendix and caecum in cadavers.

Material and methods

Fourty five cadavers allotted to MBBS (Bachelor of Medicine and Bachelor of Surgery) students were selected. The study was conducted at Department of Anatomy (Narayana Medical College, Nellore, India). Both male and female cadavers were included in the study, which was undertaken from July 2020 to August 2021. Specimen were cleaned by routine

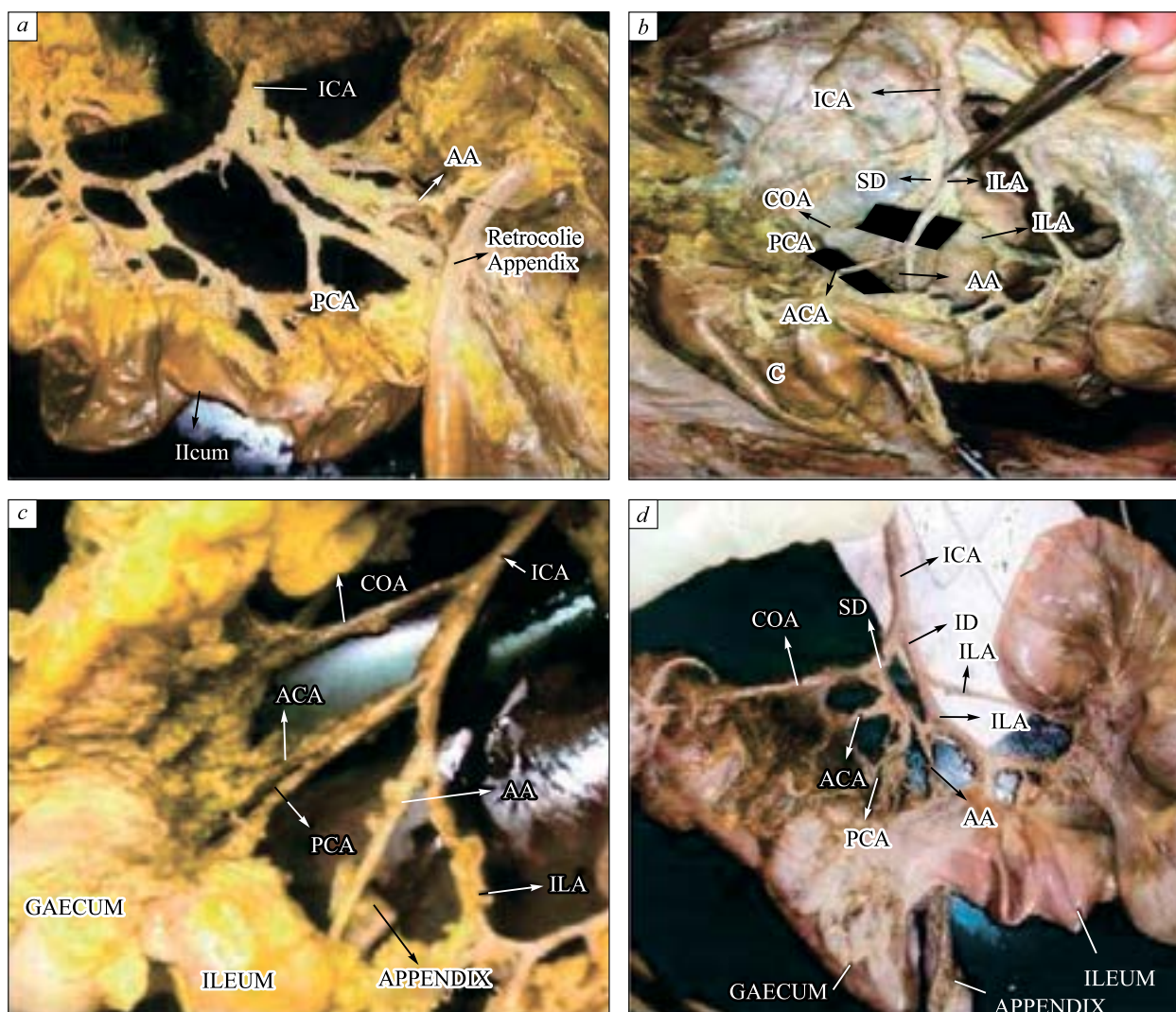
dissection method and cleared specimen were brushed with the solution of acetone. Appendices were identified by tracing the taeniae coli on the external surface of colon and caecum and then positions of appendix were noted. Photographs of the selected specimens taken at suitable magnification and specimens preserved in 10 % formalin jars. The vermiform appendix was located by following the anterior taenia coli and its position was determined. Based on position, the appendix was categorized into retrocaecal, pelvic, preileal, postileal, paracolic, subcaecal and paracaecal groups. Photographs were taken of cadaveric appendix specimens. The length of the appendix from the base to the tip was measured with the help of thread. Thread's length was measured by measuring scale and the values were recorded. Data are presented as arithmetic mean $\pm$ standard deviation.

Results

The following observations were made in specimens taken from 45 human cadavers irrespective of age and sex. Length of appendix was found to be 3.98 ± 1.27 cm, outer girth – 2.17 ± 0.26 cm, distance of vermiform appendix from ileocaecal junction – 2.11 ± 0.43 cm. Position of appendix: retrocaecal / retrocolic, pelvic, subcaecal, preileal, postileal and midinguinal. Various position of appendix are shown at Figure. Commonest position of appendix noted is retrocaecal / retrocolic followed by pelvic position, postileal, subcaecal and midinguinal. We did not note any preileal position or any ectopic position of appendix (Table).

Discussion

The vermiform appendix has base, body and tip. Base of appendix has constant relationship with caecum, i.e on posteromedial aspect of caecum 2 cm below ileocaecal opening but the tip can point in



Retrocaecal (a), pelvic (b), postileal (c) and subcaecal (d) position of appendix. ICA – ileocolic artery, AA – appendicular artery, ACA – anterior caecal artery, COA – coarctation of the aorta, ICA – ileocolic artery, ID – inferior division, ILA – ileal artery, PCA – posterior caecal artery, SD – superior division

various directions and depending on the position of tip appendix.

Moreover, a retrocaecal appendix may lie behind a caecum distended with gas and thus it may be difficult to elicit tenderness on palpation in the right iliac region. Irritation of the psoas muscle conversely may cause the patient to keep the right hip joint

flexed (psoas sign). An appendix hanging down in the pelvis may result in absent abdominal tenderness in the right lower quadrant but deep tenderness may be experienced just above the pubic symphysis. In pelvic appendicitis, diarrhea results from an inflamed appendix being in contact with rectum. Rectal or vaginal examination may reveal tenderness of the peritoneum in the pelvis on the right side. An inflamed appendix when it is in contact with the urinary bladder may cause increased frequency of micturition. If such an inflamed appendix perforates, a localized pelvic peritonitis may result. Long retrocolic inflamed appendix also called subhepatic appendix and it causes confusion with cholecystitis. In retrocaecal and retrocolic variety of appendix, the chances of gangrenous complication are more because in these cases blood vessels get kinked. In preileal position appendix directs towards the spleen and if it becomes inflamed it is liable to result

Displaying the different position of appendix

Position of appendix	Number of cadavers	
	<i>n</i>	%
Retrocaecal / retrocolic	12	34
Pelvic	10	28
Postileal	6	17
Subcaecal	4	11
Midinguinal	3	8
Preileal	0	0
Ectopic	0	0

in general peritonitis and is the most dangerous position. Postileal appendix called missed appendix is common in children and in early adult life. Postileal inflamed appendix may cause diarrhea. Perforation of the appendix or transmigration of bacteria through the inflamed appendicular wall results in infection of the peritoneum of the greater sac. Inflammation of atypically located vermiform appendix may initiate inflammation of other organs which leads to diagnostic errors and life threatening complications [5].

J. Ojeifo et al. [6], R.J. Last [7] described retrocaecal / retrocolic as commonest position with frequency ranging from 58 to 65 %. In the present study retrocaecal/retrocolic is the commonest position with 38% frequency. Katzurskj M.M. et al. [8], M.J. Golalipour et al. [9] mentioned pelvic as common position of appendix. In the present study it is second common position with 28 % frequency. In the present study subcaecal position (10%) was comparable with data obtained by T.F. Solanke (11.2 %) [10] and M.J. Golalipour (12.8 %) [9]. No preileal position of appendix was noted. Midinguinal position described as rare by all authors, but in the present study the occurrence was 4 %.

T.F. Solanke [10] observed ileocaecal position in 29.2 % and in the present study postileal position was 20 %. C.P. Wakeley [11] mentioned ectopic position in 0.05 %, in the present study no such position was noted. K. Buschard and A. Kjaddgaard [12] mentioned anterior positions more frequent i.e. pelvic and ileocolic than posterior positions i.e. retrocaecal and subcaecal type which is comparable with the present study.

Average length of appendix was 5.93 cm with range from 2.8 to 12 cm. Length of the vermiform appendix varies from 2 to 20 cm, with an average length of 9 cm [12]. M.L. Ajmani and K. Ajmani [13] found average length of the appendix as 9.5 cm in male and 8.7 cm in female. Thus, in the present study length of vermiform appendix was comparable to obtained by previous authors.

In our study, average outer girth of appendix was 2.8 cm with range from 1.4 to 5.3 cm. Distance of vermiform appendix from the ileocaecal junction varies from 2 to 3 cm, with an average of 2.5 cm [14]. The origin of appendix is about 2.5 cm below the ileocaecal valve from the posteromedial aspect of caecum [15]. Therefore, both the outer girth and distance of vermiform appendix from the ileocaecal junction in the present study outer girth of appendix was comparable to the study conducted by previous authors. In human beings due to lack of definition of its true function, the vermiform appendix was considered as a rudimentary and vestigial organ. But if the position, length, outer girth and distance from ileocaecal junction of vermiform appendix are

detected, it will help to decrease the complications of appendicular pathology [5].

Conclusions

This study was carried out in 45 human cadavers irrespective of age and sex. With reference to position of appendix the commonest position was retrocaecal or retrocolic (34 %) followed by pelvic (28 %). It is to be noted that preileal appendix was not observed in the present study. Therefore, it is very important for the surgeons to be aware of the possible variations in the positions of vermiform appendix, which may pose challenging, diagnostic and therapeutic problems while doing many abdominal surgeries.

Acknowledgments

We wish to thank all the staff members of Department of Anatomy, Narayana Medical College, Nellore for their kind co-operation during the study.

References

1. Borley N.R. Vermiform appendix. In: *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice, 39th ed.* Editor-in-chief. S. Standing. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2005; 1189–1190.
2. O'Connell P.R. The vermiform appendix. In: *Bailey and Love's Short Practice of Surgery, 23rd ed.* Eds. R.C.G. Russell, N.S. Williams, C.J.K. Bulstrode. London: Arnold, 2000; 1076–1092.
3. Condon R.E. Appendicitis. In: *Textbook of surgery, 13th ed.* Ed. D.C. Sabiston. Philadelphia: W.B. Saunders, 1986; 967–982.
4. Moore K.L., Dalley A.F. Clinically oriented anatomy, 4th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins, 1999; 350–354.
5. Rahman M.M., Khalil M., Khalil M., Hussain A., Rahman H.R., Mannan S., Sultana S.Z., Ahamed M.S. Length of human vermiform appendix in Bangladeshi people. *Journal of Bangladesh Society of Physiologist.* 2008;2:13–16. doi: 10.3329/jbsp.v2i0.977
6. Ojeifo J.O., Ejiwunmi A.B., Iklaki J. The position of the vermiform appendix in Nigerians with a review of the literature. *West Afr. J. Med.* 1989;8(3): 98–204.
7. Last R.J. Last's anatomy: regional and applied (MRCS Study Guides), 11th ed. London: Churchill Livingston, 2006; 264–266.
8. Katzarski M., Gopal Rao U.K., Brady K. Blood supply and position of the vermiform appendix in Zambians. *Med. J. Zambia.* 1979;13(2):32–34.
9. Golalipour M.J., Arya B., Azarhoosh R., Jahan-shahi M. Anatomical variations of vermiform appendix in South-East Caspian Sea (Gorgan-IRAN). *J. Anat. Soc. India.* 2003;52(2):141–143.
10. Solanke T.F. The position, length, and content of the vermiform appendix in Nigerians. *Br. J. Surg.* 1970;57(2):100–102. doi: 10.1002/bjs.1800570205

11. Wakeley C.P. The position of the vermiform appendix as ascertained by an analysis of 10,000 cases. *J. Anat.* 1933;67(Pt 2):277–283.
12. Buschard K., Kjaeldgaard A. Investigation and analysis of the position, length and embryology of the vermiform appendix. *Acta Chir. Scand.* 1973;139 (3):293–298.
13. Ajmani M.L., Ajmani K. The position, length and arterial supply of vermiform appendix. *Anat. Anz.* 1983;153(4):369–374.
14. Paul U.K., Naushaba H., Begum T., Alamq M. J., Alim A.J., Akther J. (2009). Position of vermiform appendix: a postmortem study. *Bangladesh Journal of Anatomy.* 2009;7(1):34–36. doi: 10.3329/bja.v7i1.3015
15. Sabiston's textbook of surgery, the biological basis of modern surgical practice, 16th ed. Eds. C.M. Townsend, R.D. Beauchamp, B.M. Evers, K.L. Mattox. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001;2:918.

Information about the authors:

Gali Rajasree, ORCID: 0000-0003-3169-954X

Makani Thanuja Kumari, ORCID: 0000-0003-1461-7370

Gangadhar Chaganti, ORCID: 0000-0002-4975-9478

Smita Minz, ORCID: 0000-0002-7290-3415, e-mail: smitaminz007@gmail.com

Поступила в редакцию 21.03.2022

Принята к публикации 30.03.2022

Received 21.03.2022

Accepted 30.03.2022

Влияние триметазида на энергетический баланс миокарда при химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом

А.А. Авагимян^{1,2}

¹ Ереванский государственный медицинский университет им. Мх. Гераци
Республика Армения, 0025, г. Ереван, ул. Корюна, 2а

² Научно-исследовательский институт морфологии человека им. А.П. Авцына
117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3

Резюме

Цель работы – проведение оценки степени ишемии миокарда крыс на хронической *in vivo* модели кардиотоксичности АС-режима химиотерапии с одновременным изучением обоснования применения триметазида. **Материал и методы.** Объект исследования – 120 самцов инбредных крыс линии Wistar, случайно разделенных на четыре равновеликие группы: группа 1 – контроль (введение 0,9%-го раствора хлорида натрия 3 раза в неделю); группа 2 – моделирование АС-режима химиотерапии путем внутрибрюшинного введения доксорубина гидрохлорида в разовой дозе 2,5 мг/кг и циклофосфамида моногидрата в разовой дозе 25 мг/кг 3 раза в неделю; группа 3 – моделирование АС-режима химиотерапии с дополнительным введением триметазида дигидрохлорида ежедневно внутривенно в разовой дозе 3,0 мг/кг; группа 4 – введение триметазида дигидрохлорида. Исследование проводили в течение двух недель. Для оценки изменений был использован микроскоп Olympus IX51. Окраска проводилась методом ГОФП (гематоксилин + основной фуксин + пикриновая кислота). **Результаты и их обсуждение.** В группе 2 на фоне АС-режима химиотерапии уровень фуксинофилии ткани миокарда на 87,2 и 90,9 % больше ($p < 0,05$), чем в группах 1 и 4 соответственно, удельная площадь повреждения – на 170,8 и 167,5 % соответственно ($p < 0,05$). В группе 3 выраженность фуксинофилии и удельная площадь повреждения миокарда статистически значимо меньше (на 26,3 и 36,5 %, $p < 0,05$), чем в группе 2. **Заключение.** Триметазидин является патогенетически эффективным препаратом, предохраняющим миокард от повреждения, ассоциированного АС-режимом химиотерапии.

Ключевые слова: доксорубин, циклофосфамид, кардиотоксичность, химиотерапия, кардиоонкология.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Авагимян А.А., e-mail: Avagimyan.cardiology@mail.ru

Для цитирования: Авагимян А.А. Влияние триметазида на энергетический баланс миокарда при химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(3):41–46. doi: 10.18699/SSMJ20220304

Influence of trimetazidine on myocardium energy balance during chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide

А.А. Avagimyan^{1,2}

¹ Yerevan State Medical University Mh. Heratsi
Republic of Armenia, 0025, Yerevan, Koryun str., 2a

² A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology
117418, Moscow, Tsyurupa str., 3

Abstract

Aim of the study was to assess the degree of myocardial ischemia in rats on chronic *in vivo* model, with a simultaneous assessment of justification for the use of trimetazidine. **Material and methods.** The object of the study was 120 male inbred Wistar rats, randomly divided into 4 equal groups: group 1 – control (administration of 0.9% sodium chloride solution 3 times a week); group 2 – simulation of the AC chemotherapy regimen by intraperitoneal administration of doxorubicin hydrochloride at a single dose of 2.5 mg/kg and cyclophosphamide monohydrate at a single dose of 25 mg/kg 3 times a week; group 3 – simulation of the AC chemotherapy regimen with additional administration of trimetazidine dihydrochloride daily by intragastric gavage at a single dose of 3.0 mg/kg; group 4 – administration of trimetazidine dihydrochloride. The study has been carried out for two weeks. An Olympus IX51 microscope was used to assess the changes. Staining was carried out by the HBFP method (hematoxylin + basic fuchsin + picronic acid). **Results and discussion.** In group 2, on the background of AC chemotherapy, the level of fuchsinophilia in myocardial tissue was 87.2 and 90.9 % higher ($p < 0.05$) than in groups 1 and 4, respectively, the specific area of damage was 170.8 and 167.5 %, respectively ($p < 0.05$). In group 3, the severity of fuchsinophilia and the specific area of myocardial damage were statistically significantly less (by 26.3 and 36.5 %, $p < 0.05$) than in group 2. **Conclusions.** Trimetazidine is a pathogenetically effective drug that protects the myocardium from damage associated with AC chemotherapy.

Key words: doxorubicin, cyclophosphamide, cardiotoxicity, chemotherapy, cardio-oncology.

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

Correspondence author: Avagimyan A.A., e-mail: Avagimyan.cardiology@mail.ru

Citation: Avagimyan A.A. Influence of trimetazidine on myocardium energy balance during chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(3):41–46. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220304

Введение

На сегодняшний день факт значительного улучшения прогноза онкологических пациентов наряду с увеличением продолжительности жизни является прорывом в современной медицине. В то же время уровень госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых осложнений среди онкобольных как с активной фазой опухоли, так и после достижения стабильного рецидива остается высоким [1]. Примечательно, что согласно данным Общеввропейского регистра CARDIOTOX-2020, в 5-летней перспективе риск сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов, получающих химиотерапию, в 3,6 раза выше при сравнении с общей популяцией [2]. Более того, прием химиотерапии стал причиной увеличения встречаемости факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии в 1,7 раза [3].

Согласно современным эпидемиологическим данным, одной из наиболее часто встречающихся онкопатологий является рак молочной железы [4]. Примечательно, что золотым стандартом его лечения является АС-режим химиотерапии, составными компонентами которого служат доксорубицин (DOX) и циклофосфамид (CY) [5]. В связи с этим было решено исследовать кардиотоксическое воздействие именно данного режима химиотерапии. При изучении методологии проведения аналогичных экспериментальных работ отмечено, что все экспериментальные исследования проведены путем изучения эффекта только одного химиопрепарата [6–8], в то время как

монотерапия в современной онкологии перешла на второй план. Следовательно, полученные нами результаты можно считать более адаптированными к реальной клинической практике.

Проблема кардиотоксичности остается нерешенной. В настоящее время кардиологи и онкологи сталкиваются с вопросом о возможности или невозможности начала, продолжения или прекращения химиотерапии из-за развития сердечно-сосудистых заболеваний. Если в случае развития осложнения, например, сердечной недостаточности лечение проводится согласно общепринятому протоколу, то консенсусы по профилактике кардиотоксичности не достигнуты, а данные тех или иных изданий трудно сопоставимы, а иногда и вовсе противоречивы. Так, например, дексразоксан является единственным препаратом, рекомендованным со стороны Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration) [9] для профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений, связанных с приемом химиотерапии. В то же время Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency) выпустило строгое постановление касательно того, что данный препарат снижает эффективность химиотерапевтического лечения [10]. Следовательно, проблема поиска потенциального терапевтического агента остается открытой.

В качестве модификатора сердечно-сосудистых осложнений, вызванных химиотерапией, выбран известный и доступный миокардиопр-

тектор – триметазидин (TMZ) [11]. Известно, что данный препарат – единственный кардиопротектор, вошедший в протоколы лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями со стороны как Российского кардиологического общества, так и Европейского общества кардиологов [12, 13].

Цель настоящего исследования – проведение морфологической валидации изучения очагов ишемии миокарда и обоснование применения TMZ на модели кардиотоксичности.

Материал и методы

Настоящее исследование проведено в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986; ред. Страсбург, 2006), а также с законодательством ЕС о защите животных, используемых в научных целях (Directive 2010/63/EU).

В качестве объекта исследования в работе задействовано 120 половозрелых самцов инбредных крыс линии Wistar массой 280–300 г, случайно разделенных на четыре равновеликие группы: группа 1 (контроль) – крысам внутривентриально вводили 0,9%-й раствор хлорида натрия в разовой дозе 10 мл/кг 3 раза в неделю в течение двух недель; группа 2 (сравнение 1) – крысам моделировали АС-режим химиотерапии путем внутривентриального введения DOX гидрохлорида в разовой дозе 2,5 мг/кг [14] и CY моногидрата в разовой дозе 25 мг/кг 3 раза в неделю в течение двух недель [15]; группа 3 (опытная) – крысам аналогичным образом моделировали АС-режим химиотерапии (DOX + CY) с дополнительным введением измельченного TMZ дигидрохлорида ежедневно в течение двух недель в виде суспензии внутривентриально (посредством зонда) в разовой дозе 3,0 мг/кг [16]; группа 4 (сравнение 2) – крысам вводили TMZ, а также 0,9%-й раствор хлорида натрия в течение двух недель.

Таким образом, курсовая доза DOX составила 15 мг/кг, CY – 150 мг/кг, TMZ – 42 мг/кг. Спустя две недели от начала эксперимента животных подвергали эвтаназии путем декапитации под золетил-ксилазиновым наркозом. Выполняли забор и фиксацию миокарда левого желудочка в 10%-м забуференном фосфатами формалине. Микропрепараты изготавливали по классической технологии. Выполняли проводку образцов в парафин с использованием изопропанола и минерального масла при помощи гистопроцессора Leica TP1020 (Leica, Германия) и заливочной станции Leica EG1150H. С помощью ротационного микротомы Leica RM2235 проводили нарезку парафиновых

блоков на срезы толщиной 4 мкм, затем монтировали их на предметные стекла. Гистологическую окраску полученных микропрепаратов выполняли по протоколу для гематоксилина и эозина и с помощью ГОФП-метода (гематоксилин — основной фуксин — пикриновая кислота). Микропрепараты и их фотографии исследовали с помощью микроскопа Olympus IX51 (Olympus, Япония), последние сохраняли в формате TIFF без сжатия. Для анализа сделанных фотографий применяли программу Image J 1.51j8 (NIH, США).

На окрашенных ГОФП-методом микропрепаратах выраженность повреждения миокарда оценивали по полуколичественной шкале (10-кратное увеличение объектива микроскопа; по 10 полям зрения) [17]: 0 баллов – интактный миокард, 1 балл – минимальная выраженность (< 26 % миокарда), 2 балла – от минимального до умеренного уровня (26–50 % миокарда), 3 балла – умеренный уровень (51–75 % миокарда), 4 балла – тяжелое повреждение (> 75 % миокарда). Также рассчитывали удельную площадь повреждения миокарда как соотношение интегральной оптической плотности фуксинофилии к площади повреждения миокарда (10-кратное увеличение объектива микроскопа; по 10 полям зрения) [18].

Проверка распределения исследуемых признаков на соответствие нормальному закону распределения проводилась с использованием критериев Шапиро–Уилка, Лиллиефорса, а также дополнительно с помощью гистограмм распределения. Данные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$). С целью оценки статистической значимости межгрупповых различий при сравнении трех и более групп по исследуемому показателю применяли однофакторный дисперсионный анализ. Предварительно для оценки равенства дисперсий в исследуемых группах использовали критерий Бартлетта. При $F > F_{\text{крит}}$ с $p < 0,05$ отклоняли нулевую гипотезу о равенстве средних. Последующее определение межгрупповых различий проводили с применением теста Крускала–Уоллиса, при попарном сравнении групп – с помощью апостериорных тестов Данна и Тьюки. Во всех случаях $p < 0,05$ принимали в качестве критического уровня значимости, при котором отклоняли нулевую гипотезу об отсутствии межгрупповых различий.

Результаты и их обсуждение

Ишемия представляет собой патологический процесс, в основе которого лежит нарушение кровенаполнения тканей в виде обеднения артериальной перфузии органа, приводящего к

широко варьируемым морфофункциональным изменениям [19]. При ишемии возникает метаболический и энергетический дисбаланс, так как привычные ранее или увеличенные в ответ на повреждение метаболические потребности клеток не покрываются возможностями кровоснабжения [20]. Ишемия приводит к распаду в клетках креатинфосфата и АТФ, нарушению окислительного фосфорилирования, активации анаэробного гликолиза, а также накоплению молочной кислоты и недоокисленных остатков жирных кислот, что в свою очередь усиливает перекисное окисление липидов и приводит к прямому повреждению митохондрий [21]. Усугубляющийся энергодефицит способствует деструкции эндоплазматической сети, накоплению в цитоплазме ионов кальция (кальциевый стресс), активирующих в свою очередь клеточные фосфолипазы, эндонуклеазы и протеазы, что обуславливает гибель клеток [22]. Таким образом, при ишемии наблюдается накопление метаболитов, которые выступают в качестве триггера в развитии тканевого лактат-ацидоза, митохондриальной дисфункции, кальциевого стресса, что вызывает активацию эндонуклеаз и тем самым гибель клетки [23].

В ходе исследования нами впервые проанализирован кардиотоксический потенциал режима химиотерапии, в то время как подобные работы проводились с использованием только одного химиопрепарата, хотя монотерапия в современной онкологии давно перешла на второй план и в подавляющем большинстве случаев применяется с паллиативной целью. Полученные результаты данного морфологического анализа обработаны вышеизложенными методами статистической обработки и представлены в таблице.

Выраженность фуксинофилии миокарда групп 1 (контроль) и 4 (TMZ) находится на низ-

ком уровне, без статистически значимых различий между ними (см. таблицу), что в целом характерно для интактного миокарда). В группе 2 на фоне АС-режима химиотерапии уровень фуксинофилии ткани миокарда выше на 87,2 и 90,9 % ($p < 0,05$), чем в группах 1 и 4, удельная площадь повреждения миокарда – соответственно на 170,8 и 167,5 % ($p < 0,05$) (см. таблицу), т.е. сочетанное применение DOX и CY сопровождается выраженным повреждением ткани миокарда. На фоне применения TMZ в группе 3 выраженность фуксинофилии ниже на 26,3 % ($p > 0,05$) и удельная площадь повреждения миокарда статистически значимо меньше, чем в группе 2 (на 26,3 и 36,5 % соответственно, $p < 0,05$) (см. таблицу). Таким образом, полученные на модели АС-режима химиотерапии данные анализа микропрепаратов, окрашенных ГОФП-методом, свидетельствуют о выраженном кардиопротективном влиянии TMZ.

Заключение

Триметазидин является патогенетически эффективным препаратом, стабилизирующим энергодефицит кардиомиоцитов, поврежденных АС-режимом химиотерапии.

Список литературы / References

1. Avagimyan A., Kakturskiy L., Heshmat-Gahdarijani K., Pogoseva N., Sarrafzadegan N. Anthracycline associated disturbances of cardiovascular homeostasis. *Curr. Probl. Cardiol.* 2021;47(5):100909. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100909
2. López-Sendón J., Álvarez-Ortega C., Auñón Z.P., Soto B.A., Lyon A.R., Farmakis D., Cardinale D., Albendea M.C., Batlle J.F., Rodríguez I.R., ... Fernández T.L. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIO-

Морфометрическая характеристика очагов фуксинофилии

Morphometric characteristics of fuchsinophilia foci

Показатель	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (DOX + CY)	Группа 3 (DOX + CY + TMZ)	Группа 4 (TMZ)
Выраженность фуксинофилии миокарда, баллы*	1,10 ± 0,31	2,80 ± 0,70	2,15 ± 0,75	1,05 ± 0,22
Различие между группами (тест Данна)		$p_{1-2} = 0,0001$	$p_{1-3} = 0,0002$ $p_{2-3} = 0,3580$	$p_{1-4} = 0,9999$ $p_{2-4} = 0,0001$ $p_{3-4} = 0,0001$
Удельная площадь повреждения миокарда, % [#]	3,16 ± 0,57	34,51 ± 11,30	23,87 ± 12,44	3,05 ± 0,46
Различие между группами (тест Тьюки)		$p_{1-2} = 0,0001$	$p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0008$	$p_{1-4} = 0,9999$ $p_{2-4} = 0,0001$ $p_{3-4} = 0,0001$

Примечание: * – $p = 0,0001$ (тест Крускала – Уоллиса); # – $p = 0,0001$ (однофакторный дисперсионный анализ).

- TOX registry. *Eur. Heart. J.* 2020;41(18):1720–1729. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa006
3. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Баллюзек М.Ф., Барина И.В., Виценя М.В., Давыдкин И.Л., Дундуа Д.П., Дупляков Д.В., ... Беленков Ю.Н. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Рос. кардиол. ж.* 2021;26(9):4703. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703
- Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., Shupenina E.Yu., Ballyuzek M.F., Barinova I.V., Vitsenya M.V., Davydkin I.L., Dundua D.P., Duplyakov D.V., ... Belenkov Yu.N. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703
4. Kolak A., Kamińska M., Sygit K., Budny A., Surdyka D., Kukielfka-Budny B., Burdan F. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2017;24(4):549–553. doi: 10.26444/aaem/75943
5. Авагимян А.А., Мкртчян Л.Г., Конончук Н.Б., Кактурский Л.В., Агати Л. Химиотерапия как возможный триггер развития липоматоза миокарда. *Артериал. гипертензия*. 2021;27(6):706–712. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-6-706-712
- Avagimyan A.A., Mkrtychyan L.G., Kononchuk N.B., Kaktursky L.V., Agati L. Chemotherapy as a possible trigger for the myocardial lipomatosis development. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(6):706–712. [In Russian]. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-6-706-712
6. Hu C., Zhang X., Song P., Yuan Y.P., Kong C.Y., Wu H.M., Xu S.C., Ma Z.G., Tang Q.Z. Meteorin-like protein attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via activating cAMP/PKA/SIRT1 pathway. *Redox Biol.* 2020;37:101747. doi: 10.1016/j.redox.2020.101747
7. Zhang Y.Y., Yi M., Huang Y.P. Oxymatrine ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Cell. Physiol. Biochem.* 2017;43(2):626–635. doi: 10.1159/000480471
8. Wu Y.Z., Zhang L., Wu Z.X., Shan T.T., Xiong C. berberine ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity via a SIRT1/p66Shc-mediated pathway. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019;2019:2150394. doi: 10.1155/2019/2150394
9. ZINECARD® (dexrazoxane) for injection. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020212s017lbl.pdf
10. Savene, INN-dexrazoxane. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/savene-epar-product-information_en.pdf
11. Кочеткова И.В., Черных Т.М., Панюшкина Г.М. Опыт применения триметазидина у пациентов с коморбидной патологией. *Рос. кардиол. ж.* 2018;(3):37–42. doi: 10.15829/1560-4071-2018-3-37-42
- Kochetkova I.V., Chernykh T.M., Panyushkina G.M. An experience of trimetazidine usage in comorbidity. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;(3):37–42. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-3-37-4
12. Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. ж.* 2020;25(11):4706. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4076
- Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4706. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4076
13. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F., Deaton C., Cuisset T., ... ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2020;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425
14. Sheibani M., Nezamoleslami S., Faghri-Ghanesefat H., Emami A.H., Dehpour A.R. Cardioprotective effects of dapsone against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2020;85(3):563–571. doi: 10.1007/s00280-019-04019-6
15. Omole J.G., Ayoka O.A., Alabi Q.K., Adefisayo M.A., Asafa M.A., Olubunmi B.O., Fadeyi B.A. Protective effect of kolaviron on cyclophosphamide-induced cardiac toxicity in rats. *J. Evid. Based Integr. Med.* 2018;23:2156587218757649. doi: 10.1177/2156587218757649
16. Albengres E., Tillement J., Le Louet H., Morin D. Trimetazidine: experimental and clinical update review. *Cardiovascular Drug Review*. 1998;16(4):359–390.
17. Caetano G., Fronza M., Leite M., Gomes A., Frade M.A. Comparison of collagen content in skin wounds evaluated by biochemical assay and by computer-aided histomorphometric analysis. *Pharm. Biol.* 2016;54(11):2555–2559. doi: 10.3109/13880209.2016.1170861
18. Huang Y., Pan Y., Guo S., Wang J.Y., Wan D.F., Chen T.R., Yuan J.Q. Comparison of myocardial ischemic/hypoxic staining techniques for evaluating the alleviation of exhaustive exercise-induced myocardial injury by exercise preconditioning. *J. Mol. Histol.* 2021;52(2):373–383. doi: 10.1007/s10735-021-09958-0
19. Divoky L., Maran A., Ramu B. Gender differences in ischemic cardiomyopathy. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2018;20(10):50. doi: 10.1007/s11883-018-0750-x
20. Razeghian-Jahromi I., Matta A.G., Canitrot R., Zibaeenezhad M.J., Razmkhah M., Safari A., Nader V.,

Roncalli J. Surfing the clinical trials of mesenchymal stem cell therapy in ischemic cardiomyopathy. *Stem Cell Res. Ther.* 2021;12(1):361. doi: 10.1186/s13287-021-02443-1

21. Guo Y., Nong Y., Li Q., Tomlin A., Kahlon A., Gumpert A., Slezak J., Zhu X., Bolli R. Comparison of one and three intraventricular injections of cardiac progenitor cells in a murine model of chronic ischemic cardiomyopathy. *Stem Cell Rev. Rep.* 2021;17(2):604–615. doi: 10.1007/s12015-020-10063-0

22. Avagimyan A., Kakturskiy L. The impact of trimetazidine on the anthropometric parameters of doxorubicin-cyclophosphamide mode in chemotherapy-induced heart alteration. *Georgian Med. News.* 2022;(322):158–161.

23. Авагимян А.А., Мкртчян Л.Г., Геворкян А.А., Конончук Н.Б., Кактурский Л.В., Джндоян З.Т. Взаимосвязь между химиотерапией и фибрилляцией предсердий: клиническое наблюдение. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;17(5):785–791. doi: 10.20996/1819-6446-2021-10-17

Avagimyan A.A., Mkrtchyan L.H., Gevorgyan A.A., Kononchuk N.B., Kakturskiy L.V., Djndoyan Z.T. Relationship between chemotherapy and atrial fibrillation: clinical case. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(5):785–791. [In Russian].doi: 10.20996/1819-6446-2021-10-17

Сведения об авторе

Ашот Арманович Авагимян, e-mail: Avagimyan.cardiology@mail.ru

Information about the author

Ashot A. Avagimyan, e-mail: Avagimyan.cardiology@mail.ru

Поступила в редакцию 04.04.2022

Принята к публикации 19.04.2022

Received 04.04.2022

Accepted 19.04.2022

Способ гистологической окраски артерий сердца

Е.Г. Дмитриева^{1,2}, С.Л. Хацко², А.А. Якимов^{1,2}

¹ Уральский государственный медицинский университет Минздрава России
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

² Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина
620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19

Резюме

Одной из проблем при проведении исследований, посвященных изучению соединительной ткани, является одновременное выявление эластических и коллагеновых волокон на одном препарате для определения их пространственных взаимоотношений и относительной удельной плотности. Цель исследования – оценить возможность дифференцированного окрашивания эластических и коллагеновых волокон растворами резорцин-фуксина и прочного зеленого FCF на одном препарате и сравнить информативность предлагаемого способа с информативностью классических способов окраски соединительной ткани, выполненных по стандартным протоколам.

Материал и методы. Материалом служили препараты сердца людей, умерших от причин, не связанных с болезнями сердца. Для изготовления гистологических препаратов брали участок передней межжелудочковой артерии с подлежащим миокардом. После формалиновой фиксации материала, стандартной проводки и заливки в парафин изготавливали гистологические срезы. Препараты депарафинизировали, погружали в резорцин-фуксин на 15 минут, затем окрашивали железным гематоксилином Вейгерта 2 минуты, далее наносили на поверхность среза на 2 минуты 0,1%-й раствор прочного зеленого FCF, смешанный с насыщенным раствором пикриновой кислоты в соотношении 1:10 непосредственно перед окраской, препараты дегидратировали, просветляли и заключали в синтетическую монтирующую среду. **Результаты.** На полученных препаратах эластические волокна были окрашены в темно-синий цвет, а коллагеновые волокна – в оттенки зеленого, что позволяло дифференцировать их на основании различий окраски. **Заключение.** Разработан и апробирован способ окраски, который обеспечивает возможность одновременного выявления на одном препарате эластических и коллагеновых волокон при последовательном окрашивании растворами резорцин-фуксина и прочного зеленого FCF.

Ключевые слова: коллаген, эластические волокна, артерии, сердце, гистохимия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Дмитриева Е.Г., e-mail: anmayak@mail.ru

Для цитирования: Дмитриева Е.Г., Хацко С.Л., Якимов А.А. Способ гистологической окраски артерий сердца. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(3):47–51. doi: 10.18699/SSMJ20220305

Staining method for coronary arteries

E.G. Dmitrieva^{1,2}, S.L. Khatsko², A.A. Yakimov^{1,2}

¹ Ural State Medical University of Minzdrav of Russia
620028, Yekaterinburg, Repin str., 3

² Ural Federal University n.a. the First President of Russia B.N. Yeltsin
620002, Yekaterinburg, Mira str., 19

Abstract

Detection of elastic and collagen fibers in the same histological section to determine their relationships and quantification is important for connective tissue investigations. The aim of the study was to assess the possibility of differentiated staining of elastic and collagen fibers with resorcin-fuchsin and fast green FCF in the same histological section and

compare the result of this method with the results of the classical methods of staining connective tissue, performed according to standard protocols. **Material and methods.** We studied adult human hearts, obtained from patients who died from non-cardiac causes. We cut tissue sections from the anterior interventricular artery and the underlying myocardium. After formalin fixation, standard processing and embedding in paraffin of the material, histological sections were made. Histological sections were deparaffinized and immersed resorcin-fuchsin for 15 minutes, then stained with Weigert's iron hematoxylin for 2 minutes, then for 2 minutes were applied to the preparation surface 0.1% solution of fast green FCF mixed with a saturated solution of picric acid immediately before staining in a ratio of 1:10, the histological sections were dehydrated, cleared and mounted in permanent mounting medium. **Results.** Elastic fibers were dyed in dark blue, and collagen fibers in different shades of green, which made it possible to differentiate them on the basis of color differences in one histological section. **Conclusion.** We have developed and tested the method of staining, which provides the possibility of simultaneous detection of elastic and collagen fibers with successive staining with solutions of resorcin-fuchsin and fast green FCF on one histological section.

Key words: collagen, elastic fibers, artery, heart, histochemistry.

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

Corresponding author: Dmitrieva E.G., e-mail: anmayak@mail.ru

Citation: Dmitrieva E.G., Khatsko S.L., Yakimov A.A. Staining method for coronary arteries. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(3):47–51. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220305

Введение

На фоне роста числа случаев коронарогенных заболеваний сердца является актуальным изучение патологических структурных преобразований соединительнотканых элементов стенки сосудов сердца и паравазальной соединительной ткани [1]. Одновременное выявление эластических и коллагеновых волокон на одном и том же препарате позволяет определить их пространственные взаимоотношения, при высокой контрастности окрашивания становится возможным рассчитать относительную удельную плотность компонентов соединительной ткани с помощью компьютерных программ для морфометрии.

Наиболее распространенными методами выявления эластических и коллагеновых волокон на одном и том же препарате являются способы окраски по Вейгерту–ван Гизону, по Маллори и по Массону с анилиновым синим [2]. При окрашивании препаратов по Вейгерту–ван Гизону эластические волокна окрашиваются резорцин-фуксином в темно-синий цвет, а коллагеновые волокна – пикрофуксином в различные оттенки красного. При окраске по Массону и по Маллори бывают различимы эластические волокна, окрашенные в бледно-розовый цвет, на фоне синих коллагеновых волокон. Для повышения контрастности препаратов вместо анилинового синего возможно использование светового зеленого. Известен способ трехцветной окраски по Массону в модификации Голднера со световым зеленым, при котором коллагеновые волокна ясно выделяются на фоне мышечной ткани [3]. Использование трехцветной окраски (гематоксилин, эозин) со световым зеленым считают оптимальным для

выявления коллагеновых волокон при патоморфологических исследованиях сердца [4]. Для более отчетливой визуализации эластических волокон может быть применено последовательное окрашивание препарата резорцин-фуксином и световым зеленым [5]. Есть сведения о том, что по сравнению со световым зеленым более насыщенную и стойкую окраску дает раствор прочного зеленого FCF [6]. Последний является компонентом многих красящих смесей, применяемых как для селективного выявления коллагеновых волокон, так и для контрастирования фона [2, 7, 8]. Описания способов, которые основаны на использовании растворов резорцин-фуксина и прочного зеленого FCF для выявления эластических и коллагеновых волокон на одном и том же препарате, нами не обнаружено.

Цель исследования – оценить возможность дифференцированного окрашивания эластических и коллагеновых волокон растворами резорцин-фуксина и прочного зеленого FCF на одном и том же препарате и сравнить информативность предлагаемого способа с информативностью классических способов окраски соединительной ткани, выполненных по стандартным протоколам.

Материал и методы

Исследование проведено на десяти препаратах сердца людей 36–74 лет, умерших от причин, не связанных с патологией сердца и его сосудов. Материал был получен из патоморфологических отделений клинических баз Уральского государственного медицинского университета в соответствии с договорами о сотрудничестве. Протокол исследования одобрен локальным этическим

комитетом Уральского государственного медицинского университета (№ 5 от 24.05.2019). При работе с секционным материалом учитывали требования ст. 5 ФЗ № 8 «О погребении и похоронном деле» от 12.01.1996 (с изм. и доп. от 01.01.2017).

Для изготовления гистологических препаратов из каждого макропрепарата сердца на уровне средней трети передней межжелудочковой борозды брали участок передней межжелудочковой артерии с подлежащим миокардом. Материал фиксировали в 10%-м растворе нейтрального забуференного формалина в течение 24 ч, затем отмывали в проточной воде и осуществляли проводку по следующей схеме: спирт 1 (70 %) – 10 мин; спирт 2 (90 %) – 20 мин; спирт 3 (95 %) – 20 мин; спирт 4 (абсолютный) – 25 мин; спирт 5 (абсолютный) – 30 мин; спирт 6 (абсолютный) – 35 мин; спирт 7 (абсолютный) – 40 мин; ксилол 1 – 20 мин; ксилол 2 – 20 мин; парафин 1 – 60 мин; парафин 2 – 90 мин. После проводки кусочки заключали в парафин («Histomix extra», «БиоВитрум», Россия). С каждого из десяти парафиновых блоков на микротоме Thermo Scientific Microm HM 450 (Thermo Fisher Scientific, США) изготавливали по четыре среза толщиной 3 мкм.

Препараты окрашивали: а) по Вейгерту–ван Гизону («Лабико», Россия; протокол производителя), б) по Массону с анилиновым синим («БиоВитрум»; протокол производителя), в) по Маллори («БиоВитрум»; протокол производителя), г) резорцин-фуксином с докраской раствором прочного зеленого FCF (Sigma-Aldrich, США; собственный оригинальный способ). Для выявления эластических волокон использовали резорцин-фуксин, приготовленный по методике, описанной в руководстве Г.А. Меркулова [9]. Препараты помещали в резорцин-фуксин на 15 мин, затем быстро промывали в дистиллированной воде. Ядра окрашивали железным гематоксилином Вейгерта в течение 2 мин («Лабико»). Осушали поверхность среза фильтровальной бумагой и наносили на него на 2 мин 0,1%-й раствор прочного зеленого FCF, смешанный с насыщенным раствором пикриновой кислоты в соотношении 1:10 непосредственно перед окраской. Растворы готовили заранее: 0,1 г прочного зеленого FCF смешивали с 0,2 мл ледяной уксусной кислоты и добавляли 100 мл дистиллированной воды; 1,2 г пикриновой кислоты растворяли в 100 мл подогретой до 60–70 °С дистиллированной воды, после охлаждения наблюдали выпадение кристаллического осадка, что указывало на получение насыщенного раствора.

После окраски препараты дегидратировали, просветляли и заключали в синтетическую монтирующую среду («БиоВитрум»). Анализ и фотографирование гистологических препара-

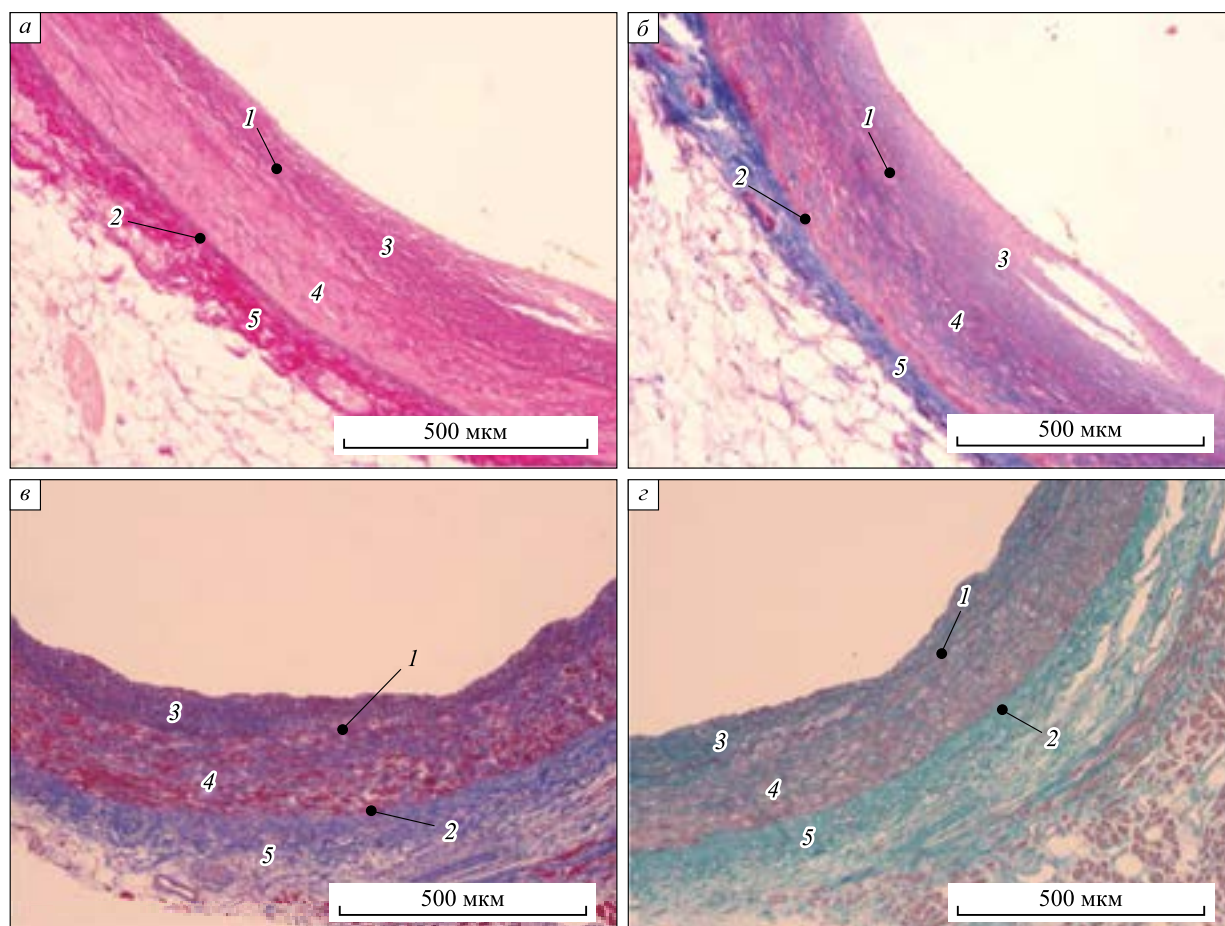
тов проводили с помощью микроскопа Olympus CX31RTSF (Olympus Corporation, Япония), цифровой камеры TouPCam U31SPM18000KPA 5.1 МП (TouPCam, Китай) и программного обеспечения ADF Image Capture 4.7 (2019). Результаты оценивали два исследователя независимо друг от друга. Оценивали различимость слоев стенки артерий, гладких миоцитов и коллагеновых волокон меди, четкость контуров эластических и коллагеновых волокон адвентиции.

Результаты и их обсуждение

На препаратах, окрашенных по Вейгерту–ван Гизону, хорошо дифференцировались слои стенки артерии, ясно были видны наружная и внутренняя эластические мембраны темно-синего цвета, эластические волокна адвентиции выделялись на фоне красных коллагеновых волокон, однако за счет окрашивания цитоплазмы в желтый цвет гладкие миоциты меди были плохо различимы (рисунок, а). При использовании окрасок по Маллори и по Массону слои стенки артерии были хуже различимы за счет того, что наружная и внутренняя эластические мембраны сливались по цвету с цитоплазмой гладких миоцитов меди. Эластические волокна адвентиции, окрашенные в бледно-розовый цвет, слабо выделялись на фоне синих коллагеновых волокон. Гладкие миоциты меди были хорошо различимы на синем фоне благодаря яркому окрашиванию цитоплазмы в красный цвет (рисунок, б, в).

Таким образом, каждый из приведенных способов имел определенные преимущества и недостатки. На препаратах, окрашенных по Вейгерту–ван Гизону, хорошо дифференцировались эластические и коллагеновые волокна, однако гладкие миоциты меди были плохо различимы. При использовании окрасок по Массону и по Маллори гладкие миоциты меди контрастно выделялись на фоне коллагеновых волокон, однако дифференцировка эластических волокон в стенке артерии была затруднена. Это побудило нас к разработке альтернативного способа окраски.

На препаратах артерий, окрашенных резорцин-фуксином с последующим докрасиванием прочным зеленым FCF, отмечались тинкториальные различия между коллагеновыми и эластическими волокнами, более явные по сравнению с традиционными методами. Отчетливо были видны наружная и внутренняя эластические мембраны, на фоне коллагеновых волокон, окрашенных в зеленый цвет, выявлялись гладкие миоциты меди. В адвентиции артерии темно-синие эластические волокна были хорошо отличимы от коллагеновых волокон (рисунок, г).



Стенка передней межжелудочковой артерии. 1 – внутренняя эластическая мембрана; 2 – наружная эластическая мембрана; 3 – интима; 4 – медиа; 5 – адвентиция. Окраски: а – по Вейгерту–ван Гизону; б – по Маллори; в – по Массону; г – резорцин-фуксином с докрасиванием прочным зеленым FCF. Ув. $\times 100$

The anterior interventricular artery wall. 1 – the internal elastic lamina; 2 – the outer elastic lamina; 3 – tunica intima; 4 – tunica media; 5 – tunica adventitia. Stain methods: а – Weigert – van Gieson; б – Mallory; в – Masson; г – resorcin-fuchsin with fast green FCF. $\times 100$

Закключение

Доказана возможность дифференцированного окрашивания эластических и коллагеновых волокон растворами резорцин-фуксина и прочного зеленого FCF на одном препарате. На образцах артерий сердца взрослого человека разработан и апробирован протокол этой окраски. Главным преимуществом предложенного способа по сравнению с классическими методами окраски является лучшая визуализация коллагеновых и эластических волокон за счет их окрашивания в разные цвета. Кроме того, он предполагает использование доступных и недорогих красителей и меньшее количество этапов окраски. Описанный способ может быть использован для выявления эластических и коллагеновых волокон не только в сердце, но и в различных органах и тканях человека и животных.

Список литературы / References

1. Никель В.В., Касимцев А.А., Ефремова В.П. Паравазальная соединительная ткань внутристеночных кровеносных сосудов сердца в возрастном аспекте. *Успехи геронтол.* 2012;25(4):612–616.
2. Nikel V.V., Kasimtsev A.A., Efremova V.P. Age-related features of paravascular connective tissue of intraparietal blood vessels of the heart. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology.* 2013;3(3):201–204. [In Russian]. doi: 10.1134/S2079057013030089
3. Bancroft J.D., Suvarna S.K., Layton C. Bancroft's theory and practice of histological techniques. 7th ed. Oxford: Elsevier Churchill Livingstone; 2013. 604 p.
3. Suvik A., Effendy A.W.M. The use of modified Masson's trichrome staining in collagen evaluation in wound healing study. *Mal. J. Vet. Res.* 2012;3(1):39–47.

4. Розенберг В.Д., Непомнящих Л.М. Патоморфологические проявления аритмогенного сердца. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2003;136(7):106–110.
Rozenberg V.D., Nepomnyashchikh L.M. Pathomorphological criteria of arrhythmogenic heart. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine (Bull. Exp. Biol. Med.)*. 2003;136(7):93–96. [In Russian]. doi: 10.1023/a:1026061501921
5. Ромейс Б. Микроскопическая техника. М.: Изд-во иностр. лит., 1954. 719 с.
Romeys B. Microscopic technique. Moscow: Foreign Literature, 1954. 719 p. [In Russian].
6. Fast Green FCF. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fast-Green-FCF>
7. Sarasquete C., Gutiérrez M. New tetrachromic VOF stain (Type III-GS) for normal and pathological fish tissues. *Eur. J. Histochem.* 2005;49(2):105–114. doi: 10.4081/945
8. Segnani C., Ippolito C., Antonioli L., Pellegrini C., Blandizz C., Dolf A., Bernardini N. Histochemical detection of collagen fibers by sirius red/fast green is more sensitive than van gieson or sirius red alone in normal and inflamed rat colon. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144630. doi: 10.1371/journal.pone.0144630
9. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. Л.: Медицина, 1969. 423 с.
Merkulov G.A. Course of pathohistological technique. Leningrad: Meditsina, 1969. 423 p. [In Russian].

Сведения об авторах:

Евгения Германовна Дмитриева, ORCID: 0000-0002-2973-3481, e-mail: anmayak@mail.ru
Сергей Леонидович Хацко, ORCID: 0000-0001-5921-6680, e-mail: hardscore@mail.ru
Андрей Аркадьевич Якимов, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8267-2895, e-mail: ayakimov07@mail.ru

Information about authors:

Evgenia G. Dmitrieva, ORCID: 0000-0002-2973-3481, e-mail: anmayak@mail.ru
Sergey L. Khatsko, ORCID: 0000-0001-5921-6680, e-mail: hardscore@mail.ru
Andrei A. Yakimov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8267-2895, e-mail: ayakimov07@mail.ru

Поступила в редакцию 23.03.2022
Принята к публикации 29.04.2022

Received 23.03.2022
Accepted 29.04.2022

Влияние экстракта Астрагала вздутого (*Astragalus physodes*) на поведенческие реакции животных в условиях «социального» стресса

В.Х. Мурталиева, А.А. Цибизова, М.У. Сергалиева, М.А. Сомотруева

*Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121*

Резюме

Исследование посвящено изучению влияния экстракта Астрагала вздутого (*Astragalus physodes*) на поведенческие реакции лабораторных животных в условиях «социального» стресса. **Материал и методы.** Работу проводили на белых беспородных крысах-самцах 6–8-месячного возраста. Все животные были разделены на группы ($n = 10$): 1 – интактные крысы, которые находились по одной особи в клетке (контрольная группа); 2 – животные, подвергавшиеся воздействию «социального» стресса (жертвы / агрессоры); 3 – особи, подвергавшиеся воздействию «социального» стресса и получавшие внутривенно экстракт Астрагала вздутого в дозе 50 мг/кг/сут на протяжении 14 дней, начиная с 21 дня эксперимента (жертвы/агрессоры). «Социальный» стресс моделировали путем формирования агрессивного (агрессоры) и субмиссивного (жертвы) типов поведения в условиях парного сенсорного контакта. При изучении поведенческих реакций крыс применяли психофармакологические тесты в стандартной модификации: «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Подвешивание за хвост». **Результаты и их обсуждение.** В условиях «социального» стресса в тестах «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Подвешивание за хвост» у агрессоров и жертв происходит увеличение уровня тревожно-депрессивного состояния, что проявляется снижением количества стоек, времени нахождения на открытых рукавах лабиринта. Результаты исследования свидетельствуют о способности экстракта травы Астрагала вздутого в условиях «социального» стресса нивелировать состояние тревожности, что проявляется увеличением двигательной и ориентировочно-исследовательской активности лабораторных животных. **Заключение.** Экстракт травы Астрагала вздутого (*Astragalus physodes*) устраняет формирующуюся под влиянием стрессогенного воздействия повышенную тревожность, проявляя тем самым психомодулирующие свойства, что актуализирует проведение дальнейших углубленных фармакологических исследований данного экстракта с целью возможного создания на его основе лекарственных препаратов.

Ключевые слова: стресс, «социальный» стресс, Астрагал вздутый, экстракт, поведение, тест «Приподнятый крестообразный лабиринт», тест «Подвешивание за хвост».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Сергалиева М.У., e-mail: charlina_ast@mail.ru

Для цитирования: Мурталиева В.Х., Цибизова А.А., Сергалиева М.У., Сомотруева М.А. Влияние экстракта Астрагала вздутого (*Astragalus physodes*) на поведенческие реакции животных в условиях «социального» стресса. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(3):52–57. doi: 10.18699/SSMJ20220306

Effect of *Astragalus physodes* extract on animal behavioral responses under «social» stress

V.Kh. Murtaliev, A.A. Tsibizova, M.U. Sergaliev, M.A. Samotrueva

*Astrakhan State Medical University of Minzdrav of Russia
414000, Astrakhan, Bakinskaya str., 121*

Abstract

An experimental study is devoted to the investigation of the effect of extract *Astragalus physodes* on the behavioral reactions of laboratory animals in conditions of «social» stress. **Material and methods.** The work was carried out toward white outbred male rats of 6–8 months of age. All animals were divided into groups ($n = 10$): 1 – intact rats, which were singly in the cell (control group); 2 – animals exposed to «social» stress (victims/aggressors); 3 – individuals exposed to «social» stress and received extract *Astragalus physodes* by intragastric gavage at a dose of 50 mg/kg/day for 14 days, starting from the 21 days of the experiment (victims/aggressors). «Social» stress was modeled by the formation of aggressive (aggressors) and submissive (victim) types of behavior in conditions of paired sensory contact. In studying the behavioral reactions of rats, psychopharmacological tests were used in the standard modification: «Elevated plus maze» and «Tail hanging». **Results and discussion.** In conditions of «social» stress, in the tests «Elevated plus maze» and «Tail hanging» among aggressors and victims, there is an increase in the level of anxiety and depression, which is manifested in a decrease in the number of rearing, the time spent on the open arms of the labyrinth. The results of the study indicate the ability of the herb extract *Astragalus physodes* under conditions of «social» stress to level the state of anxiety, which is manifested in an increase in the motor and approximate research activity of laboratory animals. **Conclusions.** Thus, the herb extract *Astragalus physodes* eliminates the increased anxiety generated under the influence of stressogenic effects, thereby exhibiting psychomodulatory properties, which actualizes further in-depth pharmacological studies of this extract with the aim of possibly creating medicinal preparations based on it.

Key words: stress, «social» stress, *Astragalus physodes*, extract, behavior, test «Elevated plus maze», test «Tail hanging».

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

Correspondence author: Sergalieva M.U., e-mail: charlina_astr@mail.ru

Citation: Murtaliev V.Kh., Tsibizova A.A., Sergalieva M.U., Samotruyeva M.A. Effect of *Astragalus physodes* extract on animal behavioral responses under «social» stress. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(3):52–57. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220306

Введение

В современных условиях существования человека особое внимание уделяется проблеме стресса и реакции организма на воздействие стрессорных факторов различной природы (соматические, когнитивные, эмоциональные и др.) [1–3]. Доказано, что влияние различных видов стресса приводит к нарушению психоэмоционального состояния и регуляции различных систем и, как следствие, постепенному истощению адаптационных возможностей организма и развитию стресс-ассоциированных заболеваний [4–7]. Учитывая вышеизложенное, актуальным является изыскание средств профилактики и коррекции последствий стресс-воздействия на организм, для чего необходимо изучение их стресспротекторной активности, в том числе по влиянию на поведенческие реакции животных [8, 9]. Установлено, что изменения поведенческой активности лабораторных животных проявляются уже на первоначальных стадиях формирования процессов дезадаптации и требуют эффективной коррекции [10].

К числу эффективных стресс-корректоров относятся растения рода Астрагал, в том числе Астрагал вздутый (*Astragalus physodes*). Различные представители данного рода содержат биологически активные вещества, обладающие широким спектром фармакологических свойств,

которые реализуются за счет уникального химического состава растений [11–13]. Установлено, что *Astragalus physodes* содержит органические кислоты (7,6 %), аминокислоты (4,5 %), флавоноиды (1,2 %), дубильные вещества (0,63%), гидроксикоричные кислоты (0,57 %), аскорбиновую кислоту (0,08 %).

Цель исследования – изучить влияние экстракта травы Астрагала вздутого на поведенческие реакции лабораторных животных в условиях «социального» стресса.

Материал и методы

Работу проводили на белых беспородных крысах-самцах 6–8-месячного возраста, которых содержали в стандартных условиях вивария при сбалансированном пищевом рационе и свободном доступе к воде; все манипуляции с животными выполняли в соответствии с ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными» и Заключением локального этического комитета Астраханского государственного медицинского университета (протокол № 6 от 27 ноября 2018 г.).

Эксперименты проводили на модели «социального» стресса, основанной на развитии межсамцовых конфронтаций в условиях парного сенсорного контакта с последующим формированием у животных агрессивного (агрессоры) и

субмиссивного (жертвы) типов поведения [14]. Животных попарно помещали в клетки с прозрачными перегородками, которые предотвращали физическое взаимодействие крыс, однако самцы имели возможность видеть, слышать и воспринимать запахи друг друга. Во время эксперимента на протяжении 20 дней ежедневно перегородку убирали на 10 мин и наблюдали за развитием межсамцовых конфронтаций, после чего все животные были разделены на несколько групп ($n = 10$): 1) интактные крысы, которые находились по одной особи в клетке (контрольная группа); 2) животные, подвергавшиеся воздействию «социального» стресса (жертвы / агрессоры); 3) особи, подвергавшиеся воздействию «социального» стресса и получавшие внутрижелудочно экстракт Астралага вздутого в дозе 50 мг/кг на протяжении 14 дней, начиная с 21 дня эксперимента (жертвы / агрессоры).

Трава Астралага вздутого была собрана на территории Астраханской области в период активного цветения (май 2021 г.) с последующей сушкой воздушно-теневым способом. Экстракт растения получен в соотношении 1:1 путем настаивания травы в 60%-м растворе этанола на водяной бане с последующим отгоном экстракта с использованием роторного испарителя.

При изучении поведенческих реакций крыс применяли психофармакологические тесты в стандартной модификации «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) и «Подвешивание за хвост», которые дают возможность изучить поведение животных в условиях переменной стрессогенности, а также позволяют оценить уровень тревожных состояний и депрессии [15].

Установка теста ПКЛ состоит из центральной площадки и четырех рукавов (два из которых снабжены боковыми стенками) и приподнята на 70 см над уровнем пола. Животное помещали в центр лабиринта головой к открытому рукаву и в течение 5 минут регистрировали следующие параметры: латентный период выхода из центра; количество посещений и время пребывания на открытых и в закрытых рукавах; количество выходов и время пребывания в центре; количество и продолжительность актов груминга; число «свешиваний» и стоек.

Тест «Подвешивание за хвост» является классической и безболезненной альтернативой тесту Порсолта и основан на схожих принципах при исследованиях тревожных состояний и депрессии. Крыса, которую подвешивали за хвост с помощью куска клейкой ленты (безболезненный метод), инстинктивно пыталась освободиться из этой неприятной ситуации. После неудачных попыток сбежать животное начинало демонстриро-

вать поведение отчаяния и висело неподвижно в подвешенном состоянии. В течение 5 минут фиксировали латентный период до первой иммобильности, время иммобильности, физическую активность, количество дефекаций.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений, достоверными считались результаты при $p < 0,05$. Связь между различными признаками в исследуемой выборке определялась с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Спирмена (r).

Результаты и их обсуждение

В тесте ПКЛ на фоне «социального» стресса наблюдали изменение показателей, характеризующих двигательную и исследовательскую активность: уменьшение относительно контрольной группы количества выходов в открытый рукав (на 44 % у агрессоров и более чем на 30 % у жертв, $p < 0,05$), времени, проведенного в центральной зоне теста (на 30 % у агрессоров и почти на 40 % у жертв, $p < 0,05$), количества стоек (на 40 % у агрессоров, $p < 0,05$, и на 48 % у жертв, $p < 0,010$), числа «свешиваний» с открытых рукавов (на 33 % у агрессоров, $p < 0,05$, и на 26 % у жертв, $p > 0,05$). В закрытых рукавах количество заходов на 90 % ($p < 0,001$) у агрессивных и в 1,2 раза ($p < 0,01$) у субмиссивных животных превышало аналогичный показатель у интактных крыс, что свидетельствует об увеличении локомоторной активности. При анализе времени, проведенного на открытом рукаве (показателя, обратно пропорционального уровню тревожности), наблюдали его уменьшение почти на 40 % ($p < 0,05$) у агрессоров и более чем на 50 % ($p < 0,01$) у жертв по сравнению с контрольной группой. Кроме того, повысился уровень эмоциональной напряженности (число актов груминга) у агрессоров (на 60 %, $p < 0,05$) и, отчасти, у жертв (на 40 % ($p > 0,05$)) (табл. 1). Изменения таких параметров, как латентный период выхода из центра, время пребывания в закрытых рукавах, количество выходов в центр и продолжительность актов груминга, не имели статистической значимости.

На фоне применения экстракта травы Астралага вздутого в условиях «социального» стресса наблюдались изменения в поведении животных и в тесте ПКЛ. Так, увеличилось как время пребывания в открытом рукаве (на 30 % у агрессоров и

Таблица 1. Влияние экстракта Астрагала вздутого на поведение крыс-самцов в тесте ПКЛ в условиях «социального» стресса**Table 1.** Effect of *Astragalus physodes* extract on male rats in the «Raised cross-shaped maze» test under «social» stress

Показатель	Контроль	«Социальный» стресс		«Социальный» стресс + экстракт Астрагала вздутого	
		Агрессор	Жертва	Агрессор	Жертва
Количество выходов в открытый рукав	0,9 ± 0,1	0,5 ± 0,1*	0,6 ± 0,1*	1,0 ± 0,2 #	1,2 ± 0,2 #
Время, проведенное в открытом рукаве, с	7,5 ± 1,0	4,6 ± 0,3*	3,5 ± 0,4**	6,0 ± 0,5#	5,0 ± 0,6 #
Количество выходов в закрытый рукав	1,0 ± 0,1	1,9 ± 0,2***	2,2 ± 0,3**	1,1 ± 0,2 #	1,4 ± 0,2 #
Время, проведенное в центре, с	10,1 ± 1,3	7,2 ± 0,6*	6,3 ± 0,5*	9,8 ± 1,0 #	8,2 ± 0,7 #
Количество стоек	3,3 ± 0,4	2,0 ± 0,3*	1,7 ± 0,2**	2,9 ± 0,2 #	2,3 ± 0,2 #
Количество актов груминга	0,5 ± 0,1	0,8 ± 0,1*	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,5 ± 0,1
«Свешивания» с открытых рукавов	1,5 ± 0,2	1,0 ± 0,1*	1,1 ± 0,1	1,4 ± 0,1 #	1,6 ± 0,2 #

Примечание. Здесь и в табл. 2 обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$) и группы «социального» стресса (# – при $p < 0,05$).

Note. Statistically significant differences from the values of the corresponding indicators of the control group (* – at $p < 0.05$, ** – at $p < 0.01$, *** – at $p < 0.001$) and the «social» stress group (# – at $p < 0.05$) are designated.

более чем на 40 % у жертв, $p < 0,05$), так и количество посещений их (в 2 раза, $p < 0,05$) в обеих опытных группах по сравнению со стрессированными животными. Количество посещений закрытых рукавов снизилось на 42 % у агрессивных и на 36 % у субмиссивных животных ($p < 0,05$). Кроме того, у особей, получавших экстракт Астрагала на фоне социального воздействия, отмечалось увеличение вертикальной двигательной активности (число стоек) у агрессоров и жертв (на 45 и 35 % соответственно), времени пребывания в центре (на 36 и 30 % соответственно), а также количества «свешиваний» (на 40 и 45 % соответственно) по сравнению со стрессированными крысами ($p < 0,05$) (см. табл. 1).

В табл. 2 показаны результаты оценки влияния экстракта Астрагала вздутого на поведение крыс в тесте «Подвешивание за хвост».

В условиях стресса увеличилось время иммобильности (практически на 22 % как у агрессивных, так и у субмиссивных крыс, $p < 0,05$) и количество болюсов (на 71 % ($p < 0,01$) у агрессоров и на 42 % ($p < 0,05$) у жертв) по сравнению с контролем; общая двигательная активность, напротив, уменьшилась в обеих группах животных (на 19 %, $p < 0,05$), также у стрессированных особей сократился латентный период до первой иммобильности (на 29 % у агрессоров и на 35 % у жертв, $p < 0,05$) (см. табл. 2). При введении экстракта Астрагала вздутого отмечалось снижение по сравнению со стрессированной группой

Таблица 2. Влияние экстракта Астрагала вздутого на поведение крыс-самцов в тесте «Подвешивание за хвост» в условиях «социального» стресса**Table 2.** Effect of *Astragalus physodes* extract on male rats in «Tail hanging» test under «social» stress

Показатель	Контроль	«Социальный» стресс		«Социальный» стресс + экстракт Астрагала вздутого	
		Агрессор	Жертва	Агрессор	Жертва
Время иммобилизации, с	114,6 ± 8,3	139,4 ± 8,2*	134,7 ± 7,7*	112,4 ± 7,6#	113,8 ± 8,2
Физическая активность, с	138,8 ± 8,4	112,9 ± 7,8*	106,7 ± 6,5*	128,3 ± 8,8	129,4 ± 8,3#
Латентный период до 1-й иммобильности	160,0 ± 12,5	113,5 ± 9,9*	103,9 ± 8,9**	147,7 ± 7,4#	137,1 ± 8,7#
Количество болюсов	0,7 ± 0,1	1,2 ± 0,1**	1,0 ± 0,1*	0,8 ± 0,1 #	0,5 ± 0,1 ##

животных времени иммобильности (на 20 % ($p < 0,05$) и 16 % ($p > 0,05$) в группах агрессоров и жертв соответственно), числа дефекаций (на 33 % ($p < 0,05$) у агрессивных и на 50 % ($p < 0,01$) у субмиссивных особей); продолжительность физической активности увеличивалась на 13 % ($p > 0,05$) и 21 % ($p < 0,05$) соответственно (см. табл. 2).

Результаты данной работы подтверждаются исследованиями других ученых. Установлено, что воздействие стрессовых факторов приводит к развитию тревожно-депрессивного состояния, которое проявляется повышением времени иммобильности, снижением двигательной, ориентировочно-исследовательской активности и требует коррекции лекарственными средствами со стресс-протекторной активностью [16], в качестве которых применяются и фитопрепараты. Доказано, что стресс-протекторный эффект растительных препаратов опосредован наличием в их химическом составе флавоноидов [17, 18]. В экспериментах установлена нейро- и стресс-протекторная активность растений рода Астргал, которая проявляется, вероятно, за счет комплексного действия активных соединений на базисные патологические процессы при стресс-индуцированном состоянии, а также корректирующим влиянием на нейромедиаторные системы, что приводит к активации секреции серотонина, норадреналина, дофамина и гамма-аминомасляной кислоты [19, 20].

Заключение

Экстракт травы *Astragalus physodes* устраняет формирующуюся под влиянием стрессогенного воздействия повышенную тревожность, проявляя тем самым психомодулирующие свойства, что актуализирует проведение дальнейших углубленных фармакологических исследований данного экстракта с целью возможного создания на его основе лекарственных препаратов.

Список литературы / References

1. Колесникова Л.Р. Стресс-индуцированные изменения жизнедеятельности организма. *Вестн. Смол. гос. мед. акад.* 2018;17(4):30–36.
2. Kolesnikova L.R. Stress-induced changes in the life of the body. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Vestnik of the Smolensk State Medical Academy.* 2018;17(4):30–36. [In Russian].
3. Kruk J., Aboul-Enein B.H., Bernstein J., Gronostaj M. Psychological stress and cellular aging in cancer: A meta-analysis. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 2019: 1270397. doi: 10.1155/2019/1270397

3. Ridout K.K., Ridout S.J., Guille C., Mata D.A., Akil H., Sen S. Physician-training stress and accelerated cellular aging. *Biol. Psychiatry.* 2019;86(9):725–730. doi: 10.1016/j.biopsych.2019.04.030
4. Sazonova M.A., Sinyov V.V., Ryzhkova A.I., Sazonova M.D., Kirichenko T.V., Khotina V.A., Khasanova Z.B., Doroschuk N.A., Karagodin V.P., Orekhov A.N., Sobenin I.A. Some molecular and cellular stress mechanisms associated with neurodegenerative diseases and atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(2):699. doi: 10.3390/ijms22020699
5. Morshed S.A., Davies T.F. Understanding thyroid cell stress. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(3):e66–e69. doi: 10.1210/clinem/dgz193
6. Koolhaas J.M., Boer S.F., Buwalda B., Meerlo P. Social stress models in rodents: Towards enhanced validity. *Neurobiol. stress.* 2017;6:104–112. doi: 10.1016/j.ynstr.2016.09.003
7. Doeselaar L., Yang H., Bordes J., Brix L., Engelhardt C., Tang F., Schmidt M.V. Chronic social defeat stress in female mice leads to sex-specific behavioral and neuroendocrine effects. *Stress.* 2021;24(2):168–180. doi: 10.1080/10253890.2020.1864319
8. Panossian A. Understanding adaptogenic activity: specificity of the pharmacological action of adaptogens and other phytochemicals. *Ann. NY Acad. Sci.* 2017;1401(1):49–64. doi: 10.1111/nyas.13399
9. Panossian A., Brendler T. The role of adaptogens in prophylaxis and treatment of viral respiratory infections. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020;13(9):236. doi: 10.3390/ph13090236
10. Totty M.S., Warren N., Huddleston I., Ramathan K.R., Ressler R.L., Oleksiak C.R., Maren S. Behavioral and brain mechanisms mediating conditioned flight behavior in rats. *Sci. Rep.* 2021;11(1):8215. doi: 10.1038/s41598-021-87559-3
11. Сергалиева М.У., Мажитова М.Б., Самотруева М.А. Растения рода астргал: перспективы применения в фармации. *Астрх. мед. ж.* 2015;10(2):17–31.
12. Sergaliev M.U., Mazhitova M.V., Samotrueva M.A. Plants of the genus astragalus: prospects of application in pharmacy. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal.* 2015;10(2):17–31. [In Russian].
13. Jalsrai A., Biswas A., Suslov N.I., Martin J.V. Neuropsychopharmacological profile of *Astragalus membranaceus* var. *mongolicus*. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences.* 2019;6(3):254–262. doi: 10.1016/j.jtcms.2019.08.002
13. Самотруева М.А., Мажитова М.Б., Сергалиева М.У., Ясеняевская А.Л. Фитохимическая характеристика травы *Astragalus vulpinus* Willd. и психомодулирующая активность экстракта на его основе. *Хим.-фармац. ж.* 2021;55(2):40–45. doi: 10.30906/0023-1134-2021-55-2-40-45

- Samotrueva M.A., Mazhitova M.V., Sergaliev M.U., Yasyayavskaya A.L. Phytochemical characteristics of *Astragalus vulpinus* Willd. herb and psychomodulating activity of its extract. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021;55(2):40–45. [In Russian]. doi: 10.30906/0023-1134-2021-55-2-40-45
14. Kudryavtseva N.N. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice. *Aggres. Behav.* 1991;17(5):285–291.
15. Самотруева М.А., Теплый Д.Л., Тюренков И.Н. Экспериментальные модели поведения. *Естеств. науки*. 2009;(2):140–152.
- Samotrueva M.A., Teplyy D.L., Tyurenkov I.N. Experimental models of behavior. *Yestestvennyye nauki = Natural Sciences*. 2009;(2):140–152. [In Russian].
16. Ross S.M. Resistance for strength: the role of phytomedicine adaptogens in stress management. *Holist. Nurs. Pract.* 2020;34(5):314–317. doi: 10.1097/HNP.0000000000000408
17. Bratkov V.M., Shkondrov A.M., Zdraveva P.K., Krasteva I.N. Flavonoids from the genus *astragalus*: phytochemistry and biological activity. *Pharmacogn. Rev.* 2016;10(19):11–32. doi: 10.4103/0973-7847.176550
18. Ullah A., Munir S., Badshah S.L., Khan N., Ghani L., Poulson B.G., Emwas A.H., Jaremko M. Important flavonoids and their role as a therapeutic agent. *Molecules*. 2020;25(22):5243. doi: 10.3390/molecules25225243
19. Rendeiro C., Rhodes J.S., Spencer J.P.E. The mechanisms of action of flavonoids in the brain: Direct versus indirect effects. *Neurochem. Int.* 2015;89:126–139. doi: 10.1016/j.neuint.2015.08.002
20. Roohbakhsh A., Parhiz H., Soltani F., Rezaee R., Iranshahi M. Neuropharmacological properties and pharmacokinetics of the citrus flavonoids hesperidin and hesperetin – a mini-review. *Life Sci.* 2014;113:1–6. doi: 10.1016/j.lfs.2014.07.029

Сведения об авторах:

Вероника Хамидуллаевна Мурталиева, ORCID: 0000-0003-0860-4952, e-mail: murtalieva90@mail.ru
Александра Александровна Цибизова, к.фарм.н., ORCID: 0000-0002-9994-4751, e-mail: sasha3633@yandex.ru
Мариям Утежановна Сергалиева, к.б.н., ORCID: 0000-0002-9630-2913, e-mail: charlina_ast@mail.ru
Марина Александровна Самотруева, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

Information about the authors:

Veronika Kh. Murtalieva, ORCID: 0000-0003-0860-4952, e-mail: murtalieva90@mail.ru
Aleksandra A. Tsibizova, candidate of pharmaceutical sciences, ORCID: 0000-0002-9994-4751, e-mail: sasha3633@yandex.ru
Mariyam U. Sergaliev, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-9630-2913, e-mail: charlina_ast@mail.ru
Marina A. Samotrueva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

Поступила в редакцию 25.02.2022

После доработки 20.03.2022

Принята к публикации 25.03.2022

Received 25.02.2022

Revision received 20.03.2022

Accepted 25.03.2022

Поверхностное ЭКГ-картирование крыс со стресс-индуцированной артериальной гипертензией

О.В. Суслонова¹, Ю.В. Шорохов², С.Л. Смирнова¹, И.М. Рощевская¹

¹ФИЦ Коми научный центр УрО РАН

167982, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 24

²Гимназия им. А.С. Пушкина

167000, г. Сыктывкар, ул. Советская, 14

Резюме

Исследования на экспериментальных животных позволяют подойти к пониманию механизмов изменения электрической активности сердца при морфофункциональных перестройках, происходящих в результате развития артериальной гипертензии (АГ). Цель работы – поверхностное ЭКГ-картирование молодых крыс со стресс-индуцированной АГ в период деполяризации желудочков. **Материал и методы.** Исследование выполнено на трехмесячных самцах линии НИСАГ ($n = 10$) массой 250–300 г. Поверхностное ЭКГ-картирование проводили от 64 электродов, равномерно распределенных вокруг грудной клетки животного. **Результаты и их обсуждение.** Показано значимо большее систолическое давление у крыс линии НИСАГ по сравнению с крысами линии Вистар (203 ± 14 и 125 ± 5 мм рт. ст. соответственно), так же как относительная масса сердца, толщина левого желудочка и правого желудочка, межжелудочковой перегородки. В период деполяризации желудочков установлено смещение зоны отрицательных кардиопотенциалов в леволатеральную область грудной клетки в период, соответствующий времени достижения положительным экстремумом своего максимального значения, у крыс НИСАГ по сравнению с Вистар. Показано более раннее время формирования, значимо большее время достижения первой и второй инверсии кардиопотенциалов, более позднее время достижения положительным и отрицательным экстремумами своих максимальных значений, большая амплитуда абсолютного значения отрицательного экстремума и значимо большее общее время деполяризации желудочков у крыс НИСАГ по сравнению с крысами линии Вистар. **Заключение.** Проведенные исследования дают перспективу к использованию картирования ЭПС для диагностики начальных этапов формирования гипертрофии миокарда при АГ.

Ключевые слова: поверхностное ЭКГ-картирование, артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Суслонова О.В., e-mail: evgeniu2006@inbox.ru

Для цитирования: Суслонова О.В., Шорохов Ю.В., Смирнова С.Л., Рощевская И.М. Поверхностное ЭКГ-картирование крыс со стресс-индуцированной артериальной гипертензией. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(3):58–64. doi: 10.18699/SSMJ20220307

Body surface potential mapping in rats with stress-induced arterial hypertension

O.V. Suslonova¹, Yu.V. Shorokhov², S.L. Smirnova¹, I.M. Roshchevskaya¹

¹ Federal Research Center Komi Scientific Center of UB of RAS

167982, Syktyvkar, Kommunisticheskaya str., 24

² A.S. Pushkin Gymnasium

167000, Syktyvkar, Sovetskaya str., 14

Abstract

Studies on experimental animals allow us to approach the understanding of the mechanisms of changes in the electrical activity of the heart during morphofunctional rearrangements that occur as a result of the development of arterial hypertension (AH). Aim of the study was to investigate body surface potential mapping in young ISIAH rats with genetically determined stress-induced AH during ventricular depolarization. **Material and methods.** The study was carried out on 3-month-old ISIAH males ($n = 10$) weighing 250–300 g. Body surface potential mapping was performed using 64 electrodes evenly distributed around the chest of the animal. **Results.** Significantly higher systolic blood pressure was shown in ISIAH rats compared to Wistar rats (203 ± 14 and 125 ± 5 mm Hg, respectively), as well as heart relative mass, thickness of the left ventricle, right ventricle, and interventricular septum were significantly higher compared to Wistar. During the period of ventricular depolarization, a shift of the zone of negative cardiopotentials to the left-lateral region of the chest is shown in the period corresponding to the time the positive extremum reaches its maximum value in ISIAH rats compared to Wistar. An earlier time of formation, a significantly longer time to achieve the first and second inversion of cardiopotentials, a later time for the positive and negative extrema to reach their maximum values, a greater amplitude of the absolute value of the negative extremum, and a significantly longer total ventricular duration in ISIAH rats compared to Wistar rats were shown. **Conclusions.** The study give perspective to the use of body surface potential mapping for diagnosing the initial stages of the formation of myocardial hypertrophy in AH.

Key words: body surface potential mapping, arterial hypertension, myocardial hypertrophy.

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

Correspondence author: Suslonova O.V., e-mail: evgeniu2006@inbox.ru

Citation: Suslonova O.V., Shorokhov Yu.V., Smirnova S.L., Roshchevskaya I.M. Body surface potential mapping in rats with stress-induce arterial hypertension. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(3):58–64. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220307

Введение

АГ является основным фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, так как приводит к атеросклерозу, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и инсульту. Кроме того, АГ – определяющий фактор в развитии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), вызывающей структурные и электрофизиологические изменения в ткани миокарда желудочков и предсердий, которые могут приводить к возникновению различных видов аритмий, повышая риск внезапной сердечной смерти [1].

Традиционный подход к диагностике ГЛЖ ориентирован на нахождение соответствия критериев ЭКГ и оценки массы ЛЖ с помощью эхокардиографии. ЭКГ в 12 отведениях является доступным методом диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, в то же время показана низкая чувствительность ЭКГ-критериев при выявлении ГЛЖ у пациентов с АГ. В результате большинство случаев с истинной ГЛЖ может быть неправильно диагностировано с использованием только ЭКГ-критериев [2]. Многополюсное поверхностное ЭКГ-картирование является перспективным методом оценки биоэлектрической активности сердца [3]. Показано использование метода множественного поверхностного картирования кардиопотенциалов в диагностике ГЛЖ у модельных животных с АГ различной этиологии: с экспериментально вызванной реноваскулярной

гипертензией [4], линии SHR [5]. Каждая из этих моделей представляет собой специфическую форму АГ со своими характерными особенностями формирования гипертензивного состояния.

Эмоциональный стресс служит одним из существенных факторов риска в развитии АГ [6]. У крыс линии НИСАГ АГ развивается на фоне эмоционального стресса [7]. Гипертрофия миокарда желудочков у крыс со стресс-индуцированной АГ формируется в раннем постнатальном онтогенезе [8]. Исследования на экспериментальных животных позволяют подойти к пониманию механизмов изменения электрической активности сердца при морфофункциональных перестройках, происходящих в результате развития АГ.

Цель работы – множественное поверхностное ЭКГ-картирование у молодых крыс со стресс-индуцированной АГ в период деполяризации желудочков.

Материал и методы

Исследование проведено на трехмесячных самцах линии НИСАГ ($n = 10$). В качестве контроля использовали крыс Вистар ($n = 10$) того же пола и возраста. Животные линии Вистар были получены из SPF-питомника (Пушино), крысы линии НИСАГ – из SPF-вивария (Новосибирск). Животные содержались в условиях свободного доступа к воде и корму в помещении с естественным-искусственным освещением, при температуре 20–22 °С. Эксперименты выполнены согласно

директиве Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных».

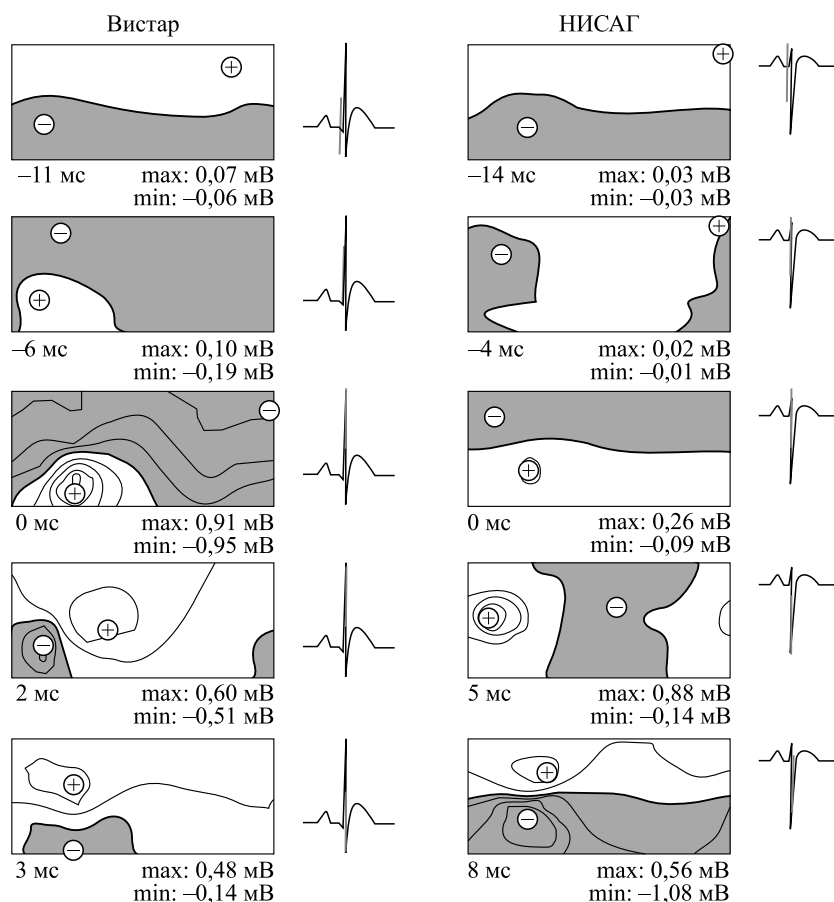
Систолическое артериальное давление (САД) измеряли у бодрствующих животных сенсорным методом в хвостовой артерии автоматизированным неинвазивным монитором кровяного давления (CODA Monitor, США). Для улучшения циркуляции крови в хвосте животных располагали на нагревательной платформе. С интервалом 10 мин трижды регистрировали САД, вычисляли среднее. С помощью многоканальной системы (16 бит, полоса пропускания 0,05–1000 Гц, частота дискретизации 4 МГц) у наркотизированных золотистых крыс (3,5 мг/100 г веса внутримышечно) регистрировали униполярные ЭКГ от 64 электродов, равномерно распределенных вокруг грудной клетки животного [5]. Синхронно регистрировали ЭКГ в отведениях от конечностей. По изопотенциальным картам анализировали параметры электрического поля сердца (ЭПС): траекторию смещения экстремумов, момент формирования ЭПС, время окончания инверсий кардиопотенциалов, максимальные значения амплитуды положительного (max) и отрицательного (min) экстремумов, время достижения экстремумами своего

максимального значения ($t_{\max}$ и $t_{\min}$), общую длительность деполяризации желудочков. Относительно R-II-пика на ЭКГ во втором отведении от конечностей производили отсчет времени (мс), до R-II-пика время указывали со знаком минус. По окончании эксперимента определяли массу сердца на весах аналитических (OHAUS Europe AR0640) с вычислением относительной массы сердца (как доли от массы тела), измеряли толщину свободной стенки правого желудочка (ПЖ), межжелудочковой перегородки (МЖП), свободной стенки левого желудочка (ЛЖ) на уровне основания папиллярных мышц ЛЖ.

Данные представлены в виде среднего арифметического $\pm$ стандартного отклонения ($M \pm SD$). Нормальность распределения значений оценивали критерием Шапиро–Уилка. При нормальном распределении значимость различий оценивали с помощью t-теста для независимых выборок, при отличающемся от нормального – по критерию Вилкоксона. Уровень значимости различий принимали при $p \leq 0,05$.

Результаты

По массе тела крысы линий Вистар и НИСАГ значимо не различались ($267,2 \pm 38,8$ и



Изопотенциальные моментные карты на поверхности тела трехмесячных крыс линий Вистар и НИСАГ в период деполяризации желудочков. Рядом с каждой картой приведена ЭКГII с отметкой времени и указаны амплитуды максимальных и минимальных кардиопотенциалов в соответствующий момент времени. Знаками “+” и “-” обозначено местоположение отрицательного и положительного экстремумов. Шаг изопотенциалов соответствовал 0,2 мВ.

Isopotential moment maps on the body surface of 3-month-old Wistar and NISAG rats during ventricular depolarization. Each fragment is accompanied by the corresponding ECGII, time and the extreme values (max and min) of cardiopotentials. The plus and minus signs mark the locations of the maximal positive and negative potentials. The isopotentials line spacing is 0.2 mV.

281,1 ± 22,8 г соответственно). САД у животных линии НИСАГ составило 203 ± 14 мм рт. ст., будучи значимо выше по сравнению с крысами линии Вистар – 125 ± 5 мм рт. ст. Также у первых установлены значимо большие, чем у последних, относительная масса сердца, толщина ЛЖ, ПЖ и МЖП (4,6 ± 0,1 мг/г, 1,5 ± 0,1 мм, 3,5 ± 0,2 мм, 3,6 ± 0,1 мм и 3,9 ± 0,1 мг/г, 0,9 ± 0,1 мм, 2,3 ± 0,1 мм, 2,4 ± 0,1 мм соответственно).

ЭПС на поверхности тела трехмесячных крыс НИСАГ в период деполяризации желудочков формируется до R_п-пика достоверно раньше, чем у крыс линии Вистар, при этом зона положительных кардиопотенциалов располагается краиниально, отрицательных – каудально. У крыс линии Вистар в период восходящей фазы зубца R_п, у крыс линии НИСАГ достоверно позже, на пике зубца R, происходит смещение положительной и отрицательной зон, что приводит к первой инверсии кардиопотенциалов. В период максимальной желудочковой активности, соответствующей t_{max} , у гипертензивных крыс НИСАГ зона отрицательных кардиопотенциалов занимает леволатеральную область грудной клетки в отличие от животных линии Вистар, у которых она располагается вентрокаудально. Вторая инверсия кардиопотенциалов у крыс линии Вистар происходит в период нисходящей фазы зубца R_п, у крыс линии НИСАГ – достоверно позже, в период восходящей фазы зубца S_п, возвращаясь к исходному расположению зон положительных и отрицательных кардиопотенциалов (рисунок).

Анализ амплитудно-временных параметров ЭПС показал более раннее время формирования, значимое большее время достижения первой и

второй инверсии кардиопотенциалов, более позднее t_{max} и t_{min} , большую амплитуду абсолютного значения min и значимо большее общее время деполяризации желудочков у крыс НИСАГ по сравнению с крысами линии Вистар (таблица).

Обсуждение

В результате морфометрического исследования у крыс линии НИСАГ показаны достоверно большая относительная масса сердца, толщина ЛЖ и МЖП по сравнению с крысами линии Вистар, что свидетельствует о развитии ГЛЖ у гипертензивных крыс. У крыс линии НИСАГ отмечена значимо большая толщина ПЖ, чем у крыс линии Вистар. Предыдущие исследования показали увеличение толщины стенки ПЖ у пациентов с АГ [9, 10]. У крыс линии НИСАГ отмечено большее значение относительной массы ПЖ по сравнению с нормотензивным контролем [11], что может говорить о развитии гипертрофии правого желудочка (ГПЖ) от перегрузки камер сердца на фоне АГ у этих животных.

Существует несколько возможных механизмов, которые могли бы объяснить ГПЖ при системной АГ. Во-первых, чрезмерная стимуляция симпатической системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, типичная для больных АГ, может быть причиной повышения сопротивления легочных артериол и приводить к ГПЖ. Во-вторых, механическое взаимодействие между двумя желудочками через МЖП может вызывать ГПЖ. В-третьих, окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция в результате АГ могут вызывать изменения в легочном кровообращении и впоследствии привести к ГПЖ [12].

Амплитудно-временные параметры ЭПС на поверхности тела крыс линий Вистар и НИСАГ в период начальной желудочковой активности

Amplitude-temporal parameters of body surface potential mapping in Wistar and ISIAH rats during ventricular depolarization

Показатель	Вистар (n = 10)	НИСАГ (n = 10)
Начало формирования ЭПС, мс	– 11,4 ± 0,7	– 12,9 ± 0,5*
Завершение первой инверсии, мс	– 5,6 ± 0,8	0,5 ± 0,6*
Завершение второй инверсии, мс	3,5 ± 0,7	6,8 ± 0,6*
Максимальная амплитуда, мВ	0,83 ± 0,17	0,79 ± 0,31
Минимальная амплитуда, мВ	– 0,83 ± 0,21	– 1,32 ± 0,23*
t_{max} , мс	– 0,2 ± 1,5	7,1 ± 2,5*
t_{min} , мс	1,1 ± 1,5	8,4 ± 0,9*
Длительность деполяризации, мс	17 ± 1	22 ± 1*

Примечание: * – отличие от величины соответствующего показателя крыс линии Вистар статистически значимо при $p < 0,05$

Обнаружено смещение зоны отрицательных кардиопотенциалов в леволатеральную область грудной клетки в период $t_{\max}$, отражающее изменение направления основного фронта волны возбуждения в желудочках [13], и увеличение минимальной амплитуды (у крыс с экспериментально вызванной реноваскулярной артериальной гипертензией (РАГ) и SHR ранее показано увеличение и минимальной, и максимальной амплитуды [4, 5]).

Выявлены значимые изменения временных параметров ЭПС у крыс НИСАГ по сравнению с нормотензивными крысами Вистар: более позднее время достижения первой и второй инверсий кардиопотенциалов, более поздние $t_{\max}$ и $t_{\min}$, увеличение общей длительности деполяризации желудочков. Более позднее время достижения первой инверсии кардиопотенциалов установлено у крыс с экспериментально вызванной легочной гипертензией (монокроталиновая модель), вызывающей ГПЖ [14]. Более позднее время достижения второй инверсии кардиопотенциалов показано у РАГ, SHR и старых крыс линии Вистар с ГЛЖ [4, 5, 15]. Увеличение $t_{\max}$ обнаружено у SHR и стареющих крыс линии Вистар с ГЛЖ [5, 15], $t_{\min}$ – у крыс с РАГ [4]. Увеличение общей длительности деполяризации показано у крыс с АГ различного генеза [4, 5, 15], что соответствует данным, полученным для крыс линии НИСАГ.

Крысы со спонтанной гипертензией линии SHR являются общепринятой моделью первичной АГ у человека [16]. Поверхностное ЭКГ-картирование у крыс НИСАГ выявило сходные изменения амплитудно-временных параметров с обнаруживаемыми у крыс SHR: увеличение минимальной амплитуды, более позднее время достижения второй инверсии кардиопотенциалов, более позднее $t_{\max}$, увеличение общей длительности деполяризации по сравнению с нормотензивными крысами Вистар. В то же время у животных линии НИСАГ показано более позднее, чем у крыс SHR, время достижения первой инверсии кардиопотенциалов, более позднее $t_{\min}$, что вызвано совместным влиянием ГПЖ и ГЛЖ на распространение волны возбуждения в миокарде и, возможно, разными механизмами развития АГ у этих животных.

Гипертрофия у крыс линии НИСАГ и SHR формируется по-разному, что связано с различными механизмами развития гипертензивного статуса у этих животных. У первых решающее влияние на формирование АГ оказывает повышенная функциональная активность симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной систем. В надпочечниках крыс НИСАГ при действии стресса концентрация адреналина и норадреналина значительно увеличивается [17], в

то время как у SHR показано сниженное содержание катехоламинов по сравнению с нормотензивными животными [18]. Выявлены различия в функциональной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у крыс линий НИСАГ и SHR. Крысы линии НИСАГ признаны моделью низкорениновой формы АГ [19]. У SHR на ранней стадии онтогенеза уровень почечного ренина и концентрации ангиотензина I и ангиотензина II повышены, что является необходимым фактором для формирования гипертензивного статуса у животных этой линии [20].

Заключение

У молодых крыс со стресс-индуцированной АГ выявлена гипертрофия обоих желудочков сердца, что приводит к существенным изменениям параметров ЭПС на поверхности тела в период их деполяризации. Проведенные исследования дают перспективу к использованию картирования ЭПС для диагностики начальных этапов формирования гипертрофии миокарда при АГ.

Список литературы

1. Afzal M.R., Zanova S., Mohamed O., Vohamed-Osman A., Kalbfleisch S.J. Hypertension and arrhythmias. *Heart Fail. Clin.* 2019;15(4):543–550. doi: 10.1016/j.hfc.2019.06.011
2. Bacharova L., Schocken D., Estes E.H., Strauua D. The role of ECG in the diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Curr. Cardiol. Rev.* 2014;10(3):257–261. doi: 10.2174/1573403X106661405141103220
3. Bergquist J., Rupp L., Zenger B., Brundage J., Busatto A., MacLeod R.S. Body surface potential mapping: contemporary applications and future perspectives. *Hearts.* 2021;2(4):514–542. doi: 10.3390/hearts2040040
4. Крандычева В.В., Харин С.Н., Шамаков Д.Н., Роцевская И.М. Электрическое поле сердца на поверхности тела крыс с гипертрофией левого желудочка вызванной экспериментальной реноваскулярной гипертензией. *Рос. физиол. ж.* 2005;91(10):1168–1175.
5. Суслонова О.В., Смирнова С.Л., Роцевская И.М. Поверхностное картирование кардиопотенциалов гипертензивных крыс в период деполяризации желудочков. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2018;(3):57. doi:10.17513/spno.27663
6. Ushakov A.V., Ivanchenko V.S., Gagarina A.A. Psychological stress in pathogenesis of essential hypertension. *Curr. Hypertens. Rev.* 2016;12(3):203–214. doi: 10.2174/1573402112666161230121622
7. Markel A.L. Development of a new strain of rats with inherited stress-induced arterial hypertension. In: *Genetic Hypertension*. Ed. J. Sassard. London: John Libbey Eurotext Ltd. 1992;218:405–407.

8. Суслонова О.В., Рощевская И.М., Распутина А.А. Морфометрия желудочков сердца крыс линии НИСАГ в период раннего постнатального развития. *Изв. Коми НЦ УрО РАН*. 2016;(1):45–50.

9. Cuspidi C., Sala C., Muiesan M.L., De Luca N., Schillaci G., Working Group on Heart, Hypertension of the Italian Society of Hypertension. Right ventricular hypertrophy in systemic hypertension: an updated review of clinical studies. *J. Hypertens.* 2013;31(5):858–865. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835f17e5

10. Hanboly N.H. Right ventricle morphology and function in systemic hypertension. *Nig. J. Cardiol.* 2016;13(1):11–17. doi: 10.4103/0189-7969.173854

11. Смолюк Л.Т., Кузнецов Д.А., Лисин Р.В., Мухлынина Е.А., Маркель А.Л., Проценко Ю.Л. Морфологические и вязкоупругие свойства миокарда крыс НИСАГ в ходе развития артериальной гипертензии. *Рос. физиол. ж.* 2015;101(5):559–571.

12. Tadic M., Cuspidi C., Bombelli M., Grassi G. Right heart remodeling induced by arterial hypertension: Could strain assessment be helpful. *J. Clin. Hypertens.* 2018;20(2):400–407. doi: 10.1111/jch.13186

13. Рощевская И.М. Кардиоэлектрическое поле теплокровных животных и человека. СПб.: Наука, 2008. 250 с.

14. Суслонова О.В., Смирнова С.Л., Рощевская И.М. Кардиоэлектрическое поле на поверхности тела крыс с экспериментальной легочной гипертензией в период деполяризации желудочков. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2016;162(7):11–14.

15. Суслонова О.В., Смирнова С.Л., Рощевская И.М. Кардиоэлектрическое поле на поверхности тела крыс линии Вистар в период деполяризации желудочков в процессе старения. *Изв. Коми НЦ УрО РАН*. 2017;(2):56–60.

16. Doris P.A. Genetics of hypertension: an assessment of progress in the spontaneously hypertensive rat. *Physiol. Genomics.* 2017;49(11):601–617. doi: 10.1152/physiolgenomics.00065.2017

17. Антонов Е.В., Александрович Ю.В., Серяпина А.А., Климов Л.О., Маркель А.Л. Стресс и артериальная гипертензия: крысы линии НИСАГ (ISIAH). *Вавил. ж. генет. и селекции*. 2015;19(4):455–459. doi: 10.18699/VJ15.060

18. Moura E., Costa P., Moura D., Guimaraes S., Vieira-Coelho M.A. Decreased tyrosine hydroxylase activity in the adrenals of spontaneously hypertensive rats. *Life Sci.* 2005;76(25):2953–2964. doi: 10.1016/j.lfs.2004.11.017

19. Дубинина А.Д., Антонов Е.В., Федосеева Л.А., Пивоварова Е.Н., Маркель А.Л., Иванова Л.Н. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у крыс линии НИСАГ (ISIAH) со стресс-индуцированной артериальной гипертензией. *Вавил. ж. генет. и селекции*. 2016;20(6):954–958. doi: 10.18699/VJ16.216

20. Campbell D.J., Duncan A.M., Kladis A., Harap S.B. Angiotensin peptides in spontaneously hypertensive and normotensive Donryu rats. *Hypertension.* 1995;25(5):928–934. doi: 10.1161/01.HYP.25.5.928

References

1. Afzal M.R., Zanova S., Mohamed O., Vo-hamed-Osman A., Kalbfleisch S.J. Hypertension and arrhythmias. *Heart Fail. Clin.* 2019;15(4):543–550. doi: 10.1016/j.hfc.2019.06.011

2. Bacharova L., Schocken D., Estes E.H., Strauua D. The role of ECG in the diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Curr. Cardiol. Rev.* 2014;10(3):257–261. doi: 10.2174/1573403X106661405141103220

3. Bergquist J., Rupp L., Zenger B., Brundage J., Busatto A., MacLeod R.S. Body surface potential mapping: contemporary applications and future perspectives. *Hearts.* 2021;2(4):514–542. doi: 10.3390/hearts2040040

4. Krandycheva V.V., Kharin S.N., Shmakov D.N., Roshchevskaya I.M. Cardiac electric field on the body surface in rats with left ventricular hypertrophy caused by experimental renovascular hypertension. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal imeni Ivana Mikhaylovicha Sechenova = Russian Journal of Physiology.* 2005;91(10):1168–1175. [In Russian].

5. Suslonova O.V., Smirnova S.L., Roshchevskaya I.M. Body surface potential mapping in hypertensive rat during ventricular depolarization. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2018;3:57. [In Russian]. doi:10.17513/spno.27663

6. Ushakov A.V., Ivanchenko V.S., Gagarina A.A. Psychological stress in pathogenesis of essential hypertension. *Curr. Hypertens. Rev.* 2016;12(3):203–214. doi: 10.2174/1573402112666161230121622

7. Markel A.L. Development of a new strain of rats with inherited stress-induced arterial hypertension. In: *Genetic Hypertension*. Ed. J. Sassard. Colloque INSERM, John Libbey Eurotext Ltd. 1992;218:405–407.

8. Suslonova O.V., Roshchevskaya I.M., Rasputina A.A. Morphometry of the heart ventricles in NISAG rats during the early postnatal ontogenesis. *Izvestiya Komi nauchnogo tsentra Ural'skogo otdeleniya Rossiyskoy akademii nauk = Proceedings of Komi Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences.* 2016;(1):45–50. [In Russian].

9. Cuspidi C., Sala C., Muiesan M.L., De Luca N., Schillaci G., Working Group on Heart, Hypertension of the Italian Society of Hypertension. Right ventricular hypertrophy in systemic hypertension: an updated review of clinical studies. *J. Hypertens.* 2013;31(5):858–865. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835f17e5

10. Hanboly N.H. Right ventricle morphology and function in systemic hypertension. *Nig. J. Cardiol.* 2016;13(1):11–17. doi: 10.4103/0189-7969.173854

11. Smolyuk L.T., Kuznetsov D.A., Lisin R.V., Mukhlynina E.A., Markel A.L., Protsenko Yu.L. Morphological and viscoelastic properties of ISIAH rats myocardium during the development of arterial hypertension. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal imeni Ivana Mikhaylovicha Sechenova = Russian Journal of Physiology*. 2015;101(5):559–571. [In Russian].
12. Tadic M., Cuspidi C., Bombelli M., Grassi G. Right heart remodeling induced by arterial hypertension: Could strain assessment be helpful. *J. Clin. Hypertens*. 2018;20(2):400–407. doi: 10.1111/jch.13186
13. Roshchevskaya I.M. Cardioelectric field of warm-blooded animals and humans. Saint-Petersburg: Nauka, 250 p. [In Russian].
14. Suslonova O.V., Smirnova S.L., Roshchevskaya I.M. Cardiac body surface potentials in rats with experimental pulmonary hypertension during ventricular depolarization. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016;162(7):7–10. doi: 10.1007/s10517-016-3531-y
15. Suslonova O.V., Smirnova S.L., Roshchevskaya I.M. Cardioelectric field on the body surface of Wistar rats during ventricular depolarization in aging. *Izvestiya Komi nauchnogo tsentra Ural'skogo otdeleniya Rossiyskoy akademii nauk = Proceedings of Komi Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2017;(2):56–60. [In Russian].
16. Doris P.A. Genetics of hypertension: an assessment of progress in the spontaneously hypertensive rat. *Physiol. Genomics*. 2017;49(11):601–617. doi: 10.1152/physiolgenomics.00065.2017
17. Antonov E.V., Alexandrovich Yu.V., Seryapina A.A., Klimov L.O., Markel A.L. Stress and arterial hypertension: ISIAH rat strain. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2015;19(4):455–459. [In Russian]. doi: 10.18699/VJ15.060
18. Moura E., Costa P., Moura D., Guimaraes S., Vieira-Coelho M.A. Decreased tyrosine hydroxylase activity in the adrenals of spontaneously hypertensive rats. *Life Sci*. 2005;76(25):2953–2964. doi: 10.1016/j.lfs.2004.11.017
19. Dubinina A.D., Antonov E.V., Fedoseeva L.A., Pivovarov E.N., Markel A.L., Ivanova L.N. Renin-angiotensin-aldosterone system in ISIAH rats with stress-induced arterial hypertension. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2016;20(6):954–958. [In Russian]. doi: 10.18699/VJ16.216
20. Campbell D.J., Duncan A.M., Kladis A., Harrap S.B. Angiotensin peptides in spontaneously hypertensive and normotensive Donryu rats. *Hypertension*. 1995;25(5):928–934. doi: 10.1161/01.HYP.25.5.928

Сведения об авторах:

Ольга Владимировна Суслонова, ORCID: 0000-0002-7641-9145, e-mail: evgeniu2006@inbox.ru
Юрий Васильевич Шорохов, ORCID: 0000-0002-7580-7525, e-mail: shorokhovyv@yandex.ru
Светлана Леонидовна Смирнова, к.б.н., ORCID: 0000-0003-4292-2444, e-mail: smirnova.sl@mail.ru
Ирина Михайловна Рошевская, д.б.н., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-6108-1444, e-mail: compcard@mail.ru

Information about the authors:

Olga V. Suslonova, ORCID: 0000-0002-7641-9145, e-mail: evgeniu2006@inbox.ru
Yuriy V. Shorokhov, ORCID: 0000-0002-7580-7525, e-mail: shorokhovyv@yandex.ru
Svetlana L. Smirnova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-4292-2444, e-mail: smirnova.sl@mail.ru
Irina M. Roshchevskaya, doctor of biological science, corresponding member RAS, ORCID: 0000-0002-6108-1444, e-mail: compcard@mail.ru

Поступила в редакцию 07.04.2022
Принята к публикации 06.05.2022

Received 07.04.2022
Accepted 06.05.2022

Оценка гепатотоксических свойств производных пиримидина

А.Л. Ясенявская¹, А.А. Цибизова¹, А.А. Озеров², И.Н. Тюренков²

¹ Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121

² Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России
400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1

Резюме

Цель исследования – оценка гепатотоксических свойств новых производных пиримидина 3-[2-(1-нафтил)-2-оксоэтил]-6-бромхиназолин-4(3Н)-он (VMA–13–06), 3-(2-трет-бутил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он (VMA–13–11) и 3-(2-изопропилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он (VMA–13–12). **Материал и методы.** Исследование проводили на крысах-самцах, которые были разделены на четыре группы: контроль, получавший внутривенно дистиллированную воду, и опытные группы животных, получавших внутривенно суспендированные в дистиллированной воде соединения VMA–13–06, VMA–13–11 и VMA–13–12 в дозах 1/10 от молекулярной массы (39, 24 и 24 мг/кг соответственно) в течение 60 дней. С целью оценки возможного токсического повреждения печени определяли биохимические показатели крови: активность АЛАТ, АсАТ, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание общего белка, альбумина, общего и свободного билирубина. **Результаты.** Статистически значимых изменений концентрации общего белка, альбумина, общего и свободного билирубина при введении VMA–13–06 и VMA–13–11 в сравнении с контрольной группой не было зарегистрировано. Соединение VMA–13–12 способствовало повышению уровня общего и свободного билирубина на 43 % ($p < 0,01$) и 90 % ($p < 0,01$), при этом увеличение концентрации общего белка и альбумина не имело статистической значимости. Анализ энзимных показателей также свидетельствует об отсутствии поражения гепатоцитов при введении VMA–13–06 и VMA–13–11: активность АЛАТ, АсАТ, ГГТ и ЩФ практически не изменялась. Введение VMA–13–12 привело к увеличению активности ферментов в сравнении с контрольными значениями: АЛАТ – на 59 % ($p < 0,01$), АсАТ – на 28 % ($p < 0,05$), ГГТ – на 46 % ($p < 0,01$), ЩФ – на 31 % ($p < 0,05$). **Заключение.** Установлено отсутствие у пиримидиновых производных 3-[2-(1-нафтил)-2-оксоэтил]-6-бромхиназолин-4(3Н)-он и 3-(2-трет-бутил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он гепатотоксических свойств. Соединение 3-(2-изопропилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он обладает гепатотоксичностью, способствуя снижению белоксинтезирующей и детоксицирующей функции печени.

Ключевые слова: производные пиримидина, токсичность, гепатотоксичность, биохимические показатели.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства здравоохранения РФ в части проведения НИР по теме «Поиск и разработка перспективных соединений с антибактериальной активностью среди производных пиримидина для создания лекарственных препаратов» 48.2-2021.

Автор для переписки: Ясенявская А.Л., e-mail: yasen_9@mail.ru

Для цитирования: Ясенявская А.Л., Цибизова А.А., Озеров А.А., Тюренков И.Н. Оценка гепатотоксических свойств производных пиримидина. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(3):65–69. doi: 10.18699/SSMJ20220308

Evaluation of hepatotoxic properties of pyrimidine derivatives

A.L. Yaseniyavskaya¹, A.A. Tsibizova¹, A.A. Ozerov², I.N. Tyurenkov²

¹ Astrakhan State Medical University of Minzdrav of Russia
414000, Astrakhan, Bakinskaya str., 121

² Volgograd State Medical University of Minzdrav of Russia
400131, Volgograd, Fallen Fighters sq., 1

Abstract

The aim of the study was to evaluate the hepatotoxic properties of new pyrimidine derivatives 3-[2-(1-naphthyl)-2-oxoethyl]-6-bromoquinazoline-4(3H)-ol (VMA-13-06), 3-(2-tert-butyl-2-oxoethyl)quinazoline-4(3H)-one (VMA-13-11) and 3-(2-isopropoxy-2-oxoethyl)quinazoline-4(3H)-ol (VMA-13-12). **Material and methods.** The study was carried out on male rats, which were divided into four groups: control receiving an intragastrically distilled water and experimental groups of animals receiving intragastrically suspended in distilled water pyrimidine compounds VMA-13-06, VMA-13-11 and VMA-13-12 at doses of 1/10 of the molecular weight (39, 24 and 24 mg/kg respectively) for 60 days. In order to assess possible toxic damage to the liver, blood biochemical parameters were evaluated: alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, alkaline phosphatase activity, total protein, albumin, total and free bilirubin content. **Results.** There were no statistically significant changes in total protein, albumin, total and free bilirubin after administration of VMA-13-06 and VMA-13-11 in comparison with the control group. The VMA-13-12 compound contributed to an increase in total and free bilirubin content by 43 % ($p < 0.01$) and 90 % ($p < 0.01$), while the increase in the concentration of total protein and albumin did not have any statistical significance. The analysis of enzyme parameters also indicates the absence of hepatocyte damage with the introduction of VMA-13-06 and VMA-13-11: alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, alkaline phosphatase activity did not change. VMA-13-12 administration led to an increase in enzyme activity in comparison with the control: alanine aminotransferase – by 59 % ($p < 0.01$), aspartate aminotransferase – by 28 % ($p < 0.05$), gamma-glutamyltransferase – by 46 % ($p < 0.01$), alkaline phosphatase – by 31 % ($p < 0.05$). **Conclusions.** We established the absence of hepatotoxic properties of pyrimidine derivatives 3-[2-(1-naphthyl)-2-oxoethyl]-6-bromoquinazoline-4(3H)-ol and 3-(2-tert-butyl-2-oxoethyl)quinazoline-4(3H)-ol. Compound 3-(2-isopropoxy-2-oxoethyl)quinazoline-4(3H)-ol has a hepatotoxic effect, accompanied by a decrease in protein-synthesizing and detoxifying liver function.

Key words: pyrimidine derivatives, toxicity, hepatotoxicity, biochemical parameters.

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

Acknowledgments. The study was carried out within the framework of the state assignment of Minzdrav of Russia in terms of conducting research on the topic «Search and development of promising compounds with antibacterial activity among pyrimidine derivatives for the creation of drugs» 48.2-2021.

Correspondence author: Yasenyavskaya A.L., e-mail: yasen_9@mail.ru

Citation: Yasenyavskaya A.L., Tsbizova A.A., Ozerov A.A., Tyurenkov I.N. Evaluation of hepatotoxic properties of pyrimidine derivatives. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(3):65–69. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220308

Введение

В настоящее время остро стоит проблема разработки новых средств с противомикробной активностью, что связано со снижением их эффективности за счет развития антибиотикорезистентности у микроорганизмов [1–3]. В качестве основы для создания новых лекарственных средств особый интерес представляют пиримидиновые соединения. Являясь составной частью нуклеиновых оснований, они обладают разносторонней фармакологической активностью [4]. Установлено, что пиримидиновые соединения оказывают психотропное, нейротропное, гипотензивное, диуретическое, спазмолитическое, имунотропное, противоопухолевое, а также противомикробное, противовирусное, противомикробное и другие виды действия [5, 6]. Наряду с этим следует отметить, что данные вещества являются безопасными [7, 8]. Все лекарственные средства на стадии разработки должны проходить доклинические исследования с обязательной оценкой токсичности, в том числе и органо-токсичности [9].

Целью работы явилась оценка гепатотоксических свойств новых производных пиримидина.

Материал и методы

Исследование проводили на крысах-самцах 10-месячного возраста (40 особей) массой от 340 до 370 г. Все эксперименты выполнены согласно Межгосударственному стандарту 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Животные были разделены на четыре группы: контроль, получавший внутрижелудочно дистиллированную воду, и опытные группы животных, получавших внутрижелудочно суспендированные в дистиллированной воде пиримидиновые соединения 3-[2-(1-нафтил)-2-оксоэтил]-6-бромхиназолин-4(3H)-он (VMA-13-06), 3-(2-трет-бутил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-11) и 3-(2-изопропилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-12) в дозах 1/10 от молекулярной массы (39, 24 и 24 мг/кг соответственно) в течение 60 дней; соединения вводили животным до кормления.

Ежедневно наблюдали за общим состоянием животных, оценивая динамику массы тела, двигательную активность, аппетит, шерстный покров, консистенцию фекалий. С целью оценки возможного токсического повреждения печени определяли весовой коэффициент печени, представляющий собой процентное отношение массы органа к массе тела, активность АлАТ, АсАТ, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание общего белка, альбумина, общего и свободного билирубина на полуавтоматическом биохимическом анализаторе (Torus 1200 Dixon, Россия).

Оценку статистической значимости результатов экспериментов проводили, вычисляя среднее арифметическое (M) и среднюю ошибку среднего арифметического (m). Данные в таблице представлены в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни и считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

В ходе проведения эксперимента не было зафиксировано изменений со стороны поведения животных. Шерстный покров оставался гладким. Аппетит не уменьшался. Не регистрировались изменения фекальных масс. В условиях двухмесячного введения производных пиримидина VMA-13-06 и VMA-13-11 масса животных оставалась без изменений, тогда как субстанция VMA-13-12 привела к ее снижению на 23 % ($p < 0,05$) по отношению к контрольной группе. Весовой коэффициент печени под влиянием VMA-13-06 и VMA-13-11 не имел статистически значимых изменений; при введении VMA-13-12 показатель увеличился на 33 % ($p < 0,05$) по отношению к контролю, что свидетельствует о развитии мезен-

химально-воспалительного и цитолитического синдромов.

Статистически значимых изменений содержания общего белка, альбумина, общего и свободного билирубина при введении VMA-13-06 и VMA-13-11 в сравнении с контрольной группой не зарегистрировано. Однако соединение VMA-13-12 способствовало повышению уровня общего и свободного билирубина на 43 % ($p < 0,01$) и 90 % ($p < 0,01$), при этом увеличение концентрации общего белка и альбумина не имело статистической значимости (таблица). Анализ ферментативной активности печени также свидетельствует об отсутствии поражения гепатоцитов с последующим выходом ферментов в кровь при введении VMA-13-06 и VMA-13-11: активность АлАТ, АсАТ, ГГТ и ЩФ практически не изменялась и оставалась на уровне контрольных значений. Соединение VMA-13-12 привело к увеличению значений энзимных показателей в сравнении с контролем: АлТ – на 59 % ($p < 0,01$), АСТ – на 28 % ($p < 0,05$), ГГТ – на 46 % ($p < 0,01$) и ЩФ – на 31 % ($p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о развитии синдрома цитолиза при длительном введении соединения VMA-13-12, сопровождающемся снижением функции печени.

Обсуждение

Результаты исследования гепатотоксичности производных пиримидина сопоставимы с результатами других исследований, а именно: установлено, что отсутствие цитотоксических свойств у большинства из них связано с наличием антиоксидантного и мембранопротекторного эффекта, который наиболее выражен у соединения 5-гидрокси-6-метилурацил (оксиметилурацил)

Биохимические показатели крови животных

Biochemical parameters of animal blood

Параметр	Контроль	VMA-13-06	VMA-13-11	VMA-13-12
Содержание общего белка, г/л	93,50 ± 5,30	92,45 ± 6,19	91,65 ± 5,92	86,40 ± 5,70
Содержание альбумина, г/л	43,23 ± 2,81	44,95 ± 3,18	46,56 ± 3,65	40,22 ± 3,78
Содержание общего билирубина, мкмоль/л	7,21 ± 0,50	7,88 ± 0,87	7,58 ± 0,84	10,30 ± 0,80**
Содержание свободного билирубина, мкмоль/л	1,52 ± 0,10	1,48 ± 0,19	1,43 ± 0,26	2,90 ± 0,20**
Активность АлАТ, ЕД/л	73,00 ± 6,10	81,26 ± 7,57	75,95 ± 6,54	115,80 ± 9,90**
Активность АсАТ, ЕД/л	101,30 ± 8,60	100,12 ± 9,75	98,68 ± 8,63	129,40 ± 10,10*
Активность ГГТ, ЕД/л	6,58 ± 0,63	6,12 ± 0,89	6,23 ± 0,97	9,90 ± 0,86**
Активность ЩФ, ЕД/л	54,39 ± 3,50	63,86 ± 6,17	61,73 ± 5,39	71,21 ± 5,70*

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от соответствующих показателей группы контроля: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$.

[10]. Менее выраженную антиоксидантную активность имеют соединения с пиримидиновой структурой – 5-аминоурацил, 5-амино-6-метилурацил, 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацил. Более того, доказано, что производные пиримидина оказывают и гепатопротекторную активность, что наиболее выражено в условиях экспериментальной патологии печени [11]. Установлено, что дериваты 1,3-пиримидина, такие как 1,3,6-триметил-5-гидрокси-урацил и 5-гидрокси-6-метилурацил, способствуют повышению выживаемости животных в условиях острой и хронической интоксикации. В свою очередь, производные пиримидина могут оказывать и гепатотоксическое действие [12]. Так, метотрексат, применяемый в качестве противоопухолевого препарата, при длительном введении в организм оказывает гепатотоксический эффект, приводящий к развитию цирроза печени. Токсическое влияние VMA–13–12, вероятно, связано с наличием радикального изопропилового заместителя, способствующего гибели клеток в результате нарушения целостности их мембран [13].

Заключение

Установлено отсутствие гепатотоксических свойств пиримидиновых производных 3-[2-(1-нафтил)-2-оксоэтил]-6-бромхиназолин-4(3Н)-он и 3-(2-трет-бутил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он, вводимых в дозах 1/10 от молекулярной массы (39 и 24 мг/кг) в течение 60 дней. Полученные результаты воздействия указанных соединений на функциональную способность печени актуализируют детальное изучение их фармакологических свойств. Соединение 3-(2-изопропилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он оказывает гепатотоксическое действие, сопровождающееся снижением белоксинтезирующей и детоксицирующей функции печени.

Список литературы

1. Jackson N., Czaplewski L., Piddock L.J.V. Discovery and development of new antibacterial drugs: learning from experience? *J. Antimicrob. Chemother.* 2018;73(6):1452–1459. doi: 10.1093/jac/dky019
2. Bhusnure O.G., Shinde M.C., Vijayendra S.S., Gholve S.B., Giram P.S., Birajdar M.J. Phytopharmaceuticals: An emerging platform for innovation and development of new drugs from botanicals. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics.* 2019;9(3-s):1046–1057. doi: 10.22270/jddt.v9i3-s.2940
3. Jean S.S., Gould I.M., Lee W.S., Hsueh P.R., International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). New drugs for multidrug-resistant Gram-neg-

ative organisms: time for stewardship. *Drugs.* 2019;79(7):705–714. doi: 10.1007/s40265-019-01112-1

4. Rani J., Kumar S., Saini M., Mundlia J., Verma P.K. Biological potential of pyrimidine derivatives in a new era. *Res. Chem. Intermed.* 2016;42(9):6777–6804. doi: 10.1007/s11164-016-2525-8

5. Цибизова А.А., Ясенявская А.Л., Озеров А.А., Тюренков И.Н., Башкина О.А., Самотруева М.А. Скрининговые исследования противомикробной активности пиримидинового производного. *Сиб. науч. мед. ж.* 2021;41(6):56–60. doi: 10.18699/SSMJ20210606

6. Самотруева М.А., Озеров А.А., Старикова А.А., Габитова Н.М., Мережкина Д.В., Цибизова А.А., Тюренков И.Н. Изучение антимикробной активности новых хиназолин-4(3Н)-онов по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*. *Фармация и фармакол.* 2021;9(4):318–329. doi: 10.19163/2307-9266-2021-9-4-318-329

7. Sahu M., Siddiqui N. A review on biological importance of pyrimidines in the new era. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2016;8(5):8–21.

8. Patil S.B. Biological and medicinal significance of pyrimidines: A review. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2018;9(1):44–52.

9. Tiwari S.V., Nikalje A.P., Lokwani D.K., Sarkate A.P., Jamir K. Synthesis, biological evaluation, molecular docking study and acute oral toxicity study of coupled imidazole-pyrimidine derivatives. *Letters in Drug Design and Discovery.* 2018;15(5):475–487. doi: 10.2174/1570180814666170704101817

10. Мышкин В.А., Репина Э.Ф., Хуснутдинова Н.Ю., Тимашева Г.В., Смолянкин Д.А., Байгильдин С.С., Каримов Д.О. Антитоксическая активность пиримидинов (структура – активность). *Мед. труда и экол. человека.* 2018;(4):117–123.

11. Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Срубиллин Д.В., Гимадиева А.Р. Экспериментальная оценка производных пиримидина на моделях токсического поражения печени: обзор. *Науч. обозрение. Мед. н.* 2016;(3):88–98.

12. Кудояров Э.Р., Каримов Д.Д., Кутлина Т.Г., Каримов Д.О., Мухаммадиева Г.Ф., Хуснутдинова Н.Ю., Данилко К.В., Гимадиева А.Р., Бакиров А.Б. Изучение гепатопротекторной активности производных пиримидина *in vitro*. *Токсикол. вестн.* 2019;(4):38–42. doi: 10.36946/0869-7922-2019-4-38-42

13. Галлямова Ю.А., Асоскова А.В. Метотрексат в дерматологии: от теории к практике. *Лечащий врач.* 2021;(5):46–51. doi: 10.51793/OS.2021.11.97.010

References

1. Jackson N., Czaplewski L., Piddock L.J.V. Discovery and development of new antibacterial drugs: learning from experience? *J. Antimicrob. Chemother.* 2018;73(6):1452–1459. doi: 10.1093/jac/dky019

2. Bhusnure O.G., Shinde M.C., Vijayendra S.S., Gholve S.B., Giram P.S., Birajdar M.J. Phytopharmaceuticals: An emerging platform for innovation and development of new drugs from botanicals. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019;9(3-s):1046–1057. doi: 10.22270/jddt.v9i3-s.2940
3. Jean S.S., Gould I.M., Lee W.S., Hsueh P.R., International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). New drugs for multidrug-resistant Gram-negative organisms: time for stewardship. *Drugs*. 2019;79(7):705–714. doi: 10.1007/s40265-019-01112-1
4. Rani J., Kumar S., Saini M., Mundlia J., Verma P.K. Biological potential of pyrimidine derivatives in a new era. *Res. Chem. Intermed.* 2016;42(9):6777–6804. doi: 10.1007/s11164-016-2525-8
5. Tsibizova A.A., Yasenyavskaya A.L., Ozerov A.A., Tyurenkov I.N., Bashkina O.A., Samotruva M.A. Screening studies of antimicrobial activity of pyrimidine derivative. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(6):56–60. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210606
6. Samotruva M.A., Ozerov A.A., Starikova A.A., Gabitova N.M., Merezhkina D.V., Tsibizova A.A., Tyurenkov I.N. Study of antimicrobial activity of new quinazoline-4(3h)-ones in relation to *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy and Pharmacology*. 2021;9(4):318–329. [In Russian]. doi: 10.19163/2307-9266-2021-9-4-318-329
7. Sahu M., Siddiqui N. A review on biological importance of pyrimidines in the new era. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2016;8(5):8–21.
8. Patil S.B. Biological and medicinal significance of pyrimidines: A review. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2018;9(1):44–52.
9. Tiwari S.V., Nikalje A.P., Lokwani D.K., Sarkate A.P., Jamir K. Synthesis, biological evaluation, molecular docking study and acute oral toxicity study of coupled imidazole-pyrimidine derivatives. *Letters in Drug Design and Discovery*. 2018;15(5):475–487. doi: 10.2174/1570180814666170704101817
10. Myshkin V.A., Repina E.F., Khusnutdinova N.Yu., Timasheva G.V., Smolyankin D.A., Baygildin S.S., Karimov D.O. Antitoxic activity of pyrimidines (structure – activity). *Meditsina truda i ekologiya cheloveka = Occupational Medicine and Human Ecology*. 2018;(4):117–123. [In Russian].
11. Myshkin V.A., Enikeev D.A., Srubilin D.V., Gimadieva A.R. Experimental evaluation of pyrimidine derivatives using models of the toxically damaged liver: a review. *Nauchnoye obozreniye. Meditsinskiye nauki = Scientific Review. Medical Sciences*. 2016;(3):88–98. [In Russian].
12. Kudoyarov E.R., Karimov D.D., Kutlina T.G., Karimov D.O., Mukhammadiyeva G.F., Khusnutdinova N.Yu., Danilko K.V., Gimadieva A.R., Bakirov A.B. Research of hepatoprotective activity of pyrimidine derivatives *in vitro*. *Toksikologicheskii vestnik = Toxicological Review*. 2019;(4):38–42. [In Russian]. doi: 10.36946/0869-7922-2019-4-38-42
13. Gallyamova Yu.A., Asoskova A.V. Methotrexate in dermatology: from theory to practice. *Lechashchiy vrach = Therapist*. 2021;(5):46–51. [In Russian]. doi: 10.51793/OS.2021.11.97.010

Сведения об авторах:

Анна Леонидовна Ясенявская, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2998-2864, e-mail: yasen_9@mail.ru
Александра Александровна Цибизова, к.фарм.н., ORCID: 0000-0002-9994-4751, e-mail: sasha3633@yandex.ru
Александр Александрович Озеров, д.х.н., проф., ORCID: 0000-0002-4721-0959, e-mail: prof_ozarov@yahoo.com
Иван Николаевич Тюренков, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0001-7574-3923, e-mail: fibfuv@mail.ru

Information about the authors:

Anna L. Yasenyavskaya, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2998-2864, e-mail: yasen_9@mail.ru
Alexandra A. Tsibizova, candidate of pharmaceutical sciences, ORCID: 0000-0002-9994-4751, e-mail: sasha3633@yandex.ru
Alexander A. Ozerov, doctor of chemical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4721-0959, e-mail: prof_ozarov@yahoo.com
Ivan N. Tyurenkov, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0001-7574-3923, e-mail: fibfuv@mail.ru

Поступила в редакцию 10.03.2022
 После доработки 15.04.2022
 Принята к публикации 26.04.2022

Received 10.03.2022
 Revision received 15.04.2022
 Accepted 26.04.2022

Возрастная корреляционная взаимосвязь показателей площадей мозолистого тела и ствола головного мозга

А.А. Баландин, Г.С. Юрушбаева, И.А. Баландина

*Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера
Минздрава России
414099, г. Пермь, ул. Петropавловская, 26*

Резюме

Поскольку старение сопровождается морфофункциональными изменениями человека, продолжительность жизни ведет к увеличению возраст-ассоциированных особенностей его организма. Цель исследования – провести сравнительный анализ показателей площадей мозолистого тела и ствола головного мозга человека в юношеском и старческом возрасте и определить наличие корреляционной взаимосвязи между ними. **Материал и методы.** Работа основана на анализе результатов магнитно-резонансно-томографического исследования 88 человек, проходивших обследование в отделении лучевой диагностики. Обследованных разделили на две группы: первая состояла из 44 лиц юношеского возраста (от 17 до 21 года), вторая – из 44 лиц старческого возраста (от 75 до 88 лет). Расчет площадей мозолистого тела и ствола мозга производили в сагиттальной проекции по срединной линии. **Результаты и их обсуждение.** Анализ результатов исследования свидетельствует о том, что просматривается тенденция к преобладанию показателей площади мозолистого тела и ствола мозга у мужчин в сравнении с показателями, установленными у женщин ($p > 0,05$). Установлена тенденция к превалированию площади мозолистого тела у лиц юношеского возраста в сравнении с представителями старческого возраста, более выраженная у мужчин (на 3,37 %, $p > 0,05$), чем у женщин (на 0,75 %, $p > 0,05$). Площадь ствола мозга в старческом возрасте статистически значимо уменьшается по сравнению с юношеским: у мужчин на 3,29 % ($p < 0,01$), у женщин на 3,52 % ($p < 0,01$). Обнаружена выраженная прямая корреляционная зависимость между площадью мозолистого тела и площадью ствола мозга. **Заключение.** Полученные результаты прижизненного сравнительного анализа площади мозолистого тела и ствола головного мозга человека в юношеском и старческом возрасте добавляют научные знания о возрастных анатомических особенностях отделов центральной нервной системы в постнатальном онтогенезе человека.

Ключевые слова: мозолистое тело, ствол мозга, каллометрия, старческий возраст, молодой возраст.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Баландина И.А., e-mail: balandina_ia@mail.ru

Для цитирования: Баландин А.А., Юрушбаева Г.С., Баландина И.А. Возрастная корреляционная взаимосвязь показателей площадей мозолистого тела и ствола головного мозга. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(3):70–75. doi: 10.18699/SSMJ20220309

Age correlation of cerebral corpus callosum and brainstem area indicators

A.A. Balandin, G.S. Yurushbaeva, I.A. Balandina

*Perm State Medical University n.a. Academician E.A. Wagner of Minzdrav of Russia
414099, Perm, Petropavlovskaya str., 26*

Abstract

Since aging is characterized by morphofunctional changes in humans, longevity leads to an increase in age-associated features of their bodies. Aim of the study was to carry out a comparative analysis of the cerebral corpus callosum and brainstem area in the human adolescent and old age and determine the presence of their correlation. **Material and methods.** The work is based on magnetic resonance imaging study of 88 patients examined in the Department of Radiation Diagnostics. The patients were divided into two groups: the first group consisted of 44 adolescents (aged 17–21) and the second group consisted of 44 seniors (aged 75–88). The areas of the corpus callosum and brain stem were calculated in the sagittal projection along the midline. **Results and discussion.** Analysis of the study results indicates that there is a tendency to the prevalence of cerebral corpus callosum and brain stem area in men compared to the indices established in women ($p > 0.05$). A tendency to prevalence of the area of the corpus callosum in adolescents in comparison to representatives of senile age has been established, which was more pronounced in men (by 3.37 %, $p > 0.05$) than in women (by 0.75 %, $p > 0.05$). Brain stem area is less in old age than in adolescence: in men by 3.29 % ($p < 0.01$), in women by 3.52 % ($p < 0.01$). The direct high correlation between the cerebellar body area and brain stem area has been established. **Conclusions.** The obtained results of the in vivo comparative analysis of corpus callosum and brain stem area of the human brain in adolescence and old age add scientific knowledge about age-related anatomical features of the central nervous system departments in postnatal ontogenesis of humans.

Key words: corpus callosum, brain stem, callosometry, senile age, young age.

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

Correspondence author: Balandina I.A., e-mail: balandina_ia@mail.ru

Citation: Balandin A.A., Yurushbaeva G.S., Balandina I.A. Age correlation of cerebral corpus callosum and brainstem area indicators. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(3):70–75. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220309

Введение

Старение характеризуется особыми психологическими, биохимическими и морфофункциональными изменениями человека и сопровождается увеличением возраст-ассоциированных особенностей его организма [1–4]. Следовательно, изучать строение и топографию органов, игнорируя возрастные периоды постнатального онтогенеза, означает допускать явную возможность появления ложных медико-биологических заключений [5]. Не случайно большое количество научных публикаций посвящено клинической специфике ведения пациентов старших возрастных групп [6–8].

Объектами нашего исследования при изучении возрастных морфометрических изменений параметров площади тканей при старении организма явились мозолистое тело и ствол мозга. Данный выбор обусловлен тем, что мозолистое тело, объединяя два полушария большого мозга, способствует интеграции моторной и сенсорной информации с обеих сторон тела человека, а ствол мозга оказывает влияние на осевые локомоторные ритмогенерирующие цепи, играя решающую роль при адаптации ходьбы в различных условиях [9–12]. У пациентов пожилого и старческого возраста отмечаются особые факторы, снижающие качество жизни и уменьшающие эффективность лечения, такие как когнитивные на-

рушения, шаткость походки, приводящая к падениям, замедленность социальной адаптации [13].

В этой связи нами поставлена цель — провести сравнительный анализ показателей площадей мозолистого тела и ствола головного мозга человека в юношеском и старческом возрасте и определить наличие их корреляционной взаимосвязи.

Материал и методы

Работа основана на анализе результатов МРТ 88 человек (45 мужчин и 43 женщины), проходивших обследование в отделении лучевой диагностики ГАУЗ Пермского края «Городская клиническая больница № 4» с 2021 по 2022 г. Возраст обследуемых варьировал от 17 до 88 лет. На проведение исследования, которое выполнялось только по показаниям для исключения вероятной патологии центральной нервной системы, получено разрешение этического комитета Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера (протокол № 10 от 22.11.2017). Обследуемые, давшие информированное согласие, были разделены на две группы с учетом классификации возрастных периодов, принятой международным симпозиумом по возрастным особенностям человека (Москва, 1965 г.). Первая группа состояла из 44 лиц юношеского возраста (21 юноша и 23 девушки в возрасте от 17 до 21 года), вторая – из 44 лиц старческого возраста (24 мужчины и 20 женщин



Измерение площади мозолистого тела (а) и ствола мозга (б)
Measurement of corpus callosum (a) and brain stem area (b)

в возрасте от 75 до 88 лет). Выборку составили лица без патологии центральной и периферической нервной системы, с отсутствием алкогольной или наркотической зависимости, с черепами средней формы – мезокраны, величина головного указателя которых варьировала от 75,0 до 79,9.

МРТ-исследование выполняли на аппарате 1,5T Brivo 335 (GE Healthcare, США). Сканирование осуществляли нативно с толщиной среза 5 мм, с последующими постпроцессорными реконструкциями в режиме T2 с использованием фильтров резкости. Сначала проводили краниометрическое исследование, которое заключалось в измерении продольного и поперечного размеров черепа по крайним выступающим точкам на аксиальном срезе в режиме реконструкции 3D. Далее определяли краниотип по величине головного указателя, которая составила $76,6 \pm 1,22$ %. Затем рассчитывали площадь мозолистого тела и ствола мозга в сагиттальной проекции по срединной линии (рисунок).

Результаты представлены в виде значений средней арифметической величины и стандартной ошибки ($M \pm m$), максимального (Max) и минимального (Min) значений, среднеквадратичного отклонения (σ), вариационного коэффициента

(Cv), медианы (Me), 25-го и 75-го процентилей. Параметрический *t*-критерий Стьюдента использовали для проверки равенства средних значений в двух выборках. Достоверными считали отличия при $p < 0,05$. Для оценки зависимости двух ранговых признаков применяли коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Данные о параметрах площади мозолистого тела и ствола мозга в исследуемых возрастных периодах представлены в таблице.

Анализ результатов исследования свидетельствует о том, что просматривается тенденция к преобладанию площади мозолистого тела и ствола мозга у мужчин в сравнении с показателями, установленными у женщин ($p > 0,05$), что, очевидно, связано с большим размером черепа у мужчин [14]. Установлена также тенденция к преобладанию площади мозолистого тела у лиц юношеского возраста в сравнении с представителями старческого возраста, более выраженная у мужчин (на 3,37 %, $p > 0,05$), чем у женщин (на 0,75 %, $p > 0,05$). Площадь ствола мозга в старческом возрасте статистически значимо умень-

Площадь мозолистого тела и ствола мозга у мужчин и женщин в юношеском и старческом возрасте, мм²
Corpus callosum and brain stem area in men and women in youth and old age, mm²

Возрастной период	Пол	$M \pm m$	Max	Min	σ	Cv	Me
Мозолистое тело							
Юношеский возраст ($n = 44$)	Мужской	$617,6 \pm 7,94$	683,6	554,2	37,22	2,24	616,8
	Женский	$612,3 \pm 8,64$	680,1	543,9	40,51	2,68	613,3
Старческий возраст ($n = 44$)	Мужской	$596,8 \pm 8,49$	662,9	538,9	40,72	2,78	600,2
	Женский	$607,7 \pm 8,91$	660,7	538,9	40,84	2,75	599,9
Ствол мозга							
Юношеский возраст ($n = 44$)	Мужской	$1651,2 \pm 17,43$	1702,2	1607,7	81,75	4,05	1651,6
	Женский	$1646,3 \pm 8,81$	1714,8	1576,1	41,35	1,04	1643,1
Старческий возраст ($n = 44$)	Мужской	$1596,8 \pm 11,58$	1689,2	1503,6	55,53	1,93	1596,2
	Женский	$1588,3 \pm 12,18$	1682,5	1497,8	55,83	1,96	1589,2

шается по сравнению с юношеским: у мужчин на 3,29 % ($p < 0,01$), у женщин на 3,52 % ($p < 0,01$).

Мы полагаем, что уменьшение площадей исследуемых структур мозга к старческому возрасту связано с массовым апоптозом нейронов, который запускается большим количеством запрограммированных механизмов на молекулярном уровне. Параллельно с этим в нейронах протекают нейродегенеративные процессы, приводящие к обеднению цито- и миелоархитектоники структур головного мозга [15–17]. Возрастные изменения макро- и микрометрических показателей организма происходят плавно, в то время как скачкообразные, резкие изменения преимущественно ассоциированы с патологией [18–21].

Мы связываем уменьшение размеров исследуемых участков головного мозга с генетически обусловленными механизмами старения организма, одним из которых является уменьшение пула нервных стволовых клеток [22–24], в том числе вследствие укорочения теломер: с каждым новым делением клеток теломеры укорачиваются и, при достижении ими критически малой длины, деление нейронов останавливается, что в дальнейшем запускает механизмы апоптоза [25, 26]. Значительный вклад в возрастную перестройку нейроархитектоники вносит окислительный стресс, приводящий к дестабилизации ионных насосов как самих нейронов, так и клеток глии [27]. Также не стоит исключать такой важный фактор, как состояние сосудистого русла. В головном мозге, где нейроны крайне зависимы от эффективного снабжения кислородом и глюкозой, возрастные изменения приводят к хронической ишемии ткани, которая, в свою очередь, вызывает апоптоз клеток [27–30].

Расчет корреляционной зависимости между площадью мозолистого тела и площадью ствола мозга показал наличие выраженной связи между

показателями, коэффициент корреляции Спирмена 0,6804 ($p < 0,001$).

В проведенном на секционном материале исследовании выявлено, что с возрастом строение головного мозга практически не претерпевает изменений. Его отделы имеют постоянные пропорциональные параметры по отношению друг к другу на протяжении всей жизни человека, а топографическое расположение этих отделов в постнатальном онтогенезе человека стабильно. Головной мозг не только сохраняет свою анатомическую конфигурацию, но и выдерживает пропорции по отношению к черепу на протяжении всех этапов постнатального онтогенеза [31]. Такой вывод находит отклик и в результатах нашего прижизненного исследования.

Заключение

Полученные результаты прижизненного сравнительного анализа площади мозолистого тела и ствола головного мозга человека в юношеском и старческом возрасте добавляют научные знания о возрастных анатомических особенностях отделов центральной нервной системы в постнатальном онтогенезе человека. Выявлена тенденция к уменьшению площади мозолистого тела у лиц старческого возраста в сравнении с представителями молодого возраста. Установлено статистически достоверное уменьшение площади ствола мозга с возрастом. Обнаружена выраженная прямая корреляционная зависимость между площадью мозолистого тела и площадью ствола мозга.

Список литературы / References

1. Jung M., Ko W., Muhwava W., Choi Y., Kim H., Park Y.S., Jambere G.B., Cho Y. Mind the gaps: age and cause specific mortality and life expectancy in the older population of South Korea and Japan. *BMC*

Public Health. 2020;20:819. doi: 10.1186/s12889-020-08978-x

2. Fenelon A., Boudreaux M. Life and death in the american city: men's life expectancy in 25 major american cities from 1990 to 2015. *Demography.* 2019;56(6):2349–2375. doi: 10.1007/s13524-019-00821-2

3. Zhang Y., Wang Y., Chen N., Guo M., Wang X., Chen G., Li Y., Yang L., Li S., Yao Z., Hu B. Age-associated differences of modules and hubs in brain functional networks. *Front. Aging Neurosci.* 2021;12:607445. doi: 10.3389/fnagi.2020.607445

4. Noh B., Youm C., Lee M., Park H. Age-specific differences in gait domains and global cognitive function in older women: gait characteristics based on gait speed modification. *PeerJ.* 2020;16(8):e8820. doi: 10.7717/peerj.8820

5. Байбаков С.Е., Гайворонский И.В., Гайворонский А.И. Сравнительная характеристика морфометрических параметров головного мозга у взрослого человека в период зрелого возраста (по данным магнитно-резонансной томографии). *Вестн. СПбГУ. Мед.* 2009;(1):111–117.

Baybakov S.E., Gayvoronsky I.V., Gayvoronsky A.I. The comparative description of morphometrical characteristics of adult brain parameters in the period of mature age (according to the magnetic resonance imaging data). *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina = Bulletin of Saint-Petersburg University. Medicine.* 2009;(1):111–117. [In Russian].

6. Баландин А.А., Баландина И.А., Панкратов М.К. Эффективность лечения пациентов пожилого возраста с черепно-мозговой травмой, осложненной субдуральной гематомой. *Успехи геронтол.* 2021;34(3):461–465. doi: 10.34922/AE.2021.34.3.017

Balandin A.A., Balandina I.A., Pankratov M.K. Effectiveness of treatment of elderly patients with traumatic brain injury complicated by subdural hematoma. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology.* 2021;34(3):461–465 [In Russian]. doi: 10.34922/AE.2021.34.3.017

7. Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Горбатенко Е.А., Сапожников С.С., Зырянов И.П. Результаты чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в различных возрастных группах. *Сиб. науч. мед. ж.* 2021;41(2):56–65. doi: 10.18699/SSMJ20210208

Bessonov I.S., Kuznetsov V.A., Gorbatenko E.A., Sapozhnikov S.S., Zyryanov I.P. Percutaneous coronary interventions for ST elevation myocardial infarction in different age groups. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2021;41(2):56–65. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210208

8. Габитова М.А., Крупенин П.М., Соколова А.А., Напалков Д.А., Фомин В.В. «Хрупкость» у пациентов старческого возраста с фибрилляцией

предсердий как предиктор геморрагических осложнений на фоне лечения прямыми пероральными антикоагулянтами. *Сиб. науч. мед. ж.* 2019;39(6):70–76. doi: 10.15372/SSMJ20190609

Gabitova M.A., Krupenin P.M., Sokolova A.A., Napalkov D.A., Fomin V.V. «Fragility» as a predictor of bleedings in elderly patients with atrial fibrillation taking direct oral anticoagulants. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2019;39(6):70–76. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190609

9. Edwards T.J., Sherr E.H., Barkovich J.A., Richards L.J. Clinical, genetic and imaging findings identify new causes for corpus callosum development syndromes. *Brain.* 2014;137(6):1579–1613. doi: 10.1093/brain/awt358

10. Neal J.B., Filippi C.G., Mayeux R. Morphometric variability of neuroimaging features in children with agenesis of the corpus callosum. *BMC Neurol.* 2015;15:116. doi: 10.1186/s12883-015-0382-5

11. Ahmadvand A., Shahidi S.B., Talari H., Ghoreishi F.S., Mousavi G.A. Morphology of the corpus callosum and schizophrenia: A case-control study in Kashan, Iran. *Electron. Physician.* 2017;(10):5478–5486. doi: 10.19082/5478

12. Céline J.X., Perreault M.C. Influence of brain stem on axial and hindlimb spinal locomotor rhythm generating circuits of the neonatal mouse. *Front. Neurosci.* 2018;12:53. doi: 10.3389/fnins.2018.00053

13. Натальская Н.Ю., Меринов А.В., Федотов И.А. К проблеме гериатрической деонтологии. *Клин. геронтол.* 2009;15(12):41–43.

Natalskaya N.Yu., Merinov A.V., Fedotov I.A. To the issue of geriatric ethics. *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology.* 2009;15(12):41–43. [In Russian].

14. Бирюков А.Н., Медведева Ю.И., Хазов П.Д. Возрастно-половые аспекты МРТ-каллозометрии. *Вестн. С.-Петербурга. мед. акад. последиплом. образ.* 2011;3(4):59–63.

Biryukov A.N., Medvedeva Yu.I., Hazov P.D. Age and gender aspects of MRI-callosometry. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy meditsinskoy akademii posle-diplomnogo obrazovaniya = Herald of North-Western State Medical University.* 2011;3(4):59–63. [In Russian].

15. Зуев В.А., Мезенцева М.В., Шапошникова Г.М. Глиоз как пусковой механизм процесса старения мозга млекопитающих. *Международ. акад. ж. РАЕН.* 2014;(4):9–22.

Zuev V.A., Mezentseva M.V., Shaposhnikova G.M. Gliosis as a trigger mechanism of the aging process of the mammalian brain. *Mezhdunarodnyy akademicheskoy zhurnal Rossiyskoy akademii estestvennykh nauk = International Academic Journal of the Russian Academy of Natural Sciences.* 2014;(4):9–22. [In Russian].

16. Hollville E., Romero S.E., Deshmukh M. Apoptotic cell death regulation in neurons. *FEBS J.* 2019;286(17):3276–3298. doi: 10.1111/febs.14970
17. Michael F., Aviva M.T., Vilmante B., Michael C., Guy C.B. Neuronal cell death. *Physiol. Rev.* 2018;98(2):813–880. doi: 10.1152/physrev.00011.2017
18. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2008. 481 с.
- Anisimov V.N. Molecular and physiological mechanisms of aging. In 2 volumes. Saint-Petersburg: Nauka, 2008. 481 p. [In Russian].
19. Иванов М.В., Кутукова К.А., Худоевков Р.М. Морфохимические изменения в полосатом теле мозга человека при старении. *Успехи геронтолог.* 2019;32(1–2):60–65.
- Ivanov M.V., Kutukova K.A., Khudoerkov R.M. Morphochemical changes in the human striatum in aging. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology.* 2019;9:303–307. [In Russian]. doi: 10.1134/S207905701903007X
20. Gustin S.M., Peck C.C., Wilcox S.L., Nash P.G., Murray G.M., Henderson L.A. Different pain, different brain: thalamic anatomy in neuropathic and non-neuropathic chronic pain syndromes. *J. Neurosci.* 2011;31(16):5956–5964. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5980-10.2011
21. Huang S.Y., Fan Q., Machado N., Eloyan A., Bireley J.D., Russo A.W., Tobyn S.M., Patel K.R., Brewer K., Rapaport S.F., ... Klawiter E.C. Corpus callosum axon diameter relates to cognitive impairment in multiple sclerosis. *Ann. Clin. Transl. Neuro.* 2019;6(5):882–892. doi: 10.1002/acn3.760
22. Немирович-Данченко Н.М., Ходанович М.Ю. Перспективы борьбы со старением мозга: редактирование гена теломеразы в нервных стволовых клетках *in vivo*. *Генетика.* 2020;56(4):375–391. doi: 10.31857/S0016675820040098
- Nemirovich-Danchenko N.M., Khodanovich M.Yu. Telomerase gene editing in the neural stem cells *in vivo* as a possible new approach against brain aging. *Genetika = Russian Journal of Genetics.* 2020;56(4):387–401. [In Russian]. doi: 10.31857/S0016675820040098
23. Schmidt-Hieber C., Jonas P., Bischofberger J. Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. *Nature.* 2004;429(6988):184–187. doi: 10.1038/nature02553
24. Blasco M.A. Telomeres and human disease: Ageing, cancer and beyond. *Nat. Rev. Genet.* 2005;6(8):611–622. doi: 10.1038/nrg1656
25. Herbig U., Jobling W.A., Chen B.P.C., Chen D.J., Sedivy J.M. Telomere shortening triggers senescence of human cells through a pathway involving ATM, p53, and p21CIP1, but not p16INK4a. *Mol. Cell.* 2004;14(4):501–513. doi: 10.1016/s1097-2765(04)00256-4
26. Epel E.S., Blackburn E.H., Lin J., Dhabhar F.S., Adler N.E., Morrow J.D., Cawthon R.M. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2004;101(49):17312–17315. doi: 10.1073/pnas.0407162101
27. Цыган В.Н., Гурская О.Е., Ильинский Н.С. Этиопатогенетическая нейрорепаративная терапия энцефалопатий. *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* 2018;(1):139–144.
- Tsygan V.N., Gurskaya O.E., Ilinsky N.S. Etiopathogenetic neuroreparative therapy of encephalopathies. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2018;(1):139–144. [In Russian].
28. Zimmerman B., Rypma B., Gratton G., Fabiani M. Age-related changes in cerebrovascular health and their effects on neural function and cognition: A comprehensive review. *Psychophysiology.* 2021;58(7):e13796. doi: 10.1111/psyp.13796
29. Shin T.H., Lee D.Y., Basith S., Manavalan B., Paik M.J., Rybinnik I., Mouradian M.M., Ahn J.H., Lee G. Metabolome changes in cerebral ischemia. *Cells.* 2020;9(7):1630. doi: 10.3390/cells9071630
30. She X., Lan B., Tian H., Tang B. Cross talk between ferroptosis and cerebral ischemia. *Front. Neurosci.* 2020;14:776. doi: 10.3389/fnins.2020.00776
31. Patra A., Singla R.K., Chaudhary P., Malhotra V. Morphometric analysis of the corpus callosum using cadaveric brain: an anatomical study. *Asian J. Neurosurg.* 2020;15(2):322–327. doi: 10.4103/ajns.AJNS_328_19

Сведения об авторах:

Анатолий Александрович Баландин, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3152-8380, e-mail: balandinnauka@mail.ru
Гузель Салаватовна Юрушбаева, ORCID: 0000-0003-4562-7264, e-mail: guzel.yurushbaeva@mail.ru
Ирина Анатольевна Баландина, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-4856-9066, e-mail: balandina_ia@mail.ru

Information about the authors:

Anatoly A. Balandin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3152-8380, e-mail: balandinnauka@mail.ru
Guzel S. Yurushbaeva, ORCID: 0000-0003-4562-7264, e-mail: guzel.yurushbaeva@mail.ru
Irina A. Balandina, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4856-9066, e-mail: balandina_ia@mail.ru

Поступила в редакцию 07.04.2022
Принята к публикации 11.05.2022

Received 07.04.2022
Accepted 11.05.2022

Анализ факторов, влияющих на состояние замыкательного аппарата прямой кишки у стомированных пациентов на этапах хирургической реабилитации

А.Я. Ильканич^{1,2}, Ю.С. Воронин¹

¹ Сургутская окружная клиническая больница
628408, г. Сургут, ул. Энергетиков, 24, корп. 2

² Сургутский государственный университет
628412, г. Сургут, ул. Ленина, 1

Резюме

В научной литературе имеются немногочисленные публикации, посвященные оценке замыкательного аппарата прямой кишки на этапах хирургической реабилитации стомированных пациентов. Цель исследования – изучение факторов, влияющих на изменение функциональной активности замыкательного аппарата прямой кишки у пациентов с кишечными стомами. **Материал и методы.** Проведен одноцентровой ретроспективный и проспективный анализ результатов изменения функции замыкательного аппарата прямой кишки у 83 стомированных пациентов до восстановительной операции и после нее. За период с 2016 по 2018 г. обследованы 42 (50,6 %) мужчины и 41 (49,4 %) женщина. Средний возраст в анализируемой группе составил $51,8 \pm 12,6$ года. **Результаты и их обсуждение.** У всех стомированных пациентов выявлена недостаточность анального сфинктера. Определена зависимость между степенью нарушения функциональной активности замыкательного аппарата прямой кишки, длительностью ношения стомы и возрастом больного. **Заключение.** Анализ полученных результатов позволяет оценить динамику восстановления функции замыкательного аппарата прямой кишки и определить оптимальные сроки выполнения восстановительного вмешательства с позиции профилактики нарушения функции замыкательного аппарата прямой кишки.

Ключевые слова: стома, недостаточность анального сфинктера, восстановление непрерывности кишечника.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Воронин Ю.С., e-mail: ysvoronin2402@gmail.com

Для цитирования: Ильканич А.Я., Воронин Ю.С. Анализ факторов, влияющих на состояние замыкательного аппарата прямой кишки у стомированных пациентов на этапах хирургической реабилитации. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(3):76–82. doi: 10.18699/SSMJ20220310

Analysis of the factors affecting the state of the rectal closure system in ostomy patients at the stages of surgical rehabilitation

A.Ya. Ilkanich^{1,2}, Yu.S. Voronin¹

¹ Surgut Regional Clinical Hospital
628408, Surgut, Energetikov str., 24, bld. 2

² Surgut State University
628412, Surgut, Lenin str., 1

Abstract

There are few publications in scientific literature devoted to the assessment of the rectal closure apparatus at the stages of surgical rehabilitation of ostomy patients. Aim of the study was to investigate the factors influencing the change in the functional activity of the rectal closure apparatus in patients with intestinal stomas. **Material and methods.** A single-center retrospective and prospective analysis of the results of changes in the function of the rectum closure system in 83 patients before and after reconstructive operation was performed. For the period from 2016 to 2018, 42 (50.6 %) men and 41 (49.4 %) women were examined, the average age in the group was 51.8 ± 12.6 years. **Results and discussion.** In all ostomy patients, anal sphincter incontinence was revealed. In this case, the relationship between the degree of impaired functional activity of the closure system of rectum, the duration of stoma wearing, and the age of the patient was determined. **Conclusions.** An analysis of the results allows us to evaluate the dynamics of the restoration of the function of the rectum closure apparatus and determine the optimal time for performing the restorative intervention from the standpoint of prophylaxis of dysfunction of the rectum closure system.

Key words: stoma, anal sphincter incontinence, restoration of intestinal continuity.

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

Correspondence author: Voronin Yu.S., e-mail: ysvoronin2402@gmail.com

Citation: Ilkanich A.Ya., Voronin Yu.S. Analysis of the factors affecting the state of the rectal closure system in ostomy patients at the stages of surgical rehabilitation. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(3):76–82. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220310

Введение

Исследования в области нарушения функции замыкательного аппарата прямой кишки (ЗАПК), эффективных методов диагностики и коррекции имеют важное медико-социальное значение [1–3]. В научной литературе имеются немногочисленные публикации, посвященные оценке ЗАПК на этапах хирургической реабилитации стомированных пациентов [2, 4–11]. Для этой категории больных проблема нарушения анальной континенции является актуальной не только органическими последствиями, но и продолжением социальной дезадаптации, связанной ранее с наличием стомы [10, 12].

Согласно национальным клиническим рекомендациям по лечению недостаточности анального сфинктера у взрослых больных, для качественной оценки рекомендовано использование шкалы Кливлендской клиники (шкала Wexner). Пациент самостоятельно может оценить степень проявлений недержания твердого и жидкого стула, газов, необходимости применения в повседневной жизни специальных средств гигиены, влияние анальной инконтиненции на качество жизни по частоте их возникновения. Однако предлагаемая градация основана на субъективной оценке больным и не учитывает его психологическое состояние [5, 6, 12, 13]. Поэтому для анализа недостаточности анального сфинктера целесообразно определение количественных показателей состояния ЗАПК [4–8, 11].

Коррекция нарушения функции ЗАПК является важной составляющей в реабилитации стомированных пациентов, восстановлении их тру-

доспособности и социальной активности [2, 3, 9, 10]. Систематизированные данные о влиянии длительности выключения дистального отдела толстой кишки на сроки и полноценность восстановления замыкательной функции сфинктеров прямой кишки в современных научных публикациях отсутствуют [12]. Помимо этого недостаточно изучено влияние возраста стомированных больных на динамику восстановления удерживающей функции [14]. В связи с этим вопрос о факторах, влияющих на состояние ЗАПК на этапах хирургической реабилитации, является актуальной темой научного исследования [2, 3, 14]. Цель настоящей работы – изучение факторов, влияющих на изменение функциональной активности замыкательного аппарата прямой кишки у пациентов с кишечными стомами.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ состояния ЗАПК на этапах хирургической реабилитации у 83 стомированных пациентов. Больные были пролечены в отделении колопроктологии Сургутской окружной клинической больницы в период с 2016 по 2018 г. Среди обследованных 42 (50,6 %) мужчины и 41 (49,4 %) женщина. Средний возраст в анализируемой группе составил $51,8 \pm 12,6$ года (мужчин – $50,5 \pm 11,4$, женщин – $53,2 \pm 13,0$ года).

Причины выполнения вмешательств, одним из этапов которых стало формирование кишечной стомы, можно разделить на две группы: опухолевые и неопухолевые. В первую группу вошли 44 (53,0 %) пациента со злокачественными образованиями кишечника и органов малого таза.

Таблица 1. Причины наложения стомы

Table 1. Ostomy causes

Нозологии	<i>n</i>	%
Опухолевые		
Рак прямой кишки	18	21,7
Рак ректосигмоидного перехода	5	6,0
Рак сигмовидной кишки	15	18,1
Рак нисходящего отдела толстой кишки	2	2,4
Рак поперечно-ободочного отдела толстой кишки	2	2,4
Рак матки	2	2,4
Неопухолевые		
Ятрогенные повреждения ободочной кишки	10	12,0
Дивертикулярная болезнь толстой кишки и ее осложнения	10	12,0
Неятрогенные повреждения толстой кишки	8	9,6
Болезнь Крона и ее осложнения	3	3,6
Несостоятельность межкишечного анастомоза	3	3,6
Осложнения заболеваний гепатобилиарной системы	3	3,6
Гнойные осложнения заболеваний органов малого таза у женщин	2	2,4
Всего	83	100,0

Наиболее частой причиной формирования стомы у пациентов этой группы являлись новообразования прямой и сигмовидной кишки. Группу пациентов с неопухолевыми заболеваниями составили 39 (47,0 %) человек (табл.1).

Выбор объема оперативного вмешательства, окончившегося формированием стомы, зависел от характера заболевания и степени его распространенности. Он основывался на клинических рекомендациях Ассоциации колопроктологов России, Ассоциации онкологов России, а также рекомендациях Американского общества хирургов толстой и прямой кишки и Ассоциации колопроктологов Великобритании и Ирландии. Операция по типу Hartmann выполнена у 51 (61,4 %) пациента, передняя резекция прямой кишки – в 23 (27,7 %) наблюдениях, левосторонняя гемиколэктомия – в 6 (7,2 %) случаях, правосторонняя гемиколэктомия – у 3 (3,6 %) больных.

Для количественной оценки состояния ЗАПК всем пациентам выполнена сфинктерометрия. Для ее проведения пациента укладывали на кушетку в положении «на левом боку с подведенными к животу коленями». На датчик аппарата, который перед введением в прямую кишку заполняли 10 мл дистиллированной воды без ско-

плений пузырьков воздуха, надевали защитный колпачок и наносили вазелин. Чувствительную часть прибора постепенно вводили в анальный канал на глубину 4,0–5,0 см, через 3–4 минуты начинали измерение. Для оценки функции ЗАПК определяли среднее давление покоя, максимальное и среднее давление сжатия. Среднее давление покоя фиксировали в течение 30–60 секунд, после стихания анального рефлекса и адаптации пациента к датчику. Этот показатель позволил оценить тонус анальных сфинктеров. В течение регистрации величины базального давления пациенту не рекомендовалось разговаривать, двигаться, сжимать мышцы. Максимальное давление сжатия (позволяет оценить сократительную способность мышц сфинктеров) фиксировали после просьбы сжать мышцы «изо всех сил» в течение 1–2 секунд, среднее давление сжатия измеряли в течение 10-секундного максимального сжатия датчика мышцами заднего прохода.

Всем пациентам сфинктерометрия выполнена на амбулаторном этапе за 2 недели до операции и спустя 4, 12 и 24 недели после ее проведения. При увеличении интервала между исследованиями численность наблюдаемой группы снизилась с 83 до 69 человек: через 12 недель с 9 пациентами потеряна связь вследствие перемены места жительства, через 24 недели – еще с пятью по причине перемены места жительства и обстоятельств, не связанных с перенесенным реконструктивно-восстановительным вмешательством.

Номинальные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования (*n*, %), для оценки различий использовали точный критерий Фишера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (*p*) принимали равным 0,05. Для выявления и оценки тесноты связи между рядами сопоставляемых показателей использовали непараметрический метод ранговой корреляции Спирмена (R_{xy}), для описания зависимости одной переменной от нескольких других – множественную линейную регрессию, характеризующуюся коэффициентом корреляции R_{xy} , теснотой связи, уровнем статистической значимости, коэффициентом детерминации R^2 .

Результаты и их обсуждение

У всех обследованных перед восстановительным вмешательством выявлена недостаточность анального сфинктера (НАС) (табл. 2). По степени тяжести НАС различия между мужчинами и женщинами оказались статистически незначимыми (см. табл. 2), таким образом, анальная инконтин-

Таблица 2. Степень анальной инконтиненции у мужчин и женщин

Table 2. Degree of anal incontinence in men and women

Степень НАС	Мужчины		Женщины		Всего		χ^2	p
	n	%	n	%	n	%		
I	19	22,9	16	19,3	35	42,2	0,41	0,069
II	16	19,3	16	19,3	32	38,6	0,82	0,78
III	7	8,4	9	10,8	16	19,3	0,32	0,065
Всего	42	50,6	41	49,4	83	100,0	0,55	0,071

ненция различной степени может развиваться в равной мере у лиц обоих полов.

При проведении сфинктерометрии в группе исследования снижение функции удержания различной степени выраженности зафиксировано у всех пациентов со стомой. Значимая степень нарушения функции сфинктерного аппарата прямой кишки – II и III – выявлена у 48 (57,8 %) больных.

Далее пациенты были разделены на четыре подгруппы в зависимости от длительности ношения стомы от момента ее наложения до проведения исследования: до 12 недель (первая подгруппа, 15 человек (18,1 %)), от 12 до 24 недель (вторая подгруппа, 24 человека (28,9 %)), от 24 до 48 недель (третья подгруппа, 26 человек (31,3 %)) и более 48 недель (четвертая подгруппа, 18 человек (21,7 %)). В первой подгруппе НАС I степени отмечена у 10 (12,0 %) пациентов, НАС II степени – у 5 (6,0 %). Больных с НАС III степени в группе с длительностью ношения стомы до 12 недель не было. Из полученных результатов следует, что после проведения реконструктивно-восстановительной операции в период до 12 недель от наложения стомы риск развития клинически значимых проявлений анальной инконтиненции отсутствует.

Во второй подгруппе НАС I степени констатирована у 12 (14,5 %) пациентов, НАС II степени – у 9 (10,8 %), НАС III степени – у 3 (3,6 %) человек. В период от 12 до 24 недель в когорте обследованных выявлены лица со значимыми нарушениями функции удержания. В общем количестве пациентов доля стомированных больных с легкой степенью нарушения функции удерживания газов и кала стала равна совокупной доле обследованных с клинически значимой недостаточностью анального сфинктера – по 12 человек (14,5 %). Для этих пациентов восстановление тонуса ЗАПК займет более длительный период, увеличит сроки нетрудоспособности и социальной реадaptации.

В третьей подгруппе НАС I степени выявлена у 8 (9,6 %), НАС II степени – у 11 (13,3 %), НАС III степени – у 7 (8,4 %) больных. Среди 26 (100,0 %) пациентов этой группы только у 8 (30,7 %) обследованных степень нарушения функции ЗАПК

была минимальной. Полученные результаты демонстрируют превалирование клинически значимых нарушений и тенденцию к увеличению числа лиц с выраженными проявлениями снижения функции ЗАПК с удлинением срока наличия искусственного свища на передней брюшной стенке.

В подгруппе больных с длительностью ношения стомы более 48 недель НАС I степени выявлена у 5 (6,0 %), НАС II степени – у 7 (8,4 %), НАС III степени – у 6 (7,2 %) человек. По данным нашего исследования, из 18 (100,0 %) пациентов с наличием стомы более 48 недель большую долю составляют лица с тяжелыми нарушениями удерживающей функции ЗАПК – 13 (72,2 %). Клинические проявления анальной инконтиненции в этой группе исследованных будут носить характер тяжелых, и восстановление их трудоспособности и социальной активности станет сложной задачей, требующей мультимодального подхода.

При анализе результатов исследования с целью выявления и оценки тесноты связи между рядами сопоставляемых показателей использовался непараметрический метод ранговой корреляции Спирмена. Установлено, что для всей группы пациентов величина R_{xy} составляет 0,82 ($p = 0,0072$), для больных первой, второй, третьей и четвертой групп – соответственно $R_{xy} = 0,87$ ($p = 0,0068$), $R_{xy} = 0,84$ ($p = 0,0089$), $R_{xy} = 0,77$ ($p = 0,0074$) и $R_{xy} = 0,81$ ($p = 0,008$). Таким образом, можно утверждать, что между длительностью ношения стомы и степенью недостаточности анального сфинктера существует статистически значимая выраженная прямая связь – тяжесть нарушения функции ЗАПК усиливается с увеличением срока ношения искусственного кишечного свища на передней брюшной стенке.

Помимо этого был проведен анализ зависимости степени нарушения функции ЗАПК от возраста пациентов. Среди 23 (27,7 %) больных в возрастной подгруппе от 25 до 44 лет НАС I степени выявлена у 18 (21,7 %), НАС II степени – у 5 (6,0 %) пациентов, НАС III степени не отмечено. В пожилом и старческом возрасте в связи с естественными процессами старения сила и тонус сфинктера уменьшаются. По нашим данным, снижение сфинктерометрических показателей

Таблица 3. Степень недостаточности анального сфинктера после операции

Table 3. The degree of insufficiency of the anal sphincter after surgery

Период	Степень недостаточности анального сфинктера				Всего
	Нет НАС*	I	II	III	
Через 4 недели, абс., %	38 (33,1)	17 (20,5)	19 (22,9)	10 (12,0)	83 (100,0)
Через 12 недель, абс., %	39 (52,7)	16 (21,6)	13 (17,6)	6 (8,1)	74 (100,0)
Через 24 недели, абс., %	38 (55,1)	16 (23,2)	12 (17,4)	3 (4,3)	69 (100,0)

тонуса ЗАПК более выражено в старших возрастных группах: у 40 (48,2 %) пациентов среднего возраста (45–59 лет) НАС I степени констатируется у 17 (20,5 %) пациентов, НАС II степени – у 17 (20,5 %), НАС III степени – у 6 (7,2 %) человек. В группе из 20 (24,1 %) пациентов пожилого возраста (60–74 лет) НАС I степени не была определена ни у одного, НАС II степени – у 10 (12,0 %), НАС III степени – у 10 (12,0 %) больных. Величина коэффициента R_{xy} составила 0,76 ($p = 0,005$), у пациентов молодого, среднего и пожилого возраста – соответственно 0,72 ($p = 0,0035$), 0,81 ($p = 0,0049$) и 0,79 ($p = 0,0043$).

По данным, полученным в процессе анализа, можно говорить о том, что между возрастом стомированных больных и степенью недостаточности анального сфинктера также существует статистически значимая выраженная прямая связь – тяжесть нарушения функции ЗАПК усиливается с возрастом пациента.

Наблюдаемую зависимость степени недостаточности анального сфинктера от возраста пациентов и длительности ношения стомы можно описать математической моделью вида:

$$y = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n + a_0;$$

$$Y_{\text{НАС}} = -0,32 + 0,035 \times X_{\text{возр}} + 0,008 \times X_{\text{длит}},$$

где $Y_{\text{НАС}}$ – степень НАС у стомированного пациента; $X_{\text{возр}}$ – возраст (полных лет); $X_{\text{длит}}$ – длительность ношения стомы (недель). Полученная модель множественной линейной регрессии характеризуется коэффициентом корреляции $R_{xy} = 0,72$ ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации R^2 , модель учитывает 52,1 % факторов, определяющих изменения функции ЗАПК.

После выписки из стационара данная группа больных наблюдалась у колопроктолога Окружного центра колопроктологии. Для оценки динамики восстановления тонуса ЗАПК точкой отсчета интервала между измерениями стала дата восстановительной операции, а не день выписки из стационара. Сфинктерометрия выполнялась врачом-колопроктологом на амбулаторном приеме при диспансерной явке пациента спустя 4, 12 и 24 недели после вмешательства (табл. 3).

Анализ полученных результатов демонстрирует наличие недостаточности анального сфинктера различной степени выраженности у всех пациентов до и после проведения реконструктивно-восстановительной операции. Факторами, которые влияют на степень тяжести нарушений и динамику их восстановления, являются возраст пациента и длительность ношения стомы.

Заключение

В ходе исследования изменения функции ЗАПК достоверно установлено, что анальная инконтиненция различной степени выраженности развивается у всех больных, которым ранее была выполнена операция, окончившаяся наложением стомы. Согласно нашим данным, между длительностью ношения стомы и степенью недостаточности анального сфинктера существует статистически значимая выраженная прямая связь – тяжесть нарушения функции ЗАПК усиливается с увеличением срока ношения искусственного кишечного свища на передней брюшной стенке. Аналогичная статистически значимая прямая связь существует между возрастом стомированных больных и степенью недостаточности анального сфинктера – тяжесть нарушения функции ЗАПК усиливается с возрастом пациента. Данная зависимость может быть выражена моделью множественной линейной регрессии:

$$Y_{\text{НАС}} = -0,32 + 0,035 \times X_{\text{возр}} + 0,008 \times X_{\text{длит}}.$$

Список литературы

1. Дейнека Н.В. Психологическая реабилитация пациентов со стомой кишечника: интегративный подход. *Изв. Самар. науч. центра РАН*. 2010;12(5-1):113–117.
2. Калашникова И.А. Научное обоснование организации медико-социальной помощи пациентам с кишечной стомой: автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2015.
3. Суханов В.Г. Социологическая модель инновационного управления социальной реабилитацией стомированных инвалидов: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2015.

4. Шелыгин Ю.А., Фоменко О.Ю., Веселов В.В., Белоусова С.В., Алешин Д.В., Вязмин Д.О. Нормативные показатели давления в анальном канале при неперфузионной манометрии. *Колопроктология*. 2015;(3):4–9.

5. Шелыгин Ю.А., Фоменко О.Ю., Титов А.Ю., Веселов В.В., Белоусова С.В., Мудров А.А. Нормативные показатели давления в анальном канале при сфинктерометрии на приборах S 4402 MSM и WPM Solar GI. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* 2016;8(132):46–50.

6. Шелыгин Ю.А., Фоменко О.Ю., Титов А.Ю., Берсенева Е.А., Мудров А.А., Белоусова С.В. Сфинктерометрическая градация недостаточности анального сфинктера. *Колопроктология*. 2016;(4):54–59.

7. Шелыгин Ю.А., Фоменко О.Ю., Титов А.Ю., Веселов В.В., Белоусова С.В., Алешин Д.В. Сфинктерометрические показатели в анальном канале в норме. *Колопроктология*. 2016;(2):32–36.

8. Carrington E.V., Brokjaer A., Craven H., Zarate N., Horrocks E.J., Palit S., Jackson W., Duthie G.S., Knowles C.H., Lunniss P.J., Scott S.M. Traditional measures of normal anal sphincter function using high-resolution anorectal manometry (HRAM) in 115 healthy volunteers. *Neurogastroenterol. Motil.* 2014;26(5):625–635. doi: 10.1111/nmo.12307

9. Jorge J.M., Wexner S.D. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis. Colon. Rectum*. 1993;1(36):77–97. doi: 10.1007/BF0205030

10. Koughnett J.M., Wexner S.D. Current management of fecal incontinence: choosing amongst treatment options to optimize outcomes. *World J. Gastroenterol.* 2013;19(48):9216–9230. doi: 10.3748/wjg.v19.i48.9216

11. Tokay T.S., Atug Ö., Giral A. Effect of gender on the etiology of fecal incontinence: Retrospective analysis of a tertiary referral center in Turkey. *Turk. J. Gastroenterol.* 2019;30(9):782–788. doi: 10.5152/tjg.2019.18923

12. Фоменко О.Ю., Ачкасов С.И., Титов А.Ю., Алешин Д.В., Калашникова А.И., Белоусова С.В., Егорова Д.В. Современные возможности улучшения функционального состояния запирающего аппарата у пациентов с наличием превентивных стом. *Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2015; 25(5):77–83.

13. Фоменко О.Ю. Механизмы нарушения удерживающей и эвакуаторной функции при заболеваниях прямой кишки и направления патогенетически обоснованной диагностики и терапии: дис. ... докт. мед. наук. М., 2017.

14. Ильканич А.Я., Дарвин В.В., Воронин Ю.С., Алиев Ф.Ш., Лопаткая Ж.Н. Динамика состояния замыкательного аппарата прямой кишки на этапах реабилитации стомированных пациентов: *Колопроктология*. 2019;18(S3-69):97.

References

1. Deyneka N.V. Psychological rehabilitation of patients with intestine ostomy: integrative approach. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk = Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2010; 2010;12(5-1):113–117. [In Russian].

2. Kalashnikova I.A. Scientifically-based medical and social care organizations for patients with intestinal stoma: abstract of thesis....cand. med. sciences. Moscow, 2015. [In Russian].

3. Sukhanov V.G. Sociological model of innovative management of social rehabilitation of ostomy invalids: abstract of thesis... doct. med. sciences. Moscow, 2015. [In Russian].

4. Shelygin Yu.A., Fomenko O.Yu., Veselov V.V., Belousova S.V., Aleshin D.V., Vyazmin D.O. Normative parameters of the anal sphincter function measured with nonperfusion anorectal manometry. *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2015;(3):4–9. [In Russian].

5. Shelygin Yu.A., Fomenko O.Yu., Titov A.Yu., Veselov V.V., Belousova S.V., Mudrov A.A. Normal measurements of pressure in anal canal during sphincterometry on S4402 MSM and WPM Solar GI devices. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;2(56):46–50. [In Russian].

6. Shelygin Yu.A., Fomenko O.Yu., Titov A.Yu., Berseneva E.A., Mudrov A.A., Belousova S.V. Sphincterometry gradation of anal sphincter insufficiency. *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2016;(4):54–59. [In Russian].

7. Shelygin Yu.A., Fomenko O.Yu., Titov A.Yu., Veselov V.V., Belousova S.V., Aleshin D.V. Normal values of anal sphincter pressure measured with non-perfusion water sphincterometer. *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2016;(2):32–36. [In Russian].

8. Carrington E.V., Brokjaer A., Craven H., Zarate N., Horrocks E.J., Palit S., Jackson W., Duthie G.S., Knowles C.H., Lunniss P.J., Scott S.M. Traditional measures of normal anal sphincter function using high-resolution anorectal manometry (HRAM) in 115 healthy volunteers. *Neurogastroenterol. Motil.* 2014;26(5):625–635. doi: 10.1111/nmo.12307

9. Jorge J.M., Wexner S.D. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis. Colon. Rectum*. 1993;1(36):77–97. doi: 10.1007/BF0205030

10. Koughnett J.M., Wexner S.D. Current management of fecal incontinence: choosing amongst treatment options to optimize outcomes. *World J. Gastroenterol.* 2013;19(48):9216–9230. doi: 10.3748/wjg.v19.i48.9216

11. Tokay T.S., Atug Ö., Giral A. Effect of gender on the etiology of fecal incontinence: Retrospective analysis of a tertiary referral center in Turkey. *Turk. J. Gastroenterol.* 2019;30(9):782–788. doi: 10.5152/tjg.2019.18923

12. Fomenko O.Yu., Achkasov S.I., Titov A.Yu., Ale-shin D.V., Kalashnikova A.I., Belousova S.V., Yegoro-va D.V. Improvement of anal sphincter function before preventive stoma closure: modern options. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* = *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Colo-proctology*. 2015;2(58):77–83. [In Russian].

13. Fomenko O.Yu. Mechanisms of impaired re-
tention and evacuation function in diseases of the rec-

tum and the direction of pathogenetically substantiated diagnosis and therapy: abstract of thesis... doct. med. sciences. Moscow, 2017. [In Russian].

14. Ilkanich A.Ya., Darvin V.V., Voronin Yu.S., Aliev F.Sh., Lopatskaya Zh.N. Dynamics of the condi-
tion of the rectal closure system at the stages of reha-
bilitation of ostomy patients. *Koloproktologiya* = *Colo-
proctology*. 2019;18(S3-69):97. [In Russian].

Сведения об авторах:

Андрей Яношевич Ильканич, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2293-136X, e-mail: ailkanich@yandex.ru

Юрий Сергеевич Воронин, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1948-5506, e-mail: ysvoronin2402@gmail.com

Information about the authors:

Andrey Ya. Ilkanich, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2293-136X, e-mail: ailkanich@yandex.ru

Yuri S. Voronin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1948-5506, e-mail: ysvoronin2402@gmail.com

Поступила в редакцию 27.01.2022

После доработки 04.04.2022

Принята к публикации 10.05.2022

Received 27.01.2022

Revision received 04.04.2022

Accepted 10.05.2022

Анализ кинематических и кинетических параметров походки у больных детским церебральным параличом с внутренней торсионной деформацией бедра

Г.М. Чибиров, Т.И. Долганова, Д.А. Попков, Л.В. Смолькова, А.О. Трофимов, Д.В. Долганов

НМИЦ травматологии и ортопедии им. академика Г.А. Илизарова Минздрава России
640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6

Резюме

Данные литературы о корреляции между торсией бедра при клиническом осмотре и при ходьбе различны. Цель исследования – сравнительный анализ кинетики и кинематики у больных детским церебральным параличом с паттерном походки «ятрогенный crouch», когда в патогенезе его формирования имелись ранние оперативные вмешательства по типу фибромиотомий или удлинений ахиллова сухожилия при клинически установленной внутренней торсии бедра и с ее отсутствием. **Материал и методы.** Сравнительный анализ клинического обследования и трехмерного анализа походки (3DGA) проведен у 61 человека (122 конечности), степень двигательных нарушений II по шкале GMFCS с паттерном «ятрогенный crouch». Возраст пациентов составил $14,5 \pm 2,5$ года. Данная выборка была сформирована в 2018–2021 гг. Кинетические и кинематические данные регистрировались оптическими камерами Qualisys 7+ (8 камер) с технологией видеозахвата пассивных маркеров, синхронизированными с шестью динамометрическими платформами KISTLER (Швейцария). Анализ проводился в программах QTM (Qualisys) и Visual3D (C-Motion) с автоматизированным расчетом значений. Основываясь на данных клиники, мы выделили две группы: I – клинически не выявлена внутренняя торсия бедра (50 конечностей), II – клинически выявлена внутренняя торсия бедра (68 конечностей). **Результаты.** По критерию «клинически выявленные / не выявленные» группы больных имели статистически достоверные различия по кинематике – максимальные и минимальные значения торсии бедра и голени относительно нормы. Дифференциальная диагностика компенсированной и декомпенсированной внутренней торсии бедра – это разнонаправленные значения угла установки стопы относительно вектора движения. Параметры кинетики в группах не различались, так как зависят от скорости ходьбы пациентов. **Заключение.** Значения максимального угла торсии бедра до 22° клинически не интерпретируются как внутренняя торсия бедра; с 22° до 28° – могут интерпретироваться и как клинически выявленная торсия бедра (68 % случаев), и как ее отсутствие (22 %), что соответствует группе риска; более 28° – соответствуют клинически выявленной внутренней торсии бедра.

Ключевые слова: видеоанализ походки, кинематика, кинетика, торсия бедра, детский церебральный паралич.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Долганова Т.И., e-mail: tjik532007@rambler.ru

Для цитирования: Чибиров Г.М., Долганова Т.И., Попков Д.А., Смолькова Л.В., Трофимов А.О., Долганов Д.В. Анализ кинематических и кинетических параметров походки у больных детским церебральным параличом с внутренней торсионной деформацией бедра. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(3):83–93. doi: 10.18699/SSMJ20220311

Analysis of kinematic and kinetic parameters of pace in cerebral palsy patients with internal torsion hip deformity

G.M. Chibirov, T.I. Dolganova, D.A. Popkov, L.V. Smolkova, A.O. Trofimov, D.V. Dolganov

Russian Ilizarov Scientific Center «Restorative Traumatology and Orthopaedics» of Minzdrav of Russia
640014, Kurgan, M. Ulianova str., 6

Abstract

Literature data on the correlation between femoral torsion during clinical examination and during walking are different. Aim of the study was to compare kinetics and kinematics in cerebral palsy patients with iatrogenic crouch gait pattern with and without clinically diagnosed internal femoral torsion. **Material and methods.** Comparative analysis of clinical examination and three-dimensional gait analysis (3DGA) was performed in 61 subjects (122 limbs), GMFCS II with iatrogenic crouch gait pattern. The average age was 14.5 ± 2.5 years. This sample was formed in 2018–2021. Kinetic and kinematic data were recorded by Qualisys 7+ optical cameras (8 cameras) with passive marker video capture technology, synchronized with six KISTLER dyno platforms (Switzerland). The analysis was performed in the QTM (Qualisys) and Visual3D (C-Motion) programs with automated calculation of values. Based on the clinical data, all the patients were divided as follows: I – no clinically detected internal femoral torsion – 50 limbs, II – clinically detected internal femoral torsion – 68 limbs. **Results.** Comparison of the values of kinematics and kinetics in groups of patients according to the criterion of clinically detected/not detected had statistically significant differences in kinematics – the maximum and minimum values of femur and tibia torsion relative to the norm. Differential diagnosis of compensated/decompensated internal femoral torsion was represented by multidirectional values of the angle of foot positioning relative to the motion vector. The kinetic parameters in the groups were statistically doubtful, because they depended on the walking speed of patients, their ability to move. **Conclusions.** The values of maximum femoral torsion angle up to 22° were not clinically interpreted as internal femoral torsion, those from 22° to 28° can be interpreted both with clinically revealed femoral torsion (68 %) and with the absence of femoral torsion (22 %), which corresponds to the risk group, those more than 28° fell into the group of clinically diagnosed internal femoral torsion.

Key words: gait video analysis, kinematics, kinetics, femoral torsion, cerebral palsy.

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

Corresponding author: Dolganova T.I., e-mail: rjik532007@rambler.ru

Citation: Chibirov G.M., Dolganova T.I., Popkov D.A., Smolkova L.V., Trofimov A.O., Dolganov D.V. Analysis of kinematic and kinetic parameters of pace in cerebral palsy patients with internal torsion hip deformity. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(3):83–93. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220311

Введение

К числу наиболее распространенных проблем ротации при детском церебральном параличе (ДЦП) относится увеличенная антеверсия бедренной кости и наружная ротация большеберцовой кости [1, 2]. Походка с внутренней торсионной деформацией бедра (IHRG) у пациентов с ДЦП регистрируется в 31,6 и 78,4 % случаев при дву- и одностороннем поражении нижних конечностей соответственно [3]. Многие тактики оперативного лечения, направленные на улучшение походки детей с ДЦП, при планировании ортопедических вмешательств предполагают выполнение дератационной остеотомии бедра [2]. Количественная оценка соответствующих изменений при клиническом обследовании часто бывает субъективной и неточной, что может напрямую повлиять на лечение [4–6]. Контралатеральная сторона у пациентов со спастической гемиплегией IV типа [7] также влияет на кинематику: параметры походки аномальны у детей ДЦП с компенсаторными аналогичными изменениями на контралатеральной стороне [8].

Механизм торсионного развития сегментов нижней конечности в норме представляет собой довольно сложный процесс, который обес-

печивает развитие необходимых анатомических форм для наиболее выгодного с позиций биомеханики функционирования нижней конечности [9]. Пропорционально размерам костей таза при торсионном развитии бедренной кости ростковая пластинка, ориентируясь перпендикулярно к оси нагрузки, изменяет положение проксимального отдела бедренной кости, и в норме, до полного закрытия зоны роста головки бедра, ее ростковая пластинка во фронтальной плоскости располагается перпендикулярно к механической оси нагрузки туловища, несмотря на разницу в размерах костей таза и бедер [10]. Постепенная внутренняя торсия бедра и связанное с этим уменьшение угла антеторсии являются нормальным физиологическим процессом, коленный сустав из положения varus переходит к физиологическому положению valgus. В таком случае биомеханическая ось нижней конечности проходит через середину тазобедренного и коленного суставов и близко к наружному краю блока таранной кости, вследствие чего суставы нагружаются равномерно [11].

В процессе ходьбы люди могут динамически компенсировать антеверсию бедренной кости. При усреднении по испытуемым диапазон ротации бедра во время походки составляет от $2,8$ до $11,8^\circ$, с наибольшим углом во время фазы

первичного контакта стопы (максимум к 13 % цикла шага) и середине опорного периода и наименьшим к концу опорного периода (56 % цикла шага). Повышенная внутренняя торсия позволяет стабилизировать бедро во время динамических движений у людей с повышенной антеверсией [12].

Данные литературы о корреляции между торсией бедра при клиническом осмотре и при ходьбе различны. Так, в работе [11] статическая и средняя торсия бедра при ходьбе коррелировали положительно ($r = 0,679$, $p = 0,022$), в середине опорного периода ($r = 0,837$, $p = 0,001$), с максимальными ($r = 0,754$, $p = 0,007$) и минимальными ($r = 0,835$, $p = 0,001$) значениями [11]. Напротив, корреляция между статическим измерением антеверсии бедра и ротацией бедра во время походки невысока [13, 14]. Торсионные измерения бедренной и большеберцовой костей с помощью компьютерной томографии имели высокую изменчивость и не коррелировали с данными клинического осмотра и фактической конфигурации при ходьбе [6, 15, 16]. Обнаружена корреляция от умеренной до сильной, значения коэффициента корреляции Спирмена варьировали от 0,39 до 0,61, самые высокие наблюдались между торсией бедра по средней линии при клиническом осмотре и кинематическими параметрами бедра в неопорный период [17].

Приводятся значения коэффициента корреляции Спирмена 0,55–0,58 между торсией бедра при клиническом осмотре и кинематическими параметрами бедра в опорный период [18] и часто используются для оценки необходимой степени деротации при выполнении остеотомии бедренной кости [19]. Обнаружена умеренная корреляция между величиной торсии голени при клиническом осмотре и кинематическими данными установки стопы относительно вектора движения стопы ($p < 0,001$) с максимальным значением в неопорный период [17], а также тесная корреляция между торсией голени во время походки и ротацией большеберцовой кости, измеренной при клиническом обследовании и с помощью компьютерной томографии [20]. У детей с ДЦП статическая внутренняя торсия бедра пораженной конечности тесно коррелировала со статической внутренней торсией бедра на здоровой конечности ($r = 0,543$, $p < 0,0001$) [8].

При ходьбе в горизонтальной плоскости могут проявляться аномалии походки, которые не определялись при обследовании пациентов в статике. Диагностика внутренней торсии бедра в динамике (при ходьбе) может изменить выбор хирургической процедуры, например, с дерота-

ционной остеотомии бедренной кости на мышечную транспозицию [21].

Цель исследования – провести сравнительный анализ кинетики и кинематики у пациентов ДЦП с паттерном «crouch» походки при клинически установленной внутренней торсии бедра и с ее отсутствием.

Материал и методы

Сравнительный анализ клинического обследования и трехмерного анализа походки (3DGA) проведен у 61 человека (122 конечности). Критерий включения: пациенты с билатеральными спастическими формами ДЦП, с двигательными нарушениями, соответствующими уровню II по шкале GMFCS (Gross Motor Function Classification System), при асимметричном паттерне походки «crouch» с одно- и двусторонним поражением [22], когда в патогенезе формирования паттерна crouch gait имелись ранние оперативные вмешательства по типу фибромиотомий или удлинений ахиллова сухожилия – «ятрогенный crouch» [23–26]. Возраст пациентов составил $14,5 \pm 2,5$ года (от 11 до 18 лет). Данная выборка была сформирована на протяжении 2018–2021 гг. Критерии исключения: другой паттерн походки, уровень III по GMFCS.

Клинический анализ включал оценку ротационного баланса бедра классическим способом – лежа на спине, со сгибанием коленного сустава под 90° . При наличии ротационного дисбаланса выявлялась торсионная деформация бедра [27].

Кинетические и кинематические данные регистрировались оптическими камерами Qualisys 7+ (8 камер компании Qualisys) с технологией видеозахвата пассивных маркеров, синхронизированными с шестью динамометрическими платформами KISTLER (Швейцария). При установке маркеров использовалась модель IOR, которая подходит для анализа ходьбы у больных ДЦП [28]. Пациенты ходили самостоятельно или с поддержкой за одну руку, в привычном для них темпе, никаких инструкций относительно установки стопы дано не было. Анализ кинематики (движение сегментов в пространстве) и кинетики (сила и мощность работы мышц) с данных динамометрических платформ проводился в программах QTM (Qualisys) и Visual3D (C-Motion) с автоматизированным расчетом значений [29]. Для оценки ротационных отклонений были экспортированы и обработаны переменные кинематики установки таза, бедра и голени в горизонтальной плоскости и кинетики приводящих и отводящих мышц бедра [30].

Основываясь на данных клиники, мы разделили пациентов на две группы: I – клинически не выявлена внутренняя торсия бедра (50 конечностей), II – клинически выявлена внутренняя торсия бедра (68 конечностей).

Оценка нормальности распределения максимальных, минимальных значений торсии бедра и амплитуды движения в горизонтальной плоскости осуществлялась по критериям: модифицированный Колмогорова, модифицированный Смирнова, Крамера–Мизеса, Андерсона–Дарлингга, Шапиро–Франка, коэффициента асимметрии, эксцесса, Жарка–Бера, Колмогорова, Гири, Д’Агостино, χ^2 Фишера. Поскольку параметры имели преимущественно нормальное распределение, а количество наблюдений в группах пациентов равнялось 50 и 68, для обработки результатов использована параметрическая статистика с принятием уровня значимости $p \leq 0,05$. Количественные характеристики выборочных совокупностей представлены в таблицах в виде $M \pm m$ (M – среднее арифметическое значение, m – ошибка среднего), число наблюдений (n) равнялось числу конечностей. Статистическую значимость различий определяли с использованием независимого критерия Стьюдента. Методом сигмальных отклонений сравнивались все полученные средние значения параметров пациентов в группах.

На проведение исследований было получено разрешение комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова» № 2 (70) от 21.10.2021. Работа выполнена в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденной Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266». Родители детей, участвовавших в исследовании, присутствовали при его проведении, давали информированное согласие на его проведение и публикацию результатов исследований без идентификации личности.

Результаты

Значения кинематики обеих групп пациентов ДЦП с паттерном походки «ятрогенный crouch» представлены в табл. 1, где значения максимальной ротации бедра в горизонтальной плоскости отражают внутреннюю торсию, а минимальные – наружную торсию бедра.

В группе I максимальные и минимальные значения торсии бедра и голени в статике и при ходьбе были приближены к значениям нормы [31]. Различия по величине угла торсии бедра между

Таблица 1. Значения кинематики у пациентов с ДЦП с типом походки «ятрогенный crouch» при клинически выявленной (группа I) и не выявленной (группа II) внутренней торсии бедра

Table 1. The values of kinematics in patients with cerebral palsy with the type of gait “iatrogenic crouch” type in clinically detected (group I) and not detected (group II) internal femoral torsion ($M \pm m$, n – limb number)

Показатель	Группа I ($n = 50$)	Группа II ($n = 68$)	p
Ротация таза (норма [28] $+5^\circ \div -5^\circ$ внутренняя/наружная)			
Максимальные значения	$10,2 \pm 1,0$	$11,7 \pm 0,97$	$> 0,05$
Минимальные значения	$-11,4 \pm 1,0$	$-10,4 \pm 0,94$	$> 0,05$
Торсия бедра (норма [28] $-10^\circ \div +5^\circ$ наружная/внутренняя)			
Статика	$4,98 \pm 1,64$	внутренняя $11,9 \pm 1,39$	0,012
Ходьба (максимальные значения)	$16,5 \pm 1,6$	внутренняя $24,7 \pm 1,39$	0,0041
Ходьба (минимальные значения)	$10,2 \pm 1,0$	внутренняя $3,24 \pm 1,40$	0,020
Амплитуда движения бедра в горизонтальной плоскости	$20,4 \pm 0,9$	$21,7 \pm 0,7$	$> 0,05$
Торсия голени – установка стопы относительно вектора движения (норма [28] $-25^\circ \div -12^\circ$ наружная)			
Статика	$-15,5 \pm 1,9$	$-10,4 \pm 1,7$	$> 0,05$
Ходьба (максимальные значения)	$-1,4 \pm 2,0$	внутренняя $5,4 \pm 1,7$	0,033
Ходьба (минимальные значения)	$-28,2 \pm 2,4$	$-23,1 \pm 2,00$	$> 0,05$

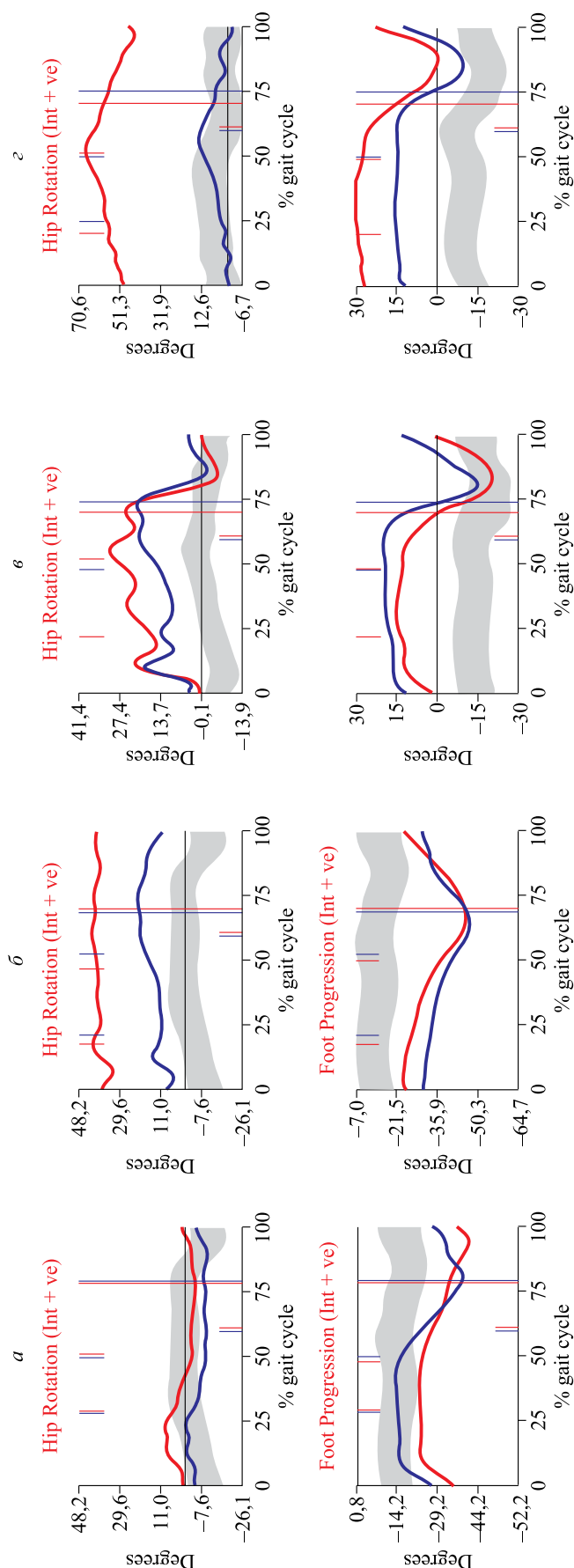


Рис. 1. Пример графиков кинематики конечностей (норма – серая зона, правая нога – синяя кривая, левая нога – красная кривая): а – отсутствие торсии бедра (норма), б – компенсаторная торсионная деформация – внутренняя торсия бедра (положительные значения) в сочетании с наружной торсией голени (отрицательные значения), в – аддитивная торсионная деформация – внутренняя торсия бедра (положительные значения) в сочетании с внутренней торсией голени (положительные значения), г – верху аддитивная торсионная деформация, внизу – «интактная» конечность с компенсаторной внутренней торсией голени

Fig. 1. An example of limb kinematics graphs (the norm – gray zone, right limb – blue curve, left limb – red curve) where: a – no femoral torsion (the norm), b – compensatory torsion deformity – internal femoral torsion (positive values) in combination with external torsion of the leg (negative values), c – additive torsion deformity – internal torsion of the femur (positive values) in combination with internal torsion of the lower leg (positive values), d – above additive torsion deformity below – "intact" limb with compensatory internal torsion of the leg

пациентами с клинически выявленной (группа II) и клинически не регистрируемой внутренней торсией бедра (группа I) были статистически значимы как в статике, так и при ходьбе по максимальным и минимальным значениям. Амплитуда движения бедра в горизонтальной плоскости была одинаковой у лиц обеих групп. Максимальные значения торсии голени пациентов в группе II соответствовали градации «внутренняя торсия» и статистически значимо отличались от соответствующих величин больных группы I.

Анализ кинетических параметров (сила мышц, приводящих и отводящих бедро) не выявил статистически значимых различий в группах.

Данные видеоанализа классифицируют торсионные деформации бедра на простые, включающие один уровень, и сложные, вовлекающие несколько сегментов. У пациентов с ДЦП деформации являются всегда сложными и могут быть аддитивными (декомпенсаторными, когда несколько деформаций усиливают друг друга) или компенсаторными, когда несколько деформаций уменьшают выраженность друг друга (рис. 1). При компенсаторной торсионной деформации на графиках кинематики регистрируем внутреннюю торсию бедра в сочетании с наружной торсией голени. При аддитивной торсионной деформации (декомпенсаторной) на графиках кинематики регистрируем значения внутренней торсии бедра в сочетании с внутренней торсией голени [32].

На основании данных кинематики были выделены три группы торсионных деформаций: 1 – условная норма (показатели торсии бедра и голени соответствовали значениям нормы, 32 конечности); 2 – компенсаторная торсионная деформация (регистрировали внутреннюю торсию бедра в сочетании с наружной торсией голени, 40 конечностей); 3 – аддитивная торсионная деформация (регистрировали внутреннюю торсию бедра в сочетании с внутренней торсией голени, 50 конечностей).

В группе I (клинически не выявлена внутренняя торсия бедра) на графиках кинематики регистрировали положительные значения торсии бедра, соответствующие внутренней торсии, и отрицательные значения установки стопы относительно вектора движения, соответствующие наружной торсии голени. Данное соотношение соответствует критерию «компенсаторная торсионная деформация» [32]. Отклонения максимальных и минимальных значений внутренней торсии бедра от нормы было в пределах 1σ и $1,5\sigma$ соответственно, максимальных и минимальных значений наружной торсии голени – в пределах

1σ , что отражает тенденцию к формированию торсионных изменений, но статистически недостоверно.

В группе II (клинически выявлена торсия бедра) на графиках кинематики регистрировали положительные значения торсии бедра, соответствующие внутренней торсии, и положительные максимальные значения установки стопы относительно вектора движения, соответствующие внутренней торсии голени, что соответствует критерию «аддитивная торсионная деформация (декомпенсированная)». Отклонения максимальных и минимальных значений внутренней торсии бедра относительно нормы увеличены до $1,3\sigma$ и $2,0\sigma$ соответственно, максимальных значений торсии голени – до $2,0\sigma$, минимальных – остаются в пределах 1σ . В табл. 2 показана доля выявления разной формы торсии бедра в каждой группе пациентов. Значения кинематики с учетом компенсированной и декомпенсированной торсии бедра представлены в табл. 3.

В первой группе 82 % наблюдений – это пациенты с условной нормой и компенсированной формой внутренней торсии бедра, во второй группе 6 % пациентов имели показатели, соответствующие значениям нормы, что указывает на сложность только клинического определения внутренней торсии бедра у пациентов с паттерном походки типа *stouch*, когда выражена сгибаемая позиция в суставах.

Статистически значимые параметры, на основании которых выделяется паттерн внутренней торсии бедра, – это максимальные и минимальные значения торсии бедра и голени относительно нормы, для дифференциальной диагностики компенсированной и декомпенсированной внутренней торсии бедра – это разнонаправленные значения угла установки стопы относительно вектора движения. Параметры кинетики статистически недостоверны относительно группы нормы и компенсированной и декомпенсированной внутренней торсии бедра, так как зависят от скорости ходьбы пациентов, возможности их перемещаться самостоятельно или с поддержкой.

Обсуждение

Полученные результаты в группе нормы по торсии бедра согласуются с данными литературы: в норме (у здоровых взрослых) статическая торсия бедра составляет $11,3 \pm 7,3^\circ$ (среднее $\pm$ стандартное отклонение), средняя торсия бедра при ходьбе – $7,8 \pm 4,7^\circ$ [11].

В механизме формирования внутренней торсии бедра участвует чрезмерное тыльное сгибание в подтаранном суставе и средней части стопы

Таблица 2. Доля пациентов с компенсированной и декомпенсированной торсией бедра, n (%)

Table 2. Proportion of patients with compensated and decompensated femoral torsion, n (%)

	Норма	Компенсированная торсия	Декомпенсированная торсия
I группа (n = 50)	12 (24 %)	29 (58 %)	9 (18 %)
II группа (n = 68)	4 (6 %)	26 (38 %)	38 (56 %)

Таблица 3. Значения кинематики у пациентов с ДЦП с типом походки «ятрогенный crouch» при компенсированной и декомпенсированной форме внутренней торсии бедра

Table 3. The kinematics values in patients with cerebral palsy and “iatrogenic crouch” gait type in case of compensated and decompensated form of internal femoral torsion

($M \pm m$, n – limb number)

Показатель	Норма (n = 32)	Компенсированная торсия (n = 40)	Декомпенсиро- ванная торсия (n = 50)	P_k	P_d
Ротация таза					
Максимальные значения	$13,9 \pm 1,15$	$8,45 \pm 1,16$	$11,4 \pm 1,17$	$> 0,05$	$> 0,05$
Минимальные значения	$-8,29 \pm 1,03$	$-11,1 \pm 1,19$	$-12,2 \pm 1,14$	$> 0,05$	$> 0,05$
Торсия бедра					
Максимальные значения	$2,42 \pm 1,11$	$25,6 \pm 1,39$	$29,6 \pm 1,37$	$0,6E-11$	$0,8E-14$
Минимальные значения	$-16,7 \pm 1,76$	$6,48 \pm 1,29$	$6,31 \pm 1,43$	$0,7E-7$	$0,8E-9$
Амплитуда движения бедра в горизонтальной плоскости	$19,5 \pm 1,19$	$19,6 \pm 0,82$	$23,5 \pm 0,91$	$> 0,05$	$0,049$
Установка стопы относительно вектора движения (торсия голени)					
Максимальные значения	$-3,87 \pm 2,12$	$-11,6 \pm 1,37$	$18,2 \pm 1,14$	$> 0,05$	$0,3E-11$
Минимальные значения	$-29,1 \pm 3,05$	$-38,6 \pm 2,23$	$-11,8 \pm 1,72$	$> 0,05$	$0,00013$

Примечание: p_k и p_d – значимость отличия величины соответствующего показателя пациентов с компенсированной и декомпенсированной торсией от нормы соответственно.

[33]. Тыльное сгибание стопы – это сложное движение голеностопного, подтаранного и среднего суставов стопы. Вклад каждого сустава варьируется и зависит от длины комплекса «триглавая мышца – сухожилие». Результатом является наклонная ось тыльного сгибания, которая сочетает чистое тыльное сгибание с внешним вращением и пронацией по отношению к фиксированной голени. Если, однако, стопа находится в фазе опорного периода цикла шага, то за счет нагрузки и трения это же движение формирует внутреннюю торсию установки стопы [35]. Когда бедро сгибается и приводится, таз также поворачивается и наклоняется кпереди. Это явление становится более важным по мере того, как длина трехглавой мышцы бедра укорачивается, а отрыв стопы увеличивается. Но в норме адекватная активность большеберцовых мышц стабилизирует стопу, избегая этого явления. При формировании ятрогенного паттерна crouch gait имеется слабость трицепса голени вследствие проведенных ранее фиброми-

отомий и изолированных удлинений ахиллова сухожилия [25], что нарушает стабилизацию стопы, усиливая формирование внутренней торсии.

При сравнении показателей кинематики и кинетики в группах больных по критериям «клинически выявленные» или «невыявленные», а также «компенсаторные» и «декомпенсаторные формы внутренней торсии бедра» обнаружены статистически значимые различия только по кинематическим параметрам торсии бедра и голени, которые являются основными в дифференциальной диагностике.

В первой группе большинство критериев величин максимальных, минимальных значений торсии бедра и голени и амплитуды их движений в горизонтальной плоскости при ходьбе имеет нормальное распределение, т.е. подтверждается предположение о присутствии компенсаторного характера торсионной деформации бедра. Во второй же группе распределение величины амплитуды движения бедра в горизонтальной плоскости

и минимальных значений торсии голени по большинству использованных критериев отличалось от нормального. Таким образом, у этих пациентов компенсаторные механизмы торсионной деформации бедра осуществляются за счет установки стопы в опорный период цикла шага.

В наших исследованиях при ходьбе с типом паттерна «ятрогенный stoach» показатели кинетики с динамометрических платформ – сила приводящих и отводящих мышц бедра, сгибателей и разгибателей бедра, а также мощность работы, выполняемой тазобедренным суставом при ходьбе, с увеличением внутренней торсии бедра не изменялись. Но, по данным литературы, при паттерне походки типа Jump кинематический тип внутренней торсии бедра в сочетании с дисфункцией отводящих мышц бедра и снижении мощности в тазобедренном суставе является «красным флажком» для потенциального возможного рецидива после деротационной операции [35, 36].

Полученные результаты, когда в группе I (при клинически не выявленной торсии бедра), в 12 % наблюдений обнаружена декомпенсированная форма внутренней торсии, а в группе II (при клинически выставленной торсии бедра) в 6 % случаев показатели соответствуют значениям нормы, согласуются с данными литературы: количественная оценка этих изменений при клиническом обследовании часто бывает субъективной и неточной, что может напрямую повлиять на лечение [4–6]. Это указывает на сложность только клинического определения внутренней торсии бедра у пациентов с паттерном походки типа stoach, когда выражена сгибательная позиция в суставах.

Компенсаторные изменения контралатеральной конечности у пациентов с ДЦП также сильно влияют на кинематику походки. Почти все изученные параметры в статике и при ходьбе были аномальными у детей с ДЦП как на более пораженной, так и на контралатеральной стороне за счет реализации компенсаторного правила «оптимума походки», когда менее пораженная конечность подстраивается под более пораженную с компенсаторными аналогичными изменениями на контралатеральной стороне [8, 37].

Количественная оценка статической и динамической торсии бедра и установление взаимосвязи с антеверсией бедренной кости представляют исходные данные для уточнения предоперационного планирования, направленного на улучшение функциональных результатов у пациентов с патологией. Комбинация клинического обследования и трехмерного анализа походки (3DGA) часто ис-

пользуется у пациентов с ДЦП для достижения этой цели [15, 25, 37].

Графическая интерпретация $M \pm \sigma$ выявила область множества значений, соответствующих обоим клиническим критериям, что позволило значения максимальной торсии бедра от 13 до 27° считать сомнительными, и в обеих группах они составили 58 % случаев. Значения максимальной торсии бедра менее 13° соотносятся с клинически не определяемой торсией (при норме до +5°) – 42 % наблюдений. Значения более 27° с клинически определяемой торсией бедра – 42 % наблюдений. Значения минимальной торсии бедра от –9,0 до 8,0° соответствуют значениям нормы и присутствовали в обеих группах пациентов в 68 % наблюдений. Значения минимальной торсии бедра менее –10° соотносятся с критерием наружной торсии бедра и не интерпретировались так клинически. Для увеличения точности регистрации торсии бедра были дополнительно установлены маркеры на колено с соответствующей обработкой данных (рис. 2).

Сделан сравнительный анализ данных показателей с учетом дополнительных маркеров у 10 пациентов (5 из группы I, $n = 10$, 5 из группы II, $n = 10$). Графическая интерпретация $M \pm \sigma$ выявила уменьшение области множества значений, соответствующих обоим клиническим критериям. Значения максимальной торсии бедра от 22



Рис. 2. Пример установки светоотражающих маркеров и электромиографических датчиков на конечность у пациента с ДЦП

Fig. 2. An example of mounting light-reflecting markers and electromyography sensors on the limb of a patient with cerebral palsy

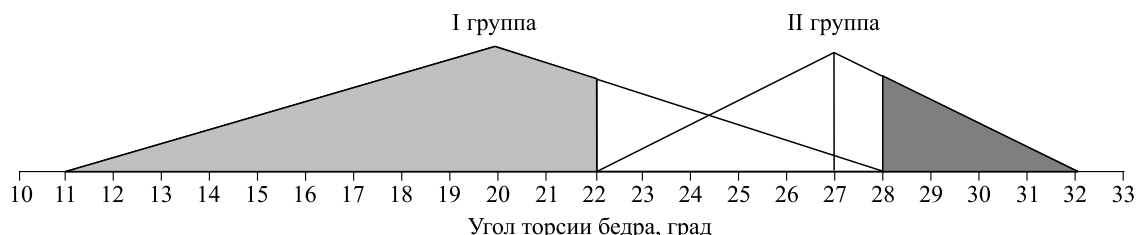


Рис. 3. Графическая интерпретация $M \pm \sigma$ максимальных значений торсии бедра

Fig. 3. Graphical interpretation of $M \pm \sigma$ maximum values of femoral torsion

до 28° попадали в категорию сомнительных, что в группе I составило 22 %, а в группе II – 54 % (рис. 3).

Заключение

Принятие решения о степени и форме внутренней торсии бедра должно включать комбинацию клинического обследования и трехмерного анализа походки (3DGA). Данные максимальных значений торсии бедра и голени при ходьбе являются более информативными для клинической интерпретации и определения компенсированной и декомпенсированной формы. Значения максимального угла торсии бедра до 22° клинически не интерпретируются как внутренняя торсия бедра; с 22° до 28° могут интерпретироваться как клинически выявленная торсия бедра (68 % случаев), так ее отсутствие (22 %), что соответствует группе риска; более 28° попадают в группу клинически выявленной внутренней торсии бедра.

Список литературы / References

1. Rethlefsen S.A., Kay R.M. Transverse plane gait problems in children with cerebral palsy. *J. Pediatr. Orthop.* 2013;33(4):422–430. doi:10.1097/BPO.0b013e3182784e16
2. Gage J.R., Schwartz M.H., Koop S.E., Novack T.F. The identification and treatment of gait problems in cerebral palsy. 2nd ed. London: Mac Keith Press, 2009; 285–236.
3. O'Sullivan R., Walsh M., Hewart P., Jenkinson A., Ross L.A., O'Brien T. Factors associated with internal hip rotation gait in patients with cerebral palsy. *J. Pediatr. Orthop.* 2006;26(4):537–541. doi: 10.1097/01.bpo.0000217727.93546.2b
4. Davids J.R., Benfanti P., Blackhurst D.W., Allen B.L. Assessment of femoral anteversion in children with cerebral palsy: accuracy of the trochanteric prominence angle test. *J. Pediatr. Orthop.* 2002;22(2):173–178.
5. Lee S.H., Chung C.Y., Park M.S., Choi I.H., Cho T.J. Tibial torsion in cerebral palsy: validity and reliability of measurement. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2009;467(8):2098–2104. doi: 10.1007/s11999-009-0705-1
6. Sangeux M., Mahy J., Graham H.K. Do physical examination and CT-scan measures of femoral neck anteversion and tibial torsion relate to each other? *Gait Posture.* 2014;39(1):12–16. doi: 10.1016/j.gaitpost.2013.05.020
7. Winter S. Cerebral palsy. In: *Health care for people with intellectual and developmental disabilities across the lifespan*. Cham: Springer, 2016:931–938. doi: 10.1007/978-3-319-18096-0_80
8. Tretiakov M., Do K.P., Aiona M. The influence of the unaffected hip on gait kinematics in patients with hemiplegic cerebral palsy. *J. Pediatr. Orthop.* 2017;37(3):217–221. doi: 10.1097/BPO.0000000000000620
9. Гафаров Х.З. Лечение деформаций стоп у детей. Казань: Тат. кн. изд-во, 1990. 176 с.
10. Гафаров Х.З. Какова же величина торсии бедренной кости и какое значение она имеет в клинике? *Практ. мед.* 2013;(1–2):37–44.
11. Гафаров Х.З. Size of femoral bond torsion and its significance in treatment. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine.* 2013;(1–2):37–44. [In Russian].
12. Николенко В.Н., Фомичева О.А., Жмурко Р.С., Яковлев Н.М., Бессонова О.С., Павлов С.В. Индивидуально-типологические особенности морфогометрии проксимального отдела бедренной кости. *Сарат. науч.-мед. ж.* 2010;6(1):36–39.
13. Nikolenko V.N., Fomicheva O.A., Zhmurko R.S., Yakovlev N.M., Bessonova O.S., Pavlov S.V. Individual and typological morphogeometric features of the proximal of femoral bone. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2010; 6(1):36–39. [In Russian].
14. Uemura K., Atkins P.R., Fiorentino N.M., Anderson A.E. Hip rotation during standing and dynamic activities and the compensatory effect of femoral anteversion: An *in vivo* analysis of asymptomatic young adults using three-dimensional computed tomography models and dual fluoroscopy. *Gait Posture.* 2018;61:276–281. doi: 10.1016/j.gaitpost.2018.01.016
15. Braatz F., Wolf S.I., Gerber A., Klotz M.C., Dreher T. Do changes in torsional magnetic resonance imaging reflect improvement in gait after femoral derot-

tation osteotomy in patients with cerebral palsy? *Int. Orthop.* 2013;37(11):2193–2198. doi: 10.1007/s00264-013-2054-7

14. Lee K.M., Chung C.Y., Sung K.H., Kim T.W., Lee S.Y., Park M.S. Femoral anteversion and tibial torsion only explain 25 % of variance in regression analysis of foot progression angle in children with diplegic cerebral palsy. *J. Neuroeng. Rehabil.* 2013;10:56. doi: 10.1186/1743-0003-10-56

15. Radler C., Kranzl A., Manner H.M., Höglinger M., Ganger R., Grill F. Torsional profile versus gait analysis: consistency between the anatomic torsion and the resulting gait pattern in patients with rotational malalignment of the lower extremity. *Gait Posture.* 2010;32(3):405–410. doi: 10.1016/j.gaitpost.2010.06.019

16. Carriero A., Zavatsky A., Stebbins J., Theologis T., Shefelbine S.J. Correlation between lower limb bone morphology and gait characteristics in children with spastic diplegic cerebral palsy. *J. Pediatr. Orthop.* 2009;29(1):73–79. doi: 10.1097/BPO.0b013e31819224d

17. Teixeira F.B., Ramalho A.Jr., de Moraes Filho M.C., Speciali D.S., Kawamura C.M., Lopes J.A.F., Blumetti F.C. Correlation between physical examination and three-dimensional gait analysis in the assessment of rotational abnormalities in children with cerebral palsy. *Einstein (Sao Paulo).* 2018;16(1):eAO4247. doi: 10.1590/s1679-45082018ao4247

18. Kerr A.M., Kirtley S.J., Hillman S.J., van der Linden M.L., Hazlewood M.E., Robb J.E. The midpoint of passive hip rotation range is an indicator of hip rotation in gait in cerebral palsy. *Gait Posture.* 2003;17(1):88–91. doi: 10.1016/s0966-6362(02)00056-5

19. de Moraes Filho M.C., Neves D.L., Abreu F.P., Kawamura C.M., dos Santos C.A. Does the level of proximal femur rotation osteotomy influence the correction results in patients with cerebral palsy? *J. Pediatr. Orthop. B.* 2013;22(1):8–13. doi: 10.1097/BPB.0b013e3283571796

20. Aktas S., Aiona M.D., Orendurff M. Evaluation of rotational gait abnormality in the patients cerebral palsy. *J. Pediatr. Orthop.* 2000;20(2):217–220.

21. Попков Д.А., Чибиров Г.М., Кожевников В.В., Гвоздев Н.С. Многоуровневые ортопедические вмешательства у детей со спастическим параличом. *Гений ортопедии.* 2021;27(4):475–480. doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-4-475-480

Popkov D.A., Chibirov G.M., Kozhevnikov V.V., Gvozdev N.S. Multilevel orthopaedic surgery in children with spastic cerebral palsy. *Geniy ortopedii = Genius of Orthopaedics.* 2021;27(4):475–480. [In Russian]. doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-4-475-480

22. Долганова Т.И., Гатамов О.И., Чибиров Г.М., Долганов Д.В., Попков Д.А. Клинико-биомеханические результаты многоуровневых ортопедических вмешательств при crouch. *Гений*

опмоне́дii. 2020;26(3):325–333. doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-3-325-333

Dolganova T.I., Gatamov O.I., Chibirov G.M., Dolganov D.V., Popkov D.A. Clinical and biomechanical results of multilevel orthopaedic interventions in crouch-gait patients. *Geniy ortopedii = Genius of Orthopaedics.* 2020;26(3):325–333. [In Russian]. doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-3-325-333

23. Rodda J., Graham H.K. Classification of gait patterns in spastic hemiplegia and spastic diplegia: a basis for a management algorithm. *Eur. J. Neurol.* 2001;8(5):98–108. doi: 10.1046/j.1468-1331.2001.00042.x

24. Gomez-Andres D., Pulido-Valdeolivas I., Martin-Gonzalo J.A., Lopez-Lopez J., Martinez-Caballero I., Gomez-Barrena E., Rausell E. External evaluation of gait and functional changes after a single-session multiple myofibrotenotomy in school-aged children with spastic diplegia. *Rev. Neurol.* 2014;58(6):247–254.

25. Pilloni G., Pau M., Costici F., Condoluci C., Galli M. Use of 3D gait analysis as predictor of Achilles tendon lengthening surgery outcomes in children with cerebral palsy. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2018;55(2):250–257. doi: 10.23736/S1973-9087.18.05326-1

26. Dietz F.R., Albright J.C., Dolan L. Medium-term follow-up of Achilles tendon lengthening in the treatment of ankle equinus in cerebral palsy. *Iowa Orthop. J.* 2006;26:27–32.

27. Маркс В.О. Ортопедическая диагностика: руководство-справочник. Минск: Наука и техника, 1978. 512 с.

Marx V.O. Orthopedic diagnostics: handbook. Minsk: Science and Technology, 1978. 512 p. [In Russian].

28. Аксенов А.Ю., Хит Г., Клишковская Т.А., Долганова Т.И. Методология видеопроанализа в диагностике нарушений локомоторной функции у детей с церебральным параличом при использовании ограниченного числа светотражающих камер (обзор литературы). *Гений ортопедии.* 2019;25(1):102–110. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-1-102-110

Aksenov A.Yu., Heath G.H., Klishkovskaya T.A., Dolganova T.I. Optimising video-based data capture for pathological gait analysis in children with cerebral palsy using a limited number of retro-reflective cameras (literature review). *Geniy ortopedii = Genius of Orthopaedics.* 2019;25(1):102–110. [In Russian]. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-1-102-110

29. Аксенов А.Ю., Клишковская Т.А. Программа формирования отчета биомеханики ходьбы человека. Пат. РФ № 2020665238; опубл. 24.11.2020.

Aksenov A.Yu., Klishkovskaya T.A. Program for the formation of a human walking biomechanics report. Patent RF № 2020665238; published 24.11.2020. [In Russian].

30. Umberger B.R., Martin P.E. Mechanical power and efficiency of level walking with different stride rates. *J. Exp. Biol.* 2007 Sep; 210(18):3255–3265. doi: 10.1242/jeb.000950
31. Долганова Т.И., Чибиров Г.М., Долганов Д.В., Попков Д.А. Результаты клинико-инструментального анализа походки у детей со спастическими формами детского церебрального паралича. *Мед. вестн. Сев. Кавказа.* 2020;15(2):255–259. doi: 10.14300/mnnc.2020.15060
- Dolganova T.I., Chibirov G.M., Dolganov D.V., Popkov D.A. Results of clinical and instrumental analysis of gait in children with spastic forms of cerebral palsy. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of the North Caucasus.* 2020;15(2):255–259. [In Russian]. doi: 10.14300/mnnc.2020.15060
32. Lynn T. Staheli. Practice of pediatric orthopedics. Springhouse Pub Co, 2006. 460 p.
33. Brunner R., Rutz E. Biomechanics and muscle function during gait. *J. Child. Orthop.* 2013;7(5):367–371. doi: 10.1007/s11832-013-0508-5
34. Gaston M.S., Rutz E., Dreher T., Brunner R. Transverse plane rotation of the foot and transverse hip and pelvic kinematics in diplegic cerebral palsy. *Gait. Posture.* 2011;34(2):218–221. doi: 10.1016/j.gaitpost.2011.05.001
35. O’Sullivan R., Kiernan D. Recurrent internal hip rotation gait in cerebral palsy: Case reports of two patients. *HRB Open Res.* 2019;1:28. doi: 10.12688/hrbopenres.12893.2
36. Niklasch M., Wolf S.I., Klotz M.C., Geisbüsch A., Brunner R., Döderlein L., Dreher T. Factors associated with recurrence after femoral derotation osteotomy in cerebral palsy. *Gait Posture.* 2015;42(4):460–465. doi: 10.1016/j.gaitpost.2015.07.059
37. Скворцов Д.В. Диагностика двигательной патологии инструментальными методами: анализ походки, стабилметрия. М.: Т.М. Андреева, 2007. 640 с.
- Skvortsov D.V. Diagnostics of motor pathology by instrumental methods: gait analysis, stabilometry. Moscow: T.M. Andreeva, 2007. 640 p. [In Russian].
38. Gage J.R. Gait analysis. An essential tool in the treatment of cerebral palsy. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1993;(288):126–134.

Сведения об авторах:

Георгий Мурабович Чибиров, к.м.н., ORCID: 0000-0001-6925-6387, e-mail: georgii_chibirov@mail.ru
Тамара Игоревна Долганова, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0117-3451, e-mail: rjik532007@rambler.ru
Дмитрий Арнольдович Попков, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-8996-867X, e-mail: dpopkov@mail.ru
Лидия Владимировна Смолькова, ORCID: 0000-0001-9665-0427, e-mail: slv@odb45.ru
Анатолий Олегович Трофимов, ORCID: 0000-0003-3455-4530, e-mail: a4texa@yandex.ru
Дмитрий Владимирович Долганов, к.б.н., ORCID: 0000-0002-8708-1303, e-mail: paradigm-dv@rambler.ru

Information about the authors:

Georgii M. Chibirov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6925-6387, e-mail: georgii_chibirov@mail.ru
Tamara I. Dolganova, doctor of medical science, ORCID: 0000-0002-0117-3451, e-mail: rjik532007@rambler.rus
Dmitrii A. Popkov, doctor of medical sciences, professor of RAS, ORCID: 0000-0002-8996-867X, e-mail: dpopkov@mail.ru
Lidiia V. Smolkova, ORCID: 0000-0001-9665-0427, e-mail: slv@odb45.ru
Anatolii O. Trofimov, ORCID: 0000-0003-3455-4530, e-mail: a4texa@yandex.ru
Dmitrii V. Dolganov, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-8708-1303, e-mail: paradigm-dv@rambler.ru

Поступила в редакцию 22.02.2022

После доработки 14.04.2022

Принята к публикации 25.04.2022

Received 22.02.2022

Revision received 14.04.2022

Accepted 25.04.2022

Роль активной герпес-вирусной инфекции в формировании атопического дерматита и псориаза

Т.В. Соломай^{1,2}, Т.А. Семененко^{3,4}, С.Л. Ведунова², Е.И. Исаева³, Е.Н. Ветрова³, Н.В. Каражас³

¹ Межрегиональное управление № 1 ФМБА России

123182, г. Москва, 1-й Пехотный пер., 6

² Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова

Минобрнауки России

105064, г. Москва, Малый Казенный переулок, 5а

³ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России

123098, г. Москва, ул. Гамалеи, 25

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Минздрава России

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

Резюме

Результаты ранее проведенных исследований позволяют предположить участие вирусов герпеса в развитии атопического дерматита и псориаза, однако убедительные доказательства отсутствуют. Цель настоящей работы – оценить роль активной герпес-вирусной инфекции в обострении атопического дерматита и псориаза. **Материал и методы.** Проведен анализ заболеваемости инфекционным мононуклеозом, генитальным герпесом, цитомегаловирусной инфекцией, болезнями кожи и подкожной клетчатки, атопическим дерматитом, псориазом в России в 2000–2020 гг. На наличие иммуноглобулинов М и G к вирусам простого герпеса (ВПГ1,2), Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), герпеса человека 6-го типа (ВГЧ6) обследовано 92 донора крови и 97 пациентов с болезнями кожи и подкожной клетчатки (44 с атопическим дерматитом и 53 с псориазом). **Результаты и их обсуждение.** Выявлена значимая сильная прямая корреляционная связь между заболеваемостью генитальным герпесом и болезнями кожи и подкожной клетчатки ($p = 0,85$), атопическим дерматитом ($p = 0,85$); инфекционным мононуклеозом и псориазом ($p = 0,85$). Частота выявления IgM к ВПГ1,2, суммарно IgG к ядерному (IgG EBNA) и IgM к капсидному антигену ВЭБ (IgM VCA) в группе пациентов значимо выше, чем у доноров ($p < 0,05$). У больных атопическим дерматитом достоверно чаще, чем у лиц с псориазом, выявлялись IgM к ВПГ1 и достоверно реже маркеры активной ВЭБ-инфекции ($p < 0,05$). Наличие IgM к ВПГ1 статистически значимо повышает частоту развития атопического дерматита (относительный риск (ОР) = 2,3, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,6–3,3), IgM VCA и IgG EBNA – псориаза (ОР = 2,3 (95 % ДИ 1,5–3,3)). **Заключение.** Впервые показано, что активная ВПГ1,2-инфекция является триггерным фактором развития обострения атопического дерматита, ВЭБ-инфекция–псориаза.

Ключевые слова: вирусы герпеса, активная герпес-вирусная инфекция, атопический дерматит, псориаз, болезни кожи и подкожной клетчатки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Соломай Т.В., e-mail:solomay@rambler.ru

Для цитирования: Соломай Т.В., Семененко Т.А., Ведунова С.Л., Исаева Е.И., Ветрова Е.Н., Каражас Н.В. Роль активной герпес-вирусной инфекции в формировании атопического дерматита и псориаза. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(3):94–102. doi: 10.18699/SSMJ20220312

The role of active herpesvirus infection in the formation of atopic dermatitis and psoriasis

T.V. Solomay^{1,2}, T.A. Semenenko^{3,4}, S.L. Vedunova², E.I. Isaeva³, E.N. Vetrova³,
N.V. Karazhas³

¹ Interregional Department No.1 of FMBA of Russia
123182, Moscow, 1st Infantry Lane, 6

² I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums of Minobrnauki of Russia
105064, Moscow, Maly Kazenny Lane, 5a

³ National Research Center of Epidemiology and Microbiology n.a. Honorary Academician N.F. Gamaleya
of Minzdrav of Russia
123098, Moscow, Gamaleya str., 25

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Minzdrav of Russia (Sechenov University)
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, bldg. 2

Abstract

The results of previous studies suggest the involvement of herpes viruses in the development of atopic dermatitis and psoriasis, but there is no convincing evidence. Aim of the study was to evaluate the role of active herpesvirus infection in exacerbation of atopic dermatitis and psoriasis. **Material and methods.** The analysis of the incidence of infectious mononucleosis, genital herpes, cytomegalovirus infection, skin and subcutaneous tissue diseases, atopic dermatitis, psoriasis in Russia in 2000–2020 was carried out. 92 blood donors and 97 patients with skin and subcutaneous tissue diseases (44 with atopic dermatitis and 53 with psoriasis) were examined for the presence of immunoglobulins M and G to herpes simplex viruses (HSV1,2), Epstein-Barr (EBV), cytomegalovirus (CMV), human herpes type 6 (HHV6). **Results and discussion.** A significant strong direct correlation was revealed between the incidence of genital herpes and diseases of the skin and subcutaneous tissue ($p = 0.85$), atopic dermatitis ($p = 0.85$); infectious mononucleosis and psoriasis ($p = 0.85$). The frequency of detection of IgM to HSV1,2, in total, IgG EA and IgM VCA EBV in the group of patients is significantly higher than in donors ($p < 0.05$). In patients with atopic dermatitis, IgM to HSV1 were detected significantly more often than in individuals with psoriasis, and markers of active EBV infection were significantly less common. The presence of IgM HSV-1 statistically significantly increases the incidence of atopic dermatitis (relative risk (RR) = 2.3, 95 % confidence interval (95 % CI) 1.6–3.3), IgM VCA and IgG EA EBV – the incidence of psoriasis (RR = 2.3, 95 % CI 1.5–3.3). **Conclusions.** It has been shown for the first time that active HSV1,2 infection is a trigger factor for the development of atopic dermatitis, EBV infection is psoriasis.

Key words: herpes viruses, active herpesvirus infection, atopic dermatitis, psoriasis, skin and subcutaneous tissue diseases.

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

Correspondence author: Solomay T.V., e-mail: solomay@rambler.ru

Citation: Solomay T.V., Semenenko T.A., Vedunova S.L., Isaeva E.I., Vetrova E.N., Karazhas N.V. The role of active herpesvirus infection in the formation of atopic dermatitis and psoriasis. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(3):94–102. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220312

Введение

Болезни кожи и подкожной клетчатки (L00–L99) – обширный класс патологических состояний, обусловленных воздействием на организм негативных факторов внешней и внутренней среды. В перечне указанных факторов значимую роль играют возбудители инфекционных болезней, вызывающих как локальные изменения кожных покровов, так и системные процессы, одним из проявлений которых являются морфофункцио-

нальные нарушения кожи и подкожной клетчатки. В современной научной литературе ведущая роль в развитии системных поражений отводится вирусам герпеса, из них наиболее хорошо изучены возбудители простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ1 и ВПГ2; ВПГ1,2) и ветряной оспы [1–4]. Кроме того, описаны различные морфофункциональные нарушения кожных покровов при инфекциях, вызванных вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом гер-

песа человека 6-го типа (ВГЧ6) [5–10]. На настоящий момент именно герпес-вирусы рассматриваются в качестве вероятных этиологических агентов таких иммуноопосредованных патологических состояний, как атопические дерматиты и псориаз [8, 11, 12].

Установлено, что у лиц с атопическим дерматитом одновременно имеет место тяжелая активная ВПГ1-инфекция [13–15]. Сопоставление частоты выявления маркеров ЦМВ-инфекции у пациентов с атопическим дерматитом и без него показало достоверное преобладание генетического материала вируса в крови лиц с патологией [5]. Реактивация хронической инфекции, вызванной ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ6, на фоне приема некоторых лекарственных препаратов приводит к развитию синдрома лекарственной гиперчувствительности, одним из проявлений которого также является дерматит [6, 7, 10].

Связь псориаза с хроническими воспалительными процессами лимфоглоточного эпителиального кольца позволяет предположить участие ВЭБ в его индукции и обострении, поскольку именно активная ВЭБ-инфекция является одной из наиболее распространенных причин гипертрофии миндалин [9, 16]. В ходе наблюдения было установлено, что у пациентов с псориазом на протяжении года имело место достоверно большее число эпизодов боли в горле, чем у здоровых индивидуумов [17]. В другом проспективном исследовании показано, что тонзилэктомия у больных псориазом позволяет значимо улучшить состояние пациентов и обеспечить длительную ремиссию [18]. Связь ВЭБ-инфекции с псориазом иллюстрируют описанные в литературе клинические примеры. Так, корреляция числа копий ДНК ВЭБ в крови с тяжестью клинического состояния 79-летней пациентки с генерализованным пустулезным псориазом позволила предположить, что данный вирус спровоцировал развитие болезни [19]. В другом случае развитию псориаза предшествовал перенесенный три недели назад инфекционный мононуклеоз [20]. Также единичные публикации описывают обострения псориаза на фоне ЦМВ-инфекции и инфекции, вызванной вирусами простого герпеса [21, 22]. Таким образом, результаты ранее проведенных исследований позволяют предположить участие вирусов герпеса в развитии клинических проявлений атопического дерматита и псориаза, однако для однозначной оценки требуется проведение углубленных исследований, основанных не на единичных клинических примерах, а на репрезентативных статистических выборках.

Цель настоящей работы – оценить роль активной инфекции, вызванной ВПГ1,2, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ6, в обострении атопического дерматита и псориаза.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели проведен корреляционный анализ заболеваемости регистрируемыми герпес-вирусными инфекциями (генитальный герпес, инфекционный мононуклеоз, ЦМВ-инфекция) и болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации. Материалом послужили данные официальной статистики Росстата за период с 2000 по 2020 г. Для оценки корреляционной связи использован непараметрический критерий Спирмена (ρ), при модуле значения которого 0,7 и более связь считалась сильной. Положительное значение ρ указывало на наличие прямой, отрицательное – обратной связи. Связь считалась достоверной при $\rho \geq \rho_{кр}$, где

$$\rho_{кр} = t_{кр} \times \sqrt{1 - \rho^2} / (n - 2),$$

$t_{кр}$ – критическое значение критерия Стьюдента, определяемое по таблице в зависимости от уровня значимости и числа степеней свободы; n – объем выборки ($p < 0,05$).

На наличие серологических маркеров активной и латентной инфекции, вызванной ВПГ1,2, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ6, обследовано 97 человек с болезнями кожи и подкожной клетчатки, в том числе 44 с атопическим дерматитом и 53 с псориазом. В исследование включались пациенты, обратившиеся за амбулаторной медицинской помощью к дерматовенерологу по поводу обострения заболевания. Лица, имеющие результаты исследований, свидетельствующие о наличии иных инфекционных болезней (сифилис, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты В и С) из исследования исключены. Группу сравнения составили 92 донора крови и ее компонентов, допущенные к донации и также имеющие отрицательные результаты исследований на наличие маркеров сифилиса, ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С. Группы сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст пациентов 50,5 года (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 40,0–61,0), доноров – 41,0 (95 % ДИ 35,8–46,2) года. В группе пациентов было 47,4 % (95 % ДИ 37,4–57,4) мужчин и 52,6 % (95 % ДИ 42,6–62,6) женщин, среди доноров – 66,3 % (95 % ДИ 56,4–76,2) и 33,7 % (95 % ДИ 23,8–43,6) соответственно.

Исследование проводили методами иммуноферментного и иммунофлуоресцентного анализа. Наборы реагентов производства «Вектор-Бест» (Россия) использовались для обнаружения

IgM и IgG к ВПГ1,2, ВЭБ, ЦМВ и IgG к ВПГ6; «EuroimmunAG» (Германия) – IgM к ВГЧ6. Учет результатов осуществлялся в соответствии с инструкциями к указанным наборам реагентов. Для количественной оценки и сопоставления уровней IgG рассчитывался коэффициент позитивности (КП) каждой пробы и средний коэффициент позитивности группы (КП_{ср}).

Статистическая обработка результатов лабораторных исследований проведена с использованием параметрических и непараметрических статистических методов. Нормальность распределения выборки оценивали при помощи критерия Колмогорова – Смирнова ($K(\lambda)$). Поскольку показатели в исследуемой группе и группе сравнения характеризовались нормальным распределением ($K(\lambda) < 1,36$ при $p < 0,05$), для сопоставления величин был использован метод 95 % ДИ.

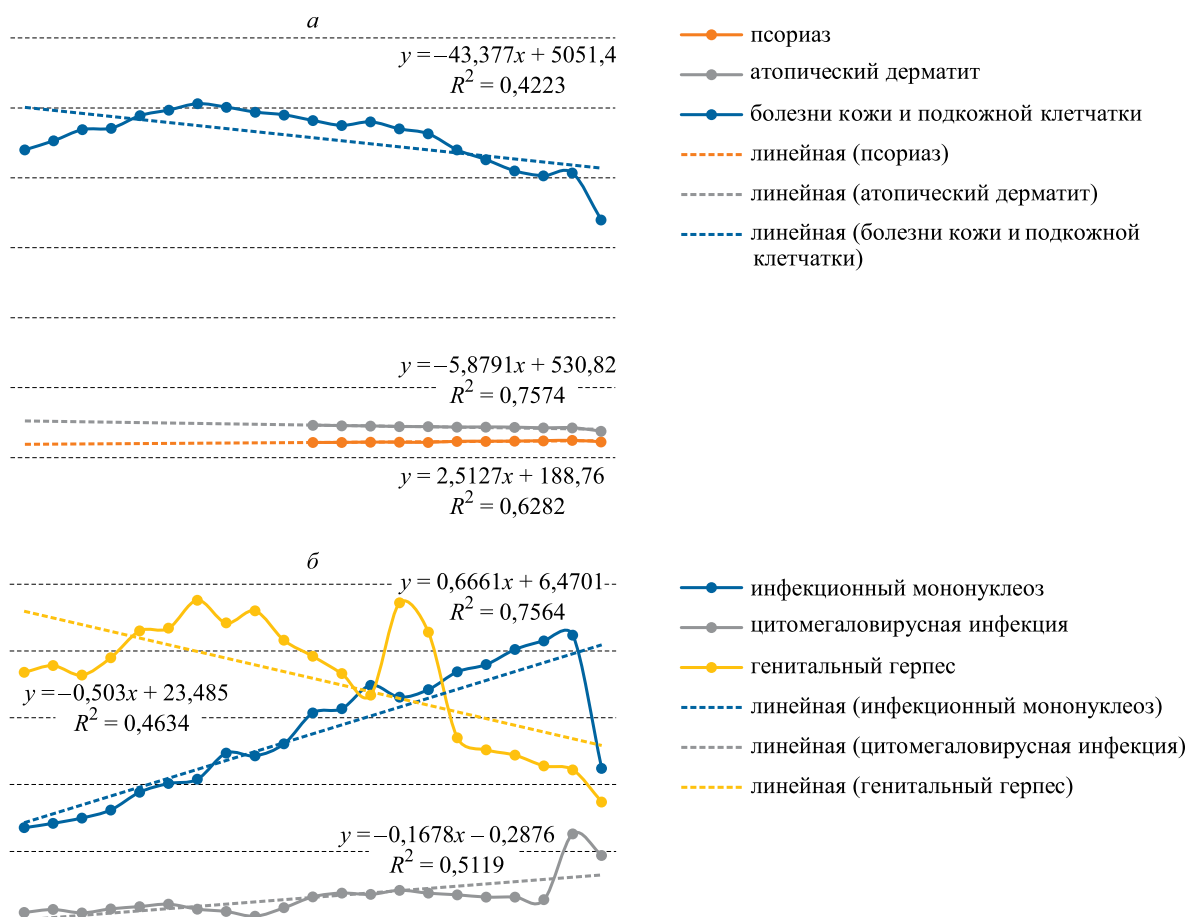
Дополнительно проведена оценка относительного риска (ОР) развития atopического дерматита и псориаза у пациентов с наличием и

отсутствием маркеров активной инфекции, вызванной ВПГ1,2, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ6. При величине ОР $> 1,95$ %, ДИ которого не включал в себя единицу, делался вывод о наличии значимого риска развития кожной патологии.

Результаты

В Российской Федерации в 2000–2020 гг. выявлена тенденция к снижению заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки и atopическим дерматитом (2010–2020 гг.). Напротив, заболеваемость псориазом незначительно увеличилась (рисунок, а). Из числа регистрируемых герпес-вирусных инфекций тенденция к снижению показателей была установлена для генитального герпеса, к росту – инфекционного мононуклеоза и цитомегаловирусной инфекции (рисунок, б).

Корреляционный анализ позволил выявить наличие сильной прямой значимой связи между



Заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки, atopическим дерматитом, псориазом (а), генитальным герпесом, инфекционным мононуклеозом, цитомегаловирусной инфекцией (б) в Российской Федерации в 2000–2020 гг. на 100 тыс. населения

Incidence of skin and subcutaneous tissue diseases, atopic dermatitis, psoriasis (a), genital herpes, infectious mononucleosis, cytomegalovirus infection (b) in the Russian Federation in 2000–2020 per 100 000

Таблица 1. Частота выявления IgG к ВПГ 1,2, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ6

Table 1. The frequency of IgG detection for HSV 1,2, EBV, CMV and HHV6

Группа	Выявлено				
	IgG ВПГ1	IgG ВПГ2	IgG VCA ВЭБ	IgG ЦМВ	IgG ВГЧ6
Доноры (n = 92)					
Выявлено, n (%)	82 (89,1 %)	19 (20,7 %)	91 (98,9 %)	78 (84,8 %)	54 (58,7 %)
95 % ДИ	84,1–94,1	12,4–29,0	96,8–101,0	77,4–92,2	48,6–68,8
Пациенты с патологией кожи и подкожной клетчатки (n = 97)					
Выявлено, n (%)	89 (91,8 %)	37 (38,1 %)	97 (100 %)	85 (87,6 %)	55 (56,7 %)
95 % ДИ	86,3–97,3	28,4–47,8	100–100	81,0–94,2	46,8–66,6

заболеваемостью болезнями кожи и подкожной клетчатки и генитальным герпесом ($p = 0,85$; $\rho_{\text{кр}} = 0,30$), атопическим дерматитом и генитальным герпесом ($p = 0,85$; $\rho_{\text{кр}} = 0,48$), псориазом и инфекционным мононуклеозом ($p = 0,85$; $\rho_{\text{р}} = 0,46$).

Частота выявления маркеров хронической инфекции (IgG к ВПГ1,2, ЦМВ, ВГЧ6 и IgM к капсидному антигену ВЭБ (IgM VCA)) в сравниваемых группах не имела значимых отличий ($p > 0,05$), табл. 1. При этом $KP_{\text{ср}}$ IgG к ВПГ1,2 и к ядерному антигену ВЭБ (IgG EBNA) в группе пациентов с патологией кожи были достоверно меньше аналогичных показателей у доноров ($p < 0,05$). Кроме того, у пациентов $KP_{\text{ср}}$ IgG VCA достоверно превышал таковой IgG EBNA ($p < 0,05$), в то время как в группе сравнения их величины не имели значимых отличий ($p > 0,05$). Различий между $KP_{\text{ср}}$ IgG к ВГЧ6 в сравниваемых группах выявлено не было (табл. 2).

Маркеры активной герпес-вирусной инфекции, вызванной ВПГ1, ВПГ2, ВЭБ, в группе пациентов с болезнями кожи и подкожной клетчатки выявлялись достоверно чаще, нежели у доноров ($p < 0,05$). Частота обнаружения IgM к ЦМВ и к ВГЧ6 в сравниваемых группах значимо не различалась (табл. 3). Анализ частоты выявления маркеров активной герпес-вирусной инфекции в подгруппах показал, что у пациентов с атопическим дерматитом достоверно чаще, чем у лиц с псориазом, вы-

являлись IgM ВПГ1 и достоверно реже – маркеры активной ВЭБ-инфекции ($p < 0,05$).

При расчете показателя относительного риска (ОР) установлено значимое влияние активной герпес-вирусной инфекции, вызванной ВПГ1, на развитие клинических проявлений атопического дерматита (ОР = 2,3, 95 % ДИ 1,6–3,3) и ВЭБ – псориаза (ОР = 2,3, 95% ДИ 1,5–3,3), табл. 4.

Обсуждение

Проведенное исследование позволило оценить роль активной инфекции, вызванной отдельными вирусами герпеса, в развитии болезней кожи и подкожной клетчатки в целом и обострении атопического дерматита и псориаза в частности. Ранее подобные исследования не проводились.

Так, впервые выявлена сильная прямая значимая корреляционная связь между заболеваемостью генитальным герпесом и болезнями кожи и подкожной клетчатки, а также атопическим дерматитом. Полученные данные в совокупности с достоверным превышением частоты выявления IgM к ВПГ2 у пациентов с болезнями кожи и подкожной клетчатки по сравнению с донорами крови указывают на активное участие вируса в развитии исследуемой патологии. При этом отсутствие различий в частоте обнаружения IgM к ВПГ2 у больных атопическим дерматитом и псориазом в фазе обострения может быть следствием разных

Таблица 2. $KP_{\text{ср}}$ IgG к ВПГ 1,2, ВЭБ и ВГЧ6

Table 2. The average coefficient of positivity of Ig G to HSV1,2, EBV and HHV6

Группа	IgG ВПГ 1,2	IgG VCA ВЭБ	IgG EBNA ВЭБ	IgG ВГЧ6
Доноры (n = 92)				
$KP_{\text{ср}}$	27,8	46,5	35,6	3,9
95 % ДИ	23,2–32,4	34,6–58,4	27,4–43,8	2,1–5,7
Пациенты с патологией кожи и подкожной клетчатки (n = 97)				
$KP_{\text{ср}}$	9,9	43,6	17,6	2,8
95 % ДИ	9,1–10,7	28,9–58,3	11,1–24,1	2,0–3,6

Таблица 3. Частота выявления маркеров активной инфекции, вызванной ВПГ1,2, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ6**Table 3.** The frequency of detection of markers of HSV 1,2-, EBV-, CMV- and HHV6- active infection

Группа	IgM к ВПГ1	IgM к ВПГ2	ВЭБ			IgM к ЦМВ	IgM к ВГЧ6
			IgM VCA	IgG EBNA	Всего		
Доноры (n = 92)							
Выявлено, n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (2,2 %)	2 (2,2 %)	2 (2,2 %)	5 (5,4 %)
95 % ДИ	–	–	–	0–5,2	0–5,2	0–5,2	0,8–10,0
Пациенты с болезнями кожи и подкожной клетчатки, всего (n = 97)							
Выявлено, n (%)	19 (19,6 %)	9 (9,3 %)	14 (14,4 %)	34 (35,1 %)	43 (44,3 %)	5 (5,2 %)	6 (6,2 %)
95 % ДИ	11,7–27,5	3,5–15,1	7,4–21,4	25,6–44,6	34,4–54,2	0,8–9,6	1,4–11,0
В том числе атопический дерматит (n = 44)							
Выявлено, n (%)	16 (36,4 %)	5 (11,3 %)	4 (9,1 %)	8 (18,2 %)	9 (20,5 %)	2 (4,5 %)	4 (9,1 %)
95 % ДИ	11,7–27,5	3,5–15,1	7,4–21,4	25,6–44,6	34,4–54,2	0,8–9,6	1,4–11,0
В том числе псориаз (n = 53)							
Выявлено, n (%)	3 (5,7 %)	4 (7,5 %)	10 (18,9 %)	26 (49,1 %)	34 (64,2 %)	3 (5,7 %)	2 (3,8 %)
95 % ДИ	0–11,9	0,4–14,9	8,2–29,5	35,5–62,6	51,1–77,2	0–12,0	0–9,0

причин, наиболее вероятными из которых являются полиморфизм клинических проявлений активной ВПГ2-инфекции и возможность участия данного возбудителя в патологическом процессе совместно с другими вирусами герпеса [23–25].

Отсутствие в Российской Федерации официальной регистрации случаев активной ВПГ1-инфекции не позволило осуществить корреляционный анализ динамики заболеваемости относительно болезней кожи и подкожной клетчатки. На настоящий момент известно, что наиболее характерным проявлением при данной инфекции являются везикулярные высыпания на губах, слизистой оболочке ротовой полости и носа [24]. В ходе данного исследования установлено достоверное преобладание частоты обнаружения IgM к ВПГ1 у пациентов с болезнями кожи и подкожной клетчатки по сравнению с условно здоровыми лицами (донорами), а также у лиц с atopическим дерматитом по сравнению

с больными псориазом. Аналогичный результат получен при расчете ОР, который показал, что наличие серологических маркеров активной ВПГ1-инфекции значительно повышает риск развития клинических проявлений atopического дерматита.

Можно предположить, что вклад вирусов простого герпеса (как ВПГ1, так и ВПГ2) в патологию кожи и подкожной клетчатки осуществляется в двух направлениях: в виде везикулярных высыпаний, появляющихся в разгар клинических проявлений инфекционного процесса [23, 24], и в виде иной патологии, обусловленной системным действием возбудителей на организм человека [3, 26]. В ходе проведенного исследования впервые показано, что развитие обострения atopического дерматита может быть следствием недавно перенесенного активного инфекционного процесса, вызванного ВПГ1, или его сочетания с ВПГ2 и/или другими представителями семейства Herpesviridae.

Таблица 4. Относительный риск развития клинических проявлений atopического дерматита и псориаза у лиц с активной инфекцией, вызванной ВПГ1,2, ВЭБ, ВГЧ6**Table 4.** Relative risk of developing clinical manifestations of atopical dermatitis and psoriasis in individuals with active infection caused by HSV1,2, EBV, HCV6

Патология		IgM к ВПГ1	IgM к ВПГ2	Всего лиц с маркерами активной ВЭБ-инфекции	IgM к ЦМВ	IgM к ВГЧ6
Атопический дерматит (n = 44)	ОР	2,3	1,3	0,3	0,9	1,5
	Стандартная ошибка ОР	0,2	0,3	0,3	0,6	0,3
	95 % ДИ	1,6–3,3	0,7–2,4	0,2–0,6	0,3–2,6	0,8–2,8
Псориаз (n = 53)	ОР	0,2	0,8	2,3	1,1	0,6
	Стандартная ошибка ОР	0,5	0,4	0,2	0,3	0,6
	95 % ДИ	0,1–0,7	0,4–1,7	1,5–3,3	0,5–2,3	0,1–1,9

Не менее интересным представляется вклад активной ВЭБ-инфекции в развитие болезней кожи и подкожной клетчатки, в частности псориаза. Данный постулат подтверждается наличием сильной прямой значимой корреляционной связи заболеваемости инфекционным мононуклеозом и псориазом, достоверно большей частотой выявления серологических маркеров активной ВЭБ-инфекции у пациентов с данной патологией по сравнению с таковыми с atopическим дерматитом и с донорами крови и ее компонентов, а также высоким показателем ОР развития псориаза у лиц с маркерами активной ВЭБ-инфекции. Перечисленное, вероятнее всего, свидетельствует о триггерной роли вируса в развитии указанной патологии кожи и подкожной клетчатки. Подтверждением являются результаты исследования, где на фоне обострения тяжелого псориаза репликация ВЭБ в лейкоцитах пациентов не усиливалась [27]. В настоящей работе идентификация именно серологических, а не молекулярно-биологических маркеров позволила подтвердить наличие причинно-следственной связи, выявленной в ходе корреляционного анализа.

Отдельного внимания заслуживает анализ качественного и количественного выявления серологических маркеров латентной инфекции, вызванной ВПГ1,2, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ6. При соизмеримой частоте выявления IgG ко всем перечисленным патогенам в группах доноров и пациентов с патологией кожи и подкожной клетчатки КП_{ср} IgG к ВПГ1,2 и IgG EBNA у пациентов были значительно меньше. Ранее проведенные исследования указывают на то, что концентрация данных маркеров в крови достигает максимума спустя 1,5–3 месяца после перенесенной активной герпес-вирусной инфекции, а затем постепенно снижается. При этом лица с низким уровнем IgG входят в группу риска реактивации латентной герпес-вирусной инфекции [28, 29]. При активной ВЭБ-инфекции увеличение концентрации IgG VCA происходит существенно раньше (1–2 недели от начала клинических проявлений), нежели IgG EBNA [3, 30]. Достоверно более высокий КП_{ср} IgG VCA по сравнению с таковым IgG EBNA ВЭБ у пациентов с патологией кожи и подкожной клетчатки на фоне соизмеримых показателей у доноров является еще одним наглядным доводом в пользу триггерной роли отдельных вирусов герпеса в развитии соматической патологии.

Заключение

Проведенное исследование показало, что герпес-вирусные инфекции играют триггерную роль в формировании ряда болезней кожи и подкож-

ной клетчатки. Активная инфекция, вызванная ВПГ1,2, обуславливает развитие обострения atopического дерматита, ВЭБ-псориаза. Полученные результаты могут быть использованы в дерматовенерологической практике для повышения качества диагностики, терапии и профилактики atopического дерматита и псориаза.

Список литературы / References

1. Xu R., Zhou Y., Cai L., Wang L., Han J., Yang X., Chen J., Chen J., Ma C., Shen L. Co-reactivation of the human herpesvirus alpha subfamily (virus-1 and varicella zoster virus) in a critically ill patient with COVID-19. *Br. J. Dermatol.* 2020;183(6):1145–1147. doi: 10.1111/bjd.19484
2. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Веселовский П.А., Пульнова Н.Л., Готвянская Т.П., Голосова С.А., Иванова И.В., Бошьян Р.Е., Кулаков Д.Ю. Особенности изменения показателей иммунного статуса лиц с активными и латентными формами герпес-вирусных инфекций. *Перм. мед. ж.* 2021;38(1):46–63. doi: 10.17816/pmj38146 %63
3. Solomay T.V., Semenenko T.A., Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Veselovskij P.A., Pul'nova N.L., Gotvjanskaja T.P., Golosova S.A., Ivanova I.V., Bosh'jan R.E., Kulakov D.Ju. Features of changes in the indicators of the immune status of persons with active and latent forms of herpesvirus infections. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal.* 2021;38(1):46–63. [In Russian]. doi: 10.17816/pmj38146 %63
4. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Филатов Н.Н., Хабазов Р.И., Дупик Н.В., Дундуа Д.П., Колышкина Н.А., Конев А.В. Риск развития болезней системы кровообращения на примере нарушений ритма сердца у пациентов с серологическими маркерами Эпштейна–Барр вирусной инфекции. *Анализ риска здоровью.* 2021;(3):150–159. doi: 10.21668/health.risk/2021.3.15
5. Solomay T.V., Semenenko T.A., Filatov N.N., Khabazov R.I., Dupik N.V., Dundua D.P., Kolyshkina N.A., Konev A.V. Risk of circulatory diseases on the example of heart rhythm disorders in patients with serological markers of Epstein–Barr infection. *Analiz riska zdorov'yu = Health Risk Analysis.* 2021;(3):150–159. [In Russian]. doi: 10.21668/health.risk/2021.3.15
6. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Корниенко М.Н., Бошьян Р.Е., Голосова С.А., Иванова И.В. Оценка риска инфицирования герпес-вирусами при переливании донорской крови и ее компонентов. *Анал. риска здоровью.* 2020;(2):136–142. doi: 10.21668/health.risk/2020.2.15.eng
7. Solomay T.V., Semenenko T.A., Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Kornienko M.N., Bosh'jan R.E., Golosova S.A., Ivanova I.V. Assessing risks of infec-

- tion with herpes viruses during transfusion of donor blood and its components. *Analiz riska zdorov'yu = Health Risk Analysis*. 2020;(2):136–142. [In Russian]. doi: 10.21668/health.risk/2020.2.15.eng
5. Hafez S.F., Shehata I.H., Abdel Aziz G.A., Kamal M.M. Active cytomegalovirus infection in patients with atopic dermatitis. *Egypt. J. Immunol.* 2005;12(2):1–12.
6. Miyagawa F., Asada H. Current perspective regarding the immunopathogenesis of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS). *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(4):2147. doi: 10.3390/ijms22042147
7. di Lernia V., Mansouri Y. Epstein–Barr virus and skin manifestations in childhood. *Int. J. Dermatol.* 2013;52(10):1177–1184. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05855.x
8. Lu J.W., Lu Y. The role Epstein–Barr virus played in the outcome of skin diseases. *Zhonghua Yi XueZaZhi*. 2021;101(20):1458–1462. [In Chinese]. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20201119-03144
9. Jamiyan T., Nakazato Y., Kuroda H., Kojima M., Imai Y. Characteristic histological findings of asymptomatic EBV-associated lymphoproliferative disorders in tonsils. *J. Clin. Exp. Hematop.* 2018;58(3):122–127. doi: 10.3960/jslrt.18017
10. Kaplan F., Topal E. Acute generalized exanthematouspustulosis due to Epstein–Barr virus infection in a neonate. *Pediatr. Dermatol.* 2021;38(5):1354–1356. doi: 10.1111/pde.14684
11. Teng Y., Xie W., Tao X., Liu N., Yu Y., Huang Y., Xu D., Fan Y. Infection-provoked psoriasis: Induced or aggravated (Review). *Exp. Ther. Med.* 2021;21(6):567. doi: 10.3892/etm.2021.9999
12. Беляева Л.М., Миккульчик Н.В. Современные подходы к терапии и профилактике atopического дерматита у детей. *Мед. новости*. 2020;(6):37–42
- Beljaeva L.M., Mikul'chik N.V. Modern approaches to therapy and prevention of atopic dermatitis in children. *Meditinskije novosti = Medical News*. 2020;(6):37–42 [In Russian].
13. Traidl S., Roesner L., Zeitvogel J., Werfel T. Eczema herpeticum in atopic dermatitis. *Allergy*. 2021;76(10):3017–3027. doi: 10.1111/all.14853
14. Damour A., Garcia M., Seneschal J., Lévesque N., Bodet C. Eczema herpeticum: clinical and pathophysiological aspects. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020;59(1):1–18. doi: 10.1007/s12016-019-08768-3
15. Cabanillas B., Weighardt H., Izquierdo E., Förster I., Novak N. IgE reactivity against virus 1 in patients with atopic dermatitis complicated by eczema herpeticum. *Allergy*. 2020;75(1):226–229. doi: 10.1111/all.13986
16. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Филатов Н.Н., Колбутова К.Б., Олейникова Д.Ю., Каражас Н.В. Роль детей и взрослых как резервуара возбудителей в период сезонного подъема заболеваемости инфекциями верхних дыхательных путей. *Дет. инфекции*. 2020;19(3):5–11. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-3-5-11
- Solomay T.V., Semenenko T.A., Filatov N.N., Kolbutova K.B., Olejnikova D.Ju., Karazhas N.V. The role of children and adults as a reservoir of pathogens during the seasonal rise in the incidence of upper respiratory tract infections. *Detskie infektsii = Children Infections*. 2020;19(3):5–11. [In Russian]. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-3-5-11
17. Gudjonsson J.E., Thorarinnsson A.M., Sigurgeirsson B., Kristinnsson K.G., Valdimarsson H. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: A prospective study. *Br. J. Dermatol.* 2003;149:530–534. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05552.x
18. Thorleifsdottir R.H., Sigurdardottir S.L., Sigurgeirsson B., Olafsson J.H., Sigurdsson M.I., Petersen H., Gudjonsson J.E., Johnston A., Valdimarsson H. Patient-reported outcomes and clinical response in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with tonsillectomy: A randomized controlled trial. *Acta Derm. Venereol.* 2016;97:340–345. doi: 10.2340/00015555-2562
19. Jiyad Z., Moriarty B., Creamer D., Higgins E. Generalized pustular psoriasis associated with Epstein–Barr virus. *Clin. Exp. Dermatol.* 2015;40(2):146–148. doi: 10.1111/ced.12493
20. Loh E., Fung M.A., Maverakis E. Acute Gut-tate psoriasis in a 15-year-old girl with Epstein–Barr virus infection. *Arch. Dermatol.* 2012;148:658–659. doi: 10.1001/archdermatol.2011.3517
21. Ali F.R., Green R., McMullen E., Motta L., Judge M.R. Cutaneous cytomegalovirus complicating pustular psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2014;71:670–671. doi: 10.1111/bjd.13026
22. Zampetti A., Gnarr M., Linder D., Diguseppe M.D., Carrino N., Feliciani C. Psoriatic pseudobalanitis circinata as a post-viral koebner phenomenon. *Case Rep. Dermatol.* 2010;2:183–188. doi: 10.1159/000321012
23. Kurosawa S., Sekiya N., Fukushima K., Ikeuchi K., Fukuda A., Takahashi H., Chen F., Hasegawa H., Katano H., Hishima T., Setoguchi K. Unusual manifestation of disseminated herpes simplex virus type 2 infection associated with pharyngotonsillitis, esophagitis, and hemophagocytic lymphohistiocytosis without genital involvement. *BMC Infect. Dis.* 2019;19(1):65. doi: 10.1186/s12879-019-3721-0
24. Xu R., Zhou Y., Cai L., Wang L., Han J., Yang X., Chen J., Chen J., Ma C., Shen L. Co-reactivation of the human herpesvirus alpha subfamily (herpes simplex virus-1 and varicella zoster virus) in a critically ill patient with COVID-19. *Br. J. Dermatol.* 2020;183(6):1145–1147. doi: 10.1111/bjd.19484
25. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Исаева Е.И., Ветрова Е.Н., Чернышова А.И., Роменская Э.В., Каражас Н.В. COVID-19 и риск реактивации герпес-вирусной инфекции. *Эпидемиол. и*

инфекц. болезни. *Актуал. вопр.* 2021;11(2):55–62. doi: 10.18565/epidem.2021.11.2.55–62

Solomay T.V., Semenenko T.A., Isaeva E.I., Vetrova E.N., Chernyshova A.I., Romenskaja Je.V., Karazhas N.V. COVID-19 and the risk of herpesvirus reactivation. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktual'nye voprosy = Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items.* 2021;11(2):55–62. [In Russian]. doi: 10.18565/epidem.2021.11.2.55–62

26. Novak N., Weighardt H., Valdevira R., Izquierdo E., Förster I., Cabanillas B. Herpes simplex virus 1 proteins can induce skin inflammation in an atopic dermatitis-like mouse model. *Exp. Dermatol.* 2021;30(11):1699–1704. doi: 10.1111/exd.14327

27. Neimann A.L., Hodinka R.L., Joshi Y.B., Elkan M., van Voorhees A.S., Gelfand J.M. Epstein–Barr virus and human herpesvirus type 6 infection in patients with psoriasis. *Eur. J. Dermatol.* 2006;16:548–552.

28. Jons D., Persson Berg L., Sundström P., Haghighi S., Axelsson M., Thulin M., Bergström T., Andersen O. Follow-up after infectious mononucleosis in search of serological similarities with presymptomatic multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021;56:103288. doi: 10.1016/j.msard.2021.103288

29. Deeba E., Koptides D., Gaglia E., Constantinou A., Lambrianides A., Pantzaris M., Krashias G., Christodoulou C. Evaluation of Epstein–Barr virus-specific antibodies in Cypriot multiple sclerosis patients. *Mol. Immunol.* 2019;105:270–275. doi: 10.1016/j.molimm.2018.12.010

30. De Paschale M., Clerici P. Serological diagnosis of Epstein–Barr virus infection: Problems and solutions. *World J. Virol.* 2012;1(1):31–43. doi: 10.5501/wjv.v1.i1.31

Сведения об авторах:

Татьяна Валерьевна Соломай, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7040-7653, e-mail: solomay@rambler.ru

Татьяна Анатольевна Семененко, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-6686-9011, e-mail: semenenko@gamaleya.org

Светлана Леонардовна Ведунова, к.б.н., ORCID: 0000-0002-8992-9080, e-mail: svetl.vedunova2012@yandex.ru

Елена Ивановна Исаева, к.б.н., ORCID: 0000-0002-2523-0692, e-mail: immunol.lab@mail.ru

Елизавета Николаевна Ветрова, ORCID: 0000-0003-1902-5278, e-mail: immunol.lab@mail.ru

Наталия Владимировна Каражас, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0003-3840-963X, e-mail: karazhas@inbox.ru

Information about the authors:

Tatiana V. Solomay, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7040-7653, e-mail: solomay@rambler.ru

Tatiana A. Semenenko, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-6686-9011, e-mail: semenenko@gamaleya.org

Svetlana L. Vedunova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-8992-9080, e-mail: svetl.vedunova2012@yandex.ru

Elena I. Isaeva, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-2523-0692, e-mail: immunol.lab@mail.ru

Elizaveta N. Vetrova, ORCID: 0000-0003-1902-5278, e-mail: immunol.lab@mail.ru

Natalia V. Karazhas, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0003-3840-963X, e-mail: karazhas@inbox.ru

Поступила в редакцию 22.03.2022

После доработки 09.04.2022

Принята к публикации 29.04.2022

Received 22.03.2022

Revision received 09.04.2022

Accepted 29.04.2022