

Обзоры

Зиматкин С.М., Климуть Т.В., Заерко А.В. Структурная организация формации гиппокампа крысы	4
Запорожченко А.А., Суботялов М.А. Биологическая активность и терапевтический потенциал <i>Curcuma longa</i> (обзор литературы)	15
Николаев К.Ю., Харламова О.С., Косарев И.А., Дадашова Н.Ф., Лапицкая Я.К. Белки сурфактанта SP-A, SP-D и конвенциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний человека	28

Оригинальные исследования

Физиология

Мурталиева В.Х., Ясенявская А.Л., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф., Самотруева М.А. Семакс как модулятор психоэмоционального статуса крыс в условиях экспериментальной модели депрессии, основанной на стрессе	39
--	----

Анатомия

Баландин А.А., Панкратов М.К., Баландина И.А. Морфологические особенности твердой мозговой оболочки человека в пожилом и старческом возрасте	50
--	----

Медико-биологические науки

Лыков А.П., Белгородцев С.Н., Немкова Е.К., Ветлугина А., Терехова Т.М., Шварц Я.Ш. Влияние мевалоната, золедроната и БЦЖ-индукции на фенотип моноцитов/макрофагов	57
--	----

Клиническая медицина

Козлов А.В., Анашкина А.С., Федорова П.А., Ким Д.А., Козлова Т.Н. Преимущества комплексной пластики передней брюшной стенки с применением технологии сохранения фасции Скарпы у пациентов с ожирением I–II степени	64
Глушков Н.И., Костылев И.А., Найденова М.Д., Бородич А.А., Тройно М.А., Новик А.В., Бахтигареева Л.С., Иванов М.А. Можно ли говорить о закономерностях острой почечной дисфункции после реконструктивных вмешательств по поводу периферического атеросклероза?	69

Клинический случай

Саранюк Р.В., Гостева Т.А., Цнобиладзе Э.Д. Клинический случай карциномы из клеток Меркеля	75
Сулима А.Н., Давыдова А.А., Беглицэ Д.А., Матяш О.В., Федоров Е.А. Клинический случай успешного лечения прервавшейся яичниковой беременности	80

Организация здравоохранения

Кивелёв Ю.В., Сааренпя И., Кривошапкин А.Л. Формирование набора больших данных для клинических исследований на примере аневризм сосудов головного мозга	86
---	----

Профилактическая медицина

Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г. Распространенность социальных факторов риска развития мужского бесплодия: курения, употребления алкоголя и наркотических веществ у мужчин из бесплодных пар, влияние «северного типа» употребления алкоголя на показатели эякулята	95
--	----

Акимов А.М.

Некоторые факторы хронического социального стресса у мужчин, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда на арктических территориях Тюменского региона (пилотное исследование)	104
--	-----

Юдина В.С., Лопухов П.Д., Каприн А.Д., Аполихин О.И., Трушина О.И., Мухтарулина С.В., Брико Н.И. Проявления заболеваемости злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы у молодого населения Российской Федерации: региональные особенности	113
--	-----

Некролог

Памяти академика РАН Вячеслава Валентиновича Ляховича	121
---	-----

Reviews

- Zimatkin S.M., Klimuts T.V., Zaerko A.V.**
Structural organization of the rat hippocampal formation 4
- Zaporozhchenko A.A., Subotyalov M.A.**
Biological activity and therapeutic potential of *Curcuma longa* (review) 15
- Nikolaev K.Yu., Kharlamova O.S., Kosarev I.A., Dadashova N.F., Lapitskaya Ya.K.**
SP-A and SP-D surfactant proteins and conventional risk factors for chronic non-infectious human diseases 28

Research articles

Physiology

- Murtalieva V.Kh., Yaseniyavskaya A.L., Andreeva L.A., Myasoedov N.F., Samotrueva M.A.**
Semax as a modulator of the psycho-emotional status of rats in an experimental model of depression based on stress 39

Anatomy

- Balandin A.A., Pankratov M.K., Balandina I.A.**
Morphological features of the human dura mater in elderly and senile age 50

Biomedical sciences

- Lykov A.P., Belogorodtsev S.N., Nemkova E.K., Vetlugina A., Terekhova T.M., Schwartz Ya.Sh.**
Effect of mevalonate, zoledronate and BCG on monocyte/macrophage phenotype 57

Clinical medicine

- Kozlov A.V., Anashkina A.S., Fedorova P.A., Kim D.A., Kozlova T.N.**
The advantages of complex anterior abdominal wall plastics with Scarpa's fascia preservation in patients with class I–II obesity 64

- Glushkov N.I., Kostylev I.A., Naidenova M.D., Borodich A.A., Troyno M.A., Novik A.V., Bakhtigareeva L.S., Ivanov M.A.**
Can the patterns of acute renal dysfunction after reconstructive interventions for peripheral atherosclerosis be considered expectable? 69

A clinical case

- Saranyuk P.V., Gosteva T.A., Tsnobiladze E.D.**
A clinical case of Merkel cell carcinoma 75
- Sulima A.N., Davydova A.A., Beglitse D.A., Matyash O.V., Fedorov E.A.**
A clinical case of a successful treatment of an interrupted ovarian pregnancy 80

Public health

- Kivelev Ju.V., Saarenpää I., Krivoschapkin A.L.**
Establishing of big data clinical dataset in brain vessel aneurysm research 86

Preventive medicine

- Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G.**
The prevalence of social risk factors for the development of male infertility: smoking, alcohol and narcotic use in men from infertile couples, the influence of the "northern type" of alcohol consumption on ejaculate indicators 95

Akimov A.M.

- Some factors of chronic social stress in male expeditionary-workers in the Arctic territories of the Tyumen region (pilot study) 104

- Yudina V.S., Lopukhov P.D., Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Trushina O.I., Mukhtarulina S.V., Briko N.I.**
Manifestations of the incidence of malignant neoplasms of the reproductive system in the young population Russian Federation: regional features 113

Obituary

- In memory of Academician of the Russian Academy of Sciences Vyacheslav Valentinovich Lyakhovich 121

Структурная организация формации гиппокампа крысы

С.М. Зиматкин, Т.В. Климуть, А.В. Заерко

*Гродненский государственный медицинский университет
Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Максима Горького, 80*

Резюме

В обзоре рассматриваются исторические аспекты номенклатуры гиппокампа. Его анатомическое изучение началось еще древними греками, которые называли необычно выглядящую структуру «бараньим рогом» – cornu ammonis. Термин «гиппокамп» (др.-греч. ἵπποκαμπος, от ἵππος «лошадь» и κάμπος «морское чудовище» или «морской конек») был впервые введен в шестнадцатом веке анатомом Дж.Ч. Арантиусом. Термин «формация гиппокампа» в настоящее время применяется к группе цитоархитектонически различных смежных областей, включающих, наряду с самим гиппокампом, зубчатую извилину, субикулум, пресубикулум, парасубикулум и энторинальную кору. Основанием для включения этих шести областей в группу «формация гиппокампа» является то, что они связаны друг с другом уникальными и в значительной степени односторонними проводящими путями. Обзор посвящен пространственной, морфологической и цито- и миелоархитектонической организации всех отделов формации гиппокампа крысы и отличительным нейроанатомическим характеристикам ее отделов. Описаны сравнительные особенности строения формации гиппокампа крысы, обезьяны и человека. Хотя объем гиппокампа примерно в 10 раз больше у обезьян и в 100 раз больше у людей, чем у крыс, базовая архитектура формации гиппокампа является общей, хотя имеются и некоторые видовые различия. Относительно простая организация основных клеточных слоев в сочетании с высокоорганизованным ламинарным распределением отростков нейронов гиппокампа способствует использованию его в качестве модельной системы в современной нейробиологии.

Ключевые слова: головной мозг, формация гиппокампа, гиппокамп, крыса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Климуть Т.В., e-mail: klimuts@yandex.by

Для цитирования: Зиматкин С.М., Климуть Т.В., Заерко А.В. Структурная организация формации гиппокампа крысы. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2023;43(3):4–14. doi: 10.18699/SSMJ20230301

Structural organization of the rat hippocampal formation

S.M. Zimatkin, T.V. Klimuts, A.V. Zaerko

*Grodno State Medical University
Republic of Belarus, 230009, Grodno, Maksima Gorkogo str., 80*

Abstract

The review examines the historical aspects of the hippocampus nomenclature. Its anatomical study began by the ancient Greeks, who called the unusual-looking structure a “ram’s horn” – cornu ammonis. The term “hippocampus” (ancient Greek: ἵπποκαμπος, from ἵππος, “horse” and κάμπος, “sea monster”, or “sea-horse”) was first introduced in the sixteenth century by anatomist J.C. Arantius. The term “hippocampal formation” is currently applied to a group of cytoarchitectonically different adjacent areas, including, along with the hippocampus itself, the dentate gyrus, subiculum, presubiculum, parasubiculum and entorhinal cortex. The reason for including these six regions in the “hippocampal formation” group is that they are connected to each other by unique and largely unidirectional pathways. The review is devoted to the spatial, morphological and cyto- and myeloarchitectonic organization of all departments of the rat hippocampus formation and the distinctive neuroanatomic characteristics of its departments. Comparative

features of the structure of the hippocampus formation of a rat, monkey and human are described. Although the volume of the hippocampus is about 10 times larger in monkeys and 100 times larger in humans compared to rats, the basic architecture of the hippocampus formation is common, although there are some species differences. The relatively simple organization of the main cellular layers in combination with the highly organized laminar distribution of hippocampal neuron processes contributes to its use as a model system in modern neuroscience.

Key words: brain, hippocampal formation, hippocampus, rat.

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

Correspondence author: Klimuts T.V., e-mail: klimuts@yandex.by

Citation: Zimatkin S.M., Klimuts T.V., Zaerko A.V. Structural organization of the rat hippocampal formation. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(3):4–14. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230301

Введение

Гиппокап – древняя часть коры больших полушарий головного мозга, лежащая под неокортексом. Она обеспечивает такие важные функции мозга, как память, ориентация в пространстве, выработка отставленных условных рефлексов, процесс обучения и др. [1]. Его анатомическое изучение началось еще древними греками, которые называли необычно выглядящую структуру «бараньим рогом» – cornu ammonis. После появления микроскопов гиппокамп стал еще более интересным для изучения, с его характерным четко организованным расположением клеток. Цитоархитектоническая организация гиппокампа и функционально связанных с ним отделов мозга и по сегодняшний день привлекает внимание многих исследователей центральной нервной системы. В нашем предыдущем обзоре кратко описаны строение, проводящие пути и развитие гиппокампа и зубчатой извилины [2].

Целью данного обзора является анализ данных литературы по анатомии, гистологии и видовым особенностям формации гиппокампа, включающей разные зоны собственно гиппокампа, зубчатую извилину, субикулярный комплекс и энторинальную кору.

Исторические аспекты номенклатуры гиппокампа

Термин «гиппокамп» (др.-греч. ἵπποκαμπος от ἵππος «лошадь» и κάμπος «морское чудовище» или «морской конек») был впервые введен в шестнадцатом веке анатомом Дж.Ч. Арантиусом, который рассматривал трехмерную форму человеческого гиппокампа. Арантиус также сравнивал гиппокамп с шелкопрядом, но его термин «bombycini» или «bomбух» так и не прижился. Поскольку автор, описавший расположение и структуру этой области мозга, не заявил о своих правах на термин «гиппокамп», другие анатомы позднее использовали его как собственный. Основная, или

внутрижелудочковая, часть гиппокампа человека впервые проиллюстрирована Ж.Л. Дювернуа в 1729 г., и он продолжал называть эту область «морской конек» и «шелковый червь». Другие сравнивали арочную структуру гиппокампа с бараньим рогом, а Р.-Ж.К. де Гаренжо (1742) назвал его «cornu ammonis», или «рог Аммона», в честь мифологического египетского бога Амона Кнефа, чьим символом был баран [3]. В настоящее время, согласно Международной анатомической номенклатуре, «гиппокамп» считается общепринятым термином, а «аммонов рог» («cornu ammonis») – его синонимом, давшим начало названию полей гиппокампа – CA1–CA4 [4].

Гиппокамп часто ассоциируется с термином «лимбическая система». Происхождение этого термина связано с описанием неврологом П. Брока (1878) [5] «большой лимбической доли», состоящей из ряда смежных корковых и подкорковых структур, расположенных на медиальной поверхности мозга и окружающих желудочки на уровне границ корковой мантии. Первоначально лимбическая доля была описана как состоящая из таких околожелудочковых образований, как подмозолистая, поясная и парагиппокампальная извилины, а также нижележащее образование гиппокампа. Однако количество структур, включенных в рубрику «лимбическая система», резко возросло с 1950-х годов и включает в том числе миндалевидное тело, септальные ядра и околоводопроводное серое вещество среднего мозга. Другими учеными гиппокамп рассматривается как независимая функциональная система, а не как часть более крупной группы структур, которые в совокупности называют лимбической системой [6].

Гиппокамп и формация гиппокампа

Существует два термина: «гиппокамп» и «формация гиппокампа». Гиппокамп включает поля CA1–CA3, идентифицированные нейроанатомом Р. Лоренте де Но [7]. Термин «формация

гиппокампа» применяется к группе цитоархитектонически различных смежных областей, включающих наряду с самим гиппокампом зубчатую извилину, субикулум, пресубикулум, парасубикулум и энторинальную кору. Основанием для их включения этих шести областей в группу «формация гиппокампа» является то, что они связаны друг с другом уникальными и в значительной степени однонаправленными проводящими путями (рис. 1).

Так, аксоны нейронов поверхностных слоев энторинальной коры (слой II) проецируются в зубчатую извилину и поле гиппокампа CA3 через перфорантный путь, образуя часть основного входного пути гиппокампа. При этом зубчатая извилина не проецируется обратно в энтори-

нальную кору. В свою очередь аксоны основных клеток зубчатой извилины, клеток-зерен в виде мшистых волокон иннервируют пирамидные клетки поля гиппокампа CA3, которые не образуют ретроградные связи с зубчатой извилиной. Пирамидные клетки CA3, в свою очередь, являются источником основного входа в поле CA1 (коллатерали Шаффера). CA1 также не образует ретроградные связи с CA3, но иннервирует субикулум, обеспечивая его основной возбуждающий вход. Опять же субикулум не проецирует обратно в CA1, но иннервирует глубокие слои энторинальной коры. Таким образом, гиппокампальная формация организована способом, который явно отличается от большинства других корковых образований [8] (см. рис. 1).

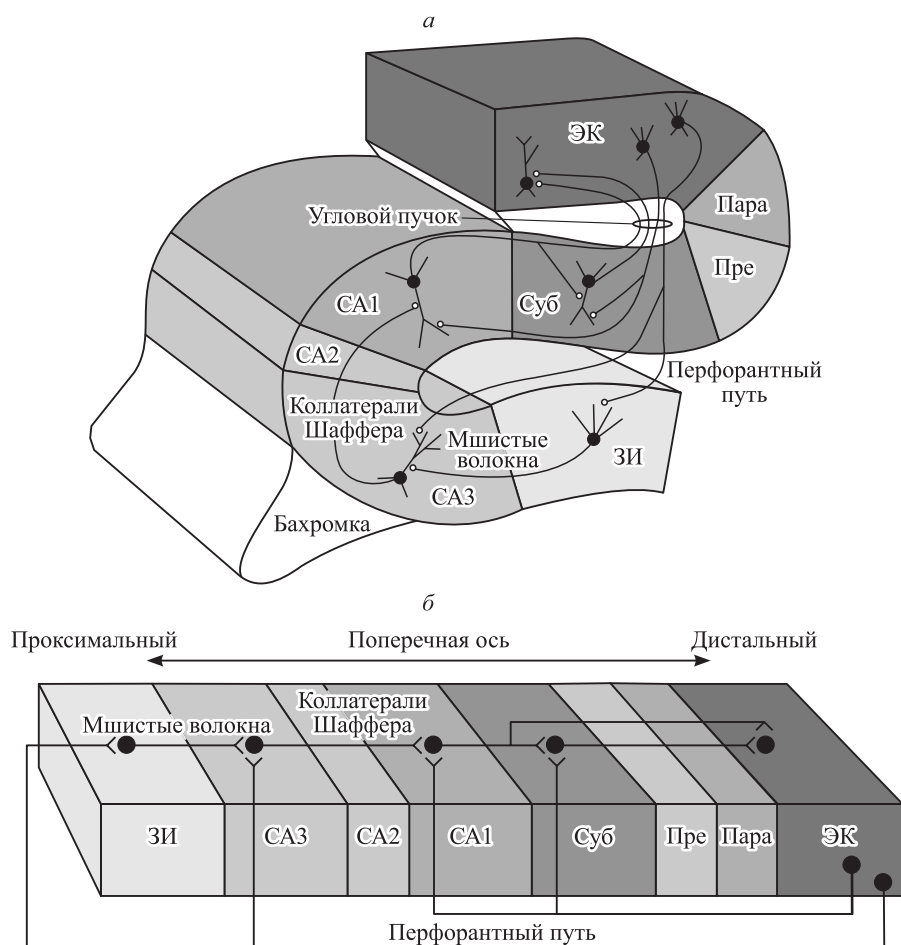


Рис. 1. Межнейронные связи в формации гиппокампа: а – связи между отделами, б – проекции вдоль поперечной оси формации гиппокампа: ЗИ – зубчатая извилина; CA3, CA2, CA1 – поля гиппокампа; Суб – субикулум, Пре – пресубикулум, Пар – парасубикулум; ЭК – энторинальная кора ([8] с изменениями)

Fig. 1. Interneuron connections in the hippocampus formation: а – links between departments, б – projections along the transverse axis of the hippocampal formation: ЗИ – dentate gyrus; CA3, CA2, CA1 – fields of hippocampus; Суб – subiculum, Пре – presubiculum, Пар – parasubiculum; ЭК – entorhinal cortex ([8] with modifications)

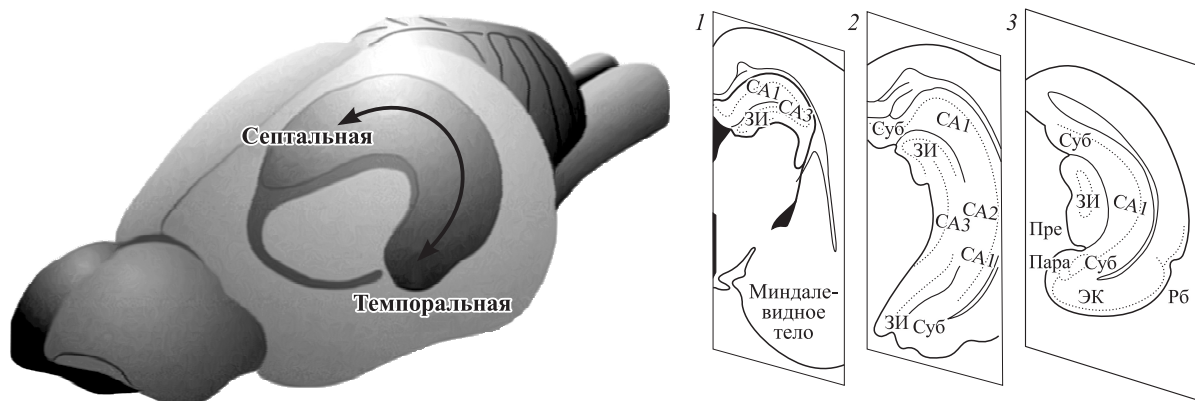


Рис. 2. Трехмерная организация области гиппокампа крысы (С-образный гиппокамп показан в прозрачном мозге, представлены три коронарных среза (пронумерованные 1–3) на разных rostroкаудальных уровнях через формацию гиппокампа). Суб – субикулум, Пре и Пара – пре- и парасубикулум, ЭК – энторинальная кора, Рб – ринальная борозда ([9] с изменениями)

Fig. 2. Three-dimensional organization of the rat hippocampus region. A C-shaped hippocampus is shown in a transparent rat brain. Shown are three coronal sections (numbered 1–3) at different rostrocaudal levels through the hippocampal formation. Суб – subiculum; Пре and Пара – pre- and parasubiculum; ЭК – entorhinal cortex; Рб – rhinal sulcus according ([9] with modifications)

Пространственная организация формации гиппокампа крысы

Формация гиппокампа крысы представляет собой удлиненную бананообразную структуру, длинная ось которой (септотемпоральная) проходит С-образно от средней линии мозга возле ядер перегородок (ростродорсально) над таламусом и позади него в зачаточную височную долю (каудо-вентрально). Ортогональная ось формации гиппокампа называется поперечной осью (рис. 2).

Разные области формации гиппокампа на разных септотемпоральных уровнях отличаются. На крайних септальных уровнях, например, присутствуют только зубчатая извилина и поля гиппокампа CA1–CA3. Примерно на трети пути вдоль септотемпоральной оси сначала появляется субикулум, а пре- и парасубикулум видны на более высоких височных уровнях. Еще дальше каудально и вентрально расположена энторинальная кора. Дорсолатеральная граница энторинальной коры находится примерно у ринальной борозды, которая образует заметное, рострокаудально/горизонтально ориентированное углубление на вентролатеральной поверхности мозга крысы. Эта борозда номинально отделяет энторинальную кору вентрально и дорсально от периринальной и постринальной коры. На ростральных уровнях, однако, периринальная кора простирается несколько вентральнее ринальной борозды, а на каудальном уровне энторинальная кора простирается лишь немного дорсальнее ринальной борозды [9].

Общая морфологическая характеристика и цитоархитектоника формации гиппокампа

Зубчатая извилина представляет собой трехслойную кору характерной V- или U-образной формы. Она имеет относительно сходное строение на всех уровнях гиппокампальной формации и обычно не делится на подобласти. Часть слоя зернистых клеток, расположенная между полями CA3 и CA1 (разделенная щелью гиппокампа), называется супрапирамидной пластинкой, а часть, противоположная ей, – инфрапирамидной. Область, соединяющая две лопасти (на вершине буквы V или U), называется гребнем [10] (рис. 3).

На поверхности ближе всего к борозде гиппокампа находится молекулярный слой, содержащий редкие корзинчатые нейроны и клетки-канделябры, у крысы его толщина составляет около 250 мкм. Слой зернистых клеток лежит глубже молекулярного и состоит из плотно упакованных рядов (от четырех до восьми) зернистых клеток, среди которых встречаются корзинчатые нейроны. Зернистый и молекулярный слои, иногда называемые зубчатой фасцией, образуют V- или U-образную структуру (в зависимости от септотемпорального положения), которая окружает клеточную область (полиморфный слой). Здесь содержатся моховидные, веретеновидные, мелкие полиморфные, звездчатые нейроны и клетки-канделябры. Из 9 типов нейронов зубчатой извилины зернистые, наиболее многочисленные, являются глутамат/динорфинергическими, мохо-

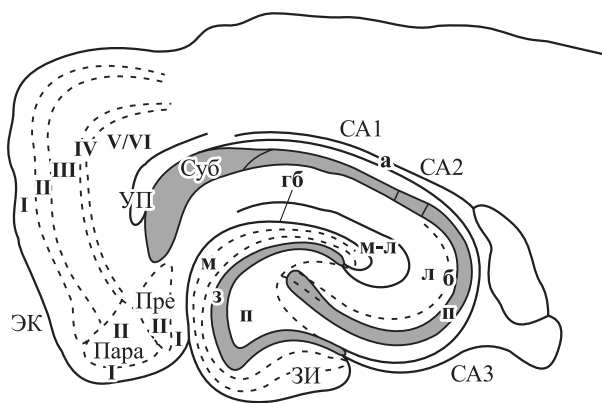


Рис. 3. Схематичный рисунок различных областей, слоев и проводящих путей гиппокампа крысы. ЭК – энторинальная кора (римские цифры – ее слои); Пара – парасубикулум; Пре – пресубикулум; УП – угловатый пучок; ЗИ – зубчатая извилина (м – ее молекулярный слой; з – слой зернистых клеток; п – полиморфный слой); гб – гиппокампальная борозда; CA1, CA2, CA3 – соответственно поля гиппокампа CA1, CA2 и CA3 (л – лучистый слой гиппокампа; б – блестящий слой; м-л – молекулярный лакунозный слой гиппокампа; п – слой пирамидных клеток гиппокампа; а – альвеус ([8] с изменениями)

Fig. 3. Schematic drawing of the various regions, layers, and pathways of the rat hippocampus. ЭК – entorhinal cortex (Roman numerals – its layers); Пара – parasubiculum; Пре – presubiculum; УП – angular beam; ЗИ – dentate gyrus ml – its molecular layer; з – layer of granular cells; п – polymorphic layer); гб – hippocampal sulcus; CA1, CA2, CA3 – fields CA1, CA2, CA3 of the hippocampus, relatively; л – radiant layer of the hippocampus; б – lustrous layer; м-л – molecular lacunar layer of the hippocampus; п – layer of pyramidal cells of the hippocampus; а – alveus; а – angular bundle ([8] with modifications)

видные – глутаматергическими, остальные – тормозными, ГАМКергическими [2].

Основным типом клеток зубчатой извилины являются **зернистые клетки**. Их общее число в одной зубчатой извилине крысы составляет около $1,2 \times 10^6$ [11, 12], плотность упаковки и толщина слоев клеток-зерен несколько варьируются вдоль ее септотемпоральной оси [13]. Хотя пролиферация клеток и нейрогенез в зубчатой извилине сохраняются у взрослых и, по-видимому, находятся под контролем окружающей среды, некоторые исследования показали, что общее количество зернистых клеток у взрослых животных не меняется [12]. Только у новорожденных и молодых мышей, находящихся в социально сложных, «обогащенных» условиях, наблюдается более крупная зубчатая извилина и большее количество зернистых клеток, которые сохраняются во

взрослом возрасте, по сравнению с животными, выращенными в стандартных лабораторных условиях [14]. Подобные манипуляции, проводимые у взрослых животных, могут влиять на пролиферацию клеток и / или выживание вновь образовавшихся нейронов, но существенно не изменяют объем зубчатой извилины или общее количество клеток-зерен [15].

Зернистая клетка имеет множество дендритов, направленных к поверхностной части молекулярного слоя и образующих конусовидное дерево. Большинство дистальных концов дендритных отростков заканчиваются прямо у щели гиппокампа или у края желудочка. Зернистые клетки – это единственный тип клеток, дающий начало аксонам, покидающим зубчатую извилину для иннервации поля гиппокампа CA3.

Аксоны моховидных нейронов покидают зубчатую извилину одного полушария мозга для того, чтобы иннервировать зубчатую извилину другого полушария. Большинство других типов нейронов является тормозными интернейронами, из них наиболее изучены пирамидные корзинчатые клетки, которые обычно располагаются вдоль глубокой поверхности зернистого клеточного слоя и имеют перикарионы пирамидной формы диаметром от 25 до 35 мкм. Корзинчатые нейроны слегка вклиниваются в зернистый клеточный слой, их аксоны образуют перичеселлюлярные сплетения, которые окружают тела зернистых клеток и образуют с ними синапсы. С. Рамон-и-Кахаль впервые описал пирамидные корзинчатые клетки как имеющие один главный остроконечный апикальный дендрит, направленный в молекулярный слой (где он делится на несколько шиповидных ответвлений), и несколько основных базальных дендритов, которые разветвляются и простираются в полиморфный клеточный слой. Большинство этих клеток содержит биохимические маркеры тормозного медиатора – гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) – и, таким образом, являются ингибирующими [16, 17]. Количество корзинчатых клеток не постоянно на поперечном или септотемпоральном протяжении зубчатой извилины [18]. Интернейроны можно отличить от других клеток на основе распределения их аксональных сплетений и электрофизиологических характеристик [19].

Молекулярный слой занимают в основном дендриты гранулярных, корзинчатых и полиморфных клеток, а также аксоны и концевые аксонные ветви из энторинальной коры и других источников. В молекулярном слое также присутствуют по крайней мере два типа нейронов: мелкие корзинчатые, чьи аксоны заканчиваются на корзинчатых клетках зернистого слоя, а ден-

дриты не покидают молекулярного слоя [2, 17], и клетки-канделябры [20], аксоны которых идут в зернистый слой, а дендриты ветвятся в пределах молекулярного слоя. Данные типы нейронов получают импульсы по возбуждающему перфорантному пути, являются ГАМКергическими (также содержат парвальбумин) и оказывают тормозное влияние на зернистые нейроны [21, 22].

Полиморфный слой содержит несколько типов нейронов. Наиболее распространенным из них являются моховидные (мшистые). Тела моховидных нейронов крупные (25–35 мкм) и часто имеют треугольную или многополюсную форму. Три и более толстых дендрита отходят от тела клетки и простираются на большие расстояния в полиморфном слое. Каждый основной дендрит разветвляется один или два раза и обычно дает начало нескольким боковым ответвлениям. Отличительной особенностью моховидных нейронов является то, что все их проксимальные дендриты покрыты крупными сложными шипиками – местами окончания аксонов зернистых нейронов зубчатой извилины. Моховидные нейроны – глутаматергические, их аксоны проецируются во внутреннюю треть молекулярного слоя зубчатой извилины [23].

Известно, что интернейроны подавляют активность зернистых нейронов. Однако современные исследования демонстрируют гетерогенность интернейронов и рассматривают их как неотъемлемые компоненты нормальной обработки информации в формации гиппокампа [24].

Собственно гиппокамп (аммонов рог). Р. Лоренте де Но разделил гиппокамп на три поля: СА3, СА2 и СА1. Поля СА3 и СА2 эквивалентны крупноклеточной, а поле СА1 – мелкоклеточной области Рамона-и-Кахаля. Помимо большего размера пирамидных клеток в СА3 и СА2, по сравнению с СА1, входы и выходы этих областей также различны. Пирамидные клетки СА3, например, получают мшистые волокна из зубчатой извилины, в отличие от пирамидных клеток СА1. Поле СА2 было предметом серьезных споров. Как первоначально определил Р. Лоренте де Но, это узкая зона клеток, расположенная между СА3 и СА1, которая состоит из крупных тел пирамидных клеток, сходных с таковыми в СА3, но, как и СА1, они не иннервируются мшистыми волокнами зубчатой извилины. Хотя существование СА2 часто подвергалось сомнению, большая часть имеющихся данных указывает на то, что действительно существует узкое поле СА2, которое можно отличить от других полей гиппокампа с помощью различных критериев, включая нейрохимические маркеры. Р. Лоренте де Но также определил поле СА4. Как выяснил Т. Блэкстад [25], а затем

Д. Амарал [26], область, которую Р. Лоренте де Но назвал СА4, на самом деле является глубоким, или полиморфным, слоем зубчатой извилины [8].

Согласно современной гистологической номенклатуре, в гиппокампе выделяют три слоя клеток: 1) молекулярный (*stratum moleculare*), включающий зумолекулярный (*substratum eumoleculare*), лакунарный (*substratum lacunosum*) и радиальный (*substratum radiatum*) подслои; 2) пирамидный (*stratum pyramidale*); 3) краевой (*stratum oriens*) [2, 27].

Основным является **слой пирамидных клеток**. Он плотно упакован в СА1 и более рыхло – в СА2 и СА3. Пирамидные клетки поля СА3 имеют базальное и апикальное дендритное дерево, которые простираются соответственно в краевой слой и до щели гиппокампа. Длина дендритов и организация пирамидных клеток СА3 весьма вариабельны [28]. Клетки, расположенные у края зубчатой извилины, имеют мало или вообще не имеют дендритов, простирающихся в молекулярный слой, и, таким образом, к ним поступает мало или совсем не поступает прямая информация от энторинальной коры. Однако они получают на свои апикальные и базальные дендритные отростки большее количество терминалей мшистых волокон и, таким образом, находятся под влиянием зернистых клеток, в отличие от дистально расположенных клеток поля СА3, которые имеют вход только от апикальных мшистых волокон.

В глубине слоя пирамидных клеток расположен относительно бесклеточный **краевой слой**, который содержит дендриты пирамидных клеток и несколько классов вставочных нейронов. Он может быть определен как инфрапирамидальная область, в которой расположены некоторые из ассоциативных связей СА3 с СА3 и коллатеральные связи Шаффера от СА3 к СА1. В молекулярном слое заканчиваются волокна энторинальной коры.

Пирамидные клетки СА1 демонстрируют гомогенность своих дендритных отростков, они также в среднем меньше клеток СА3. Анатомическая однородность, однако, не отражает функциональную однородность, так как существуют различия во входных сигналах энторинальной коры, получаемых в разных местах вдоль поперечной оси СА1. Пирамидные нейроны – самые многочисленные в гиппокампе, однако, как и в зубчатой извилине, имеется гетерогенная группа интернейронов, разбросанных по всем слоям. Пирамидная корзинчатая клетка располагается в слое пирамидных клеток или вблизи него, а ее дендриты простираются в краевой слой и радиальный и лакунарный подслои молекулярного слоя.

Корзинчатые клетки имеют разнообразную форму: в краевом слое – веретеновидную, в радиальном подслое – звездчатую. Их аксоны иннервируют тела и проксимальные дендриты пирамидных клеток. Второй тип интернейронов гиппокампа – клетки-канделябры. Их тела, как и тела корзинчатых клеток, расположены в слое пирамидных нейронов или рядом с ним, а дендриты охватывают все слои гиппокампа. В краевом и молекулярном слоях гиппокампа также существует множество непиримидных типов клеток, преимущественно ГАМКергических [29]. Таким образом, из восьми известных типов нейронов гиппокампа пирамидные являются холинергическими, а остальные – гамкергическими [20].

Субикулум, пре- и парасубикулум иногда объединяют одним термином «субикулярный комплекс». Поскольку каждая из этих областей коры имеет различные нейроанатомические особенности, их лучше рассматривать как независимые. Граница между СА1 и субикулумом проходит точно в том месте, где заканчивается коллатеральная проекция Шаффера от поля СА3, у грызунов – примерно там, где слой конденсированных пирамидных клеток СА1 начинает расширяться в более толстый слой субикулума. Пресубикулум примыкает к субикулуму и, как правило, состоит из более чем трех слоев, характерных для зубчатой извилины, гиппокампа и субикулума. Однако точное отграничение глубоких слоев пресубикулума и дифференцировка клеток, принадлежащих пресубикулуму, от относящихся к глубоким слоям энторинальной коры так и не были четко установлены. Отличительной чертой пресубикулума является плотно упакованный наружный клеточный слой, который населен относительно небольшими пирамидными нейронами. Для парасубикулума характерен клиновидный слой клеток, которые несколько крупнее и менее компактны, чем в пресубикулуме [30].

Субикулум состоит из молекулярного, пирамидного, мультиформного слоев, прободающего тракта, лотка, спайки свода, слоев дорсальных и вентральных волокон. Первые три слоя содержат перикарионы нейронов, а нижележащие – их отростки. Основными клетками субикулума являются большие пирамидные нейроны, апикальные дендриты которых идут в молекулярный слой, а базальные – в более глубокие участки пирамидного слоя. Интернейроны субикулума в основном аналогичны тем, которые встречаются в собственно гиппокампе. Нейромедиаторами их являются ГАМК, соматостатин и парвальбумин [20]. Интернейроны образуют синаптические связи с волокнами перфорантного пути [31].

В пресубикулуме выделяют молекулярный, наружный и внутренний мелкопирамидный, сетчатый, пирамидный и мультиформный слои. Тормозные интернейроны располагаются в поверхностных слоях, образуя аксонные корзинки вокруг тел пирамидных клеток, их медиаторами являются ГАМК и парвальбумин, они встречаются только в дорсальной части пресубикулума [20].

Парасубикулум содержит молекулярный, пирамидный и мультиформный слои. Пирамидный, основной слой, образован перикарионами крупных пирамидных нейронов. В этом слое также располагаются клетки-канделябры и корзинчатые нейроны, оказывающие тормозное влияние на пирамидные клетки. Молекулярный и мультиформный слои состоят из тормозных ГАМКергических и возбуждающих кальцетинин-положительных непиримидных интернейронов [32].

Энторинальная кора – единственная область формации гиппокампа, демонстрирующая шестислойность. Здесь можно выделить молекулярный, звездчатый, пирамидный, крупноклеточный, мелкоклеточный и мультиформный слои [33] (см. рис. 3).

Первый слой практически лишен нейронов и содержит поперечно-ориентированные нервные волокна, второй в основном содержит средние и крупные звездчатые нейроны, как правило, группирующиеся в кластеры (клеточные острова), которые каудально сливаются, образуя непрерывный слой. Третий слой содержит пирамидные нейроны. Четвертый наиболее выражен в каудальном отделе энторинальной коры, на остальных участках он фрагментарен. В верхней части пятого слоя находятся редко расположенные пирамидные и полиморфные нейроны, которые в нижнем его подслое лежат плотнее. Шестой слой содержит гетерогенную популяцию нейронов, плотность расположения перикарионов которых уменьшается в нижних отделах, прилежащих к белому веществу [33, 34]. Таким образом, хотя энторинальная кора значительно тоньше, ее структурная организация очень напоминает неокортекс.

Особенности строения формации гиппокампа крысы, обезьяны и человека

Объем гиппокампа у крыс примерно в 10 раз меньше, чем у обезьян, и в 100 раз меньше, чем у человека (соответственно 32, 340 и 3300 мм³). В зубчатой извилине у обезьян примерно в 10 раз больше зернистых клеток, чем у крыс, соотношение, которое соответствует общей разнице в объеме. Однако зернистых клеток в зубчатой извилине человека всего в 15 раз больше, чем у крыс, тогда как объем зубчатой извилины и гип-

покампа – примерно в 100 раз. В поле гиппокампа обезьяны CA1 пирамидных клеток в три раза больше, чем у крысы, тогда как у человека – в 35 раз [35]. При этом базовая архитектура гиппокампа является общей для всех трех видов. У обезьян формация гиппокампа находится полностью в пределах височной доли и не имеет ярко выраженной С-образной формы вдоль ее септо-темпоральной оси, столь характерной для крыс. Область, эквивалентная септальному полюсу гиппокампа крысы, расположена у обезьяны каудально, а эквивалентная височному полюсу – рострально [36]. Гиппокамп обезьяны лежит почти горизонтально в височной доле, составляя, как и у человека, большую часть дна височного рога четвертого желудочка. Ее энторинальная кора физически связана только с ростральной частью полей гиппокампа и простирается каудально только до уровня латерального ядра коленчатого тела, тогда как зубчатая извилина, гиппокамп и субикулум – значительно каудальнее этого уровня. Трехмерное положение формации гиппокампа человека подобно таковому в мозге макака, однако вследствие большего развития височной ассоциативной коры строение вентромедиальной поверхности мозга, в том числе извилистых паттернов, существенно отличается. Классическое макроскопическое изображение формации гиппокампа человека представляет собой выпуклость на дне височного рога бокового желудочка. Как и у обезьяны, эта часть формации гиппокампа наиболее широка в ростральном направлении, где структура изгибается к медиальной поверхности мозга (рис. 4).

Существует несколько цитоархитектонических различий между формацией гиппокампа

крысы, обезьяны и человека. Полиморфный слой зубчатой извилины у обезьяны относительно меньше, чем у крысы [37]. Слой пирамидных клеток в области поля CA1 более толстый и гетерогенный у человека и обезьяны, чем у крысы, его толщина составляет соответственно 30, 10–15 и около 5 клеток. Пирамидальный клеточный слой поля CA1 у человека не только утолщается, но и приобретает отчетливо многослойный вид с преобладанием клеток разного размера и формы на разной глубине слоя. В результате менее четкой становится не только граница между слоем пирамидальных клеток и лучистым слоем, но и граница между CA1 и субикулумом. У обезьяны некоторые из коллатералей Шаффера от CA3 оканчиваются в слое пирамидных клеток, предположительно на апикальных дендритах клеток, расположенных глубоко в слое, или на базальных дендритах нейронов, лежащих поверхностно.

Другой областью, демонстрирующей видо-вые различия, является энторинальная кора. У обезьян ее ламинарная организация гораздо четче, чем у крыс: например, у первых существует четкое различие между V и VI слоями, тогда как у последних они имеют тенденцию смыкаться. Энторинальная кора обезьяны также гораздо более дифференцирована, чем у крысы. У крыс она обычно делится на два основных цитоархитектонически различных подразделения – на латеральную и медиальную области. У обезьяны выделяют 7, а в человеческом мозге – 27 подразделений (хотя недавние описания признают всего 8, подобно тому, что наблюдается у обезьян) [8].

Еще один пример различий у крысы и обезьяны возник при внутриклеточном окрашивании мшистых клеток полиморфной области зубчатой

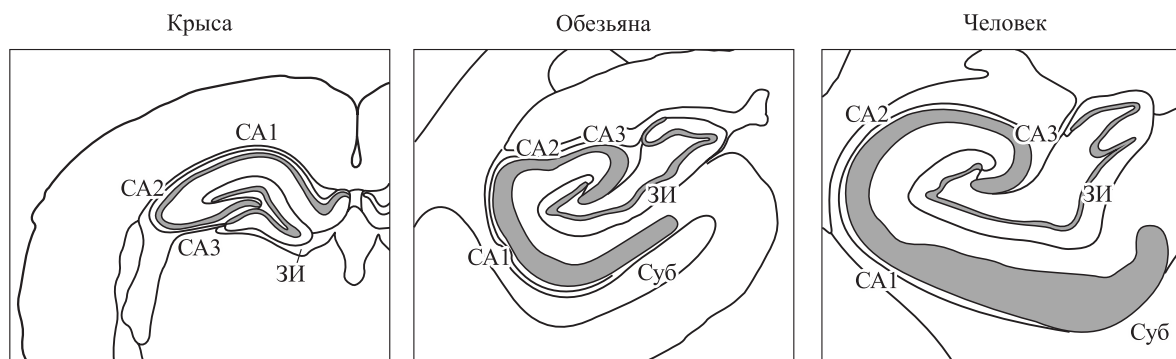


Рис. 4. Общая организация и особенности строения гиппокампа у крысы, обезьяны и человека.

ЗИ – зубчатая извилина; CA1, CA2, CA3 – соответственно поля гиппокампа CA1, CA2 и CA3; Суб – субикулум ([9] с изменениями)

Fig. 4. General organization and structural features of the hippocampus in rats, monkeys and humans.

ЗИ – dentate gyrus; CA1, CA2, CA3 – fields CA1, CA2, CA3 of the hippocampus, relatively; Суб – subiculum ([9] with modifications)

извилины. У крысы они дают начало ассоциативно-комиссуральным связям с внутренней частью молекулярного слоя, а их дендриты, как правило, приурочены к полиморфной области (т. е. не выходят ни в молекулярный слой, ни в соседнее поле СА3). Мшистая клетка у обезьяны совсем другая. Во-первых, существует как минимум две формы. Одна очень похожа на мшистую клетку крысы, с дендритами, ограниченными полиморфным клеточным слоем, и аксонами, направленными к молекулярному слою. Однако существует второй тип, у которого большая часть дендритной ветви простирается в молекулярный слой. Более того, многие из этих клеток дают проекции в соседнюю область СА3. Значение этой измененной морфологии у обезьяны состоит в том, что данные моховидные клетки могут получать иннервацию перфорантного пути в молекулярном слое зубчатой извилины, в то время как стандартные моховидные клетки не способны (поскольку перфорантный путь не входит в полиморфный слой). Более того, у крыс зернистые клетки являются единственным входом в СА3, тогда как у обезьян мшистые клетки, по-видимому, вносят дополнительный вклад [37, 38].

Базовая организация внутренних цепей гиппокампа обезьян напоминает наблюдаемую у крыс, за небольшими исключениями. У обезьяны, например, волокна перфорантного пути, идущие от ростральной энторинальной области (эквивалент латеральной энторинальной области крысы), заканчиваются, как и у крысы, главным образом во внешней трети молекулярного слоя зубчатой извилины. Некоторые окончания, однако, также продолжают с уменьшающимся градиентом в среднюю треть молекулярного слоя. Проекция из каудальной энторинальной коры (область, эквивалентная медиальной энторинальной области крысы) заканчивается аналогичным образом: самые длинные – в средней трети и постепенно уменьшающиеся – во внешней трети молекулярного слоя. Таким образом, граница между латеральным и медиальным энторинальными окончаниями у обезьяны выражена гораздо менее отчетливо, чем у крысы [36].

Одно из наиболее выраженных различий между крысой и обезьяной связано с организацией комиссуральных связей [39, 40]. У крыс имеется массивная комиссуральная система, обеспечивающая почти одну шестую часть возбуждающего входа в зубчатую извилину [41, 42]. Однако у макака и, предположительно, у человека комиссуральные связи в зубчатой извилине почти полностью отсутствуют [39]. У крыс имеются обширные комиссуральные проекции от полиморфного слоя зубчатой извилины к контралатераль-

ному молекулярному слою зубчатой извилины и от поля СА3 к контралатеральным полям СА3 и СА1. У обезьяны эти связи практически отсутствуют. Только самая ростральная часть зубчатой извилины и гиппокампа (соответствующая самой височной части у крысы) демонстрирует какие-либо комиссуральные связи, которые ограничены гомотопическими областями на контралатеральной стороне. Интересно, что в то время как комиссуральные связи зубчатой извилины и гиппокампа в значительной степени отсутствуют, связи, возникающие в пресубикуле и заканчивающиеся в III слое контралатеральной энторинальной коры, столь же прочны у обезьяны, как и у крыс. Помимо этого, отличается и химическая нейроанатомия формации гиппокампа [8].

Заключение

Таким образом, пространственная, структурная организация, цито- и миелоархитектоника формации гиппокампа у крысы к настоящему времени достаточно хорошо изучены и могут служить основой для дальнейшего морфофункционального исследования при различной патологии с возможной экстраполяцией полученных данных на человека.

Список литературы / References

1. Alve I.S., Coutinho A.M., Vieira A.P., Rocha B.P., Passos U.L., Gonçalves V.T., Silva P.D.S., Zhan M.X., Pinho P.C., Delgado D.S., ... Amancio C.T. Imaging aspects of the hippocampus. *Radiographics*. 2022;42(3):822–840. doi: 10.1148/rg.210153
2. Бонь Е.И., Зиматкин С.М. Строение и развитие гиппокампа крысы. *Ж. Гродненск. гос. мед. ун-та*. 2018;16(2):132–138. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-2-132-138
3. Bon Ye.I., Zimatkin S.M. Structure and development of the rat hippocampus. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University*. 2018;16(2):132–138. [In Russian]. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-2-132-138
4. Schultz C., Engelhardt M. Anatomy of the hippocampal formation. *Front. Neurol. Neurosci.* 2014;34:6–17. doi: 10.1159/000360925
5. Колесников Л.Л. Международная анатомическая терминология. М.: Медицина, 2003. 424 с. Kolesnikov L.L. International anatomical terminology. Moscow: Meditsine, 2003. 424 p. [In Russian].
6. Broca P. Anatomie comparée des circonvolutions cérébrales: le grand lobe limbique. *Rev. D'Anthropol.* 1878;1:385–498. [In French].
7. Duvernoy H.M. The human hippocampus. Functional anatomy, vascularization and serial sec-

- tions with MRI, 3rd edition. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2005;26(10):2702.
7. Lorente de Nó R. Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the structure of the ammonic system. *J. Psychol. Neurol.* 1934;46:225–242.
8. Amaral D.G., Lavenex P. Hippocampal neuroanatomy. In: *The hippocampus book*. Ed. P. Andersen et al. Oxford: Oxford University Press, 2007. P. 37–115.
9. Witter M.P., Amaral D.G. Hippocampal formation. In: *The rat nervous system*. Ed. G. Paxinos. Elsevier Academic Press, 2004. P. 635–704.
10. Haładaj R. Anatomical variations of the dentate gyrus in normal adult brain. *Surg. Radiol. Anat.* 2020;42(2):193–199. doi: 10.1007/s00276-019-02298-5
11. West M.J., Slomianka L., Gundersen H.J.G. Unbiased stereological estimation of the total number of neurons in the subdivisions of the rat hippocampus using the optical fractionator. *Anat. Rec.* 1991;231(4):482–497. doi: 10.1002/ar.1092310411
12. Rapp P.R., Gallagher M. Preserved neuron number in the hippocampus of aged rats with spatial learning deficits. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996;93(18):9926–9930. doi: 10.1073/pnas.93.18.9926
13. Gaarskjaer F.B. Organization of the mossy fiber system of the rat studied in extended hippocampi. I. Terminal area related to number of granule and pyramidal cells. *J. Comp. Neurol.* 1978;178(1):49–72. doi: 10.1002/cne.901780104
14. Kempermann G., Kuhn G., Gage F.H. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature.* 1997;386(6624):493–495. doi: 10.1038/386493a0
15. Kempermann G., Kuhn H.G., Gage F.H. Experienced-induced neurogenesis in the senescent dentate gyrus. *J. Neurosci.* 1998;18(9):3206–3212. doi: 10.1523/JNEUROSCI.18-09-03206.1998
16. Ribak C.E., Vaughn J.E., Saito K. Immunocytochemical localization of glutamic acid decarboxylase in neuronal somata following colchicine inhibition of axonal transport. *Brain Res.* 1978;140(2):315–332. doi: 10.1016/0006-8993(78)90463-8
17. Ribak C.E., Seress L. Five types of basket cell in the hippocampal dentate gyrus: a combined Golgi and electron microscopic study. *J. Neurocytol.* 1983;12(4):577–597. doi: 10.1007/BF01181525
18. Seress L., Pokorny J. Structure of the granular layer of the rat dentate gyrus: a light microscopic and Golgi study. *J. Anat.* 1981;133(2):181–195.
19. Freund T.F., Buzsaki G. Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus.* 1996;6(4):347–470. doi: 10.1002/(SICI)1098-1063(1996)6:4<347::AID-HIPO1>3.0.CO;2-I
20. Зиматкин С.М., Бонь Е.И. Строение и развитие коры головного мозга крысы. Гродно: ГрГМУ, 2019. 156 с.
- Zimatkin S.M., Bon E.I. Structure and development of the rat cerebral cortex. Grodno: GrGMU, 2019. 156 p. [In Russian].
21. Kosaka T. Axon initial segments of the granule cell in the rat dentate gyrus: Synaptic contacts on bundles of axon initial segments. *Brain Res.* 1983;274(1):129–134. doi: 10.1016/0006-8993(83)90527-9
22. Han Z.S., Buhl E.H., Lorinczi Z., Somogyi P. A high degree of spatial selectivity in the axonal and dendritic domains of physiologically identified local-circuit neurons in the dentate gyrus of the rat hippocampus. *Eur. J. Neurosci.* 1993;5(5):395–410. doi: 10.1111/j.1460-9568.1993.tb00507.x
23. Kempermann G., Song H., Fred H. Gage neurogenesis in the adult hippocampus. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2015;7(9):14–28. doi: 10.1101. doi: 10.1101/cshperspect.a018812
24. Scharfman H.E. The enigmatic mossy cell of the dentate gyrus. *Nat. Rev. Neurosci.* 2016;17(9):562–575. doi: 10.1038/nrn.2016.87
25. Blackstad T.W. Commissural connections of the hippocampal region in the rat, with special reference to their mode of termination. *J. Comp. Neurol.* 1956;105(3):417–537. doi: 10.1002/cne.901050305
26. Amaral D.G. A Golgi study of cell types in the hilar region of the hippocampus in the rat. *J. Comp. Neurol.* 1978;182(4 Pt 2):851–914. doi: 10.1002/cne.901820508
27. Международные термины по цитологии и гистологии человека с официальным списком русских эквивалентов: справочное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009, 272 с.
- International terms on human cytology and histology with the official list of Russian equivalents: reference guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 272 p. [In Russian].
28. Ishizuka N., Cowan W.M., Amaral D.G. A quantitative analysis of the dendritic organization of pyramidal cells in the rat hippocampus. *J. Comp. Neurol.* 1995;362(1):17–45. doi: 10.1002/cne.903620103
29. Ishizuka N. Laminar organization of the pyramidal cell layer of the subiculum in the rat. *J. Comp. Neurol.* 2001; 18;435(1):89–110. doi: 10.1002/cne.1195
30. Knowles W.D. Normal anatomy and neurophysiology of the hippocampal formation. *J. Clin. Neurophysiol.* 1992;9(2):252–263.
31. Goto M., Swanson L.W., Canteras N.S. Connections of the nucleus incertus. *J. Comp. Neurol.* 2001;438(1):86–122. doi: 10.1002/cne.1303
32. van Groen T., Wyss J.M. The connections of presubiculum and parasubiculum in the rat. *Brain Res.* 1990;518(1-2):227–243. doi: 10.1016/0006-8993(90)90976-i
33. Garcia A.D., Buffalo E.A. Anatomy and function of the primate entorhinal cortex. *Annu. Rev. Vis. Sci.* 2020;6:411–432. doi: 10.1146/annurev-vision-030320-041115
34. Köhler C.A. Projection from the deep layers of the entorhinal area to the hippocampal formation in the rat brain. *Neurosci. Lett.* 1985;56(1):13–19. doi: 10.1016/0304-3940(85)90433-1

35. Rapp P.R., Gallagher M. Preserved neuron number in the hippocampus of aged rats with spatial learning deficits. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996;93(18):9926–9930. doi: 10.1073/pnas.93.18.9926
36. Witter M.P., Amaral D.G. The entorhinal cortex of the monkey: VI. Organization of projections from the hippocampus, subiculum, presubiculum, and parasubiculum. *J. Comp. Neurol.* 2020;529(4):828–852. doi: 10.1002/cne.24983
37. Buckmaster P.S., Strowbridge B.W., Kunkel D.D., Schmiede D.L., Schwartzkroin P.A. Mossy cell axonal projections to the dentate gyrus molecular layer in the rat hippocampal slice. *Hippocampus*. 1992;2(4):349–362. doi: 10.1002/hipo.450020403
38. Buckmaster P.S., Amaral D.G. Intracellular recording and labeling of mossy cells and proximal CA3 pyramidal cells in macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.* 2001;430(2):264–281. doi: 10.1002/1096-9861(20010205)430:2<264::aid-cne1030>3.0.co;2-3
39. Amaral D.G., Insausti R., Cowan W.M. The commissural connections of the monkey hippocampal formation. *J. Comp. Neurol.* 1984;224(3):307–336. doi: 10.1002/cne.90224030
40. Demeter S., Rosene D.L., van Hoesen G.W. Interhemispheric pathways of the hippocampal formation, presubiculum and entorhinal and posterior parahippocampal cortices in the rhesus monkey: the structure and organization of the hippocampal commissures. *J. Comp. Neurol.* 1985;233(1):30–47. doi: 10.1002/cne.902330104
41. Raisman G., Cowan W.M., Powell T.P.S. The extrinsic afferent, commissural and association fibres of the hippocampus. *Brain*. 1965;88(5):963–997. doi: 10.1093/brain/88.5.963
42. Gottlieb D.I., Cowan W.M. Autoradiographic studies of the commissural and ipsilateral association connections of the hippocampus and dentate gyrus of the rat. I. The commissural connections. *J. Comp. Neurol.* 1973;149(4):393–420. doi: 10.1002/cne.901490402

Информация об авторах:

Зиматкин Сергей Михайлович, д.б.н., ORCID: 0000-0001-5728-2588, e-mail: smzimatkina@mail.ru

Климуть Татьяна Викторовна, e-mail: klimuts@yandex.by

Заерко Анастасия Викторовна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-6155-040X, e-mail: wersall_91@mail.ru

Information about the authors:

Sergey M. Zimatkin, doctor of biological sciences ORCID: 0000-0001-5728-2588, e-mail: smzimatkina@mail.ru

Tatiana V. Klimuts, e-mail: klimuts@yandex.by

Anastasiya V. Zaerko, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-6155-040X, e-mail: wersall_91@mail.ru

Поступила в редакцию 09.01.2023

После доработки 01.03.2023

Принята к публикации 14.03.2023

Received 09.01.2023

Revision received 01.03.2023

Accepted 14.03.2023

Биологическая активность и терапевтический потенциал *Curcuma longa* (обзор литературы)

А.А. Запорожченко¹, М.А. Суботялов^{1, 2}

¹ Новосибирский государственный педагогический университет
630126, г. Новосибирск, ул. Вилуйская, 28

² Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

Резюме

В обзоре представлен анализ публикаций, посвященных выявлению биологической активности, компонентного состава, фармакологических свойств и терапевтического потенциала различных компонентов растения *Curcuma longa*. При подготовке настоящей публикации использовались преимущественно статьи в изданиях, включенных в PubMed, Scopus, Web of Science. Проведенный анализ показал, что *Curcuma longa* содержит широкий спектр биологически активных веществ, в том числе куркуминоиды, летучие масла, смолы, алкалоиды. В многочисленных исследованиях *in vivo* и *in vitro* продемонстрированы противовоспалительный, антиоксидантный, антибактериальный, противоопухолевый, нейропротекторный, антипролиферативный и ряд других эффектов. Таким образом, *Curcuma longa* обладает высоким терапевтическим потенциалом и может быть перспективным видом сырья для разработки средств, эффективных при различных заболеваниях.

Ключевые слова: куркума, *Curcuma longa*, куркуминоиды, куркумин, фармакогнозия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Суботялов М.А., e-mail: subotyalov@yandex.ru

Для цитирования: Запорожченко А.А., Суботялов М.А. Биологическая активность и терапевтический потенциал *Curcuma longa* (обзор литературы). Сибирский научный медицинский журнал. 2023;43(3):15–27. doi: 10.18699/SSMJ20230302

Biological activity and therapeutic potential of *Curcuma longa* (review)

A.A. Zaporozhchenko¹, M.A. Subotyalov²

¹ Novosibirsk State Pedagogical University
630126, Novosibirsk, Vilyuyskaya str., 28

² Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogova str., 1

Abstract

The review presents an analysis of publications devoted to the identification of biological activity, component composition, pharmacological properties and therapeutic potential of various components of the *Curcuma longa* plant. This publication was prepared using mostly articles in PubMed, Scopus, and Web of Science. The analysis showed that *Curcuma longa* contains a wide range of biologically active substances, including curcuminoids, volatile oils, resins, alkaloids. Numerous *in vivo* and *in vitro* studies have demonstrated anti-inflammatory, antioxidant, antibacterial, antitumor, neuroprotective, antiproliferative and a number of other effects. Thus, *Curcuma longa* has a high therapeutic potential and can be a promising type of raw material for the development of drugs effective in various diseases.

Key words: turmeric, *Curcuma longa*, curcuminoids, curcumin, pharmacognosy.

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

Correspondence author: Subotyalov M.A., e-mail: subotyalov@yandex.ru

Citation: Zaporozhchenko A.A., Subotyalov M.A. Biological activity and therapeutic potential of *Curcuma longa* (review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(3):15–27. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230302

Введение

Частота применения растительных ресурсов в качестве терапевтических средств при различных отклонениях в состоянии здоровья повышается с каждым годом. По данным ВОЗ, около 80 % жителей мира на этапе первичной медико-санитарной помощи пользуются традиционными средствами природного происхождения [1]. Например, в США фитотерапию в настоящее время применяют почти 20 млн американцев [2], ее годовой оборот составляет более 1,5 млрд долларов, а ежегодный рост – примерно 25 % [3]. По данным Nexa Research, в 2016 г. мировой рынок фитотерапии оценивался в 71,19 млрд долларов США [4]. Анализ фармацевтического рынка России выявил, что фитопрепараты составляют примерно 25 % от общего количества зарегистрированных лекарственных средств [5].

В результате изучения и систематизации данных отечественных и зарубежных источников литературы по состоянию развития рынка растительных препаратов выявлена тенденция роста потребности населения в лекарственном растительном сырье в среднем на 17,8 % ежегодно.

В России лекарства растительного происхождения по частоте применения при различных заболеваниях располагаются в следующем ряду (в убывающей последовательности): заболевания дыхательных путей, ЦНС, ЖКТ, печени, желчного пузыря, сердечно-сосудистые заболевания, нарушения иммунитета, гинекологические заболевания, ревматические заболевания (средства для внутреннего применения). За рубежом фитотерапия развивается по-разному, в зависимости от исторически сложившихся традиций в медицине. Например, в Германии, Франции и других европейских странах она считается «мостиком» между народными средствами и высоконаучной, эмпирически обоснованной классической медициной, фитопрепараты больным регулярно выписывают около 80 % врачей. В Азии практикуются оба метода терапии – и классический, и альтернативный [6].

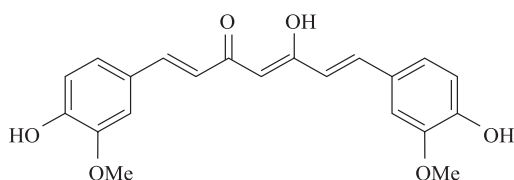
Современные фармацевтические препараты должны быть экономически выгодны, безопасны, эффективны и обладать широким спектром действия. Поэтому большое внимание уделяется поискам и введению в фармацевтику новых источ-

ников биологически активных веществ. Одним из перспективных растительных ресурсов с богатым набором биологически активных веществ, обладающих высоким терапевтическим потенциалом, является *Curcuma longa* L. (Куркума длинная). Это многолетнее травянистое растение из семейства Имбирных (Zingiberaceae) традиционно используется как специя и продукт питания в странах Юго-Восточной Азии.

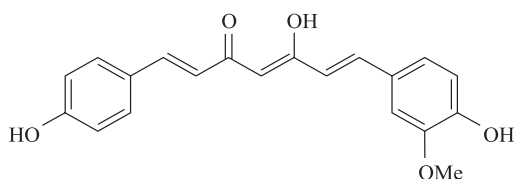
Куркумин, главный компонент *Curcuma longa*, применяется в качестве антисептического и противовоспалительного средства, а также антиоксиданта и обезболивающего при разнообразных патологических состояниях [7]. Куркумин считается «привилегированным соединением» из-за его способности модулировать различные сигнальные пути, участвующие в патогенезе многих заболеваний. Считается, что он проявляет антиоксидантный, проапоптотический, химиопрофилактический, химиотерапевтический, антипролиферативный эффект, также обладает антиноцицептивными, противопаразитарными и противомаларийными свойствами [8]. Исследования на животных показали, что куркумин может быть полезен в терапии и профилактике широкого спектра заболеваний человека, включая диабет [9, 10], ожирение, неврологические и психические расстройства, рак, а также хронические заболевания, поражающие глаза, легкие, печень, почки, желудочно-кишечную и сердечно-сосудистую системы.

Компонентный состав *Curcuma longa*

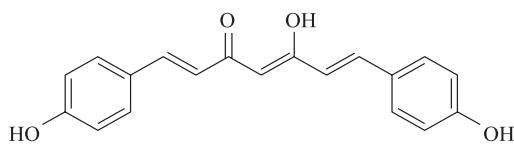
Основными химическими компонентами корневища растения *Curcuma longa* являются куркуминоиды – полифенольные соединения, из которых самым известным и хорошо изученным является куркумин (концентрация от 2,8 до 8 %) [11]. Изучение отечественного стандартного образца корневищ куркумы, выращенной на территории Северного Кавказа, выявило стабильность химического состава куркуминоидного комплекса и соотношение содержания его доминирующих компонентов [12], которое, согласно данным большинства источников литературы, является следующим: 77 % куркумина, 17 % диметоксикуркумина и 3 % бис-диметоксикуркумина [13] (рисунок).



Куркумин (77 %)



Диметоксикуркумин (17 %)



бис-Диметоксикуркумин (3 %)

Куркумин и его основные дериваты *Curcumin and its major derivatives*

Куркума богата многими активными веществами. Ее компонентный анализ помимо полифенолов, в том числе флавоноидов, показал наличие сапонинов, дубильных веществ, антрахинонов, алкалоидов, углеводов, кумаринов, стероидов, дитерпенов, белков и гликозидов [14]. Было выявлено, что куркума может рассматриваться как источник йода: ее порошок содержит 1800 мкг йода на 100 г сырья [15]. К ключевым компонентам куркумы относятся куркуминоиды (от 0,3 до 5,4 %), летучие масла (турмерон, атлантон, зингиберон и т.д., от 3 до 7 %), смолы (включая терпеноиды, тритерпеноиды, фенилпропены и т.д., следовые количества), алкалоиды (следовые количества), углеводы (от 60 до 70 %), жиры (от 5 до 10 %), белки (от 6 до 8 %), клетчатка (от 2 до 7 %), минералы (P, K, Na, Ca, Mg, Mn, Zn, Fe, I), вода (от 6 до 13 %).

Биологическая активность куркумина обусловлена его прямым и опосредованным воздействием на факторы транскрипции, ферменты, медиаторы воспаления, протеинкиназы, молекулы адгезии, факторы роста, рецепторы, регуляторные белки клеточного цикла, хемокины, рецепторы хемокинов [16].

Противовоспалительное действие *Curcuma longa*

Куркумин оказывает выраженное противовоспалительное действие (в моделях острого вос-

паления столь же эффективен, как кортизон или фенилбутазон) [17, 18], к его мишеням относятся факторы транскрипции (например, NF-κB), ферменты (например, циклооксигеназа-2, 5-липоксигеназа), провоспалительные цитокины (IL-1β, IL-6, IL-12, TNF-α, IFNγ) и связанные с ними сигнальные пути (AP-1, RANK/RANKL, JAK-STAT) [19]. Благодаря своим противовоспалительным свойствам куркумин используется при аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника и рассеянный склероз [20]. В последнее время фокус исследований сместился в сторону роли куркумина как внутриклеточного сигнального агента. Исследования показали, что, подобно полифенолам зеленого чая, куркумин ингибирует NF-κB, тем самым подавляя экспрессию генов провоспалительных цитокинов [21–23].

Применение ректальных суппозиторий с экстрактом куркумы при болезни Крона привело к снижению выраженности клинических и морфологических признаков заболевания, включая размер язвенного дефекта и инфильтрацию стенки кишечника клетками крови лейкоцитарного ряда [24, 25]. Анализ терапевтического потенциала применения куркумы при псориазе свидетельствует о перспективности использования биодоступных форм куркуминоидов для системного и местного лечения псориаза в комплексной терапии [26].

Антибактериальная и противовирусная активность *Curcuma longa*

Поиск противомикробных препаратов на основе растительного сырья призван решить проблему устойчивости микроорганизмов к используемым на сегодняшний день антибиотикам. Исследования выявили антимикробный потенциал куркумы, в том числе против штаммов *Staphylococcus aureus*, *Salmonella paratyphi*, *Trichophyton gypsum* и *Mycobacterium tuberculosis* [27]. Гексановый и метанольный экстракты *Curcuma longa* продемонстрировали антибактериальный эффект в отношении грамположительных бактерий (*St. aureus*, *St. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Micrococcus tetragenus*, *M. luteus*), спорообразующих бацилл (*Bacillus subtilis*, *B. cereus*), некоторых грамотрицательных бактерий (*Acinetobacter lwoffii*, *Alcaligenes faecalis*). Куркумин также подавляет размножение возбудителей грибковых инфекций (*Candida stellatoidea*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium gypsum*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Scopulariopsis brevicaulis*). Доказан синергизм антимикробного эффекта куркумина и антибиотиков, противогрибковых препаратов в отношении различных патогенов, включая

Pseudomonas aeruginosa и энтеротоксигенную *Escherichia coli* (ETEC) [28, 29].

Обнаружено, что механизмы антибактериального действия куркумина состоят либо в прямом вмешательстве в репродукцию бактерий, либо в подавлении клеточных сигнальных путей, необходимых для их репликации [30]. Есть данные о противовирусной активности куркумы в отношении вирусов гриппа, гепатита В и С, механизм которой заключается в прямом вмешательстве в их репродукцию, а также в ингибировании клеточных сигнальных путей, необходимых для репликации вирусов [31].

Антиоксидантная активность *Curcuma longa*

За последние два десятилетия значительно возрос поиск биологически активных соединений природного происхождения с высокой антиоксидантной способностью, главным образом из-за их профилактического потенциала [32]. Действие куркумина на свободные радикалы осуществляется несколькими механизмами. Он может оказывать прямое антиоксидантное действие в отношении активных форм кислорода (АФК) и азота, способен модулировать активность ферментов системы глутатиона, каталазы, супероксиддисмутазы, а также ингибировать ферменты, генерирующие АФК, такие как липоксигеназа, циклооксигеназа и ксантиноксидаза [33, 34]. Кроме того, будучи эффективным скэвинджером пероксильных радикалов, куркумин, как и витамин Е, выступает в качестве антиоксиданта, вызывающего обрыв цепных процессов свободнорадикального окисления.

Установлено, что увеличение скорости мозгового кровотока под действием экстракта куркумы обусловлено усилением антиоксидантной защиты благодаря способности компонентов куркумы предотвращать окислительное повреждение клеток [35]. Также показано, что экстракт куркумы уменьшает выраженность окислительного стресса при интенсивной двигательной активности [36].

Антиоксидантная активность куркумы оправдывает ее использование во многих сферах, включая производство продуктов питания и косметики, нутрицевтику и фитотерапию [37].

Противоопухолевое действие *Curcuma longa*

Различные заболевания, включая онкологические, относящиеся к основным глобальным проблемам здравоохранения, все чаще связывают с действием свободных радикалов [38]. Применение фитохимических препаратов в комплексном лечении злокачественных новообразований спо-

собствует снижению токсичности полихимиотерапии и дает определенные экономические преимущества [39]. Противоопухолевая активность куркумина обеспечивается его способностью усиливать естественную антиоксидантную защиту организма, а также модулировать внутриклеточные сигнальные пути (NF- κ B, STAT3) [40]. Он также ингибирует образование нитрозамина, повышает уровень глутатиона и небелковых SH-групп.

Способность куркумина защищать ДНК от повреждений продемонстрирована в ходе исследования популяции Западной Бенгалии (Индия), живущей в регионе с высоким содержанием мышьяка в подземных водах. Мышьяк чрезвычайно канцерогенен, поскольку вызывает сильное окислительное повреждение ДНК. В образцах крови до применения куркумина обнаружены выраженные повреждения ДНК, повышенная продукция АФК, усиление процессов перекисного окисления липидов. Трехмесячный прием куркумина (куркумин с пиперином (20:1) в дозе 2500 мг/сут) уменьшил повреждение ДНК, генерацию АФК и активность процессов перекисного окисления липидов, а также повысил антиоксидантную активность [41]. В другом исследовании у курильщиков, получавших куркуму в течение трех месяцев, существенно снизился уровень выделяемых с мочой мутагенов – показатель способности организма избавляться от канцерогенов с помощью внутренних механизмов детоксикации [42].

Установлено, что прием куркумы в сочетании с курсом химиотерапии паклитакселом способствует снижению болевого синдрома и улучшению качества жизни пациентов с раком молочной железы [43]. Кормление мышей хлебом с добавлением порошка куркумы способствовало уменьшению суммарной массы очагов меланомы в мышечной ткани [44]; аналогичные данные получены при использовании модифицированного порошка корневищ куркумы в глицерине, что свидетельствует о противоопухолевом потенциале куркумы при меланоме [45]. При изучении антиканцерогенных свойств масляного экстракта корневища куркумы на модели эпидермоидной карциномы Льюис у мышей продемонстрировано снижение суммарной массы и объема метастазов опухоли, а также увеличение выживаемости животных-опухоленосителей [46].

Назначение масляного экстракта куркумы при моделировании алкогольного поражения печени и миелосупрессии, индуцированной циклофосфаном, у мышей способствовало сохранности лейкоцитов и спленоцитов после введения цитостатика [47]. Показано, что куркумин обладает

выраженными ДНК-протекторными свойствами при остром и хроническом воздействии сильных генотоксикантов. При этом следует отметить отсутствие достоверных данных об антигенотоксическом действии куркумина у человека, что актуализирует проведение подобных исследований [48].

Выявлено повышение выживаемости лабораторных животных на фоне применения куркумина при облучении в летальных дозах [49].

Нейропротекторное действие *Curcuma longa*

Куркумин представляет значительный интерес в качестве потенциального терапевтического средства для профилактики нейродегенеративных заболеваний и других расстройств, связанных со старением [50]. На мышинной модели острой ноцицептивной боли продемонстрировано синергичное действие куркумина и прегабалина [51]. Обнаружено, что куркумин подавляет экспрессию гена, кодирующего рецептор опиоидного пептида ноцицептина (NOP). Это предполагает ингибирующее действие на индуцированную морфином активацию того же гена, возможно, снижающее толерантность и привыкание к морфину и другим обезболивающим опиоидам [52]. Синергичный антиноцицептивный эффект также отмечен для куркумина и диклофенака у крыс. Хотя куркумин не приводил к значительному изменению биодоступности диклофенака при приеме внутрь, его способность усиливать действие анальгетика может иметь терапевтические преимущества [53]. В другом исследовании на крысах также отмечен синергичный эффект куркумина и диклофенака в субанальгетической дозе [54]. В традиционной медицине куркумин используется при лечении болезни Альцгеймера [55, 56], сердечных заболеваний, болезней желчевыводящих путей, анорексии, кашля, синусита, ревматоидного артрита.

Установлено, что экстракт порошка куркумы способствует улучшению параметров ориентировочно-исследовательского поведения у мышей, нарушенных под действием этанола [57, 58].

Противодиабетическое действие *Curcuma longa*

Прием корневища *Curcuma longa* у крыс с экспериментальным сахарным диабетом по сравнению с аналогичными животными, находящимися на стандартном корме, способствовал менее выраженному повышению концентрации глюкозы в крови, уменьшению интенсивности всасывания глюкозы в тонком кишечнике, более высокой концентрации инсулина и С-пептида в плазме, а также увеличению уровня гликогена в печени. При изучении микроструктуры образцов ткани

поджелудочной железы экспериментальных животных на фоне приема фитопрепарата отмечена большая сохранность островкового аппарата по сравнению с группой животных в условиях стандартного питания.

Выявлено, что применение *Curcuma longa* оказывает гипогликемический эффект при аллоксан-индуцированном сахарном диабете у крыс в результате частичной регенерации β -клеток островков Лангерганса, уменьшения структурных повреждений клеток и межклеточного вещества, улучшения кровоснабжения (в результате чего стимулируется увеличение секреции инсулина и С-пептида), а также активации гликогенеза в печени и уменьшения интенсивности всасывания глюкозы в тонком кишечнике.

Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии корневища растения *Curcuma longa* на гомеостатические механизмы регуляции углеводного обмена при экспериментальном сахарном диабете [59, 60].

На фоне подострой интоксикации формальдегидом у крыс-самцов линии Wistar с аллоксан-индуцированным сахарным диабетом выявлены повреждения β -клеток, эпителия проксимальных канальцев нефрона, нарушения функции почек и водно-солевого обмена. Добавление в пищу животным корневища *Curcuma longa* способствовало нормализации углеводного обмена, восстановлению морфофункционального состояния исследуемых органов. Таким образом, *Curcuma longa* обладает протекторными и сахароснижающими свойствами и может использоваться для профилактики воздействия формальдегида при сахарном диабете [61, 62].

Противоартритное действие *Curcuma longa*

Независимо от механизма, с помощью которого куркумин проявляет свои эффекты, он, по всей видимости, эффективен при ревматоидном артрите [63]. Так, 8–12-недельный прием стандартизированного экстракта куркумы (1000 мг/сут) способствовал уменьшению симптомов артрита (главным образом боли и симптомов, связанных с воспалением), эффект был сравним с действием классических нестероидных противовоспалительных препаратов ибупрофена и диклофенака натрия. Поэтому экстракты куркумы и куркумин могут быть рекомендованы для облегчения симптомов артрита, особенно ревматоидного артрита. Также показано, что куркумин может ингибировать фактор активации и агрегацию тромбоцитов [63]. При этом вследствие антитромботических эффектов куркумина его одновременное применение с другими препаратами с аналогичным фармакологическим потенциалом,

таким как напроксен, может увеличить риск кровотечения.

Полученные данные можно считать лишь платформой для дальнейших долгосрочных исследований с использованием препаратов на основе куркумина в сочетании с существующими стандартными методами лечения ревматоидного артрита, которые дадут полную картину полезности этого соединения. Однако уже сейчас в достаточной мере доказано, что куркумин обладает активностью, сходной с эффективностью известных противоопухолевых, противовоспалительных и противоревматических препаратов, и при этом не вызывает выраженных побочных эффектов.

В моделях на животных установлено, что куркумин может усиливать активность эндогенных кортикостероидов за счет увеличения синтеза и/или высвобождения, потенцирования рецепторных участков или замедления катаболических путей. В двойном слепом клиническом исследовании сравнение действия куркумина (1200 мг/сут) и фенилбутазона (300 мг/сут) у пациентов с подтвержденным ревматоидным артритом показало их схожую эффективность в отношении улучшения подвижности суставов, снижения продолжительности утренней скованности и отеков [64].

Пероральное применение куркумы в целом хорошо переносится и безопасно для общего использования. Ввиду огромного объема исследовательской литературы, перспектив потенциальной пользы и благодаря своим разнообразным свойствам куркумин в настоящее время оценивается в нескольких масштабных клинических исследованиях на людях для лечения ряда заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2-го типа, болезнь Альцгеймера, ревматоидный артрит, рассеянный склероз и различные виды рака у человека.

Основной проблемой, связанной с куркумином, является всасывание – из-за его недостаточной биодоступности для достижения системного эффекта часто используются очень высокие дозы [65]. Вопрос о биодоступности впервые встал при разработке куркумина в качестве фармацевтического средства: плохие фармакодинамические и фармакокинетические свойства, в основном связанные с химической нестабильностью, низкой растворимостью и быстрым метаболизмом, значительно снижают его терапевтический потенциал. Одним из способов усиления всасывания является комплексообразование куркумина с соевыми фосфолипидами для получения продукта мерива (Meriva), после приема которого пиковый уровень куркумина в плазме крови в 5 раз выше, чем после приема обычного куркумина.

Назначение наноразмерной формы куркумина, теракурмина (THERACURMIN), многократно увеличивает его биодоступность (содержание в крови крыс и людей соответственно в 40 и 27 раз больше, чем после приема порошка куркумина) [66]. Кроме того, его усваиваемость улучшает одновременное применение с пиперином (основной активный компонент черного перца *Piper nigrum*). Разработан и в настоящее время совершенствуется аналитический метод определения содержания куркумина и пиперина в рецептуре лекарственной формы для создания комплекса куркумина, имеющего повышенные показатели биодоступности.

Как известно, не только куркумин, но и многие другие растительные компоненты плохо абсорбируются и быстро метаболизируются. Поэтому поиск эффективных условий модификации чрезвычайно важен для получения окончательного продукта с высоким содержанием активных веществ. Использование различных растворителей приводит к значительной изменчивости концентрации биологически активных соединений, а также изменяет концентрацию экстрагирующего раствора [67]. Ряд фармацевтических технологий или комбинирование с другими соединениями (пиперин, лецитин, метионин), а также нанокапсулирование повышают растворимость куркумина, продлевают пребывание в плазме, улучшают фармакокинетический профиль и поглощение клетками [68, 69].

Таким образом, обзор результатов исследований компонентного состава и биологической активности *Curcuma longa* показал, что на экспериментальных моделях заболеваний у животных, а также в клинических исследованиях *Curcuma longa* и ее активные вещества благотворно влияют на течение ряда заболеваний. Куркуминоиды и другие компоненты *Curcuma longa* являются перспективными биологически активными веществами при лечении широкого спектра заболеваний, в первую очередь воспалительных (высокая противовоспалительная активность компонентов *Curcuma longa* доказана в условиях *in vitro* и *in vivo*). Эти данные дают основу для обоснования необходимости проведения дальнейших исследований, а также указывают на важность и актуальность изучения мишеней и механизмов действия биологически активных веществ *Curcuma longa* при различных заболеваниях.

Список литературы

1. Лесиовская Е.Е. Доказательная фитотерапия. М.: Группа Ремедиум, 2014. 224 с.

2. Nahin R.L., Barnes P.M., Stussman B.J., Bloom B. Costs of complementary and alternative medicine (CAM) and frequency of visits to CAM practitioners: United States, 2007. *Natl. Health Stat. Report*. 2009;30(18):1–14.
3. Weiner D.K., Ernst E. Complementary and alternative approaches to the treatment of persistent musculoskeletal pain. *Clin. J. Pain*. 2004;20(4):244–255. doi: 10.1097/00002508-200407000-00006
4. Herbal medicine market size and forecast, by product (tablets & capsules, powders, extracts), by indication (digestive disorders, respiratory disorders, blood disorders), and trend analysis, 2014–2024. Available at: <https://www.hexaresearch.com/research-report/global-herbal-medicine-market>
5. Бойко Н.Н., Бондарев А.В., Жиякова Е.Т., Писарев Д.И., Новиков О.О. Фитопрепараты, анализ фармацевтического рынка Российской Федерации. *Научный результат. Медицина и фармация*. 2017;3(4):30–38. doi: 10.18413/2313-8955-2017-3-4-30-38
6. Григорян Э.Р. Методический подход к оптимизации ассортимента лекарственных растительных препаратов, используемых в условиях санаторно-курортного реабилитационного комплекса Кавказских Минеральных Вод: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. Пятигорск, 2015. 24 с.
7. Sahbaie P., Sun Y., Liang D.Y., Shi X.Y., Clark J.D. Curcumin treatment attenuates pain and enhances functional recovery after incision. *Anesth. Analg.* 2014;118(6):1336–1344. doi: 10.1213/ANE.0000000000000189
8. Mahdi A.A., Shukla K.K., Ahmad M.K., Rajender S., Shankhwar S.N., Singh V., Dalela D. Withania somnifera improves semen quality in stress-related male fertility. *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.* 2009;2011:576962. doi: 10.1093/ecam/nep138
9. Aizman R.I., Koroshchenko G.A., Gaidarova A.P., Lukanina S.N., Subotyalov M.A. The mechanisms of plant rhizome *Curcuma longa* action on carbohydrate metabolism in alloxan-induced diabetes mellitus rats. *Am. J. Biomed. Res.* 2015;3(1):1–5. doi: 10.12691/ajbr-3-1-1
10. Aizman R.I., Koroshchenko G.A., Gaidarova A.P., Sakharov A.V., Subotyalov M.A. The mechanisms of *Curcuma longa* rhizome action on glucose metabolism in alloxan-induced diabetic rats. *International Ayurvedic Medical Journal*. 2014;2(5):752–760.
11. Tonin L.T.D., de Oliveira T.F.V., de Marco I.G., Palioto G.F., Düsman E. Bioactive compounds and antioxidant, antimicrobial and cytotoxic activities of extracts of *Curcuma longa*. *Journal of Food Measurement and Characterization*. 2021;15:3752–3760. doi: 10.1007/s11694-021-00950-6
12. Куркин В.А., Авдеева Е.В., Борисов М.Ю., Рязанова Т.К., Рыжов В.М., Гиварш Н., Сазонова О.В. Изучение куркуминоидного комплекса корневищ куркумы длинной. *Фармация*. 2017;66(2):28–32.
13. Tung B.T., Nham D.T., Hai N.T., Thu D.K. *Curcuma longa*, the polyphenolic curcumin compound and pharmacological effects on liver. *Dietary Interventions in Liver Disease*. 2019:125–134. doi: 10.1016/B978-0-12-814466-4.00010-0
14. Braga M.C., Vieira E.C.S., de Oliveira T.F. *Curcuma longa* L. leaves: characterization (bioactive and antinutritional compounds) for use in human food in Brazil. *Food Chem.* 2018;265:308–315. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.05.096
15. Климова Е.В. Нетрадиционные источники йодирования продуктов питания [Куркума и звездчатка средняя]. *Экологическая безопасность в АПК. Реферативный журнал*. 2009;3:825.
16. Gupta S.C., Patchva S., Koh W., Aggarwal B.B. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2012;39(3):283–299. doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05648.x
17. Flynn D.L., Rafferty M.F., Boctor A.M. Inhibition of 5-hydroxy-eicosatetraenoic acid (5-HETE) formation in intact human neutrophils by naturally-occurring diarylheptanoids: inhibitory activities of curcuminoids and yakuchinones. *Prostaglandins Leukot. Med.* 1986;22(3):357–360. doi: 10.1016/0262-1746(86)90146-0
18. Holt P.R., Katz S., Kirshoff R. Curcumin therapy in inflammatory bowel disease: a pilot study. *Dig. Dis. Sci.* 2005;50(11):2191–2193. doi: 10.1007/s10620-005-3032-8
19. Shishodia S., Sethi G., Aggarwal B.B. Curcumin: getting back to the roots. *Ann. NY Acad. Sci.* 2005;1056:206–217. doi: 10.1196/annals.1352.010
20. Bright J.J. Curcumin and autoimmune disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007;595:425–451. doi: 10.1007/978-0-387-46401-5_19
21. Bisoffi M., O'Neill J.M. Curcumin analogs, oxidative stress, and prostate cancer. *In: Cancer*. Amsterdam: Elsevier, 2021. P. 371–386.
22. Azeez T.B., Lunghar J. Antiinflammatory effects of turmeric (*Curcuma longa*) and ginger (*Zingiber officinale*). *In: Inflammation and Natural Products*. Amsterdam: Elsevier, 2021. P. 127–146. doi: 10.1016/B978-0-12-819218-4.00011-0
23. Tanvir E.M., Hossen M.S., Hossain M.F., Afroz R., Gan S.H., Khalil M.I., Karim N. Antioxidant properties of popular turmeric (*Curcuma longa*) varieties from Bangladesh. *Journal of Food Quality*. 2017:1–8. doi: 10.1155/2017/8471785
24. Осиков М.В., Симонян Е.В., Бакеева А.Е., Астахова Л.В. Клинико-морфологическая характеристика болезни Крона в условиях применения оригинальных ректальных суппозиторий с экстрактом куркумы в эксперименте *in vivo*. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2020;(4):106. doi: 10.17513/spno.29994
25. Осиков М.В., Симонян Е.В., Бакеева А.Е. Влияние экстракта корневищ куркумы длинной в

составе ректальных суппозиторий на показатели перекисного окисления липидов в толстом кишечнике при экспериментальной болезни Крона. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* 2020;(3):80–86. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-80-86

26. Мусатов М.И. Куркума в лечении псориаза: первые успехи. *В мире науч. открытий.* 2016;(2):53–67. doi: 10.12731/wsd-2016-2-4

27. Gupta A., Mahajan S., Sharma R. Evaluation of antimicrobial activity of *Curcuma longa* rhizome extract against *Staphylococcus aureus*. *Biotechnol. Rep. (Amst).* 2015;18;6:51–55. doi: 10.1016/j.btre.2015.02.001

28. Adamczak A., Ożarowski M., Karpiński T.M. Curcumin, a natural antimicrobial agent with strain-specific activity. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020;16;13(7):153. doi: 10.3390/ph13070153

29. Menon V.P., Sudheer A.R. Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007;595:105–125. doi: 10.1007/978-0-387-46401-5_3

30. Смирнова Т.А., Смирнов Ю.А., Жуховицкий В.Г. Антибактериальная активность куркумы длинной (*Curcuma longa* L.). *Традиц. мед.* 2021;(1):43–49. doi: 10.54296/18186173_2021_1_43

31. Смирнов Ю.А. Антивирусный потенциал куркумы длинной (*Curcuma longa* L.). *Традиционная медицина.* 2020;(2):12–19.

32. Bagheri R., Izadi Amoli R., Tabari Shahndasht N., Shahosseini S.R. Comparing the effect of encapsulated and unencapsulated fennel extracts on the shelf life of minced common kilka (*Clupeonella cultriventris caspia*) and *Pseudomonas aeruginosa* inoculated in the mince. *Food Sci. Nutr.* 2015;4(2):216–22. doi: 10.1002/fsn3.275

33. Marchiani A., Rozzo C., Fadda A., Delogu G., Ruzza P. Curcumin and curcumin-like molecules: from spice to drugs. *Curr. Med. Chem.* 2014;21(2):204–222. doi: 10.2174/092986732102131206115810

34. Priyadarsini K.I., Maity D.K., Naik G.H., Kumar M.S., Unnikrishnan M.K., Satav J.G., Mohan H. Role of phenolic O-H and methylene hydrogen on the free radical reactions and antioxidant activity of curcumin. *Free Radic. Biol. Med.* 2003;35(5):475–484. doi: 10.1016/s0891-5849(03)00325-3

35. Зацепина Е.Е. Экспериментальное изучение влияния на скорость мозгового кровотока лекарственных форм с экстрактом куркумы длинной (*Curcuma longa*). *Международ. научно-исслед. ж.* 2022;(6–2):75–78. doi: 10.23670/IRJ.2022.120.6.043

36. Хисамова А.А., Гизингер О.А. Экстракт куркумы длинной (*Curcuma longa*) снижает риск развития оксидативного стресса при интенсивных физических упражнениях. *Терапевт.* 2020;(9):43–49. doi: 10.33920/MED-12-2009-04

37. Javadian S.R., Shahosseini S.R., Ariaii P. The effects of liposomal encapsulated thyme extract on the quality of fish mince and *Escherichia coli* O157:H7 in-

hibition during refrigerated storage. *Journal of Aquatic Food Product Technology.* 2017;26(1):115–123. doi: 10.1080/10498850.2015.1101629

38. Yang H., Villani R.M., Wang H., Simpson M.J., Roberts M.S., Tang M., Liang X. The role of cellular reactive oxygen species in cancer chemotherapy. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2018;1;37(1):266. doi: 10.1186/s13046-018-0909-x

39. Iqbal J., Abbasi B.A., Mahmood T., Kanwal S., Ali B., Shah S.A., Khalil A.T. Plant-derived anticancer agents: A green anticancer approach. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 2017;7:1129–1150. doi: 10.1016/j.apjtb.2017.10.016

40. Ismail N.I., Othman I., Abas F., Lajis N.H., Naidu R. The curcumin analogue, MS13 (1,5-Bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,4-pentadiene-3-one), inhibits cell proliferation and induces apoptosis in primary and metastatic human colon cancer cells. *Molecules.* 2020;25(17):3798. doi: 10.3390/molecules25173798

41. Biswas J., Sinha D., Mukherjee S., Roy S., Siddiqi M., Roy M. Curcumin protects DNA damage in a chronically arsenic-exposed population of West Bengal. *Hum. Exp. Toxicol.* 2010;29(6):513–524. doi: 10.1177/0960327109359020

42. Shehzad A., Wahid F., Lee Y.S. Curcumin in cancer chemoprevention: molecular targets, pharmacokinetics, bioavailability, and clinical trials. *Arch. Pharm. (Weinheim).* 2010;343(9):489–499. doi: 10.1002/ardp.200900319

43. Kalluru H., Kondaveeti S.S., Telapolu S., Kalachaveedu M. Turmeric supplementation improves the quality of life and hematological parameters in breast cancer patients on paclitaxel chemotherapy: A case series. *Complement. Ther. Clin. Pract.* 2020;41:101247. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101247

44. Гайдуль К.В., Любимов Г.Ю., Гольдина И.А., Козлов В.А. Противоопухолевые свойства хлеба, обогащенного наноструктурированным порошком корневищ куркумы. *Инновации и продовольственная безопасность.* 2017;2(16):21–27. doi: 10.31677/2311-0651-2017-0-2-21-27

45. Любимов Г.Ю., Гольдина И.А., Гайдуль К.В., Козлов В.А. Противоопухолевые свойства экстракта корневищ *Curcuma longa* L. в глицерине на модели роста экспериментальной меланомы мышей В16. *Сиб. науч. мед. ж.* 2016;36(4):56–60.

46. Любимов Г.Ю., Гольдина И.А., Гришина Л.В., Гайдуль К.В. Влияние масляного экстракта *Curcuma longa* L. на рост карциномы легких Льюис в эксперименте. *Рос. иммунол. ж.* 2014;8(3):702–704.

47. Лыков А.П., Любимов Г.Ю., Гайдуль К.В. Протекторное действие куркумы при алкогольном гепатите и миелосупрессии. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2019;82(1):26–29. doi: 10.30906/0869-2092-2019-82-1-26-29

48. Иродова К.А., Максименко А.А., Овчинникова С.Ф. Антигенотоксические свойства куркумы. *Актуал. биотехнол.* 2018;(3):557.
49. Поздеев А.В., Промоненков В.К., Лысенко Н.П. Использование препарата на основе куркумы в качестве радиопротектора. *Вестн. КГУ.* 2010;16(4):8–10.
50. Vaiserman A., Koliada A., Zayachkivska A., Lushchak O. Nanodelivery of natural antioxidants: an anti-aging perspective. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2020;10;7:447. doi: 10.3389/fbioe.2019.00447
51. Leksiri S., Hasriadi., Dasuni Wasana P.W., Vajragupta O., Rojsitthisak P., Towiwat P. Co-administration of pregabalin and curcumin synergistically decreases pain-like behaviors in acute nociceptive pain murine models. *Molecules.* 2020;11;25(18):4172. doi: 10.3390/molecules25184172
52. Seo E.J., Efferth T., Panossian A. Curcumin downregulates expression of opioid-related nociceptin receptor gene (OPRL1) in isolated neuroglia cells. *Phytomedicine.* 2018;15;50:285–299. doi: 10.1016/j.phymed.2018.09.202
53. de Paz-Campos M.A., Ortiz M.I., Chávez Piña A.E., Zazueta-Beltrán L., Castañeda-Hernández G. Synergistic effect of the interaction between curcumin and diclofenac on the formalin test in rats. *Phytomedicine.* 2014;15;21(12):1543–1548. doi: 10.1016/j.phymed.2014.06.015
54. Mittal N., Joshi R., Hota D., Chakrabarti A. Evaluation of antihyperalgesic effect of curcumin on formalin-induced orofacial pain in rat. *Phytother Res.* 2009;23(4):507–512. doi: 10.1002/ptr.2662
55. Ahmed T., Enam S.A., Gilani A.H. Curcuminoids enhance memory in an amyloid-infused rat model of Alzheimer's disease. *Neuroscience.* 2010;1;169(3):1296–1306. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.05.078
56. de Alcântara G.F., Simões-Neto E., da Cruz G.M., Nobre M.E., Neves K.R., de Andrade G.M., Brito G.A., Viana G.S. Curcumin reverses neurochemical, histological and immuno-histochemical alterations in the model of global brain ischemia. *J. Tradit. Complement. Med.* 2016;11;7(1):14–23. doi: 10.1016/j.jtcm.2015.10.001
57. Гольдина И.А., Маркова Е.В., Гольдин Б.Г., Гайдуль К.В. Изучение ориентировочно-исследовательского поведения мышей при воздействии экстракта куркумы. *Нейроиммунология.* 2015;12(1-2):27–28.
58. Гольдина И.А., Маркова Е.В., Гольдин Б.Г., Князева М.А., Гайдуль К.В. Протекторные свойства экстракта куркумы при этанолиндукцированных нарушениях поведения. *Сарат. науч.-мед. ж.* 2017;13(1):131–135.
59. Корощенко Г.А., Суботялов М.А., Герасев А.Д., Айзман Р.И. Влияние корневища растения *Curcuma longa* на углеводный обмен крыс в эксперименте. *Бюл. СО РАМН.* 2011;31(3):92–96.
60. Айзман Р.И., Корощенко Г.А., Гайдарова А.П., Суботялов М.А., Луканина С.Н., Сахаров А.В. Механизмы действия порошка корневища растения *Curcuma longa* на углеводный обмен при аллоксан-индуцированном сахарном диабете у крыс. *Бюл. сиб. мед.* 2014;13(6):105–112. doi: 10.20538/1682-0363-2014-6-105-112
61. Сазонова О.В., Трофимович Е.М., Корощенко Г.А., Агеева Т.А., Айзман Р.И., Суботялов М.А., Селиванова С.В. К вопросу комплексной профилактики сахарного диабета с учетом техногенных факторов окружающей среды (экспериментальные данные). *Мед. труда и пром. экол.* 2012;(5):33–37.
62. Сазонова О.В., Трофимович Е.М., Айзман Р.И., Корощенко Г.А., Агеева Т.А., Суботялов М.А., Селиванова С.В. Профилактика токсического воздействия формальдегида при сахарном диабете. *Вестн. НГУ. Сер. Биол., клин. мед.* 2011;(4):38–43.
63. Keihanian F., Saeidinia A., Bagheri R.K., Johnston T.P., Sahebkar A. Curcumin, hemostasis, thrombosis, and coagulation. *J. Cell. Physiol.* 2018; 233(6):4497–4511. doi: 10.1002/jcp.26249
64. Deodhar S.D., Sethi R., Srimal R.C. Preliminary study on antirheumatic activity of curcumin (diferuloyl methane). *Indian J. Med. Res.* 1980;71:632–634.
65. Asher G.N., Spelman K. Clinical utility of curcumin extract. *Altern. Ther. Health. Med.* 2013; 19(2):20–22.
66. Sasaki H., Sunagawa Y., Takahashi K., Imaizumi A., Fukuda H., Hashimoto T., Wada H., Katanasaka Y., Takeya H., Fujita M., Hasegawa K., Morimoto T. Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability. *Biol. Pharm. Bull.* 2011;34(5):660–665. doi: 10.1248/bpb.34.660
67. Martinez-Ramos T., Benedito-Fort J., Watson N., Ruiz-Lopez I.I., Che-Galicia G., Corona-Jimenez E. Effect of solvent composition and its interaction with ultrasonic energy on the ultrasound-assisted extraction of phenolic compounds from Mango peels (*Mangifera indica* L.). *Food Bioprod. Process.* 2020;122:41–54. doi: 10.1016/j.fbp.2020.03.011
68. Хисамова А.А. Исследования по изучению улучшения растворимости куркумина при разработке лекарственной формы с метионином и экстрактом куркумы длинной (*Curcuma longa*). *Вестн. Урал. мед. акад. науки.* 2021;18(1):43–51. doi: 10.22138/2500-0918-2021-18-1-43-51
69. Гизингер О.А., Хисамова А.А. Биофармацевтические исследования при разработке лекарственной формы с метионином и экстрактом куркумы длинной (*Curcuma longa* L.). *Разработ. и регистрац. лекарств. средств.* 2021;10(2):42–48. doi: 10.33380/2305-2066-2021-10-2-42-48

References

1. Lesiovskaya E.E. Evidence based herbal medicine. Moscow: Remedium Group, 2014. 224 p. [In Russian].
2. Nahin R.L., Barnes P.M., Stussman B.J., Blom B. Costs of complementary and alternative medicine (CAM) and frequency of visits to CAM practitioners: United States, 2007. *Natl. Health Stat. Report*. 2009;30(18):1–14.
3. Weiner D.K., Ernst E. Complementary and alternative approaches to the treatment of persistent musculoskeletal pain. *Clin. J. Pain*. 2004;20(4):244–255. doi: 10.1097/00002508-200407000-00006
4. Herbal medicine market size and forecast, by product (tablets & capsules, powders, extracts), by indication (digestive disorders, respiratory disorders, blood disorders), and trend analysis, 2014–2024. Available at: <https://www.hexaresearch.com/research-report/global-herbal-medicine-market>
5. Boiko N.N., Bondarev A.V., Zhilyakova E.T., Pisarev D.I., Novikov O.O. Phytopreparations, analysis of the pharmaceutical market of the Russian Federation. *Nauchnyi rezul'tat. Meditsina i farmatsiya = Scientific Result. Medicine and Pharmacy*. 2017;3(4):30–38. [In Russian]. doi: 10.18413/2313-8955-2017-3-4-30-38
6. Grigoryan E.R. A methodical approach to optimizing the range of medicinal herbal preparations used in the conditions of the sanatorium-resort rehabilitation complex of the Caucasian Mineral Waters: abstract of thesis... cand. pharmaceut. sciences. Pyatigorsk, 2015. 24 p. [In Russian].
7. Sahbaie P., Sun Y., Liang D.Y., Shi X.Y., Clark J.D. Curcumin treatment attenuates pain and enhances functional recovery after incision. *Anesth. Analg.* 2014;118(6):1336–1344. doi: 10.1213/ANE.0000000000000189
8. Mahdi A.A., Shukla K.K., Ahmad M.K., Rajender S., Shankhwar S.N., Singh V., Dalela D. Withania somnifera improves semen quality in stress-related male fertility. *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.* 2009;2011:576962. doi: 10.1093/ecam/nep138
9. Aizman R.I., Koroshchenko G.A., Gaidarova A.P., Lukanina S.N., Subotyalov M.A. The mechanisms of plant rhizome *Curcuma longa* action on carbohydrate metabolism in alloxan-induced diabetes mellitus rats. *Am. J. Biomed. Res.* 2015;3(1):1–5. doi: 10.12691/ajbr-3-1-1
10. Aizman R.I., Koroshchenko G.A., Gaidarova A.P., Sakharov A.V., Subotyalov M.A. The mechanisms of *Curcuma longa* rhizome action on glucose metabolism in alloxan-induced diabetic rats. *International Ayurvedic Medical Journal*. 2014;2(5):752–760.
11. Tonin L.T.D., de Oliveira T.F.V., de Marco I.G., Palioto G.F., Düsman E. Bioactive compounds and antioxidant, antimicrobial and cytotoxic activities of extracts of *Curcuma longa*. *Journal of Food Measurement and Characterization*. 2021;15:3752–3760. doi: 10.1007/s11694-021-00950-6
12. Kurkin V.A., Avdeeva E.V., Borisov M.Yu., Ryazanova T.K., Ryzhov V.M., Givars N., Sazonova O.V. The study of the curcuminoid complex of rhizomes of *Curcuma longa*. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2017;66(2):28–32. [In Russian].
13. Tung B.T., Nham D.T., Hai N.T., Thu D.K. *Curcuma longa*, the polyphenolic curcumin compound and pharmacological effects on liver. *Dietary Interventions in Liver Disease*. 2019:125–134. doi: 10.1016/B978-0-12-814466-4.00010-0
14. Braga M.C., Vieira E.C.S., de Oliveira T.F. *Curcuma longa* L. leaves: characterization (bioactive and antinutritional compounds) for use in human food in Brazil. *Food Chem.* 2018;265:308–315. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.05.096
15. Klimova E.V. Non-traditional sources of food iodization [Turmeric and *Stellaria media*]. *Ekologicheskaya bezopasnost' v APK. Referativnyy zhurnal = Environmental Safety in the Agro-Industrial Complex. Abstract Journal*. 2009;3:825. [In Russian].
16. Gupta S.C., Patchva S., Koh W., Aggarwal B.B. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2012;39(3):283–299. doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05648.x
17. Flynn D.L., Rafferty M.F., Bector A.M. Inhibition of 5-hydroxy-eicosatetraenoic acid (5-HETE) formation in intact human neutrophils by naturally-occurring diarylheptanoids: inhibitory activities of curcuminoids and yakuchinones. *Prostaglandins Leukot. Med.* 1986;22(3):357–360. doi: 10.1016/0262-1746(86)90146-0
18. Holt P.R., Katz S., Kirshoff R. Curcumin therapy in inflammatory bowel disease: a pilot study. *Dig. Dis. Sci.* 2005;50(11):2191–2193. doi: 10.1007/s10620-005-3032-8
19. Shishodia S., Sethi G., Aggarwal B.B. Curcumin: getting back to the roots. *Ann. NY Acad. Sci.* 2005;1056:206–217. doi: 10.1196/annals.1352.010
20. Bright J.J. Curcumin and autoimmune disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007;595:425–451. doi: 10.1007/978-0-387-46401-5_19
21. Bisoffi M., O'Neill J.M. Curcumin analogs, oxidative stress, and prostate cancer. In: *Cancer*. Amsterdam: Elsevier, 2021. P. 371–386.
22. Azeez T.B., Lunghar J. Antiinflammatory effects of turmeric (*Curcuma longa*) and ginger (*Zingiber officinale*). In: *Inflammation and Natural Products*. Amsterdam: Elsevier, 2021. P. 127–146. doi: 10.1016/B978-0-12-819218-4.00011-0
23. Tanvir E.M., Hossen M.S., Hossain M.F., Afroz R., Gan S.H., Khalil M.I., Karim N. Antioxidant properties of popular turmeric (*Curcuma longa*) varieties from Bangladesh. *Journal of Food Quality*. 2017:1–8. doi: 10.1155/2017/8471785

24. Osikov M.V., Simonyan E.V., Bakeeva A.E., Astakhova L.V. Clinical and morphological characteristics of Crohn's disease during the treatment by original rectal suppositories with extract of curcuma as a part of *in vivo* experiment. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = *Modern Problems of Science and Education*. 2020;(4):106. [In Russian]. doi: 10.17513/spno.29994
25. Osikov M.V., Simonyan E.V., Bakeeva A.E. Impact of extracum of *Curcuma longa* in a composition of rectal suppositoria on of lipid peroxidal oxidation indications in the thick intestiness in experimental Crohn's disease. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* = *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(3):80–86. [In Russian]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-80-86
26. Musatov M.I. Turmeric in the treatment of psoriasis: early successes. *V mire nauchnykh otkrytiy* = *In the World of Scientific Discovery*. 2016;(2):53–67. [In Russian]. doi: 10.12731/wsd-2016-2-4
27. Gupta A., Mahajan S., Sharma R. Evaluation of antimicrobial activity of *Curcuma longa* rhizome extract against *Staphylococcus aureus*. *Biotechnol. Rep. (Amst)*. 2015;18;6:51–55. doi: 10.1016/j.btre.2015.02.001
28. Adamczak A., Ożarowski M., Karpiński T.M. Curcumin, a natural antimicrobial agent with strain-specific activity. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;16;13(7):153. doi: 10.3390/ph13070153
29. Menon V.P., Sudheer A.R. Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007;595:105–125. doi: 10.1007/978-0-387-46401-5_3
30. Smirnova T.A., Smirnov Yu.A., Zhukhovitskii V.G. Antimicrobial activity of *Curcuma longa* L. *Traditsionnaya meditsina* = *Traditional medicine*. 2021;(1):43–49. [In Russian]. doi: 10.54296/18186173_2021_1_43
31. Smirnov Yu.A. Antiviral potential of *Curcuma longa* L. *Traditsionnaya meditsina* = *Traditional medicine*. 2020;(2):12–19. [In Russian].
32. Bagheri R., Izadi Amoli R., Tabari Shahnadasht N., Shahosseini S.R. Comparing the effect of encapsulated and unencapsulated fennel extracts on the shelf life of minced common kilka (*Clupeonella cultriventris caspia*) and *Pseudomonas aeruginosa* inoculated in the mince. *Food Sci. Nutr.* 2015;4(2):216–222. doi: 10.1002/fsn3.275
33. Marchiani A., Rozzo C., Fadda A., Delogu G., Ruzza P. Curcumin and curcumin-like molecules: from spice to drugs. *Curr. Med. Chem.* 2014;21(2):204–222. doi: 10.2174/092986732102131206115810
34. Priyadarsini K.I., Maity D.K., Naik G.H., Kumar M.S., Unnikrishnan M.K., Satav J.G., Mohan H. Role of phenolic O-H and methylene hydrogen on the free radical reactions and antioxidant activity of curcumin. *Free Radic. Biol. Med.* 2003;35(5):475–484. doi: 10.1016/s0891-5849(03)00325-3
35. Zatssepina E.E. Experimental study of velocity influence of cerebral blood flow of medicinal forms with common turmeric extract (*Curcuma longa*). *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal* = *International Research Journal*. 2022;(6–2):75–78. [In Russian]. doi: 10.23670/IRJ.2022.120.6.043
36. Khisamova A.A., Gizinger O.A. *Curcuma longa* extract reduces the risk of oxidative stress during intense physical exertion. *Terapevt* = *Therapist*. 2020;(9):43–49. [In Russian]. doi: 10.33920/MED-12-2009-04
37. Javadian S.R., Shahosseini S.R., Ariaii P. The effects of liposomal encapsulated thyme extract on the quality of fish mince and *Escherichia coli* O157:H7 inhibition during refrigerated storage. *Journal of Aquatic Food Product Technology*. 2017;26(1):115–123. doi: 10.1080/10498850.2015.1101629
38. Yang H., Villani R.M., Wang H., Simpson M.J., Roberts M.S., Tang M., Liang X. The role of cellular reactive oxygen species in cancer chemotherapy. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2018;1;37(1):266. doi: 10.1186/s13046-018-0909-x
39. Iqbal J., Abbasi B.A., Mahmood T., Kanwal S., Ali B., Shah S.A., Khalil A.T. Plant-derived anticancer agents: A green anticancer approach. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 2017;7:1129–1150. doi: 10.1016/j.apjtb.2017.10.016
40. Ismail N.I., Othman I., Abas F., Lajis N.H., Naidu R. The curcumin analogue, MS13 (1,5-Bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,4-pentadiene-3-one), inhibits cell proliferation and induces apoptosis in primary and metastatic human colon cancer cells. *Molecules*. 2020;25(17):3798. doi: 10.3390/molecules25173798
41. Biswas J., Sinha D., Mukherjee S., Roy S., Siddiqi M., Roy M. Curcumin protects DNA damage in a chronically arsenic-exposed population of West Bengal. *Hum. Exp. Toxicol.* 2010;29(6):513–524. doi: 10.1177/0960327109359020
42. Shehzad A., Wahid F., Lee Y.S. Curcumin in cancer chemoprevention: molecular targets, pharmacokinetics, bioavailability, and clinical trials. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 2010;343(9):489–499. doi: 10.1002/ardp.200900319
43. Kalluru H., Kondaveeti S.S., Telapolu S., Kallachaveedu M. Turmeric supplementation improves the quality of life and hematological parameters in breast cancer patients on paclitaxel chemotherapy: A case series. *Complement. Ther. Clin. Pract.* 2020;41:101247. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101247
44. Gaidul' K.V., Lyubimov G.Yu., Gol'dina I.A., Kozlov V.A. Antitumor properties of bread enriched with nanostructured powder of rhizomes of curcuma. *Innovatsii i prodovol'stvennaya bezopasnost' = Innovations and Food Safety*. 2017;2(16):21–27. [In Russian]. doi: 10.31677/2311-0651-2017-0-2-21-27
45. Lyubimov G.Yu., Gol'dina I.A., Gaidul' K.V., Kozlov V.A. Antitumor properties of *Curcuma longa* L. rhizome extract. in glycerol in an experimental mu-

rine melanoma growth model B16. *Sibirskij Nauchnyj Medicinskij Zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2016;36(4):56–60. [In Russian].

46. Lyubimov G.Yu., Gol'dina I.A., Grishina L.V., Gaidul' K.V. Effect of *Curcuma longa* L. oil extract on the growth of Lewis lung carcinoma in experiment. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*. 2014;8(3):702–704. [In Russian].

47. Lykov A.P., Lyubimov G.Yu., Gaidul' K.V. Protective effect of turmeric in alcoholic hepatitis and myelosuppression. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2019;82(1):26–29. [In Russian]. doi: 10.30906/0869-2092-2019-82-1-26-29

48. Irodova K.A., Maksimenko A.A., Ovchinikova S.F. Antigenotoxic properties of turmeric. *Aktual'naya biotekhnologiya = Actual Biotechnology*. 2018;(3):557. [In Russian].

49. Pozdeev A.V., Promonenkov V.K., Lysenko N.P. The use of a turmeric-based drug as a radioprotector. *Vestnik Kostromskogo gosudarstvennogo universiteta imeni Nikolaya Alekseyevicha Nekrasova = Vestnik of Kostroma State University*. 2010;16(4):8–10. [In Russian].

50. Vaiserman A., Koliada A., Zayachkivska A., Lushchak O. Nanodelivery of natural antioxidants: an anti-aging perspective. *Front. Bioeng. Biotechnol*. 2020;10;7:447. doi: 10.3389/fbioe.2019.00447

51. Leksiri S., Hasriadi., Dasuni Wasana P.W., Vajragupta O., Rojsitthisak P., Towiwat P. Co-administration of pregabalin and curcumin synergistically decreases pain-like behaviors in acute nociceptive pain murine models. *Molecules*. 2020;11;25(18):4172. doi: 10.3390/molecules25184172

52. Seo E.J., Efferth T., Panossian A. Curcumin downregulates expression of opioid-related nociceptin receptor gene (OPRL1) in isolated neuroglia cells. *Phytomedicine*. 2018;15;50:285–299. doi: 10.1016/j.phymed.2018.09.202

53. de Paz-Campos M.A., Ortiz M.I., Chávez Piña A.E., Zazueta-Beltrán L., Castañeda-Hernández G. Synergistic effect of the interaction between curcumin and diclofenac on the formalin test in rats. *Phyto-medicine*. 2014;15;21(12):1543–1548. doi: 10.1016/j.phymed.2014.06.015

54. Mittal N., Joshi R., Hota D., Chakrabarti A. Evaluation of antihyperalgesic effect of curcumin on formalin-induced orofacial pain in rat. *Phytother Res*. 2009;23(4):507–512. doi: 10.1002/ptr.2662

55. Ahmed T., Enam S.A., Gilani A.H. Curcuminoids enhance memory in an amyloid-infused rat model of Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2010;1;169(3):1296–1306. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.05.078

56. de Alcântara G.F., Simões-Neto E., da Cruz G.M., Nobre M.E., Neves K.R., de Andrade G.M., Brito G.A., Viana G.S. Curcumin reverses neurochemical, histological and immuno-histochemical alterations

in the model of global brain ischemia. *J. Tradit. Complement. Med*. 2016;11;7(1):14–23. doi: 10.1016/j.jtcme.2015.10.001

57. Gol'dina I.A., Markova E.V., Gol'din B.G., Gaidul' K.V. Study of orienting-exploratory behavior of mice exposed to turmeric extract. *Neuroimmunologiya = Neuroimmunology*. 2015;12(1-2):27–28. [In Russian].

58. Gol'dina I.A., Markova E.V., Gol'din B.G., Knyazheva M.A., Gaidul K.V. The turmeric protective properties at ethanol-induced behavioral disorders. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2017;13(1):131–135. [In Russian].

59. Koroshchenko G.A., Subotyalov M.A., Gerashev A.D., Aizman R.I. Influence of the rhizome of plant *Curcuma longa* on carbohydrate balance in experiments on rats. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2011;31(3):92–96. [In Russian].

60. Aizman R.I., Koroshchenko G.A., Gaidarova A.P., Subotyalov M.A., Lukanina S.N., Sakharov A.V. Mechanisms of action of the powder of *Curcuma longa* rhizome plant on a carbohydrate metabolism at alloxan-induced diabetic rats. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2014;13(6):105–112. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2014-6-105-112

61. Sazonova O.V., Trofimovich E.M., Koroshchenko G.A., Ageeva T.A., Aizman R.I., Subotyalov M.A., Selivanova S.V. To the question of complex prevention of diabetes mellitus, taking into account man-made environmental factors (experimental data). *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2012;(5):33–37. [In Russian].

62. Sazonova O.V., Trofimovich E.M., Aizman R.I., Koroshchenko G.A., Ageeva T.A., Subotyalov M.A., Selivanova S.V. Prevention of the toxic effects of formaldehyde in diabetes mellitus. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina = Journal of the Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine*. 2011;(4):38–43. [In Russian].

63. Keihanian F., Saeidinia A., Bagheri R.K., Johnston T.P., Sahebkar A. Curcumin, hemostasis, thrombosis, and coagulation. *J. Cell. Physiol*. 2018;233(6):4497–4511. doi: 10.1002/jcp.26249

64. Deodhar S.D., Sethi R., Srimal R.C. Preliminary study on antirheumatic activity of curcumin (diferuloyl methane). *Indian J. Med. Res*. 1980;71:632–634.

65. Asher G.N., Spelman K. Clinical utility of curcumin extract. *Altern. Ther. Health. Med*. 2013;19(2):20–22.

66. Sasaki H., Sunagawa Y., Takahashi K., Imaizumi A., Fukuda H., Hashimoto T., Wada H., Katanasaka Y., Takeya H., Fujita M., Hasegawa K., Morimoto T.

Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability. *Biol. Pharm. Bull.* 2011;34(5):660–665. doi: 10.1248/bpb.34.660

67. Martinez-Ramos T., Benedito-Fort J., Watson N., Ruiz-Lopez I.I., Che-Galicia G., Corona-Jimenez E. Effect of solvent composition and its interaction with ultrasonic energy on the ultrasound-assisted extraction of phenolic compounds from Mango peels (*Mangifera indica* L.). *Food Bioprod. Process.* 2020;122:41–54. doi: 10.1016/j.fbp.2020.03.011

68. Khisamova A.A. Researches to study the improvement solubility of curcumin in the development

of a dosage form with methionine and turmeric extract (*Curcuma longa*). *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Journal of Ural Medical Academic Science.* 2021;18(1):43–51. [In Russian]. doi: 10.22138/2500-0918-2021-18-1-43-51

69. Gizinger O.A., Khisamova A.A. Biopharmaceutical trials of a dosage form, which contain methionine and turmeric extract (*Curcuma longa* L.). *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development and Registration.* 2021;10(2):42–48. [In Russian]. doi: 10.33380/2305-2066-2021-10-2-42-48

Сведения об авторах:

Запорожченко Александра Андреевна, e-mail: alesz@yandex.ru

Суботялов Михаил Альбертович, д.м.н., ORCID: 0000-0001-8633-1254, e-mail: subotyalov@yandex.ru

Information about the authors:

Aleksandra A. Zaporozhchenko, e-mail: alesz@yandex.ru

Mikhail A. Subotyalov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8633-1254, e-mail: subotyalov@yandex.ru

Поступила в редакцию 11.01.2023

После доработки 11.04.2023

Принята к публикации 16.04.2023

Received 11.01.2023

Revision received 11.04.2023

Accepted 16.04.2023

Белки сурфактанта SP-A, SP-D и конвенциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний человека

К.Ю. Николаев^{1, 2, 3}, О.С. Харламова¹, И.А. Косарев¹, Н.Ф. Дадашова³, Я.К. Лапицкая²

¹ НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

³ Сургутский государственный университет
628412, г. Сургут, просп. Ленина, 1

Резюме

Белки сурфактанта SP-A и SP-D, относящиеся к семейству коллагенсодержащих лектинов типа С, используются в качестве диагностических и прогностических маркеров для многих острых и хронических заболеваний бронхолегочной системы. Цель исследования – путем системно-структурного анализа на основании актуальных публикаций из международных баз данных, официальных отчетов ВОЗ оценить влияние конвенциональных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний на уровень белков сурфактанта SP-A и SP-D. По результатам проведенного аналитического обзора сделан вывод, что широко распространенная экспрессия SP-A и SP-D задокументирована во множестве исследований, и хотя легкие остаются основным местом синтеза белков сурфактанта, можно ожидать их существенного влияния на иммунный и воспалительный ответ во многих органах и тканях. Авторы отмечают, что известен ряд внелегочных эффектов данных белков. Однако многие механизмы дополнительных клеточных эффектов SP-A и SP-D вне бронхолегочной системы все еще остаются неизученными, что отмечает перспективность дальнейших исследований в данной области.

Ключевые слова: сурфактант, сурфактантный белок А, сурфактантный белок D, хронические неинфекционные заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00670.

Автор для переписки: Харламова О.С., e-mail: os@oharlamova.ru

Для цитирования: Николаев К.Ю., Харламова О.С., Косарев И.А., Дадашова Н.Ф., Лапицкая Я.К. Белки сурфактанта SP-A, SP-D и конвенциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний человека. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(3):28–38. doi: 10.18699/SSMJ20230303

SP-A and SP-D surfactant proteins and conventional risk factors for chronic non-infectious human diseases

K.Yu. Nikolaev^{1, 2, 3}, O.S. Kharlamova¹, I.A. Kosarev¹, N.F. Dadashova³, Ya.K. Lapitskaya²

¹ Research Institute of Internal and Prevention Medicine –
Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova str., 175/1

² Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogova str., 2

³ Surgut State University
628412, Surgut, Lenina ave., 1

Abstract

Surfactant proteins SP-A and SP-D, which belong to the family of collagen-containing type C lectins, are used as diagnostic and prognostic markers for many acute and chronic respiratory diseases. The aim of the study is to assess the impact of conventional risk factors for chronic non-infectious diseases on SP-A and SP-D protein levels by means of systemic and structural analysis on the basis of relevant publications from international databases and official WHO reports. This analytical review concludes that widespread expression of SP-A and SP-D is documented in numerous studies, and, although the lungs remain the main site of synthesis of surfactant proteins, one can expect its significant impact on the immune and inflammatory response in many organs and tissues. The authors note that there are several known extrapulmonary effects of these proteins. However, many mechanisms of additional cellular effects of SP-A and SP-D outside the bronchopulmonary system still remain unstudied, which indicates the prospects for further research in this area.

Key words: surfactant, surfactant protein A, surfactant protein D, chronic non-infectious diseases.

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

Financing: The Russian Science Foundation funded this research (grant 22-25-00670).

Correspondence author: Kharlamova O.S., e-mail: os@oharlamova.ru

Citation: Nikolaev K.Yu., Kharlamova O.S., Kosarev I.A., Dadashova N.F., Lapitskaya Ya.K. SP-A and SP-D surfactant proteins and conventional risk factors for chronic non-infectious human diseases. *Sibirskiy nauchnyy medicinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(3):28–38. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230303

Введение

Неотъемлемой частью поддержания физиологического гомеостаза бронхолегочной системы являются белки сурфактанта SP-A и SP-D, относящиеся к семейству коллагенсодержащих лектинов типа C [1, 2]. Они играют важную роль во врожденном и адаптивном иммунном ответе, участвуя в элиминации вирусов, бактерий, гельминтов и аллергенов (включая пыльцу и наночастицы) [2]. Противовоспалительное действие SP-A и SP-D подтверждено многочисленными экспериментальными данными [3–5]. Они способствуют поглощению апоптотических клеток клетками врожденного иммунитета и контекстно-зависимым образом регулируют выработку цитокинов и свободных радикалов [1]. Это позволяет реализовать уникальную комбинированную роль SP-A и SP-D, заключающуюся в модулировании иммунной среды легких посредством защиты организма с минимизацией риска чрезмерной воспалительной реакции.

Актуальность исследования обусловлена тем, что в настоящее время белки сурфактанта SP-A и SP-D используются в качестве диагностических и прогностических маркеров многих острых и хронических заболеваний бронхолегочной системы (острый респираторный дистресс-синдром, пневмония, муковисцидоз, легочный интерстициальный фиброз, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), рак легких и другие) [1, 2, 4, 6]. В современных реалиях актуально стремительное изучение роли сурфактанта белков SP-A и SP-D при новой коронавирусной инфекции. Ранее предполагалось, что они

попадают в кровеносное русло только при патологии бронхолегочной системы, однако SP-A и SP-D в сыворотке крови определены у людей и без таковой [7–9]. Содержание указанных белков в общей популяции остается неизвестным, а также не установлены и его детерминанты.

За последние несколько лет накоплен значительный объем информации о внелегочных системах, в которых также обнаруживаются белки сурфактанта SP-A и SP-D: они идентифицированы в пищеварительной, выделительной, репродуктивной, центральной нервной системе, зрительном тракте, синовиальной выстилке суставов, кожном покрове [1, 7, 9]. Более того, в исследовании K. Colmorton et al. рассмотрена роль SP-D в сосудистом воспалении и развитии атеросклероза. Учеными установлена положительная корреляция между уровнем SP-D в крови, толщиной комплекса «интима-медиа» сонных артерий, кальцификацией коронарных артерий и риском общей и сердечно-сосудистой смертности [9]. Многочисленные исследования подчеркивают необходимость изучения функционирования белков сурфактанта вне легких с патологической и с трансляционной точек зрения.

Установлено влияние конвенциональных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) (курение, ожирение, гиподинамия, гипертоническая болезнь, прием алкоголя, возраст, уровень глюкозы, липидный профиль, депрессия) на уровень белков сурфактанта SP-A и SP-D в сыворотке крови. Следует отметить, что, по данным ВОЗ, неинфекционные заболевания входят в первую десятку причин смертности во всем мире [10], сохраняя тренд к 2022 г. с учетом

пандемии COVID-19, которая внесла существенный вклад в статистику смертности [11], что подтверждает актуальность данного исследования.

Таким образом, отмечается преобладание работ в области исследования SP-A и SP-D при патологии бронхолегочной системы, в то время как фундаментальные знания системных влияний данных белков в организме единичны и противоречивы. Цель настоящего исследования – на основании авторитетных литературных данных оценить влияние конвенциональных факторов риска ХНИЗ на уровень белков сурфактанта SP-A и SP-D.

Материал и методы

Данное обзорное исследование носит аналитический характер. Для поиска литературы использовались комбинации терминов «белки-сурфактанты», «SP-A», «SP-D», «хроническое», «заболевание», «фактор риска» и их англоязычные эквиваленты. Поиск соответствующих требованиям источников для данного обзора осуществлялся в базах данных PubMed, ScienceDirect и Google Scholar с момента появления до 2022 года включительно. Релевантные исследования отобраны путем рассмотрения заголовков и аннотаций двумя исследователями независимо друг от

друга. Разногласия обсуждались и, в случае необходимости, разрешались третьим исследователем. Изучались полнотекстовые версии публикаций, чтобы определить, какие из них в итоге будут включены в анализ. Мы обозначили критерии включения следующим образом: 1) объектами исследования являлись хронические неинфекционные заболевания; 2) субъектами исследования являлись люди; 3) исследования включали не менее пяти пациентов. Алгоритм отбора публикаций представлен на рис. 1.

Результаты и их обсуждение

Строение и функции белков сурфактанта SP-A и SP-D

SP-A и SP-D являются крупными гидрофильными белками, в структуру которых входят содержащая остатки цистеина N-концевая область, тройная спиральная коллагеновая область (состоящая из повторяющихся триплетов Gly-X-Y), область спиральных катушек и С-концевая область, содержащая лектин С-типа, или домен распознавания углеводов (CRD) [12, 13]. SP-A и SP-D – крупные олигомерные структуры, каждая из которых собрана из нескольких копий од-

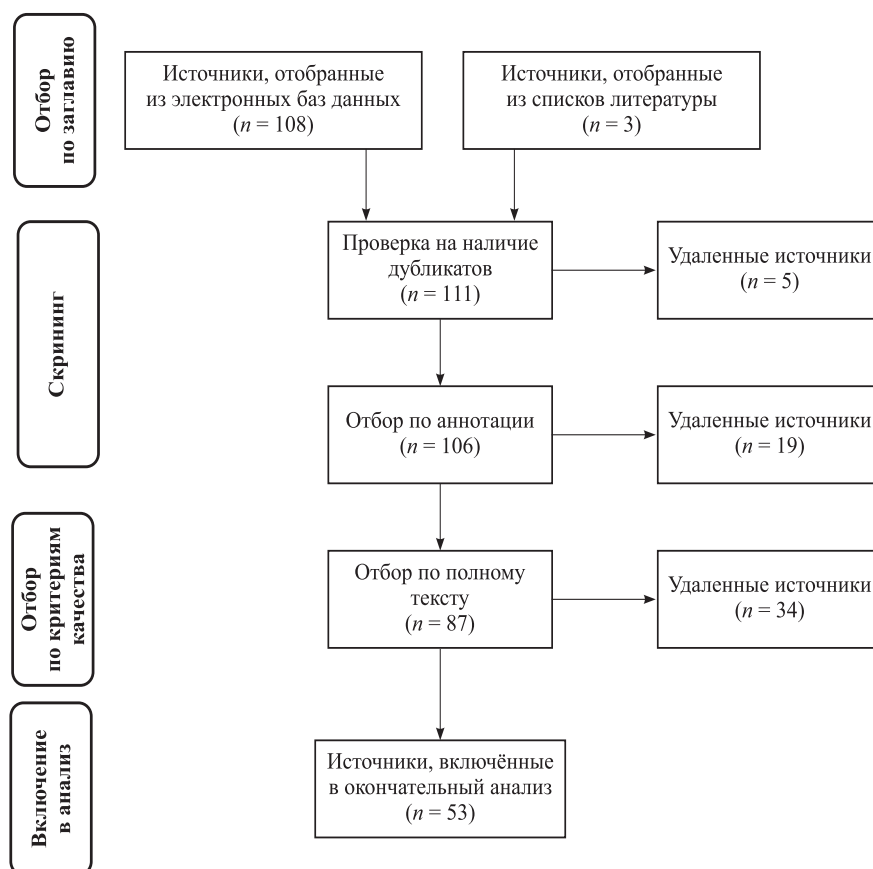


Рис. 1. Процедура отбора источников для литературного обзора
Fig. 1. Sources selection procedure for this literature review

ной или двух полипептидных цепей. SP-A имеет гексамерную структуру и массу 630 кДа, а SP-D собирается в тетрамерную структуру массой 520 кДа, также возможно образование мультимеров, тримеров, димеров и мономеров [8].

Белки сурфактанта SP-A и SP-D играют ключевую роль в защите легких от респираторной инфекции. Имеется значительный ряд исследований, рассматривающих их роль в связывании и клиренсе различных грамотрицательных и грамположительных бактерий и грибов, а также их компонентов [1, 2, 9, 12, 13], что может происходить посредством взаимодействия бактериального липополисахарида с терминальными моносахаридами и липидами белков сурфактанта. Связывание патогенов белками SP-A и SP-D приводит к их агглютинации и усиленному поглощению макрофагами и нейтрофилами через взаимодействия, опосредованные различными рецепторами [14]. Наряду с повышением клиренса патогенов SP-A и SP-D усиливают опосредованное макрофагами уничтожение бактерий за счет усиления выработки оксида азота, а также прямого увеличения проницаемости клеточных мембран бактерий для ингибирования их роста [15].

Достаточно подробно изучена роль белков сурфактанта с SP-A и SP-D в патогенезе грибковых заболеваний бронхолегочной системы. Так, в исследовании [16] продемонстрирована одна из ключевых ролей данных белков в патогенезе ответа на инвазию *Aspergillus fumigatus*: SP-A и SP-D связывали и агглютинировали *A. fumigatus* и усиливали его поглощение и уничтожение альвеолярными макрофагами и нейтрофилами. Оба белка были способны ингибировать гистамин, индуцированный аллергеном *A. fumigatus*, который высвобождался из базофилов пациентов с аллергией. Ученые также описывают взаимодействие белков с *Candida albicans* [15], *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans* и другими грибами [16].

Широко изучено взаимодействие SP-A и SP-D с респираторно-синцитиальным вирусом, вирусом иммунодефицита человека и вирусом гриппа А [2, 17]. Активно изучается связь белков сурфактанта с тримеризованными и гликозилированными белками на поверхности вирусных капсидов SARS-CoV, SARS-CoV-2. SP-A и SP-D играют роль в модулировании коронавирусной инфекции. Также для белка SP-A продемонстрировано взаимодействие с псевдовироионами вируса папилломы человека 16 (HPV16) и усиление их поглощения макрофагами [18], взаимодействие с вирусом простого герпеса [19]; показано связывание SP-D с вирусом Эбола [20].

Важной функцией белков сурфактанта SP-A и SP-D является участие в элиминации аллергенов

и взаимодействие с вредными частицами, которые могут играть синергетическую роль с инфекционными агентами в индукции обострений воспалительных заболеваний легких, в первую очередь бронхиальной астмы [21]. SP-A и SP-D модулируют аллерген-индуцированную воспалительную реакцию за счет снижения количества базофилов, эозинофилов и дегрануляции тучных клеток для предотвращения высвобождения провоспалительных медиаторов, включая гистамин и бета-гексозаминидазы [16]. Ранее отмечено, что SP-A и SP-D связываются с аллергенами *A. fumigatus*, клеща домашней пыли и различных типов пыльцы и усиливают их поглощение и элиминацию [21, 22]. Согласно [22], SP-A и SP-D агглютинируют и очищают ряд различных гидрофобных и гидрофильных наночастиц. Продемонстрировано влияние факторов окружающей среды на содержание белков сурфактанта SP-A и SP-D [23].

Известно, что SP-A и SP-D вносят важный вклад в защиту легочной системы человека от чужеродных агентов и вредных раздражителей посредством следующих механизмов:

1. Опсонизация – процесс, посредством которого вторгающиеся чужеродные агенты распознаются иммунными клетками – фагоцитами или макрофагами [1].

2. Активация пути комплемента: SP-A и SP-D имитируют лиганды для каскадных реакций пути комплемента, который в конечном итоге приводит к активации воспалительных клеток, фагоцитов, далее происходит опсонизация и/или прямое уничтожение патогенов [1, 2, 7, 9].

3. SP-A и SP-D воздействуют на патогены посредством простой агрегации, без прямого контакта с клеткой. Подобно компоненту комплемента C1q, SP-A, будучи покрыт молекулами IgG, может функционировать как активирующий лиганд, который облегчает поглощение частиц [2, 9].

Помимо прочего, белки сурфактанта SP-A и SP-D участвуют в ассоциации лигандных рецепторов [24]. Известно, что SP-A и SP-D связываются с семейством толл-подобных рецепторов (TLR), которые являются трансмембранными рецепторами на иммунных клетках, таких как макрофаги и дендритные клетки [1, 2].

Переходя к внелегочным функциям SP-A и SP-D, важно отметить их значимые клеточные взаимодействия: белки непосредственно модулируют Т-клетки и ингибируют антиген- и митоген-индуцированную пролиферацию Т-лимфоцитов через IL-2-зависимые и IL-2-независимые механизмы, а также изменяют их функцию и активность [2, 4, 24]. SP-D воздействует на адаптивную иммунную систему, модулируя апоптоз Т-клеток [24–26]. Согласно [27], взаимодействие SP-A и SP-D с дендритными клетками происходит за

счет ингибирования презентации антигена. Имеются единичные экспериментальные указания на контакт SP-A и SP-D с лимфоидными клетками врожденного иммунитета (естественными клетками-киллерами) [27, 28], который может иметь важные последствия для модулирования функции NK-клеток не только в противовирусных, но и в воспалительных реакциях. Сообщается об открытии двух новых рецепторов для SP-D на моноцитах, которые демонстрируют двойную роль SP-D в изменении их функций через домен коллагена [29].

Противовоспалительные эффекты белков сурфактанта SP-A и SP-D имеют огромное значение не только для бронхолегочной системы, но и в регулировании воспаления для уменьшения повреждения тканей всего организма. Так, продемонстрирован защитный эффект SP-D при остром повреждении поджелудочной железы при септицемии [3], при некротических кишечных заболеваниях новорожденных вследствие подавления сверхэкспрессии TLR-4 в незрелых эмбриональных клетках кишечника [4]. Установлено, что SP-A и SP-D играют важную роль в балансировании воспалительной реакции для предотвращения развития иммуноопосредованной гиперцитокинемии, являющейся жизнеугрожающим осложнением вирусной пневмонии SARS-CoV-2 [30].

Более глубокое и детальное изучение роли SP-A и SP-D позволяет предположить, насколько велико их значение для всего организма. За последние годы накоплено большое количество информации о системах внелегочных органов, в которых обнаружены данные белки. Механизмы, с помощью которых они функционируют вне легких, являются областью активного изучения с патологической и трансляционной точек зрения.

Белки сурфактанта SP-A и SP-D и конвенциональные факторы риска

Анализируя основные механизмы действия и сигнальные пути SP-A и SP-D, важно отметить масштабность и многофункциональность их роли в органах и тканях, в которых обнаружены данные белки (рис. 2).

Впервые об экспрессии белков сурфактанта в желудочно-кишечном тракте сообщили B. Chailleu-Neu et al. [31]: SP-A и SP-D экспрессируются мезентериальными клетками и имеют эмбриональное (мезодермальное) происхождение, что отличает их от белков сурфактанта в легких (эндодермальное происхождение). Позднее описаны экспрессия и распределение SP-A в тканях кишечника в патологических образцах, полученных от пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом [32]. При этом в воспаленной ткани по сравнению с соседними здоровыми тканями на-

блюдалось значительное увеличение количества макрофагов, экспрессирующих SP-A. Обнаружив белки SP-A и SP-D в центральной нервной системе, S. Schob et al. пришли к заключению, что их локализация в гематоэнцефалическом барьере способствует защите мозгового вещества от чужеродных агентов [33]. SP-A и SP-D идентифицированы в здоровой слезной железе, конъюнктиве, роговице и носослезном протоке, где их продуцируют ацинарные эпителиальные клетки слезной железы и эпителиальные клетки конъюнктивы и носослезных протоков [34], в почечной системе [3], мужской и женской репродуктивных системах [34–36], коже [37] и синовиальной жидкости [38]. Ряд исследований показывает важность роли белков сурфактанта в поддержании беременности и родах [1, 13].

Согласно вышеизложенному, ключевая роль белков SP-A и SP-D в функционировании всех органов и систем бесспорна с точки зрения адаптивного и врожденного иммунитета, а также баланса про- и противовоспалительных медиаторов. Однако исследования средненормальных концентраций белков сурфактанта в организме человека, к сожалению, единичны [7–9]. При исследовании наследуемости сывороточного уровня SP-D установлено, что он значительно повышен у лиц мужского пола, увеличивается с возрастом и зависит от текущего статуса курения [38]. Вариабельность уровня белка сурфактанта SP-D в сыворотке крови в значительной степени определяется аддитивными генетическими факторами, но зависит и от индивидуальных особенностей. В исследовании [39] показано, что уровень SP-A в плазме крови с возрастом увеличивается, а содержание SP-D остается без изменений. Необходимо отметить, что исследования возрастных изменений уровней SP-A и SP-D единичны и достаточно противоречивы, в связи с чем данный вопрос требует дальнейшего изучения и анализа.

Связь белков сурфактанта SP-A и SP-D с конвенциональными факторами риска ХНИЗ не установлена. В связи с огромным количеством пожилых людей и значительной распространенностью ХНИЗ ориентация здравоохранения направлена на стратегии снижения риска их развития, профилактики [40] и поиска эффективных методов поддержания здорового старения [41]. ХНИЗ характеризуются множеством пересекающихся факторов образа жизни и клинических факторов риска (например, ожирение, гиподинамия, высокое кровяное давление), действующих по отдельности или вместе, что повышает риск неблагоприятных исходов. Сахарный диабет (СД), нарушение толерантности к глюкозе, высокий уровень холестерина и кровяного давления, ожирение, неправильное питание, курение, недоста-

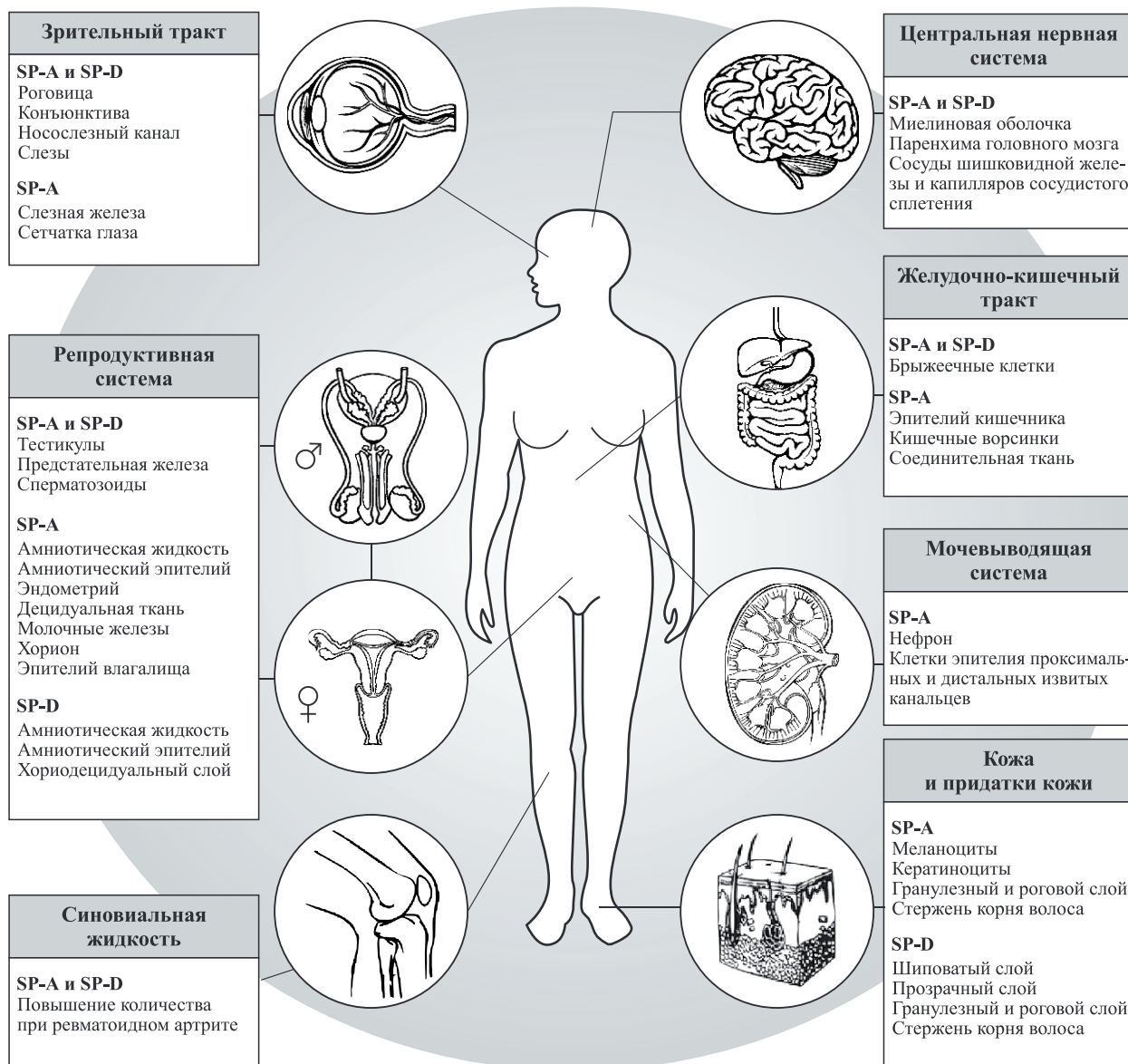


Рис. 2. Белки сурфактанта SP-A и SP-D во внегочечных тканях и клетках
Fig. 2. Surfactant proteins SP-A and SP-D in extrapulmonary tissues and cells

точная физическая активность и избыточное потребление алкоголя относятся к предотвратимым факторам риска, которые лежат в основе ХНИЗ [10]. Преобладающие факторы риска ХНИЗ включают депрессию, высокий уровень холестерина, высокое кровяное давление, ожирение, несбалансированную диету, курение, низкую физическую активность, избыточное потребление алкоголя, загрязнение воздуха. Согласно данным ВОЗ, из 10 основных причин смертности во всем мире пять обусловлены ХНИЗ: деменция (все причины, либо болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция), СД, ИБС или инфаркт миокарда, инсульт (ишемический или геморрагический), рак (всех типов, либо легких, печени, кишечника, молочной железы в соответствии с типами рака,

входящими в 10 ведущих причин смерти по версии ВОЗ) [10, 11].

Наиболее обширно представлена связь белков сурфактанта SP-A и SP-D с таким фактором риска, как курение. Как указано ранее, содержание SP-A в плазме крови повышается не только с возрастом, но и при наличии в анамнезе курения, а уровень SP-D – у курильщиков. Достаточно четкая корреляция обнаружена между уровнем SP-A в плазме крови, соотношениями «пачка/лет» и «объем форсированного выдоха за 1 секунду / форсированная жизненная емкость легких» [39]. Полученные результаты согласуются с многочисленными экспериментальными и клиническими данными о том, что сигаретный дым может изменять состав и функцию легочного сурфактанта [41]. Влияние курения на уровень SP-A и SP-D в

плазме крови являлось объектом многих исследований [7, 42], однако в некоторых из них связь с курением для SP-D, в отличие от SP-A, не установлена [7, 43]. Так, результаты систематического обзора [44] показывают, что уровень SP-A в сыворотке курильщиков значительно повышен в результате воздействия взвешенных частиц. Нами получены данные о более высоком содержании SP-A и SP-D в сыворотке крови у курящих лиц без бронхолегочных заболеваний в сравнении с некурящими пациентами и о наличии обратной корреляционной связи между содержанием SP-D и возрастом, систолическим артериальным давлением, на основании чего выдвинуто предположение о большей значимости SP-D в процессах ремоделирования сосудистой стенки [7].

В исследовании [45] установлена прямая взаимосвязь между концентрацией SP-D и смертностью от всех причин, при этом корректировка анализа для внутрисерийных различий в количестве «пачка/лет» не повлияла на ассоциацию, указывая, что содержание SP-D не является лишь косвенным показателем курения в отражении смертности. Следовательно, вероятно взаимосвязь SP-D с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). К аналогичному выводу пришли ученые при исследовании деменции у пожилых людей: уровень SP-D коррелировал со смертностью от всех причин без учета гендерного фактора [46].

Не установлены источники циркулирующих белков сурфактанта SP-A и SP-D в крови. Их поступление в общий кровоток возможно из пораженной артериальной стенки в дополнение к легочному пути нарушения альвеолярно-капиллярного барьера. Отметим, что ХОБЛ, как наиболее частый исход курения, и ИБС часто сосуществуют, при этом ХОБЛ является независимым фактором риска ИБС и повышенного риска сердечно-сосудистой смертности, а пациенты с диагностированной и пролеченной ХОБЛ подвергаются повышенному риску госпитализации и смертности по причине ССЗ [47, 48]. Данные ассоциации свидетельствуют о том, что связь SP-D со смертностью от всех причин достаточно сложная. Показано, что уровень SP-A и SP-D коррелирует с альвеолярной утечкой при сердечной недостаточности, а содержание SP-D – с наличием субмассивной тромбоэмболии легочной артерии [49]. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что изменение концентрации SP-A и SP-D в кровообращении является результатом не только опосредованного заболеванием повреждения легких при некоторых типах ССЗ, но и поражения сосудистой стенки. Так, в работе [50] обнаружено, что белки SP-A и SP-D являются важными маркерами для диагностики и оценки активности и прогрессирования идиопатического

легочного фиброза и саркоидоза легких: у пациентов с данными заболеваниями уровень SP-A и SP-D в сыворотке крови значительно выше, чем у здоровых людей. Вышеизложенное подтверждается рядом исследований, в которых установлена взаимосвязь атеросклеротического поражения сосудов с содержанием SP-A и SP-D [10, 51–53]. Помимо этого результаты исследования [54] указывают на наличие мультимерных форм SP-D у больных бронхиальной астмой, получающих базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами. Впрочем, авторы полагают, что появление этих олигомеров SP-D в бронхоальвеолярной лаважной жидкости может быть сопряжено с противовоспалительным действием ингаляционных глюкокортикостероидов.

Мозг, поджелудочная железа, кишечник и эндотелий экспрессируют белки сурфактанта SP-A и SP-D, свидетельствуя об их участии в системном метаболизме. Гипергликемия и метаболический синдром неразрывно связаны с системным воспалением, что может объяснить их совместное возникновение [52, 55]. Более того, установлено, что нарушение функции легких может быть связано с усилением их бактериальной колонизации вследствие гипергликемии [56], вероятно, таким образом изменяя уровень SP-A и SP-D в сыворотке крови. Данное обстоятельство подтверждает многофакторную составляющую содержания циркулирующих белков SP-A и SP-D. Ожирение является частой причиной инсулинорезистентности, и, хотя нарушение функции легких наблюдается до развития метаболического синдрома или диабета, установлено, что ассоциации между легочными и метаболическими нарушениями частично могут быть результатом последствий ожирения [57]. В целом тесная взаимосвязь между метаболическими и респираторными нарушениями предполагает, что иммунная система легких, определяемая генетическими или фенотипическими изменениями белков сурфактанта SP-A и SP-D, может находиться на пересечении системного воспаления, ожирения и инсулинорезистентности. Исследования также указывают [58], что концентрация SP-D в сыворотке крови значительно снижена у пациентов с ожирением и СД 2 типа и имеет отрицательную корреляцию с содержанием глюкозы в сыворотке крови натощак и после нагрузки. Уровень SP-D также связан с концентрацией липидов сыворотки крови, чувствительностью к инсулину, параметрами воспаления и активностью инсулиназы плазмы. У курящих субъектов с нормальной толерантностью к глюкозе и некурящих пациентов с СД 2 типа и гипергликемией содержание SP-D в сыворотке крови существенно больше, чем у некурящих без СД 2 типа, при этом оно значительно

снижается после потери веса. Закономерно, что способность SP-A и SP-D модулировать воспаление на внелегочных участках в определенной степени аналогична их эффектам в бронхолегочной системе, но также очевидно, что есть уникальные внелегочные эффекты, описанные в исследованиях ССЗ и метаболических заболеваний.

Существуют фрагментарные исследования связи белков сурфактанта и холестерина. Следует обратить внимание, что холестерин является основным нейтральным липидом сурфактанта с концентрацией до 10 % по массе [59]. Наличие холестерина в поверхностно-активном веществе давно известно, однако его влияние на SP-A и SP-D не определено.

Исследования о связи других факторов риска ХНИЗ с белками сурфактанта SP-A и SP-D единичны. Показано, что тренировки на выносливость с улучшением аэробной физической подготовки приводят к значительному снижению уровня SP-D в сыворотке крови у тучных женщин с СД 2 типа [60]. Как указано выше, нами установлена отрицательная корреляция между содержанием SP-D и возрастом, систолическим артериальным давлением [7].

В отношении такого фактора риска ХНИЗ, как употребление алкоголя, и его связи с белками сурфактанта SP-A и SP-D данные отсутствуют. Возможно, в связи с тем, что иммуносупрессия является основным осложнением алкоголизма, которое в том числе способствует увеличению частоты оппортунистических инфекций и септицемии у алкоголиков [61], и циркулирующие уровни SP-A и SP-D в плазме крови изменяются. Однако согласно [62], умеренное потребление алкогольных напитков имеет противовоспалительный эффект, и механизм, лежащий в основе этого двухфазного (противовоспалительного / иммуносупрессивного) режима действия, четко не определен.

Также нам не удалось обнаружить исследований, описывающих взаимосвязь белков сурфактанта с такими факторами риска ХНИЗ, как депрессия, физическая активность и загрязнение воздуха.

Заключение

Широкое распространение экспрессии SP-A и SP-D задокументировано во множестве исследований, подчеркивая тот факт, что, хотя легкие остаются основным местом синтеза белков сурфактанта, можно ожидать существенного влияния данных белков на иммунный и воспалительный ответ в других органах и тканях, и в настоящее время уже известен ряд внелегочных эффектов данных белков. К сожалению, многие

механизмы дополнительных клеточных эффектов SP-A и SP-D вне бронхолегочной системы все еще остаются неизученными. Несмотря на вышеизложенное, с учетом современных представлений о внелегочных эффектах белков сурфактанта SP-A и SP-D, их влияние на конвенциональные факторы риска ХНИЗ бесспорно и подтверждается огромным массивом исследований. Дальнейшая работа в данной области перспективна не только в рамках понимания общих закономерностей развития ХНИЗ, но и для расширения возможностей ранней и точной стратификации риска их серьезных осложнений и неблагоприятных исходов.

Список литературы / References

1. Vieira F., Kung J.W., Bhatti F. Structure, genetics and function of the pulmonary associated surfactant proteins A and D: The extra-pulmonary role of these C type lectins. *Ann. Anat.* 2017;211:184–201. doi: 10.1016/j.aanat.2017.03.002
2. Watson A., Madsen J., Clark H.W. SP-A and SP-D: dual functioning immune molecules with antiviral and immunomodulatory properties. *Front. Immunol.* 2021;11:622598. doi: 10.3389/fimmu.2020.622598
3. Liu Z., Shi Q., Liu J., Abdel-Razek O., Xu Y., Cooney R.N., Wang G. Innate immune molecule surfactant protein d attenuates sepsis-induced acute pancreatic injury through modulating apoptosis and NF- κ B-mediated inflammation. *Sci. Rep.* 2015;5:17798. doi: 10.1038/srep17798
4. Saka R., Wakimoto T., Nishiumi F., Sasaki T., Nose S., Fukuzawa M., Oue T., Yanagihara I., Okuyama H. Surfactant protein-D attenuates the lipopolysaccharide-induced inflammation in human intestinal cells overexpressing toll-like receptor 4. *Pediatr. Surg. Int.* 2016;32(1):59–63. doi: 10.1007/s00383-015-3812-y
5. Wang K., Ju Q., Cao J., Tang W., Zhang J. Impact of serum SP-A and SP-D levels on comparison and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(23):e7083. doi: 10.1097/MD.0000000000007083
6. Sorensen G. Surfactant protein D in respiratory and non-respiratory diseases. *Front. Med. (Lausanne)*. 2018;5:18. doi: 10.3389/fmed.2018.00018
7. Харламова О.С., Николаев К.Ю., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Влияние курения на уровни сурфактантных белков SP-A и SP-D в крови у пациентов без бронхолегочных заболеваний. *Бюл. сиб. мед.* 2020;19(2):104–111. doi: 10.20538/1682-0363-2020-2-104-111
- Kharlamova O.S., Nikolaev K.Yu., Ragino Yu.I., Voevoda M.I. Effects of smoking on the level of SP-A and SP-D surfactant proteins in the blood of patients without bronchopulmonary diseases. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(2):104–111. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2020-2-104-111

8. Nayak A., Dodagatta-Marri E., Tsolaki A.G., Kishore U. An insight into the diverse roles of surfactant proteins, SP-A and SP-D in innate and adaptive immunity. *Front. Immunol.* 2012;3:131. doi: 10.3389/fimmu.2012.00131
9. Colmorton K., Nexoe A., Sorensen G. The dual role of surfactant protein-D in vascular inflammation and development of cardiovascular disease. *Front. Immunol.* 2019;10:2264. doi: 10.3389/fimmu.2019.02264
10. Всемирная Организация Здравоохранения. 10 ведущих причин смерти в мире. Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- World Health Organization (2019). The top 10 causes of death. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. [In Russian].
11. Ahmad F.B., Anderson R.N. The leading causes of death in the US for 2020. *JAMA.* 2021;325(18):1829–1830. doi: 10.1001/jama.2021.5469
12. Yasmin H., Kishore U. Biological activities of SP-A and SP-D against extracellular and intracellular pathogens. In: *The Collectin Protein Family and Its Multiple Biological Activities*. Springer, Cham, 2021. P. 103–133. doi: 10.1007/978-3-030-67048-1_5
13. Jakel A., Qaseem A.S., Kishore U., Sim R.B. Ligands and receptors of lung surfactant proteins SP-A and SP-D. *Front. Biosci. (Landmark ed.)*. 2013;18:1129–1140. doi: 10.2741/4168
14. Heath C.J., del Mar Cendra M., Watson A., Auger J.-P., Pandey A., Tighe P., Christodoulides M. Co-transcriptomes of initial interactions in vitro between streptococcus pneumoniae and human pleural mesothelial cells. *PloS One.* 2015;10(11):e0142773. doi: 10.1371/journal.pone.0142773
15. Carreto-Binaghi L.E., Aliouat el M., Taylor M.L. Surfactant proteins, SP-A and SP-D, in respiratory fungal infections: their role in the inflammatory response. *Respir. Res.* 2016;17(1):66. doi: 10.1186/s12931-016-0385-9
16. Ordóñez S.R., Eijk M., Escobar Salazar N., de Cock H., Veldhuizen E.J.A., Haagsman H.P. Antifungal activities of surfactant protein D in an environment closely mimicking the lung lining. *Mol. Immunol.* 2019;105:260–269. doi: 10.1016/j.molimm.2018.12.003
17. Kishore U., Bulla R., Madan T. Editorial: Odyssey of surfactant proteins SP-A and SP-D: innate immune surveillance molecules. *Front. Immunol.* 2020;11:394. doi: 10.3389/fimmu.2020.00394
18. Ujma S., Carse S., Chetty A., Horsnell W., Clark H., Madsen J., Mackay R.-M., Watson A., Griffiths M., Katz A.A., Schäfer G. Surfactant protein A impairs genital HPV16 pseudovirus infection by innate immune cell activation in a murine model. *Pathogens.* 2019;8(4):288. doi: 10.3390/pathogens8040288
19. Georgescu S.R., Mitran C.I., Mitran M.I., Caruntu C., Sarbu M.I., Matei C., Nicolae I., Tocut S.M., Popa M.I., Tampa M. New insights in the pathogenesis of HPV Infection and the associated carcinogenic processes: the role of chronic inflammation and oxidative stress. *J. Immunol. Res.* 2018;2018:5315816. doi: 10.1155/2018/5315816
20. Favier A.L., Reynard O., Gout E., van Eijk M., Haagsman H.P., Crouch E., Volchkov V., Peyrefitte C., Thielens N.M. Involvement of surfactant protein D in Ebola virus infection enhancement via glycoprotein interaction. *Viruses.* 2018;11(1):15. doi: 10.3390/v11010015
21. Magnan A., Botturi K., Pipet A., Cavailès A., Reboulleau D., Langelot M., Lacoëuille Y., Berthouex E., Neveu B. Asthma exacerbations: a paradigm of synergy between allergens, pollutants and viruses. In: *Allergens and Respiratory Pollutants*. Cambridge: Woodhead Publishing, 2011. P. 89–116. doi: 10.1533/9781908818065.89
22. Kendall M., Ding P., Mackay R.M., Deb R., McKenzie Z., Kendall K., Madsen J., Clark H. Surfactant protein D (SP-D) alters cellular uptake of particles and nanoparticles. *Nanotoxicology.* 2013;7(5):963–973. doi: 10.3109/17435390.2012.689880
23. Sapkota M., Kharbanda K.K., Wyatt T.A. Malondialdehyde-acetaldehyde-adducted surfactant protein alters macrophage functions through scavenger receptor A. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2016;40(12):2563–2572. doi: 10.1111/acer.13248
24. Mukherjee S., Giamberardino C., Thomas J., Evans K., Goto H., Ledford J.G., Hsia B., Pastva A.M., Wright J.R. Surfactant protein A integrates activation signal strength to differentially modulate T cell proliferation. *J. Immunol.* 2012;188(3):957–967. doi: 10.4049/jimmunol.1100461
25. Watson A., Spalluto C.M., McCrae C., Cellura D., Burke H., Cunoosamy D., Freeman A., Hicks A., Hühn M., Ostridge K., ... Wilkinson T. Dynamics of IFN- β Responses during respiratory viral infection. Insights for therapeutic strategies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020;201(1):83–94. doi: 10.1164/rccm.201901.0214OC
26. Djiadeu P., Kotra L.P., Swezey N., Palaniyar N. Surfactant protein D delays Fas- and TRAIL-mediated extrinsic pathway of apoptosis in T cells. *Apoptosis.* 2017;22(5):730–740. doi: 10.1007/s10495-017-1348-4
27. Ge M.Q., Kokalari B., Flayer C.H., Killingbeck S.S., Redai I.G., MacFarlane 4th A.W., Hwang J.W., Kolupoti A., Kemeny D.M., Campbell K.S., Haczku A. Correction: cutting edge: role of NK cells and surfactant protein D in dendritic cell lymph node homing: effects of ozone exposure. *J. Immunol.* 2016;196(7):3212. doi: 10.4049/jimmunol.1600095
28. Barrow A.D., Palarasah Y., Bugatti M., Holehouse A.S., Byers D.E., Holtzman M.J., Vermi W., Skjødtt K., Crouch E., Colonna M. OSCAR is a receptor for surfactant protein D that activates TNF- α release from human CCR2+ inflammatory monocytes. *J. Immunol.* 2015;194(7):3317–3326. doi: 10.4049/jimmunol.1402289
29. Olde Nordkamp M.J., van Eijk M., Urbanus R.T., Bont L., Haagsman H.P., Meyaard L. Leu-

- kocyte-associated Ig-like receptor-1 is a novel inhibitory receptor for surfactant protein D. *J. Leukoc. Biol.* 2014;96(1):105–111. doi: 10.1189/jlb.3AB0213-092RR
30. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20(5):269–270. doi: 10.1038/s41577-020-0308-3
31. Chailley-Heu B., Rubio S., Rougier J.P., Ducroc R., Barlier-Mur A.M., Ronco P., Bourbon J.R. Expression of hydrophilic surfactant proteins by mesentery cells in rat and man. *Biochem. J.* 1997;328(Pt 1):251–256. doi: 10.1042/bj3280251
32. Luo J.M., Liu Z.Q., Eugene C.Y. Overexpression of pulmonary surfactant protein A like molecules in inflammatory bowel disease tissues. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2008;33(11):979–986.
33. Schob S., Dieckow J., Fehrenbach M., Peukert N., Weiss A., Kluth D., Thome U., Quäschling U., Lacher M., Preuß M. Occurrence and colocalization of surfactant proteins A, B, C and D in the developing and adult rat brain. *Ann. Anat.* 2017;210:121–127. doi: 10.1016/j.aanat.2016.10.006
34. Madsen J., Kliem A., Tornøe I., Skjodt K., Koch C., Holmskov U. Localization of lung surfactant protein D on mucosal surfaces in human tissues. *J. Immunol.* 2000;164(11):5866–5870. doi: 10.4049/jimmunol.164.11.5866
35. Kankavi O., Baykara M., Eren Karanis M.I., Bassorgun C.I., Ergin H., Ciftcioglu M.A. Evidence of surfactant protein A and D expression decrement and their localizations in human prostate adenocarcinomas. *Ren. Fail.* 2014;36(2):258–265. doi: 10.3109/0886022X.2013.846831
36. Snegovskikh V.V., Bhandari V., Wright J.R., Tadesse S., Morgan T., Macneill C., Foyouzi N., Park J.S., Wang Y., Norwitz E.R. Surfactant protein-A (SP-A) selectively inhibits prostaglandin F₂α (PGF₂α) production in term decidua: implications for the onset of labor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(4):624–632. doi: 10.1210/jc.2010-1496
37. Wang T., Li K., Xiao S., Xia Y. A plausible role for collectins in skin immune homeostasis. *Front. Immunol.* 2021;12:594858. doi: 10.3389/fimmu.2021.594858
38. Sorensen G.L., Hjelmberg J.B., Kyvik K.O., Fenger M., Hoj A., Bendixen C., Sorensen T.I.A., Holmskov U. Genetic and environmental influences of surfactant protein D serum levels. *Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol.* 2006;290(5):1010–1017. doi: 10.1152/ajplung.00487.2005
39. Ilumets H., Mazur W., Toljamo T., Louhelainen N., Nieminen P., Kobayashi H., Ishikawa N., Kinula V.L. Ageing and smoking contribute to plasma surfactant proteins and protease imbalance with correlations to airway obstruction. *BMC Pulm. Med.* 2011;11:19. doi: 10.1186/1471-2466-11-19
40. Beaglehole R., Bonita R., Horton R., Adams C., Alleyne G., Asaria P., Baugh V., Bekedam H., Billo N., Casswell S., ... Watt J. Priority actions for the non-communicable disease crisis. *Lancet.* 2011;377(9775):1438–1447. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60393-0
41. Viklund E., Bake B., Hussain-Alkhateeb L., Koca Akdeva H., Larsson P., Olin A.C. Current smoking alters phospholipid- and surfactant protein A levels in small airway lining fluid: An explorative study on exhaled breath. *PLoS One.* 2021;16(6):e0253825. doi: 10.1371/journal.pone.0253825
42. Nida, Lone K.P. Plasma surfactant protein-A levels in apparently healthy smokers, stable and exacerbation COPD patients. *Pak. J. Med. Sci.* 2018;34(4):934–939. doi: 10.12669/pjms.344.13951
43. Kobayashi H., Kanoh S., Motoyoshi K. Serum surfactant protein-A, but not surfactant protein-D or KL-6, can predict preclinical lung damage induced by smoking. *Biomarkers.* 2008;13(4):385–392. doi: 10.1080/13547500801903651
44. Wang Z., Xu M., Wang Y., Wang T., Wu N., Zheng W., Duan H. Air particulate matter pollution and circulating surfactant protein: A systemic review and meta-analysis. *Chemosphere.* 2021;272:129564. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.129564
45. Wulf-Johansson H., Thinggaard M., Tan Q., Johansson S.L., Schlosser A., Christensen K., Holmskov U., Sorensen G.L. Circulating surfactant protein D is associated to mortality in elderly women: a twin study. *Immunobiology.* 2013;218(5):712–717. doi: 10.1016/j.imbio.2012.08.272
46. Nybo M., Andersen K., Sorensen G.L., Lolk A., Kragh-Sorensen P., Holmskov U. Serum surfactant protein D is correlated to development of dementia and augmented mortality. *Clin. Immunol.* 2007;123(3):333–337. doi: 10.1016/j.clim.2007.03.001
47. Williams M.C., Murchison J.T., Edwards L.D., Agusti A., Bakke P., Calverley P.M., Celli B., Coxson H.O., Crim C., Lomas D.A., ... MacNee W. Coronary artery calcification is increased in patients with COPD and associated with increased morbidity and mortality. *Thorax.* 2014;69(8):718–723. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203151
48. Fisher K.A., Stefan M.S., Darling C., Lesard D., Goldberg R.J. Impact of COPD on the mortality and treatment of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: the Worcester Heart Failure Study. *Chest.* 2015;147(3):637–645. doi: 10.1378/chest.14-0607
49. Gargiulo P., Banfi C., Ghilardi S., Magrì D., Giovannardi M., Bonomi A., Salvioni E., Battaia E., Filardi P.P., Tremoli E., Agostoni P. Surfactant-derived proteins as markers of alveolar membrane damage in heart failure. *PLoS One.* 2014;9(12):e115030. doi: 10.1371/journal.pone.0115030
50. Бекетов В.Д., Лебедева М.В., Мухин Н.А., Серова А.Г., Пономарев А.Б., Попова Е.Н., Янакаева А.Ш., Соломка В.А., Кондрашов А.В., Коновалов Д.В. Сурфактантные протеины А и D в диагностике идиопатического легочного фиброза и саркоидоза. *Терапевт. арх.* 2018;90(3):42–46.
- Beketov V.D., Lebedeva M.V., Mukhin N.A., Serova A.G., Ponomarev A.B., Popova E.N., Yanakaeva A.Sh., Solomka V.A., Kondrashov A.V., Kononov D.V. Clinical significance of the determination of

surfactant proteins A and D in assessing the activity of lung sarcoidosis. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018;90(3):42–46. [In Russian].

51. Kati C., Alacam H., Duran L., Guzel A., Akdemir H.U., Sisman B., Sahin C., Yavuz Y., Altintas N., Murat N., Okuyucu A. The effectiveness of the serum surfactant protein D (Sp-D) level to indicate lung injury in pulmonary embolism. *Clin. Lab*. 2014;60(9):1457–1464. doi: 10.7754/clin.lab.2013.131009

52. Sorensen G.L., Bladbjerg E.M., Steffensen R., Tan Q., Madsen J., Drivsholm T., Holmskov U. Association between the surfactant protein D (SFTPD) gene and subclinical carotid artery atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2016;246:7–12. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.037

53. Hill J., Heslop C., Man S.F., Frohlich J., Connert J.E., Anthonisen N.R., Wise R.A., Tashkin D.P., Sin D.D. Circulating surfactant protein-D and the risk of cardiovascular morbidity and mortality. *Eur. Heart J.* 2011;32(15):1918–1925. doi: 10.1093/eurheartj/ehr124

54. Маев И.В., Лямина С.В., Калиш С.В., Юренев Г.Л., Малышев И.Ю. Общее содержание и олигомерные трансформации сурфактантного белка d в бронхоальвеолярной лаважной жидкости при бронхиальной астме и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: роль в нарушении иммунного ответа. *Клин. мед.* 2013;91(4):33–38.

Maev I.V., Lyamina S.V., Kalish S.V., Yurenev G.L., Malyshev I.Yu. Total content and oligomeric transformations of surfactant protein d in bronchoalveolar lavage fluid in bronchial asthma and gastroesophageal reflux disease: role in impaired immune response. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2013;91(4):33–38. [In Russian].

55. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Rumley A., Sattar N., Whincup P.H., Thomas M.C., Lowe G.D. Lung function and risk of type 2 diabetes and fatal and nonfatal major coronary heart disease events: possible associations with inflammation. *Diabetes Care*. 2010;33(9):1990–1996. doi: 10.2337/dc10-0324

56. Kolahian S., Leiss V., Nürnberg B. Diabetic lung disease: fact or fiction? *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2019;20(3):303–319. doi: 10.1007/s11154-019-09516-w

57. Yeh F., Dixon A.E., Marion S., Schaefer C., Zhang Y., Best L.G., Calhoun D., Rhoades E.R., Lee E.T. Obesity in adults is associated with reduced lung function in metabolic syndrome and diabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2306–2313. doi: 10.2337/dc11-0682

58. Fernández-Real J.M., Valdés S., Manco M., Chico B., Botas P., Campo A., Casamitjana R., Delgado E., Salvador J., Fruhbeck G., Mingrone G., Ricart W. Surfactant protein D, a marker of lung innate immunity, is positively associated with insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2010;33(4):847–853. doi: 10.2337/dc09-0542

59. Keating E., Rahman L., Francis J., Petersen A., Possmayer F., Veldhuizen R., Petersen N.O. Effect of cholesterol on the biophysical and physiological properties of a clinical pulmonary surfactant. *Biophys. J.* 2007;93(4):1391–401. doi: 10.1529/biophysj.106.099762

60. Rezaei S., Shamsi M.M., Mahdavi M., Jamali A., Prestes J., Tibana R.A., Navalta J.W., Voltarelli F.A. Endurance exercise training decreased serum levels of surfactant protein D and improved aerobic fitness of obese women with type-2 diabetes. *Diabetol. Metab. Syndr*. 2017;9:74. doi: 10.1186/s13098-017-0273-6

61. Hoyt L.R., Ather J.L., Randall M.J., DePuccio D.P., Landry C.C., Wewers M.D., Gavrillin M.A., Poynter M.E. Ethanol and other short-chain alcohols inhibit NLRP3 inflammasome activation through protein tyrosine phosphatase stimulation. *J. Immunol.* 2016;197(4):1322–1334. doi: 10.4049/jimmunol.1600406

62. Ng H.P., Jennings S., Nelson S., Wang G. Short-chain alcohols upregulate *GILZ* gene expression and attenuate LPS-induced septic immune response. *Front. Immunol.* 2020;11:53. doi: 10.3389/fimmu.2020.00053

Сведения об авторах:

Николаев Константин Юрьевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4601-6203, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Харламова Ольга Сергеевна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8788-685X, e-mail: os@oharlamova.ru

Косарев Илья Александрович, e-mail: kia-93@bk.ru

Дадашова Назлы Фархад Кызы, e-mail: nf9555@yandex.ru

Лапицкая Яна Константиновна, e-mail: yuno.belka@yandex.ru

Information about the authors:

Konstantin Yu. Nikolaev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4601-6203, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Olga S. Kharlamova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8788-685X, e-mail: os@oharlamova.ru

Ilya A. Kosarev, e-mail: kia-93@bk.ru

Nazly F. Dadashova, e-mail: nf9555@yandex.ru

Yana K. Lapitskaya, e-mail: yuno.belka@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.12.2022

После доработки 26.04.2023

Принята к публикации 29.04.2023

Received 28.12.2022

Revision received 26.04.2023

Accepted 29.04.2023

Семакс как модулятор психоэмоционального статуса крыс в условиях экспериментальной модели депрессии, основанной на стрессе

В.Х. Мурталиева¹, А.Л. Ясенявская¹, Л.А. Андреева², Н.Ф. Мясоедов²,
М.А. Самотруева¹

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

² Институт молекулярной генетики НИЦ «Курчатовский институт»
123182, г. Москва, пл. Академика Курчатова, 2

Резюме

В современной физиологии приоритетным направлением является изучение влияния на физиологические системы организма различных видов стресса, приводящих, как правило, к развитию депрессивных состояний. К основным методам оценки нейропротекторного действия, основного компонента защиты от стресса, относится изучение поведенческих реакций, отражающих двигательные, эмоциональные и когнитивные изменения. Перспективным является изучение лекарственных препаратов на основе регуляторных пептидов, к которым относится семакс (АКТГ₄₋₇PGP) – представитель новой синтетической пептидной инженерии, лишенный гормонального эффекта и полностью сохраняющий нейротропную активность адренокортикотропного гормона. Целью работы явилось экспериментальное изучение влияния семакса на поведение животных при воздействии экспериментальной депрессии, основанной на «социальном» стрессе. **Материал и методы.** Исследование проведено на 50 нелинейных крысах-самцах в возрасте 6 месяцев. Эффекты семакса изучали в условиях сенсорного контакта – модель экспериментальной депрессии, основанная на формировании у животных поведения агрессивного и субмиссивного характера, с применением многокомпонентной модели «Суок-тест» и теста Порсолта для оценки депрессивного поведения крыс. **Результаты и их обсуждение.** Межсамцовые конфронтации приводили к снижению времени пребывания в светлой половине теста, числа «исследовательских» заглядываний вниз, направленных движений головой; наблюдалось снижение числа посещенных сегментов в светлом отсеке у жертв и агрессоров. В целом изучение поведенческих реакций на животных в условиях Суок-теста и теста Порсолта на модели экспериментальной депрессии (сенсорный контакт) показало формирование у животных тревожно-депрессивного состояния, что подтверждалось снижением двигательной и исследовательской активности крыс. При проведении теста Порсолта получены результаты, свидетельствующие о формировании депрессивного состояния у животных, что подтверждалось увеличением общего периода иммобильности как у агрессоров, так и у жертв, нарастанием времени пассивного и уменьшением времени активного плавания. При комплексной оценке показателей поведения животных в Суок-тесте на фоне снижения уровня тревожности под воздействием семакса наблюдалось улучшение параметров исследовательского поведения крыс, в тесте Порсолта – показателей двигательной активности. **Заключение.** Исследование влияния семакса на поведенческие реакции животных в условиях сенсорного контакта свидетельствует о том, что данный препарат проявляет анксиолитическое и антидепрессивное действие, устраняя патологические изменения психоэмоционального статуса животных.

Ключевые слова: поведение, депрессия, «социальный» стресс, сенсорный контакт, Суок-тест, тест Порсолта, нейропептиды, семакс.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Мурталиева В.Х., e-mail: murtalieva90@mail.ru

Для цитирования: Мурталиева В.Х., Ясенявская А.Л., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф., Самотруева М.А. Семакс как модулятор психоэмоционального статуса крыс в условиях экспериментальной модели депрессии, основанной на стрессе. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(3):39–49. doi: 10.18699/SSMJ20230304

Semax as a modulator of the psycho-emotional status of rats in an experimental model of depression based on stress

V.Kh. Murtalieva¹, A.L. Yasenyavskaya¹, L.A. Andreeva², N.F. Myasoedov²,
M.A. Samotrueva¹

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

² Institute of Molecular Genetics of National Research Centre "Kurchatov Institute"
123182, Moscow, Akademika Kurchatova sq., 2

Abstract

In modern physiology, the priority direction is the study of the influence of various types of stress, leading, as a rule, to the development of depressive states, on the physiological systems of the body. The main methods for assessing the neuroprotective effect, which is the main component of defense against stress, include the study of behavioral reactions that reflect motor, emotional, and cognitive changes. The study of drugs based on regulatory peptides is promising. Semax (ACTH₄₋₇-PGP) is a representative of a new synthetic peptide engineering, practically devoid of a hormonal effect and completely preserving the neurotropic activity of adrenocorticotrophic hormone. The aim of the work was an experimental study of the effect of semax on the behavior of animals under the influence of experimental depression based on "social" stress. **Material and methods.** The study was carried out on 50 outbred male rats aged 6 months. Semax effects were studied under conditions of sensory contact - a model of experimental depression based on the formation of aggressive and submissive behavior in animals, using the multicomponent model the Suok test ("ropewalking") and the Porsolt test to assess the depressive behavior of rats. **Results and its discussion.** Intermale confrontations led to a decrease in the time spent in the light half of the test, the number of "exploratory" downward glances, directional head movements; a decrease in the number of visited segments in the light section in victims and aggressors. As a whole, the study of behavioral reactions in animals in the Suok test and the Porsolt test in the model of experimental depression (sensory contact) showed the formation of an anxious-depressive state in animals, which was confirmed by a decrease in the motor and exploratory activity of rats. The results were obtained during the Porsolt test, indicating the formation of a depressive state in animals, which was confirmed by an increase in the total period of immobility in both aggressors and victims, an increase in the time of passive swimming, and a decrease in the time of active swimming. With a comprehensive assessment of animal behavior indicators in the Suok test, against the background of a decrease in the level of anxiety under the influence of semax, an improvement in the parameters of exploratory behavior was observed, in the Porsolt test – of motor activity indicators. **Conclusions.** Investigation of semax effect on the behavioral reactions of animals under conditions of sensory contact indicates that this drug exhibits an anxiolytic and antidepressant effect, eliminating pathological changes in the psycho-emotional status of animals.

Key words: behavior, depression, "social" stress, sensory contact, Suok test, Porsolt test, neuropeptides, semax.

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

Correspondence author: Murtalieva V. Kh., e-mail: murtalieva90@mail.ru

Citation: Murtalieva V.Kh., Yasenyavskaya A.L., Andreeva L.A., Myasoedov N.F., Samotrueva M.A. Semax as a modulator of the psycho-emotional status of rats in an experimental model of depression based on stress. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(3):39–49. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230304

Введение

В современной физиологии приоритетным направлением является изучение влияния на физиологические системы организма различных видов стресса, приводящих, как правило, к развитию депрессивных состояний. Известно, что основными факторами, провоцирующими депрессию у людей, являются социальные и психологические негативные воздействия. Стресс, в том числе со-

циального происхождения, возникает вследствие нарушения социальной адаптации и проявляется усилением тревожности, раздражительностью, агрессивным поведением и т.д. [1–4]. Доказано, что любой стресс приводит к развитию комплекса поведенческих и физиологических изменений, затрагивая центральные механизмы врожденных и приобретенных программ поведения, и, как следствие, к постепенному истощению адаптационных возможностей [5, 6]. В связи с этим

возникает необходимость изыскания и изучения средств профилактики и коррекции стрессогенных воздействий на организм.

Одним из необходимых этапов поиска эффективных путей борьбы со стрессом является разработка методов профилактики стрессогенных повреждений. На сегодняшний день перспективным является создание и изучение лекарственных препаратов на основе регуляторных пептидов, так как олигопептиды представляют собой готовую базу соединений, наиболее оптимальных для регуляции многих физиологических систем организма и, самое главное, практически лишенных побочных эффектов [7]. Функциональный профиль одного из активно исследуемых классов пептидных регуляторов, меланокортинов, охватывает богатый спектр физиологических активностей. Представители данной группы, а также их фрагменты оказывают влияние на поведение человека и животных, кроме того, улучшают обучение, воздействуя на восприятие окружающей обстановки. Созданный на основе адренокортикотропного гормона семакс (АКТГ₄₋₇-PGP) является представителем новой синтетической пептидной инженерии, практически лишенным гормонального эффекта и полностью сохраняющим нейротропную активность АКТГ [8, 9]. Данный препарат доказал свою высокую эффективность в сравнении с ноотропами, вазоактивными и нейрометаболическими препаратами при интенсивной терапии острого периода нарушений мозгового кровообращения, черепно-мозговых травм, острых и хронических алкогольных энцефалопатий, в терапии ранних стадий атрофических деменций [10]. Наличие стресспротекторного действия позволяет использовать его с целью фармакологической регуляции процессов адаптации к различным стрессогенным факторам. Семакс проявляет нейропротекторные свойства и способствует стабильности митохондрий в условиях стресса, вызванного нарушением регуляции потока ионов кальция [11, 12], угнетает синтез оксида азота, улучшает трофическое обеспечение головного мозга, эффективно защищает нервную систему от воздействий различной природы [13, 14]. В этой связи представляется важным оценить влияние семакса на характеристики поведения животных, отражающие двигательные и эмоциональные изменения в условиях стрессогенного воздействия, приводящего к развитию депрессивного состояния.

Целью работы явилось экспериментальное изучение влияния семакса на поведение животных при воздействии экспериментальной депрессии, основанной на «социальном» стрессе.

Материал и методы

Исследование проведено на 50 нелинейных крысах-самцах в возрасте 6 месяцев, полученных из экспериментально-биологической клиники Астраханского ГМУ Минздрава России. Все процедуры обращения с животными проводили в стандартных лабораторных условиях, придерживались гуманного отношения согласно положениям Хельсинкской декларации (1964–2013), локального этического комитета ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 21.11.2016) и Приказа Минздрава России №199н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» (GLP) с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных.

Влияние семакса на поведение крыс изучали в условиях сенсорного контакта – в модели экспериментальной депрессии, основанной на формировании у животных поведения агрессивного и субмиссивного характера [15] и широко применяемой при изучении патофизиологических аспектов влияния опыта агрессии на поведенческие особенности животных. В процессе эксперимента синхронизированных по массе крыс попарно помещали в клетки, разделенные на два отсека прозрачной перегородкой с отверстиями, обеспечивающими сенсорный контакт. Ежедневно перегородку снимали на 10 мин и наблюдали за социальными взаимодействиями, выявляя «победителей» (агрессоры) и «побежденных» (жертвы). У агрессивных животных регистрировали следующие параметры поведения: вертикальные и боковые стойки («угроза»), прямые атаки – укусы, преследования или агрессивный груминг, у субмиссивных – локомоции, обнюхивания, аутогруминг, движения на месте, вертикальные «защитные» стойки, фризинг (неподвижность) и др. Экспериментальную депрессию на основе сенсорного контакта/конфронтация моделировали в течение 20 дней. В каждой группе было по 10 особей с агрессивным и субмиссивным типами поведения. Были сформированы экспериментальные группы: интактные самцы; агрессоры и жертвы с экспериментальной депрессией; крысы, которые в течение 20 дней в условиях экспериментальной депрессии получали семакс в дозе 150 мкг/кг массы тела в сутки, вводимый интраназально с помощью механического одноканального дозатора [16].

Влияние нейропептида на поведенческие реакции животных в условиях депрессии изучали с применением многокомпонентной поведенческой модели «Суок-тест», позволяющей одновре-

менно оценивать различные параметры поведения животных в условиях новизны, в том числе формирование уровня тревожности, двигательной и исследовательской активности животных. Суок-тест представляет собой «гибрид» сразу нескольких традиционных поведенческих моделей и позволяет проводить регистрацию широкого диапазона поведенческих реакций. Установка для выполнения Суок-теста состоит из горизонтальной аллеи диаметром 6 см, разделенной на равные 10-сантиметровые секторы и зафиксированной на высоте 20–25 см с помощью торцевых стенок.

Тестируемое животное помещали в центр аллеи, окруженной слева и справа сегментами, формирующими условно «центральную» зону (20 см). Двигательную активность крыс исследовали в течение 5 минут, записывая на видеокамеру. По видеоматериалам регистрировали следующие параметры: латентный период выхода из центра; время, проведенное в темном и светлом отсеках установки; количество и продолжительность груминга; число «соскальзываний» задних лап. Дополнительными параметрами, характеризующими условно-рефлекторную и эмоциональную активность, послужили количество посещенных сегментов (горизонтальная активность), вертикальная активность, число остановок, количество исследовательских заглядываний вниз, число направленных движений головой, количество переходов через центр, дефекации [17].

Для оценки депрессивного поведения использовали тест Порсолта (тест принудительного плавания, поведенческого отчаяния) [18]. Установка представляет собой стеклянный цилиндр диаметром 20 см и высотой 40 см, на 2/3 заполненный водой ($t = 25 \pm 1^\circ\text{C}$). Тестируемое животное помещали в цилиндр и регистрировали время активного и пассивного плавания, латентный период до первого движения, латентное время до проявления первой иммобильности, продолжительность иммобильности. Время тестирования 5 минут. В тесте поведенческого отчаяния после активных попыток избавления из авersiveй ситуации у животных наступает стадия иммобилизации, которая отражает депрессивное состояние. Состояние иммобилизации оценивали визуально с определением ее длительности в течение 5 мин наблюдения.

На предварительном этапе статистического анализа данные оценивали на нормальность распределения по критерию Шапиро – Уилка. Поскольку переменные были распределены нормально, данные представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего ($M \pm m$), для оценки различий использовали соответственно

t-критерий Стьюдента и критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Результаты, полученные при изучении с помощью Суок-теста психоэмоционального состояния животных, подверженных «социальному» стрессу, свидетельствуют о формировании у них выраженного депрессивно-подобного состояния, сопровождающегося угнетением локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности, а также повышением общего уровня тревожности. Межсамцовые конфронтации приводили к снижению времени пребывания в светлой половине теста на 30 % у агрессоров и более чем на 40 % у жертв по сравнению с интактными животными ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно). Также у стрессированных животных отмечалось угнетение исследовательской активности в светлом отсеке теста, проявляющееся снижением числа «исследовательских» заглядываний вниз более чем на 40 % ($p < 0,01$) у животных с агрессивным поведением и на 70 % ($p < 0,001$) у животных с субмиссивным поведением; направленных движений головой более чем на 50 % ($p < 0,01$) и на 35 % ($p < 0,05$) соответственно. В отличие от интактных животных, у стрессированных крыс наблюдалось уменьшение числа посещенных сегментов в светлом отсеке в среднем на 40 % ($p < 0,01$) в обеих опытных группах, а также увеличение частоты соскальзываний задних лап более чем в 3 раза ($p < 0,001$) у агрессоров и на 30 % у жертв ($p > 0,05$) (таблица). Кроме того, в условиях хронического воздействия «социальных» конфронтаций увеличивался латентный период (ЛП) выхода из центра: у животных с агрессивным типом поведения – более чем на 60 % ($p < 0,01$), у животных с субмиссивным – более чем в 2 раза ($p < 0,001$).

В темном отсеке установки наблюдалось снижение количества посещенных сегментов (почти на 40 % ($p < 0,05$) у агрессоров и на 30 % ($p < 0,05$) у жертв), «заглядываний» вниз (на 45 и 30 %, $p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно) и направленных движений головой (на 40 %, $p < 0,01$, в обеих опытных группах). Стрессирование крыс способствовало статистически значимому усилению кратности актов кратковременного груминга у агрессоров и жертв ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно), увеличению числа соскальзываний задних лап (на 45 %, $p < 0,05$, и более чем на 50 %, $p < 0,01$, соответственно), а также увеличению

Влияние семакса на поведение животных-агрессоров и -жертв в Суок-тесте в условиях экспериментальной депрессии

The effect of semax on the behavior of aggressor and prey animals in the Suok test under conditions of experimental depression

Поведенческий показатель	Агрессоры (n = 10)			Жертвы (n = 10)		
	Контроль	«Социальный» стресс	«Социальный» стресс+ семакс	Контроль	«Социальный» стресс	«Социальный» стресс+ семакс
Светлый отсек						
Время, проведенное в отсеке, с	97,7 ± 8,3	67,7 ± 6,5*	88,5 ± 7,5 [#]	97,7 ± 8,3	57,0 ± 6,5**	79,1 ± 6,9 [#]
Латентный период выхода из центра, с	10,1 ± 1,1	16,3 ± 1,4**	10,6 ± 1,1 ^{##}	10,1 ± 1,1	23,3 ± 2,6***	15,1 ± 1,2 [#]
Посещенные сегменты	13,1 ± 1,2	8,5 ± 0,9**	12,8 ± 1,1 ^{##}	13,1 ± 1,2	7,6 ± 0,9**	10,3 ± 1,0 [#]
Остановки в отсеке	2,7 ± 0,2	3,3 ± 0,4	2,8 ± 0,2	2,7 ± 0,2	3,8 ± 0,4*	2,6 ± 0,2 [#]
Исследовательские заглядывания вниз	7,0 ± 0,9	4,0 ± 0,5**	5,4 ± 0,4 [#]	7,0 ± 0,9	2,1 ± 0,2***	2,5 ± 0,4
Направленные движения головой	3,4 ± 0,4	1,6 ± 0,2**	2,4 ± 0,2 ^{##}	3,4 ± 0,4	2,2 ± 0,2*	2,9 ± 0,2 [#]
Переходы через центр	3,0 ± 0,3	2,2 ± 0,2*	3,2 ± 0,2 ^{##}	3,0 ± 0,3	1,6 ± 0,2**	2,1 ± 0,2 [#]
Соскальзывания задних лап	0,5 ± 0,1	1,6 ± 0,2***	0,8 ± 0,1 ^{##}	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,56 ± 0,1
Остановка на границе	0,57 ± 0,10	0,86 ± 0,10*	0,70 ± 0,10	0,57 ± 0,10	1,00 ± 0,10**	0,67 ± 0,10 [#]
Скорость	0,13 ± 0,01	0,12 ± 0,03	0,12 ± 0,02	0,13 ± 0,01	0,13 ± 0,02	0,15 ± 0,01
Расстояние между остановками	4,9 ± 0,5	2,6 ± 0,3**	4,6 ± 0,4 ^{###}	4,9 ± 0,5	2,0 ± 0,2***	6,2 ± 0,7 ^{###}
Темный отсек						
Время, проведенное в отсеке, с	192,2 ± 12,3	216,0 ± 20,3	200,9 ± 17,4	192,2 ± 12,3	219,7 ± 12,6	205,8 ± 16,1
Посещенные сегменты	36,5 ± 3,9	23,0 ± 2,4*	32,1 ± 2,7 [#]	36,5 ± 3,9	26,2 ± 2,5*	33,7 ± 2,6 [#]
Остановки в отсеке	2,3 ± 0,3	4,7 ± 0,5***	3,2 ± 0,4 [#]	2,3 ± 0,3	3,0 ± 0,2*	2,0 ± 0,4 [#]
Исследовательские заглядывания вниз	3,1 ± 0,3	1,7 ± 0,2**	2,6 ± 0,2 ^{##}	3,1 ± 0,3	2,2 ± 0,2*	3,0 ± 0,3 [#]
Направленные движения головой	3,5 ± 0,3	2,2 ± 0,2**	3,3 ± 0,3 ^{##}	3,5 ± 0,3	2,0 ± 0,3**	2,6 ± 0,2
Соскальзывания задних лап	1,1 ± 0,1	1,6 ± 0,2*	1,3 ± 0,2 [#]	1,1 ± 0,1	1,7 ± 0,2**	1,4 ± 0,1
Фекальные болюсы	0,8 ± 0,1	1,4 ± 0,1**	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1	1,2 ± 0,1*	0,7 ± 0,1 ^{##}
Кратковременный груминг	0,14 ± 0,02	0,28 ± 0,03**	0,11 ± 0,01 ^{###}	0,14 ± 0,02	0,38 ± 0,10*	0,20 ± 0,01

Скорость	0,19 ± 0,02	0,11 ± 0,01**	0,16 ± 0,01##	0,19 ± 0,02	0,12 ± 0,02*	0,14 ± 0,02
Расстояние между остановками	15,9 ± 1,6	4,9 ± 0,5***	9,4 ± 1,0###	15,9 ± 1,6	8,7 ± 0,9**	13,4 ± 1,2##
Скорость движения	0,12 ± 0,01	0,08 ± 0,01*	0,10 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,09 ± 0,01*	0,09 ± 0,02

Примечание. Скорость определяли как число посещенных сегментов, деленное на время пребывания в отсеке, расстояние между остановками – как число посещенных сегментов, деленное на число остановок, скорость движения – как число сегментов, посещенных за 300 с. 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 $p < 0,05$, ## – при $p < 0,01$, ### – при $p < 0,001$).

количества фекальных болюсов ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно) (см. таблицу).

Результаты тестирования животных показали наличие анксиолитической активности у семакса, что подтверждалось увеличением двигательной и исследовательской активности в светлой и темной аллеях установки для выполнения Суоктес-та. Так, в светлой половине повысилось число посещенных сегментов (у агрессивных животных на 50 %, $p < 0,01$, у субмиссивных – на 35 %, $p < 0,05$), число переходов через центр (на 45 % и более чем на 30 %, $p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно), направленных движений головой (на 50 % и более чем на 30 %, $p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно) и исследовательских «заглядываний» вниз (на 35 и 20 %, $p < 0,01$ и $p > 0,05$ соответственно). Также по сравнению с группой «социального» стресса увеличилось время, проведенное в аверсивном отсеке установки (на 30 %, $p < 0,05$, у животных-агрессоров и почти на 40 %, $p < 0,05$, у животных-жертв). Кроме того, введение семакса агрессивным и субмиссивным животным в условиях сенсорного контакта привело к уменьшению времени ЛП выхода из центра на 35 % ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно) в обеих опытных группах, а также частоты соскальзывания задних лап на 50 и 30 % ($p < 0,01$ и $p > 0,05$ соответственно).

При анализе показателей поведения животных в темной аллее установки на фоне применения препарата «семакс» выявлено увеличение количества посещенных сегментов (на 40 %, $p < 0,05$, у агрессивных крыс и почти на 30 %, $p < 0,05$, у субмиссивных), исследовательских «заглядываний» вниз (почти на 60 %, $p < 0,01$, и более чем на 30 %, $p < 0,01$ соответственно), направленных движений головой (на 50 и 30 %, $p < 0,01$ и $p > 0,05$ соответственно), а также снижение количества соскальзываний задних лап (почти на 20 %, $p > 0,05$) в обеих опытных группах. Кроме того, под воздействием семакса отмечалось уменьшение числа актов груминга (на

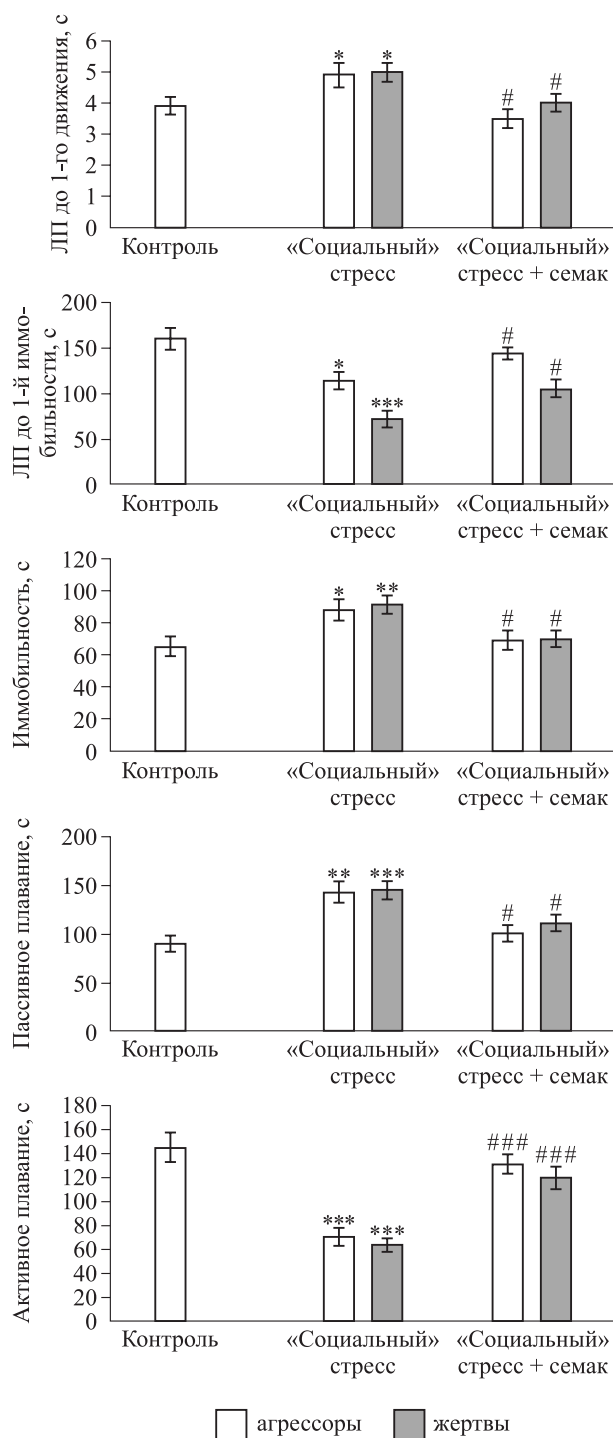
60 %, $p < 0,001$, у агрессоров и почти на 50 %, $p > 0,05$, у жертв), а также количество фекальных болюсов (на 35 % и более чем на 40 %, $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно) (см. таблицу).

Результаты, полученные в тесте Порсолта, свидетельствуют об увеличении ЛП до первого движения (почти на 30 %, $p < 0,05$) в обеих экспериментальных группах и иммобильности (на 35 %, $p < 0,05$, и на 40 %, $p < 0,001$, у агрессивных и субмиссивных животных соответственно) по сравнению с животными группы «контроль». В условиях стресса наблюдалось снижение ЛП до первой иммобильности (на 30 %, $p < 0,05$, у агрессоров и на 55 %, $p < 0,001$, у жертв). Время пассивного плавания статистически значимо увеличилось, тогда как время активного плавания, напротив, достоверно сократилось как у агрессоров, так и у жертв относительно контрольных показателей (рисунок).

Семакс в условиях социальных взаимодействий в тесте Порсолта привел к снижению ЛП до первого движения (у агрессивных животных почти на 30 %, $p < 0,05$, у субмиссивных на 20 %, $p < 0,05$), продолжительности иммобильности (на 25 %, $p < 0,05$, в обеих опытных группах) относительно группы «социального» стресса. На фоне введения семакса наблюдалось увеличение ЛП до первой иммобильности (у агрессивных животных почти на 30 %, $p < 0,05$, у субмиссивных на 45 %, $p < 0,05$). Кроме того, семакс способствовал снижению продолжительности пассивного плавания (на 25 %, $p < 0,05$) и увеличению активного (более чем на 80 %, $p < 0,001$) в обеих опытных группах (см. рисунок).

Обсуждение

Стресс является важным модулирующим фактором, обладающим нейротоксическим и повреждающим эффектом, который способен нарушать функционирование физиологических систем организма и вызывать опосредованные ими



Влияние семакса на поведение животных-жертв в тесте Порсолта в условиях экспериментальной депрессии. 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 $p < 0,05$, ## – при $p < 0,01$, ### – при $p < 0,001$).

The effect of semax on animal behavior in the Porsolt test under conditions of experimental depression

когнитивные и аффективные нарушения [19, 20]. Исследование уровня тревожности в Суок-тесте характеризуется значительной степенью стрессогенного влияния на организм экспериментальных животных за счет продолжительных (на протяжении 20 сут) социальных взаимодействий. Предполагается, что даже однократное воздействие стресса может вызывать долгосрочные изменения в поведении крыс, что указывает на лежащие в основе изменения активности нейротрансмиттеров головного мозга [21]. Изучение поведенческих реакций животных в условиях Суок-теста на модели «социального» стресса показало формирование состояния повышенной тревожности, которое подтверждалось снижением их двигательной и исследовательской активности.

Одной из доклинических моделей, применяемых для оценки стратегий выживания, является тест Порсолта, использующийся в качестве основного поведенческого параметра в скрининговых тестах на антидепрессивную активность у грызунов. Индивидуальные различия копинг-стратегий (активных или пассивных) могут быть связаны с различной уязвимостью к депрессивным и анксиогенным состояниям, особенно в условиях стресса [22, 23]. Показано, что пассивное плавание (более длительное время неподвижности) в тесте Порсолта может отражать трудности адаптации к экологическим и социальным раздражителям [24]. Кроме того, лица, характеризующиеся неадаптивной реакцией на стресс, более склонны к развитию поведения, связанного с зависимостью от психоактивных веществ [25]. Это подтверждает гипотезу о том, что различия в поведенческих паттернах могут влиять на стрессорные стимулы, способствуя поведенческим или эмоциональным нарушениям, таким как тревожное или депрессивное поведение. Настоящие результаты согласуются с литературными данными о том, что стресс у восприимчивых людей может усиливать сенсibilизацию или подкрепление психоактивных веществ [26].

Оценка поведенческих показателей животных в Суок-тесте и тесте Порсолта под влиянием семакса показала, что препарат в значительной степени нормализует уровень тревожности и депрессивно-подобного поведения у крыс. Известно, что под воздействием разного рода стресс-факторов в головном мозге наблюдается усиление экспрессии ряда меланокортиновых рецепторов, в частности мРНК MC4R, в миндале и гипоталамусе [27], играющих, в свою очередь, важную роль в формировании реакций страха и тревоги [28]. Нейро- и психотропные эффекты семакса связаны с его воздействием на функциональную активность серотонинергической системы, спо-

собствующим ускорению обмена серотонина в головном мозге, что и определяет механизм действия указанного пептида [29]. Наличие стресс-протекторного действия семакса позволяет применять его с целью фармакологической регуляции для улучшения адаптации организма к различным стрессогенным стимулам, поскольку одним из важнейших механизмов действия данного нейропептида является его индукторная роль в процессе каскадного высвобождения ряда других пептидов и биологически активных веществ в ответ на изменения внутренней среды. Ранее показано влияние АКТГ-подобных пептидов на текучесть синаптических мембран, что приводит к изменению их рецепторных функций. Установлено, что нейропептиды способны регулировать процессы фосфорилирования белков, тормозить синтез нейротоксичных цитокинов и лигандов к NMDA-рецепторам, тем самым демонстрируя самостоятельный нейротрофический эффект [30]. С учетом того что они легко проникают через гематоэнцефалический барьер (в отличие от полипептидных цепей факторов роста), трудно переоценить их потенциальную терапевтическую значимость.

Заключение

Изучение поведенческих реакций крыс в условиях Суок-теста и теста Порсолта на модели экспериментальной депрессии (сенсорный контакт/конфронтация) показало формирование у животных тревожно-депрессивного состояния, что подтверждалось снижением двигательной и исследовательской активности крыс. При комплексной оценке показателей поведения крыс в Суок-тесте и тесте Порсолта установлено, что под воздействием семакса наблюдается улучшение параметров исследовательского поведения и двигательной активности животных на фоне снижения уровня тревожности. Таким образом, исследования влияния семакса на поведенческие реакции животных в условиях сенсорного контакта свидетельствуют о том, что данный препарат проявляет анксиолитическое и антидепрессантное действие, устраняя патологические изменения психоэмоционального статуса животных.

Список литературы

1. Yaribeygi H., Panahi Y., Sahraei H., Johnston T.P., Sahebkar A. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI J.* 2017;16:1057–1072. doi: 10.17179/excli2017-480
2. Першина К.В. Нейрофизиологические механизмы стресса и депрессивных состояний и методы борьбы с ними. *European Science.* 2019;(1):78–83.
3. Koolhaas J.M., Boer S.F., Buwalda B., Meerlo P. Social stress models in rodents: Towards enhanced validity. *Neurobiol. Stress.* 2016;6:104–112. doi: 10.1016/j.ynstr.2016.09.003
4. Ясенявская А.Л., Мурталиева В.Х. «Социальный» стресс как модель оценки эффективности новых стресс-протекторов. *Астрах. мед. ж.* 2017;12(2):23–35.
5. 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
6. Колесникова Л.Р. Стресс-индуцированные изменения жизнедеятельности организма. *Вестн. Смол. гос. мед. акад.* 2018;17(4):30–36.
7. Колесникова А.А., Толстенков И.В., Флейшман М.Ю. Биологические эффекты пролинсодержащих олигопептидов. *Дальневост. мед. ж.* 2021;(4):92–99. doi: 10.35177/1994-5191-2021-4-19
8. Королева С.В., Мясоедов Н.Ф. Семакс – универсальный препарат для терапии и исследований. *Изв. РАН. Сер. биол.* 2018;(6):669–682. doi: 10.1134/S000233291806005X
9. Хадарцева К.А., Беляева Е.А. Семакс – перспективы применения (краткое обзорное сообщение). *Клин. мед. и фармакол.* 2021;7(3):35–37. doi: 10.12737/2409-3750-2021-7-3-35-37
10. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Фармакодинамика и клиническое применение нейропептида АКТГ₄₋₁₀. *Вестн. Смол. гос. мед. акад.* 2020;19(3):76–86. doi: 10.37903/vsgma.2020.3.10
11. Ясенявская А.Л., Мурталиева В.Х. Изучение психотропных эффектов Семакса на различных моделях стресса. *Астрах. мед. ж.* 2017;12(1):72–81.
12. Сторожевых Т.П., Тухбатова Г.Р., Сенилова Ю.Е., Пинелис В.Г., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Влияние семакса и его Pro-Gly-Pro фрагмента на кальциевый гомеостаз нейронов и их выживаемость в условиях глутаматной токсичности. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2007;143(5):538–541.
13. Шаронова И.Н., Буканова Ю.В., Мясоедов Н.Ф., Скребицкий В.Г. Модуляция ГАМК-и глицинактивируемых токов препаратом «Семакс» в изолированных нейронах мозга. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2017;164(11):564–569.
14. Полунин Г.С., Нуриева С.М., Баяндин Д.Л., Шеремет Н.Л., Андреева Л.А. Определение терапевтической эффективности нового отечественного препарата «Семакс» при заболеваниях зрительного нерва. *Вестн. офтальмол.* 2000;116(1):15–18.
15. Kudryavtseva N.N. A sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice. *Aggress. Behav.* 1991;17(5):285–291. doi: 10.1002/1098-2337(1991)17:5<285::AID-AB2480170505>3.0.CO;2-P

16. Кательникова А.Е., Крышень К.Л., Зуева А.А., Макарова М.Н. Интраназальное введение лекарственных средств лабораторным животным. *Лаб. живот. для науч. исслед.* 2019;(2):9. doi: 10.29296/2618723X-2019-02-09
17. Саотруева М.А., Теплый Д.Л., Тюренков И.Н. Экспериментальные модели поведения. *Естеств. науки.* 2009;27(2):140–152.
18. Porsolt R.D., Anton G., Blavet N., Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment. *Eur. J. Pharmacol.* 1978;47(4):379–391. doi: 10.1016/0014-2999(78)90118-8
19. O'Connor D.B., Thayer J.F., Vedhara K. Stress and health: A review of psychobiological processes. *Annu. Rev. Psychol.* 2021;72:663–688. doi: 10.1146/annurev-psych-062520-122331
20. Lupien S.J., Juster R.P., Raymond C., Marin M.F. The effects of chronic stress on the human brain: From neurotoxicity, to vulnerability, to opportunity. *Front. Neuroendocrinol.* 2018;49:91–105. doi: 10.1016/j.yfrne.2018.02.001
21. Liu S., Wang Z., Li Y., Sun X., Ge F., Yang M., Wang X., Wang N., Wang J., Cui C. CRFR1 in the ventromedial caudate putamen modulates acute stress-enhanced expression of cocaine locomotor sensitization. *Neuropharmacology.* 2017;121:60–68. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.04.030
22. Wisłowska-Stanek A., Lehner M., Skórzewska A., Krząścik P., Płażnik A. Behavioral effects and CRF expression in brain structures of high- and low-anxiety rats after chronic restraint stress. *Behavioural Brain Research.* 2016;310:26–35. doi: 10.1016/j.bbr.2016.05.001
23. Wisłowska-Stanek A., Płażnik A., Kołosowska K., Skórzewska A., Turzyńska D., Liguz-Lęcznar M., Krząścik P., Gryz M., Szyndler J., Sobolewska A., Lehner M. Differences in the dopaminergic reward system in rats that passively and actively behave in the Porsolt test. *Behavioural Brain Research.* 2019;359:181–189. doi: 10.1016/j.bbr.2018.10.027
24. Commons K.G., Cholanians A.B., Babb J.A., Ehlinger D.G. The rodent forced ACS Chem. *Neurosci.* 2017;8(5):955–960. doi: 10.1021/acschemneu.7b00042
25. McReynolds J.R., Doncheck E.M., Li Y., Vranjkovic O., Graf E.N., Ogasawara D., Cravatt B.F., Baker D.A., Liu Q.-S., Hillard C.J., Mantsch J.R. Stress promotes drug seeking through glucocorticoid-dependent endocannabinoid mobilization in the prelimbic cortex. *Biol. Psychiatry.* 2018;84(2):85–94. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.09.024
26. Lehner M., Gryz M., Wisłowska-Stanek A., Turzyńska D., Sobolewska A., Skórzewska A., Płażnik A. The amphetamine-associated context exerts a stronger motivational effect in low-anxiety rats than in high-anxiety rats. *Behav. Brain Res.* 2017;330:97–107. doi: 10.1016/j.bbr.2017.05.012
27. Левицкая Н.Г., Каменский А.А. Меланокортиновая система. *Успехи физиол. наук.* 2009;40(1):44–65.
28. Duval E.R., Javanbakht A., Liberzon I. Neural circuits in anxiety and stress disorders: a focused review. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2015;11:115–126. doi: 10.2147/TCRM.S48528
29. Додонова С.А., Белых А.Е., Бобынцев И.И. Регуляторные пептиды семейства меланокортинов: биосинтез, рецепция, биологические эффекты. *Человек и его здоровье.* 2018;(1):99–108. doi: 10.21626/vestnik/2018-1/15
30. Ковалёв Г.И., Сухорукова Н.А., Кондрахин Е.А., Васильева Е.В., Салимов Р.М. Субхроническое введение семакса повышает устойчивость внимания у мышей CD-1 через модуляцию D 2-дофаминовых рецепторов префронтальной коры мозга. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2021;84(6):3–10. doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-6-3-10

References

1. Yaribeygi H., Panahi Y., Sahraei H., Johnston T.P., Sahebkar A. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI J.* 2017;16:1057–1072. doi: 10.17179/excli2017-480
2. Pershina K.V. Neurophysiological mechanisms of stress and depression and methods of dealing with them. *European Science.* 2019;(1):78–83. [In Russian].
3. Koolhaas J.M., Boer S.F., Buwalda B., Meerlo P. Social stress models in rodents: Towards enhanced validity. *Neurobiol. Stress.* 2016;6:104–112. doi: 10.1016/j.ynstr.2016.09.003
4. Yaseniyavskaya A.L., Murtaliyeva V.Kh. Social stress as a model of evaluation of efficiency of new stress-protectors. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal.* 2017;12(2):23–35. [In Russian].
5. 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
6. Kolesnikova L.R. Stress-induced changes in the life of the body. *Vestnik Smolenskoй gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Vestnik of the Smolensk State Medical Academy.* 2018;17(4):30–36. [In Russian].
7. Kolesnikova A.A., Tolstenok I.V., Fleishman M.Yu. Biological effects of proline-containing oligopeptides. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far East Medical Journal.* 2021;(4):92–99. [In Russian]. doi: 10.35177/1994-5191-2021-4-19
8. Koroleva S.V., Myasoedov N.F. Semax as a universal drug for therapy and research. *Izvestiya Rossiyskoy akademii nauk. Seriya biologicheskaya = Bulletin of the Russian Academy of Science. Division of Biological Science.* 2018;(6):669–682. [In Russian]. doi: 10.1134/S000233291806005X

9. Khadartseva K.A., Belyaeva E.A. Semax – application prospects (brief overview message). *Klinicheskaya meditsina i farmakologiya = Clinical Medicine and Pharmacology*. 2021;7(3):35–37. [In Russian]. doi: 10.12737/2409-3750-2021-7-3-35-37
10. Pozhilova E.V., Novikov V.E. Pharmacodynamics and clinical application of ACTH₄₋₁₀ neuropeptide. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2020;19(3):76–86. [In Russian]. doi: 10.37903/vsgma.2020.3.10
11. Ysenyavskaya A.L., Murtalieva V.Kh. Study of the psychotropic effects of Semax on different models of stress. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan medical journal*. 2017;12(1):72–81. [In Russian].
12. Storozhevskiy T.P., Tukhatova G.R., Senilova Y.E., Pinelis V.G., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Effects of semax and its Pro-Gly-Pro fragment on calcium homeostasis of neurons and their survival under conditions of glutamate toxicity. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2007;143:601–604. doi: 10.1007/s10517-007-0192-x
13. Sharonova I.N., Bukanova Yu.V., Myasoedov N.F., Skrebitsky V.G. Modulation of GABA- and glycine-activated ionic currents with semax in isolated cerebral neurons. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018;164:612–616. doi: 10.1007/s10517-018-4043-8
14. Polunin G.S., Nurieva S.M., Bayandin D.L., Sheremet N.L., Andreeva L.A. Evaluation of therapeutic effect of new russian drug Semax in optic nerve disease. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 2000;116(1):15–18. [In Russian].
15. Kudryavtseva N.N. A sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice. *Aggress. Behav.* 1991;17(5):285–291. doi: 10.1002/1098-2337(1991)17:5<285::AID-AB2480170505>3.0.CO;2-P
16. Katel'nikova A.E., Kryshen' K.L., Zueva A.A., Makarova M.N. Intranasal introduction to laboratory animals. *Laboratornyye zhivotnyye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*. 2019;(2):9. [In Russian]. doi: 10.29296/2618723X-2019-02-09
17. Samotrujeva M.A., Teplyy D.L., Tyurenkov I.N. Experimental models of behavior. *Yestestvennyye nauki = Natural Sciences*. 2009; 27(2):140–152. [In Russian].
18. Porsolt R.D., Anton G., Blavet N., Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment. *Eur. J. Pharmacol.* 1978;47(4):379–391. doi: 10.1016/0014-2999(78)90118-8
19. O'Connor D.B., Thayer J.F., Vedhara K. Stress and health: A review of psychobiological processes. *Annu. Rev. Psychol.* 2021;72:663–688. doi: 10.1146/annurev-psych-062520-122331
20. Lupien S.J., Juster R.P., Raymond C., Marin M.F. The effects of chronic stress on the human brain: From neurotoxicity, to vulnerability, to opportunity. *Front. Neuroendocrinol.* 2018;49:91–105. doi: 10.1016/j.yfrne.2018.02.001
21. Liu S., Wang Z., Li Y., Sun X., Ge F., Yang M., Wang X., Wang N., Wang J., Cui C. CRFR1 in the ventromedial caudate putamen modulates acute stress-enhanced expression of cocaine locomotor sensitization. *Neuropharmacology*. 2017;121:60–68. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.04.030
22. Wisłowska-Stanek A., Lehner M., Skórzewska A., Krząścik P., Płażnik A. Behavioral effects and CRF expression in brain structures of high- and low-anxiety rats after chronic restraint stress. *Behavioural Brain Research*. 2016;310:26–35. doi: 10.1016/j.bbr.2016.05.001
23. Wisłowska-Stanek A., Płażnik A., Kołosowska K., Skórzewska A., Turzyńska D., Liguz-Lęcznar M., Krząścik P., Gryz M., Szyndler J., Sobolewska A., Lehner M. Differences in the dopaminergic reward system in rats that passively and actively behave in the Porsolt test. *Behavioural Brain Research*. 2019;359:181–189. doi: 10.1016/j.bbr.2018.10.027
24. Commons K.G., Cholanians A.B., Babb J.A., Ehlinger D.G. The rodent forced swim test measures stress-coping strategy, not depression-like behavior. *ACS Chem. Neurosci.* 2017;8(5):955–960. doi: 10.1021/acscchemneuro.7b00042
25. McReynolds J.R., Doncheck E.M., Li Y., Vranjkovic O., Graf E.N., Ogasawara D., Cravatt B.F., Baker D.A., Liu Q.-S., Hillard C.J., Mantsch J.R. Stress promotes drug seeking through glucocorticoid-dependent endocannabinoid mobilization in the prefrontal cortex. *Biol. Psychiatry*. 2018;84(2):85–94. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.09.024
26. Lehner M., Gryz M., Wisłowska-Stanek A., Turzyńska D., Sobolewska A., Skórzewska A., Płażnik A. The amphetamine-associated context exerts a stronger motivational effect in low-anxiety rats than in high-anxiety rats. *Behav. Brain Res.* 2017;330:97–107. doi: 10.1016/j.bbr.2017.05.012
27. Levitskaya N.G., Kamenskii A.A. Melanocortin system. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Advances in Physiological Sciences*. 2009;40(1):44–65. [In Russian].
28. Duval E.R., Javanbakht A., Liberzon I. Neural circuits in anxiety and stress disorders: a focused review. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2015;11:115–126. doi: 10.2147/TCRM.S48528
29. Dodonova S.A., Belykh A.E., Bobyntsev I.I. Regulatory peptides of the melanocortin family: biosynthesis, reception, biological effects. *Chelovek i yego zdorov'ye = Man and his Health*. 2018;(1):99–108. [In Russian]. doi: 10.21626/vestnik/2018-1/15
30. Kovalev G.I., Sukhorukova N.A., Kondrahin E.A., Vasil'eva E.V., Salimov R.M. Subchronic administration of Semax increases attention stability in CD-1 mice via modulation of D2-dopamine receptors in the prefrontal cortex. *Ekspertimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2021;84(6):3–10. [In Russian]. doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-6-3-10

Сведения об авторах:

Мурталиева Вероника Хамидуллаевна, ORCID: 0000-0003-0860-4952, e-mail: murtalieva90@mail.ru

Ясеняевская Анна Леонидовна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2998-2864, e-mail: yasen_9@mail.ru

Андреева Людмила Александровна, к.х.н., ORCID: 0000-0002-3927-8590, e-mail: landr@img.ras.ru

Мясоедов Николай Федорович, д.х.н., проф., академик РАН, ORCID: 0000-0003-1294-102X, e-mail: nfm@img.ras.ru

Самотруева Марина Александровна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

Information about the authors:

Veronika Kh. Murtalieva, ORCID: 0000-0003-0860-4952, e-mail: murtalieva90@mail.ru

Anna L. Yasyenyavskaya, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2998-2864, e-mail: yasen_9@mail.ru

Lyudmila A. Andreeva, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0002-3927-8590, e-mail: landr@img.ras.ru

Nikolay F. Myasoedov, doctor of chemical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0003-1294-102X, e-mail: nfm@img.ras.ru.

Marina A. Samotruueva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

Поступила в редакцию 30.11.2022

После доработки 26.03.2023

Принята к публикации 21.04.2023

Received 30.11.2022

Revision received 26.03.2023

Accepted 21.04.2023

Морфологические особенности твердой мозговой оболочки человека в пожилом и старческом возрасте

А.А. Баландин, М.К. Панкратов, И.А. Баландина

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

Резюме

Среди населения довольно распространена черепно-мозговая травма, весовая доля которой приходится на пациентов пожилого и старческого возраста, что обусловлено объективными причинами. Однако крайне скудно в научной медицинской литературе освещены анатомо-морфологические особенности твердой мозговой оболочки (ТМО). Цель исследования – изучить возрастные особенности структуры и толщины твердой мозговой оболочки человека в пожилом и старческом возрасте. **Материал и методы.** Работа основана на анализе результатов комплексного морфологического исследования ТМО 127 умерших (65 мужчин и 62 женщин) юношеского, пожилого и старческого возрастного периода. Забор аутопсийного материала осуществляли в области теменных костей, в проекции сагиттального шва. Использовали окраску гематоксилином и эозином и по ван Гизону. Определяли толщину ТМО. **Результаты.** Возрастные морфометрические особенности ТМО заключаются в ее статистически значимом увеличении ее толщины у лиц обоего пола ($p < 0,01$). Наиболее выраженные изменения характерны для старческого возраста по сравнению с юношеским: у мужчин толщина ТМО увеличивается на 60,7 % ($p < 0,01$), у женщин – на 63,5 % ($p < 0,01$). Статистически значимых различий по толщине ТМО между мужчинами и женщинами не выявлено ни в одном возрастном периоде. **Заключение.** Результаты настоящего исследования могут стать фундаментом для дальнейшего изучения возрастных изменений ТМО человека, а также использоваться врачами таких клинических специальностей, как судебно-медицинская экспертиза, нейрохирургия, травматология и реабилитация, геронтология.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, субдуральная гематома, твердая мозговая оболочка, юношеский возраст, пожилой возраст, старческий возраст, коллаген.

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., Панкратов М.К., Баландина И.А. Морфологические особенности твердой мозговой оболочки человека в пожилом и старческом возрасте. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2023;43(3):50–56. doi: 10.18699/SSMJ20230305

Morphological features of the human dura mater in elderly and senile age

A.A. Balandin, M.K. Pankratov, I.A. Balandina

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

Abstract

A fairly common trauma in the population of developed and developing countries is traumatic brain injury, with a significant proportion of patients of the elderly and senile age due to objective reasons. However, anatomical and morphological features of the dura mater (DM) are extremely poorly covered in the scientific medical literature. The aim of the study was to investigate the age-related features of the structure and thickness of the dura mater of a person in the elderly and senile age. **Material and methods.** The work was based on the analysis of the results of a comprehensive morphological examination of the DM of 127 deceased (65 men and 62 women) of adolescent, elderly and senile age. Autopsy material was taken from the parietal bones in the projection of the sagittal suture. Hematoxylin and eosin and

van Gieson staining was used. The thickness of the DM was determined. **Results.** The age morphometric features of DM consist in its statistically significant increase in its thickness in both sexes ($p < 0.01$). The most pronounced changes are in senile age compared to adolescent: men have 60.7 % more thickness ($p < 0.01$) and women 63.5 % ($p < 0.01$). There are no statistically significant differences in the thickness of the DM between men and women in each age period studied ($p > 0.05$). **Conclusions.** The results of the study can serve as a foundation for the future study of age-related changes in the human DM, as well as for use by physicians of such clinical specialties as forensic medicine, neurosurgery, trauma and rehabilitation, gerontology.

Key words: traumatic brain injury, subdural hematoma, dura mater, adolescence, elderly, senile age, collagen.

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., Pankratov M.K., Balandina I.A. Morphological features of the human dura mater in elderly and senile age. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(3):50–56. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230305

Введение

Среди населения довольно распространена черепно-мозговая травма (ЧМТ), которая приводит к крайне серьезным последствиям, характеризующимся потерей трудоспособности и выраженным снижением качества жизни пострадавших даже после оказания квалифицированной помощи ввиду неполного разрешения как когнитивных, так и неврологических нарушений [1–3]. Острая посттравматическая субдуральная гематома, без сомнения, является одним из самых тяжелых осложнений ЧМТ [4]. Хочется подчеркнуть тот факт, что, по данным медицинской научной литературы, несмотря на небольшую вариативность в разных регионах планеты частота возникновения этого осложнения приблизительно одинакова и составляет 300–400 случаев на 100 тыс. населения в год, а смертность достаточно высока – 14 % от всех случаев [5–6].

Весомая доля ЧМТ приходится на пациентов пожилого и старческого возраста, что обусловлено следующими причинами. Во-первых, с возрастом отмечается ухудшение координации, появляются шаткость походки и вестибулопатии. Пациентам гораздо сложнее удерживать равновесие при ходьбе или изменении положения тела. Как следствие, это приводит к немотивированным падениям и высокой травматизации [7–9]. Во-вторых, для стареющего организма характерна коморбидность. В научной литературе встречается множество работ, посвященных сложностям и особенностям ведения пациентов старших возрастных групп [10–12]. Абсолютно не случайно исследователи, анализирующую эту проблему, выявили, что у пострадавших пожилого и старческого возраста гораздо выше риск появления посттравматических субдуральных гематом. Они определили важность фактора возраста при формировании реабилитационного прогноза, поставив его в один ряд с объемом и локализацией суб-

дуральной гематомы, антикоагулянтной терапией в анамнезе и выраженностью дислокационного синдрома [4, 5, 10, 13, 14].

С одной стороны, все это можно объяснить возрастными изменениями головного мозга, протекающими как на макро-, так и микроанатомическом уровне и характеризующимися негативным влиянием на гомеостаз нервной ткани при нарушениях травматического характера [15–19]. С другой стороны, в литературе крайне скудно освещены анатомо-морфологические особенности твердой мозговой оболочки (ТМО), которая одновременно с остальными тканями организма претерпевает изменения на этапах постнатального онтогенеза человека и не менее важна в аспекте появления такого осложнения, как травматическая субдуральная гематома.

В этой связи нами поставлена цель – изучить возрастные особенности структуры и толщины ТМО человека в пожилом и старческом возрасте.

Материал и методы

Работа выполнена в танатологическом отделении ГКУЗ особого типа Пермского края «Пермское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы» в период с 2020 по 2021 г. и основана на анализе результатов комплексного морфологического исследования ТМО 127 умерших (65 мужчин и 62 женщины) юношеского, пожилого и старческого возраста. Исследование выполнено с использованием гистологического, морфометрического и статистического методов, на его проведение получено разрешение этического комитета Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера (№ 10 от 27.11.2019).

Критерии включения в исследование: причина смерти людей – травмы/ранения груди/живота/таза; анамнестические данные, исключающие па-



Рис. 1. Вид ТМО при удалении теменных костей черепа

Fig. 1. Type of DM when removing the parietal bones of the skull

тологию центральной и периферической нервной системы, отсутствие наркотической либо алкогольной зависимости; давность смерти, не превышающая 24–36 ч (трупы хранились в одинаковых условиях при температуре +2 °C); при заборе секционного материала – отсутствие макроскопических признаков патологии ТМО.

Погибших разделили на три группы согласно возрасту (возрастная периодизация АМН СССР 1965 года): юношеский, от 16 лет до 21 года (41

умерший, 19 мужчин и 22 женщины), пожилой, 60–74 лет (44 умерших, 23 мужчины и 21 женщина), старческий, 75–88 лет (42 умерших, 23 мужчины и 19 женщин). Забор аутопсийного материала осуществляли в области теменных костей, в проекции сагиттального шва (рис. 1).

Кусочки ТМО фиксировали в 10%-м растворе забуференного по Лилли формалина (pH 7,2), изготавливали гистологические срезы, использовали окраску гематоксилином и эозином и по ван Гизону. Количественный анализ исследуемых гистологических образцов проводили с помощью программного пакета BioVision, версия 4,0 (Австрия), захват изображений обеспечивали использованием цифровой камеры для микроскопа CAM V200 (BioVision).

Результаты представлены в виде значений средней арифметической величины (M) и стандартной ошибки (m), максимального (Max) и минимального (Min) значений, среднеквадратического отклонения (σ), вариационного коэффициента (Cv) и медианы (Me). Для проверки равенства средних значений в двух выборках использовали t -критерий Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,01$.

Результаты и их обсуждение

При анализе полученных результатов установлено статистически значимое увеличение толщины ТМО у лиц пожилого возраста по сравнению с умершими юношеского возраста: у мужчин – на 46,3 %, у женщин – на 65,9 % (таблица). При сравнении показателей лиц юношеского и старческого возраста картина становится еще более разительной: у мужчин к старческому возрасту ТМО утолщается на 60,7 %, у женщин – на 63,5 %. У мужчин старческого возраста ТМО достоверно толще, чем у пожилых (на 12,7 %), у женщин аналогичных групп выявлена лишь тен-

Толщина ТМО у мужчин и женщин юношеского, пожилого и старческого возраста, мкм

TDM thickness in men and women of adolescent, elderly and senile age, μm ($n = 127$)

Возрастной период	$M \pm m$	Max	Min	σ	Cv	Me
Мужчины						
Юношеский возраст ($n = 19$)	540,0±20,0	730,0	380,0	3,16	0,02	510,0
Пожилый возраст ($n = 23$)	790,0±20,0*	1050,0	570,0	4,47	0,03	750,0
Старческий возраст ($n = 23$)	890,0±20,0*#	1070,0	690,0	3,16	0,01	870,0
Женщины						
Юношеский возраст ($n = 22$)	540,0±30,0	730,0	320,0	4,47	0,04	540,0
Пожилый возраст ($n = 21$)	820,0±20,0*	1020,0	620,0	3,16	0,01	830,0
Старческий возраст ($n = 19$)	850,0±30,0*	1120,0	610,0	4,47	0,02	835,0

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,01$) отличия от величин соответствующих показателей:

* – группы лиц юношеского возраста, # – группы лиц пожилого возраста.

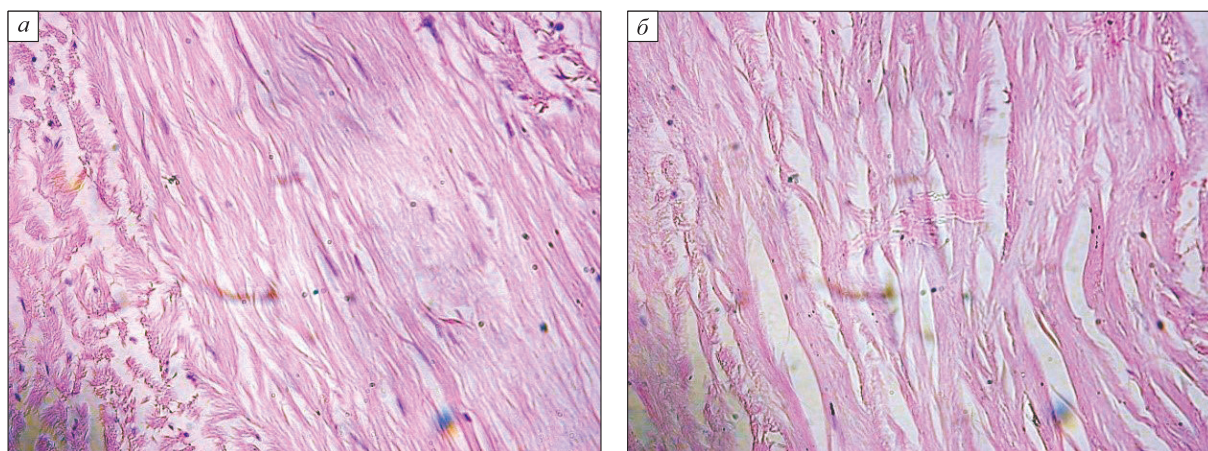


Рис. 2. Фрагмент ТМО юноши 17 лет (а) и мужчины 77 лет (б). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 100

Fig. 2. Fragment of the DM of a 17-year-old boy (a) and of a 77-year-old man (b). Hematoxylin and eosin staining. $\times 100$

денция (утолщение на 3,6 %, $p > 0,05$). Статистически достоверной разницы между мужчинами и женщинами по толщине ТМО не выявлено ни в одном возрастном периоде (см. таблицу).

Осмотр во время секционного исследования показал, что ТМО выглядит как блестящая пластинка бело-серого цвета, эластичная и гладкая на ощупь. ТМО формируют два листка, которые рыхло спаяны между собой и достаточно легко отделяются друг от друга. Эти листки – надкостничная и менингеальная части оболочки.

Гистологическое исследование ТМО показало, что ее основу составляет плотная неоформленная соединительная ткань, содержащая кровеносные сосуды. В этой ткани достаточно хорошо визуализируются три слоя – периостальный, менингеальный и погранично-клеточный. При окрашивании стеклопрепарата по ван Гизону границы между слоями просматриваются более четко,

чем при окрашивании гематоксилином и эозином (рис. 2, 3). В юношеском возрасте в ткани ТМО визуализируются фибробласты, которые формируют небольшие скопления. В пожилом возрасте их количество становится гораздо меньше, а скопления не просматриваются совсем (рис. 4).

У лиц юношеского возраста обоего пола в гистологических образцах коллагеновые волокна расположены компактно, структурированно. Четко прослеживается их определенное направление, позволяющее формировать плотную структуру ткани. В образцах лиц пожилого и старческого возраста в структуре ТМО просматривается выраженная неупорядоченность волокон менингеального слоя – возрастное «разволокнение» ткани, которое хорошо просматривается при окраске как гематоксилином и эозином, так и по ван Гизону (см. рис. 2, 3).

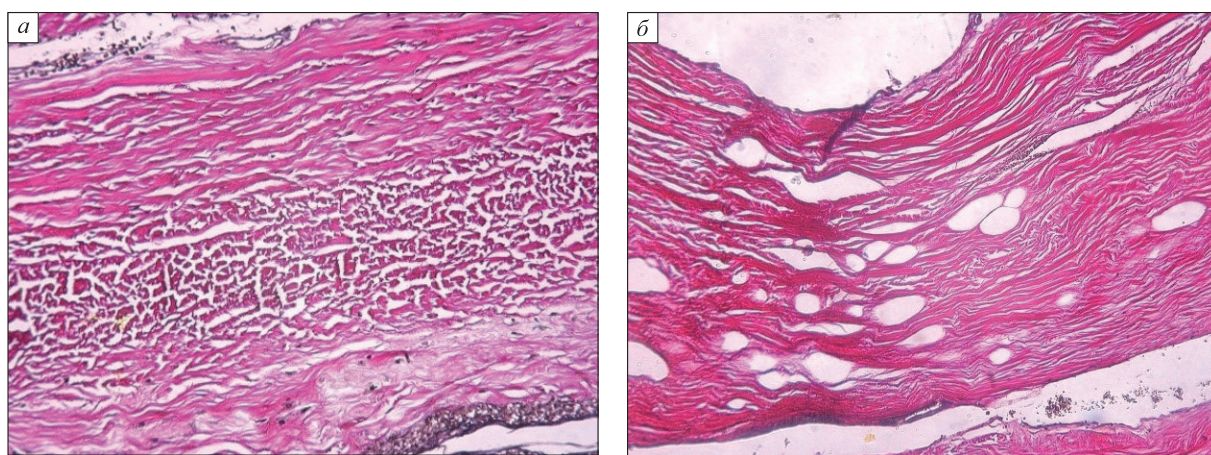


Рис. 3. Фрагмент ТМО юноши 18 лет (а) и мужчины 78 лет (б). Окраска по ван Гизону. Увеличение 80

Fig. 3. Fragment of the DM of a 18-year-old boy (a) and of a 78-year-old man (b). Van Gieson staining. $\times 80$

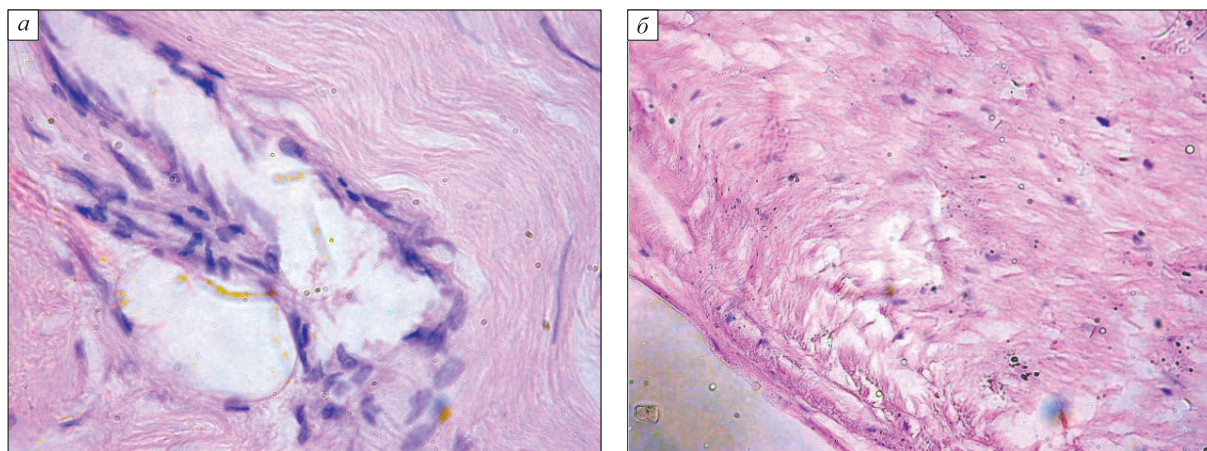


Рис. 4. Фрагмент ТМО девушки 17 лет (а) и женщины 71 года (б). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 300

Fig. 4. Fragment of the DM of a 17-year-old girl (a) and of a 71-year-old woman (b). Hematoxylin and eosin staining. $\times 300$

Если обратиться к результатам работ, в которых изучали изменения соединительной ткани в возрастном аспекте, можно отметить выявленные на биохимическом уровне изменения в тканях сухожилий животных и человека (увеличение концентрации внеклеточного протеогликана, отложения солей кальция и липидов). На клеточном уровне описаны процессы, происходящие во внеклеточном матриксе. Исследователи обращают внимание на то, что ухудшается качество крепления фибробластов, «клеток-строителей» соединительной ткани: увеличивается открытое пространство, которое окружает клетки, одновременно с этим уменьшается количество контактов между фибробластами, фиксирующими основу ткани, и коллагеновыми волокнами. Все вышеперечисленные возрастные изменения приводят к уменьшению прочности соединительной ткани [19–20]. Если же принять во внимание возрастные изменения, происходящие на тканевом уровне, то они заключаются в ее «псевдоутолщении» – разволокнении – и, как следствие, в потере первоначальной компактности. Этот эффект объясняют тем, что диаметр самих коллагеновых пучков становится меньше, а пространство между ними увеличивается. В соединительной ткани такой процесс приводит к снижению ее плотности, так называемому «разволокнению» [21, 22]. Все эти изменения, происходящие с возрастом, мы и выявили при гистологическом исследовании твердой мозговой оболочки человека.

Выводы

1. Возрастные морфометрические изменения ТМО заключаются в ее утолщении и характере

ризируются статистически значимым увеличением ее толщины у лиц обоего пола ($p < 0,01$). Наиболее выраженные изменения характерны для старческого возраста по сравнению с юношеским: у мужчин толщина ТМО увеличивается на 60,7 % ($p < 0,01$), у женщин – на 63,5% ($p < 0,01$).

2. Статистически значимых различий по толщине ТМО между мужчинами и женщинами не выявлено ни в одном возрастном периоде.

3. Гистологическое исследование выявило отсутствие упорядоченности коллагеновых волокон ткани ТМО, так называемое ее «разволокнение», у лиц пожилого и старческого возраста.

4. Результаты настоящего исследования могут стать фундаментом для дальнейшего изучения возрастных изменений ТМО человека, а также использоваться врачами таких клинических специальностей, как судебно-медицинская экспертиза, нейрохирургия, травматология и реабилитация, геронтология.

Список литературы

1. Курилина Л.Р. Когнитивные нарушения у больных, оперированных по поводу травматических внутричерепных гематом. *Бюл. сиб. мед.* 2008;7(5-1):214–219.
2. Semple B.D., Zamani A., Rayner G., Shultz S.R., Jones N.C. Affective, neurocognitive and psychosocial disorders associated with traumatic brain injury and post-traumatic epilepsy. *Neurobiol. Dis.* 2019;123:27–41. doi: 10.1016/j.nbd.2018.07.018
3. Cho M.J., Jang S.H. Relationship between post-traumatic amnesia and white matter integrity in traumatic brain injury using tract-based spatial statistics. *Sci. Rep.* 2021;11(1):6898. doi: 10.1038/s41598-021-86439-0

4. Недугов Г.В. Факторы риска дислокации головного мозга при травматических субдуральных гематомах. *Казан. мед. ж.* 2008;89(6):807–810.
5. Alagoz F., Yildirim A.E., Sahinoglu M., Korkmaz M., Secer M., Celik H., Yel C., Guvenc Y., Uckun O.M., Narin F., Daglioglu E., Belen A.D. Traumatic acute subdural hematomas: analysis of outcomes and predictive factors at a single center. *Turk. Neurosurg.* 2017;27(2):187–191. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.15177-15.2
6. Xiong Y., Mahmood A., Chopp M. Current understanding of neuroinflammation after traumatic brain injury and cell-based therapeutic opportunities. *Chin. J. Traumatol.* 2018;21(3):137–151. doi: 10.1016/j.cjtee.2018.02.003
7. Захаров В.В. Головокружение у пожилых. *Фарматека.* 2012;(19):71–75.
8. Гудков А.Б., Дёмин А.В. Особенности постурального баланса у мужчин пожилого и старческого возраста с синдромом страха падения. *Успехи геронтол.* 2012;25(1):166–170.
9. Gazibara T., Kurtagic I., Kistic-Tepavcevic D., Nurkovic S., Kovacevic N., Gazibara T., Pekmezovic T. Falls, risk factors and fear of falling among persons older than 65 years of age. *Psychogeriatrics.* 2017;17(4):215–223. doi: 10.1111/psyg.12217
10. 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
11. 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: 110.18699/SSMJ20210208
12. 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
13. Shin D.S., Hwang S.C. Neurocritical management of traumatic acute subdural hematomas. *Korean J. Neurotrauma.* 2020;16(2):113–125. doi: 10.13004/kjnt.2020.16.e43
14. Тальшов А.Э., Николаев А.Г., Пурас Ю.В. Возраст как фактор риска хирургического лечения черепно-мозговой травмы. *Нейрохирургия.* 2012;12(1):24–31. doi: 10.17650/1683-3295-2012-12-1-24-31
15. Баландин А.А., Юрушбаева Г.С., Баландина И.А. Возрастная корреляционная взаимосвязь показателей площадей мозолистого тела и ствола головного мозга. *Сиб. науч. мед. ж.* 2022;42(3):70–75. doi: 10.18699/SSMJ20220309
16. Зуев В.А., Мезенцева М.В., Шапошникова Г.М. Глиоз как пусковой механизм процесса старения мозга млекопитающих. *Международный академический журнал Российской академии естественных наук.* 2014;(4):9–22.
17. Сальков В.Н., Худоевков Р.М., Воронков Д.Н., Носс Н.С. Количественные изменения клеточных структур черного вещества мозга человека при старении. *Клин. и эксперим. морфол.* 2016;(2):11–16.
18. Balandina I.A., Balandin A.A., Kosareva P.V., Borodulin D.V., Amarantov D.G., Zheleznov L.M. Comparative organometric characteristic of the cerebellum of the young and old age. *Advances in Gerontology.* 2017;7(1):95–99. doi: 10.1134/S2079057017010039
19. 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
20. Magnusson S.P., Kjaer M. The impact of loading, unloading, ageing and injury on the human tendon. *J. Physiol.* 2019;597(5):1283–1298. doi: 10.1113/JP275450
21. Zhang J., Wang J.H. Moderate exercise mitigates the detrimental effects of aging on tendon stem cells. *PLoS One.* 2015;10(6):e0130454. doi: 10.1371/journal.pone.0130454
22. Haydout V., Bernard B.A., Fortunel N.O. Age-related evolutions of the dermis: Clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics. *Mech. Ageing. Dev.* 2019;177:150–156. doi: 10.1016/j.mad.2018.03.006

References

1. Kurilina L.R. Cognitive disorders in the patients with traumatic intracranial hematomas after the operation. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine.* 2008;7(5-1):214–219. [In Russian].
2. Semple B.D., Zamani A., Rayner G., Shultz S.R., Jones N.C. Affective, neurocognitive and psychosocial disorders associated with traumatic brain injury and post-traumatic epilepsy. *Neurobiol. Dis.* 2019;123:27–41. doi: 10.1016/j.nbd.2018.07.018
3. Cho M.J., Jang S.H. Relationship between post-traumatic amnesia and white matter integrity in traumatic brain injury using tract-based spatial statistics. *Sci. Rep.* 2021;11(1):6898. doi: 10.1038/s41598-021-86439-0
4. Nedugov G.V. Risk factors for dislocation of the brain during traumatic subdural hematomas. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal.* 2008;89(6):807–810. [In Russian].
5. Alagoz F., Yildirim A.E., Sahinoglu M., Korkmaz M., Secer M., Celik H., Yel C., Guvenc Y., Uckun O.M., Narin F., Daglioglu E., Belen A.D. Traumatic acute subdural hematomas: analysis of outcomes and predictive factors at a single center. *Turk. Neurosurg.* 2017;27(2):187–191. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.15177-15.2

6. Xiong Y., Mahmood A., Chopp M. Current understanding of neuroinflammation after traumatic brain injury and cell-based therapeutic opportunities. *Chin. J. Traumatol.* 2018;21(3):137–151. doi: 10.1016/j.cjtee.2018.02.003
7. Zaharov V.V. Dizziness in the elderly. *Farmateka = Pharmateca.* 2012;(19):71–75. [In Russian].
8. Gudkov A.B., Dyomin A.V. Peculiarities of postural balance among elderly men with fear of falling syndrome. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology.* 2012;25(1):166–170. [In Russian].
9. Gazibara T., Kurtagic I., Kiscic-Tepavcevic D., Nurkovic S., Kovacevic N., Gazibara T., Pekmezovic T. Falls, risk factors and fear of falling among persons older than 65 years of age. *Psychogeriatrics.* 2017;17(4):215–223. doi: 10.1111/psyg.12217
10. 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
11. 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. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2021;41(2):56–65. [In Russian]. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20210208>
12. 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. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2019;39(6):70–76. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190609
13. Shin D.S., Hwang S.C. Neurocritical management of traumatic acute subdural hematomas. *Korean J. Neurotrauma.* 2020;16(2):113–125. doi: 10.13004/kjnt.2020.16.e43
14. Talypov A.E., Nikolaev A.G., Puras Ju.V. Age as risk factor for surgical treatment of head injury. *Neyrokhirurgiya = Neurosurgery.* 2012;12(1):24–31. [In Russian]. doi: 10.17650/1683-3295-2012-12-1-24-31
15. Balandin A.A., Yurushbaeva G.S., Balandina I.A. Age correlation of cerebral corpus callosum and brainstem area indicators. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2022;42(3):70–75. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220309
16. Zuev V.A., Mezentsseva M.V., Shaposhnikova G.M. Gliosis as a triggering mechanism of the process of mammalian brain aging. *Mezhdunarodnyy akademicheskij zhurnal Rossijskoy akademii estestvennykh nauk = International Academic Journal of the Russian Academy of Natural Sciences.* 2014;(4):9–22. [In Russian].
17. Salkov V.N., Khudoerkov R.M., Voronkov D.N., Noss N.S. Quantitative analysis of age-related changes in substantia nigra cell structures in human brain. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya = Clinical and Experimental Morphology.* 2016;(2):11–16. [In Russian].
18. Balandina I.A., Balandin A.A., Kosareva P.V., Borodulin D.V., Amarantov D.G., Zhelezov L.M. Comparative organometric characteristic of the cerebellum of the young and old age. *Advances in Gerontology.* 2017;7(1):95–99. doi: 10.1134/S2079057017010039
19. 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
20. Magnusson S.P., Kjaer M. The impact of loading, unloading, ageing and injury on the human tendon. *J. Physiol.* 2019;597(5):1283–1298. doi: 10.1113/JP275450
21. Zhang J., Wang J.H. Moderate exercise mitigates the detrimental effects of aging on tendon stem cells. *PLoS One.* 2015;10(6):e0130454. doi: 10.1371/journal.pone.0130454
22. Haydont V., Bernard B.A., Fortunel N.O. Age-related evolutions of the dermis: Clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics. *Mech. Ageing. Dev.* 2019;177:150–156. doi: 10.1016/j.mad.2018.03.006

Сведения об авторах:

Баландин Анатолий Александрович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3152-8380, e-mail: balandinnauka@mail.ru
Панкратов Михаил Константинович, ORCID: 0000-0001-6556-6644, e-mail: mischa280798@gmail.com
Баландина Ирина Анатольевна, 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
Mikhail K. Pankratov, ORCID: 0000-0001-6556-6644, e-mail: mischa280798@gmail.com
Irina A. Balandina, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4856-9066, e-mail: balandina_ia@mail.ru

Поступила в редакцию 31.01.2023

После доработки 03.04.2023

Принята к публикации 18.04.2023

Received 31.01.2023

Revision received 03.04.2023

Accepted 18.04.2023

Влияние мевалоната, золедроната и БЦЖ-индукции на фенотип моноцитов/макрофагов

А.П. Лыков, С.Н. Белогородцев, Е.К. Немкова, А. Ветлугина, Т.М. Терехова,
Я.Ш. Шварц

Новосибирский НИИ туберкулеза Минздрава России
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, 81а

Резюме

Клетки врожденного иммунитета, в основном моноциты/макрофаги, при первичной встрече с патогеном формируют долговременную неспецифическую иммунологическую память, так называемый тренированный иммунитет. В его образовании важная роль отводится метаболитам мевалонатного пути. Целью исследования было изучение влияния модуляторов мевалонатного пути, мевалоната и золедроната, на формирование тренированного иммунитета в моноцитах/макрофагах человека и животных. **Материал и методы.** Использованы моноцитоподобные клеточные линии человека THP-1 и U-937, перитонеальные макрофаги мышей BALB/c. Тренированный иммунитет индуцировали *in vitro* инкубацией клеток THP-1 и U-937 в течение 24 и 72 часов с инактивированными микобактериями вакцинального штамма БЦЖ, а *in vivo* – внутрибрюшинным введением БЦЖ мышам BALB/c с выделением перитонеальных макрофагов на 7-е сутки после инфицирования (лаг-фаза). Гиперреактивность клеток оценивали ответом на второй стимул бактериальным липополисахаридом (ЛПС) и меваланатом, золедронатом в присутствии или в отсутствие ЛПС. В кондиционированных средах от клеток оценивали уровень лактата, цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-10), оксида азота и глюкозы. **Результаты и их обсуждение.** Обнаружено, что моноцитоподобные клеточные линии THP-1 и U-937 по-разному отвечают продукцией цитокинов, лактата и потреблением глюкозы на БЦЖ-стимул при наличии или отсутствии лаг-фазы. Мевалонат и золедронат сами по себе или в сочетании с ЛПС также по-разному стимулируют секрецию цитокинов. Наличие лаг-фазы для моноцитоподобных клеток человека существенно для уровня продукции цитокинов и потребления глюкозы. Показано, что перитонеальные макрофаги усиливают выброс провоспалительных цитокинов в ответ на ЛПС, мевалонат и золедронат. **Заключение.** Мевалонат и золедронат индуцируют в моноцитах/макрофагах тренированный иммунитет.

Ключевые слова: THP-1, U-937, перитонеальные макрофаги, вакцина БЦЖ, липополисахарид, мевалонат, золедронат, лактат, цитокины, оксид азота, потребление глюкозы, тренированный иммунитет.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Лыков А.П., e-mail: aplykov2@mail.ru

Для цитирования: Лыков А.П., Белогородцев С.Н., Немкова Е.К., Ветлугина А., Терехова Т.М., Шварц Я.Ш. Влияние мевалоната, золедроната и БЦЖ-индукции на фенотип моноцитов/макрофагов. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(3):57–63. doi: 10.18699/SSMJ20230306

Effect of mevalonate, zoledronate and BCG on monocyte/macrophage phenotype

A.P. Lykov, S.N. Belogorodtsev, E.K. Nemkova, A. Vetlugina, T.M. Terekhova,
Ya.Sh. Schwartz

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute of Minzdrav of Russia
630040, Novosibirsk, Okhotskaya str., 81a

Abstract

Cells of innate immunity, mainly monocytes/macrophages, form a long-term nonspecific immunological memory during the initial encounter with the pathogen, the so-called trained immunity. Mevalonate pathway metabolites play an important role in the formation of trained immunity. The aim of this investigation was to study the effect of modulators of mevalonate pathway, mevalonate and zoledronate, on the formation of trained immunity in human and animal monocytes/macrophages. **Material and methods.** Human monocyte-like cell lines THP-1 and U-937, peritoneal macrophages of BALB/c mice were used. Trained immunity was induced *in vitro* by incubation of THP-1 and U-937 monocyte-like cell lines for 24 and 72 hours with inactivated *Mycobacteria* of BCG vaccine strain, and *in vivo* by intraperitoneal administration of BCG to BALB/c mice with isolation of peritoneal macrophages on day 7 after infection (lag phase). Cell hyperreactivity was assessed by response to a second stimulus with bacterial lipopolysaccharide (LPS) and mevalonate, zoledronate in the presence or absence of LPS. Lactate, cytokine (IL-1 β , TNF- α , IL-10), nitric oxide and glucose level was measured in conditioned media from cells. **Results and discussion.** The study showed that monocyte-like cell lines THP-1 and U-937 responded differently by cytokine production, lactate, and glucose consumption to BCG stimulus in the presence or absence of lag phase. Mevalonate and zoledronate alone or in combination with LPS also stimulated cytokine production in different ways. The presence of lag phase for human monocyte-like cells is essential for the level of cytokine production and glucose consumption. Peritoneal macrophages have been shown to enhance pro-inflammatory cytokine production in response to LPS, mevalonate, and zoledronate. **Conclusions.** Mevalonate and zoledronate induce trained immunity in monocytes/macrophages.

Key words: THP-1, U-937, peritoneal macrophages, BCG vaccine, lipopolysaccharide, mevalonate, zoledronate, lactate, cytokines, nitric oxide, glucose consumption, trained immunity.

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

Correspondence author: Lykov A.P., e-mail: aplykov2@mail.ru

Citation: Lykov A.P., Belogorodtsev S.N., Nemkova E.K., Vetlugina A., Terekhova T.M., Schwartz Ya.Sh. Effect of mevalonate, zoledronate and BCG on monocyte/macrophage phenotype. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(3):57–63. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230306

Введение

До недавнего времени считалось, что формирование иммунологической памяти является функцией адаптивного иммунитета, который характеризуется антигенной специфичностью и большой длительностью. Однако последние данные свидетельствуют о роли клеток врожденного иммунитета в данном процессе [1]. Многие инфекции или живые вакцины индуцируют в моноцитах/макрофагах (М/Мф) долговременную неспецифическую память, или фенотип, называемый в англоязычной литературе «trained immunity» (ТИ) [2]. Липополисахарид (ЛПС) способен индуцировать толерантность М/Мф, а β -глюкан и вакцина Кальметта – Герена (БЦЖ) вызывают ТИ через рецепторы к дектину-1 и NOD2, что активирует сигнальный путь Akt/mTOR/HIF-1 α , изменения метаболизма и эпигенетическую перестройку. В то же время такой механизм индукции ТИ характерен для эндогенных лигандов типа DAMP (мочевая кислота, окисленные липопротеиды низкой плотности, катехоламины) [2–4]. Стимуляцию ТИ рассматривают как перспективное направление для разработки новых стратегий лечения [5, 6]. Феномен ТИ используют в лечении остеосаркомы мурамилдипептидом и БЦЖ при раке мочевого пузыря, предполагается, что при этом активируется аутофагия [7]. Способность к

развитию ТИ показана для гемопоэтических стволовых и миелоидного ряда прогениторных клеток [8]. Метаболиты мевалонатного пути влияют на миелоидные клетки через активацию IGF1-R/mTOR и последующую модификацию гистонов. Статины способны предотвращать индукцию ТИ, а больные с синдромом гипериммуноглобулинемии D, обусловленным дефицитом мевалонаткиназы, который приводит к накоплению мевалоната, имеют конститутивный тип ТИ [9]. Бисфосфонаты влияют на дифференцировку и жизнеспособность М/Мф [10].

Цель работы – оценить влияние модуляторов мевалонатного пути, мевалоновой и золедроновой кислот, на фенотип М/Мф.

Материал и методы

В качестве М/Мф человека взяты опухолевые моноцитарные клеточные линии THP-1 (получена от больного острым моноцитарным лейкозом, моноцитоподобная, ATCC TIB202) и U-937 (получена от больного гистиоцитарной лимфомой, гистиомоноцитойдная клетка, ATCC CRL1593). Клеточные линии выращивали в питательной среде RPMI-1640 с 2 mM L-глутамина («Панэко», Россия) с добавлением 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (Gibco, США), 1 % смеси антибиотик/антимикотик (Gibco), 5 mM HEPES-

буфера (Sigma-Aldrich, США) в культуральных матрасах T-150 (TPP, Швейцария) при 37 °C и газовой смеси 95 % атмосферного воздуха / 5 % CO₂ в CO₂-инкубаторе (Sanyo, Япония), обновление среды проводили каждые 3–4 суток.

Опыт 1 (без лаг-фазы между первым и вторым стимулом): клетки ТНР-1, U-937 культивировали в течение 24 часов в матрасах T-25 в присутствии или в отсутствие инактивированной нагреванием вакцины БЦЖ (АО НПО «Микроген», Россия) из расчета 0,1 мкг/10⁶ клеток/мл в CO₂-инкубаторе. Далее клетки осаждали при 1500 оборотов в минуту в течение 5 минут, дважды. Вносили по 10⁶ клеток/лунку в 24-луночный планшет (TPP) в среде культивирования с добавлением 50 или 100 мкМ золедроната (Плива Хорватска д.о.о., Хорватия), 2 мМ мевалоната ((±)-mevalonolactone, Sigma-Aldrich) и 0,5 мкг/мл ЛПС (Sigma-Aldrich), инкубировали 16–18 часов, собирали культуральную среду.

Опыт 2 (лаг-фаза между первым и вторым стимулом): клетки ТНР-1, U-937 культивировали в матрасах T-25 в присутствии или в отсутствие инактивированной вакцины БЦЖ 0,1 мкг/10⁶ клеток/мл в CO₂-инкубаторе, через 72 часа осаждали при 1500 оборотов в минуту в течение 5 минут, дважды, вносили по 10⁶ клеток/мл в матрасы T-25 и дополнительно культивировали 72 часа (лаг-фаза). Далее клетки осаждали при 1500 оборотов в минуту в течение 5 минут, дважды, вносили по 10⁶ клеток/мл в 24-луночный планшет в среде культивирования с добавлением 50 или 100 мкМ золедроната, 2 мМ мевалоната и 0,5 мкг/мл ЛПС, инкубировали 16–18 часов, собирали культуральную среду.

Исследование *in vivo* с мышами BALB/c выполнено в соответствии с международными и национальными документами, регламентирующими проведение экспериментов на лабораторных животных, и с соблюдением всех современных стандартов биоэтики. Животных инфицировали внутрибрюшинно БЦЖ (0,1 мкг/мышь, опытная группа), на 7-е сутки из лаважной жидкости брюшной полости мышей выделяли перитонеальные макрофаги (пМф), вносили по 10⁶ клеток/лунку в 24-луночный планшет и инкубировали в среде культивирования. Через 24 часа удаляли надосадочную жидкость, дважды промывали физиологическим раствором, вносили ЛПС (0,5 мкг/мл), мевалонат (2 мМ) и золедронат (50 мкМ) на 24 часа, собирали культуральную среду.

Уровень нитритов, стабильных метаболитов оксида азота (NO), лактата, глюкозы и цитокинов определяли спектрофотометрически в культуральной среде с использованием реактива Грисса, наборов «Лактат-Ново», «Глюкоза-Ново», «Ин-

терлейкин-1 бета-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ» и «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Новосибирск).

Нормальность распределения полученных данных оценивали с использованием w-критерия Шапиро – Уилкса, в таблицах данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), статистическую значимость межгрупповых различий оценивали однофакторным дисперсионным анализом (ANOVA) с поправкой по Бонферрони и принимали при $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 суммированы данные по индукции фенотипа Т1 в моноцитоподобных клеточных линиях человека *in vitro*. В ответ на БЦЖ-стимуляцию клеток линии ТНР-1 выявлено усиление продукции ими лактата, провоспалительных цитокинов (IL-1β, TNF-α) и потребления глюкозы. Стимуляция непраймированных БЦЖ клеток линии ТНР-1 ЛПС способствует продукции цитокинов и потреблению глюкозы. Добавление к ним золедроната или мевалоната, а также комбинации золедроната, мевалоната и ЛПС способствует увеличению продукции IL-1β, TNF-α ($p < 0,05$). В то же время сочетание золедроната, мевалоната и ЛПС увеличивало секрецию праймированными БЦЖ клетками линии ТНР-1 IL-1β и снижение продукции TNF-α ($p < 0,05$). Клетки линии U-937 в отсутствие БЦЖ секретируют больше IL-1β и IL-10 по сравнению с клетками ТНР-1. На ЛПС-стимул непраймированные клетки U-937 отвечают приростом выброса TNF-α и снижением продукции IL-10. Золедронат и мевалонат способствовали приросту секреции непраймированными БЦЖ клетками линии U-937 TNF-α. Праймирование клеток линии U-937 вакциной БЦЖ усиливало базальную продукцию лактата, а в ответ на ЛПС-стимул – провоспалительных цитокинов. Сочетание золедроната, мевалоната и ЛПС способствовало увеличению выброса провоспалительных цитокинов.

Таким образом, метаболит мевалонатного пути и бисфосфонат влияют на продукцию провоспалительных цитокинов и, в меньшей степени, на гликолиз моноцитоподобными клеточными линиями человека без лаг-фазы между первым и вторым стимулом.

На формирование фенотипа Т1 в моноцитах/макрофагах влияет наличие лаг-фазы (период покоя между первой стимуляцией БЦЖ и вторым стимулом, в течение которого происходят метаболические и эпигенетические изменения) [2]. В настоящем исследовании показано, что клетки линии ТНР-1 как без праймирования, так и после

Таблица 1. Продукция цитокинов, лактата, NO и потребление глюкозы клеточными линиями THP-1 и U-937 при индукции Т1 без лаг-фазы**Table 1.** Cytokine, lactate, NO production and glucose consumption by cell lines THP-1 and U-937 during induction of trained immunity without lag phase ($M \pm SD$)

Условия культивирования	IL-1 β , пг/мл	TNF- α , пг/мл	IL-10, пг/мл	Лактат, мМ	NO, мкМ/мл	Потребление глюкозы, мМ
Клеточная моноцитоподобная линия THP-1						
В отсутствие БЦЖ						
Базальный уровень	67,0 $\pm$ 2,1	128,0 $\pm$ 0,8	71,0 $\pm$ 1,4	1,29 $\pm$ 0,14	5,34 $\pm$ 1,06	0,50 $\pm$ 0,01
ЛПС	93,5 $\pm$ 0,8*	196,0 $\pm$ 1*	79,6 $\pm$ 0,8*	1,24 $\pm$ 0,01	5,08 $\pm$ 0,23	0,87 $\pm$ 0,19*
Золедронат 50 мкМ	65,0 $\pm$ 1,5	184,3 $\pm$ 4,5*	77,1 $\pm$ 1,6*	1,3,0 $\pm$ 0,14	4,67 $\pm$ 0,11	0,50 $\pm$ 0,02
Золедронат 50 мкМ + ЛПС	93,5 $\pm$ 0,8*	231,1 $\pm$ 4,5*	58,5 $\pm$ 3,2*	1,47 $\pm$ 0,06*	4,89 $\pm$ 0,04	0,57 $\pm$ 0,03*
Золедронат 100 мкМ	69,2 $\pm$ 0,01	327,4 $\pm$ 4,8*	69,0 $\pm$ 1,3	1,47 $\pm$ 0,09	4,75 $\pm$ 0,08	0,67 $\pm$ 0,24
Золедронат 100 мкМ + ЛПС	82,0 $\pm$ 0,8*	103,4 $\pm$ 4,5*	63,0 $\pm$ 3,7*	1,4,0 $\pm$ 0,03*	4,81 $\pm$ 0,23	0,76 $\pm$ 0,30
Мевалонат	84,2 $\pm$ 2,3*	220,0 $\pm$ 2,8*	70,0 $\pm$ 2,9	1,37 $\pm$ 0,02	4,67 $\pm$ 0,04	0,62 $\pm$ 0,09*
Мевалонат + ЛПС	95,4 $\pm$ 0,5*	247,2 $\pm$ 4,7*	66,0 $\pm$ 0,3*	1,46 $\pm$ 0,03*	4,67 $\pm$ 0,04	0,92 $\pm$ 0,54
После стимуляции вакциной БЦЖ						
Базальный уровень	71,5 $\pm$ 0,01 [#]	169,0 $\pm$ 1,0 [#]	69,0 $\pm$ 2,1	1,36 $\pm$ 0,01	5,08 $\pm$ 0,001	1,57 $\pm$ 0,70 [#]
ЛПС	71,5 $\pm$ 1,5 [#]	138,0 $\pm$ 3,0* [#]	66,0 $\pm$ 0,8 [#]	1,43 $\pm$ 0,02* [#]	4,92 $\pm$ 0,08	2,40 $\pm$ 0,66 [#]
Золедронат 50 мкМ + мевалонат	95,0 $\pm$ 1,5*	146,0 $\pm$ 1,3*	64,1 $\pm$ 2,6	1,55 $\pm$ 0,22	5,18 $\pm$ 0,68	1,17 $\pm$ 0,21 [#]
Золедронат 50 мкМ + мевалонат + ЛПС	105,5 $\pm$ 3,5*	98,0 $\pm$ 0,2*	55,0 $\pm$ 0,0*	1,44 $\pm$ 0,02*	4,75 $\pm$ 0,15	1,68 $\pm$ 1,55
Клеточная гистиоцитоподобная моноцитарная линия U-937						
В отсутствие БЦЖ						
Базальный уровень	100,2 $\pm$ 1,3	87,3 $\pm$ 1,2	76,0 $\pm$ 0,1	1,56 $\pm$ 0,001	6,65 $\pm$ 1,85	1,80 $\pm$ 0,05
ЛПС	103,0 $\pm$ 1,5	129,0 $\pm$ 0,8*	66,0 $\pm$ 2,4*	1,61 $\pm$ 0,03	5,98 $\pm$ 0,83	1,59 $\pm$ 1,51
Золедронат 50 мкМ	103,0 $\pm$ 1,2	136,0 $\pm$ 1,3*	62,3 $\pm$ 0,8*	1,69 $\pm$ 0,11	4,78 $\pm$ 0,04	0,74 $\pm$ 0,25*
Золедронат 50 мкМ + ЛПС	101,0 $\pm$ 0,8	95,0 $\pm$ 1,5*	67,0 $\pm$ 1,5*	1,35 $\pm$ 0,09*	5,13 $\pm$ 0,38	0,56 $\pm$ 0,10*
Золедронат 100 мкМ	92,0 $\pm$ 2,3	117,5 $\pm$ 4,1*	69,0 $\pm$ 0,8*	1,56 $\pm$ 0,2	4,78 $\pm$ 0,11	2,95 $\pm$ 3,5
Золедронат 100 мкМ + ЛПС	89,0 $\pm$ 1,5*	64,5 $\pm$ 2,4*	64,3 $\pm$ 1,8*	1,47 $\pm$ 0,07*	5,10 $\pm$ 0,11	0,51 $\pm$ 0,01*
Мевалонат	104,0 $\pm$ 2,1	100,0 $\pm$ 1,0*	65,0 $\pm$ 0,8*	1,62 $\pm$ 0,11	4,70 $\pm$ 0,00	1,75 $\pm$ 1,75
Мевалонат + ЛПС	97,5 $\pm$ 0,8*	57,0 $\pm$ 1,2*	58,3 $\pm$ 2,6*	1,45 $\pm$ 0,11*	4,65 $\pm$ 0,15	0,51 $\pm$ 0,00*
После стимуляции вакциной БЦЖ						
Базальный уровень	70,4 $\pm$ 1,5 [#]	60,5 $\pm$ 1,2 [#]	60,0 $\pm$ 0,5 [#]	1,80 $\pm$ 0,12 [#]	4,75 $\pm$ 0,15	1,42 $\pm$ 1,17
ЛПС	81,0 $\pm$ 0,0* [#]	82,2 $\pm$ 0,1* [#]	57,3 $\pm$ 0,5* [#]	1,55 $\pm$ 0,16	4,86 $\pm$ 0,08	0,50 $\pm$ 0,00* [#]
Золедронат 50 мкМ + мевалонат	107,3 $\pm$ 1,3*	90,1 $\pm$ 0,2*	58,0 $\pm$ 1,1	1,74 $\pm$ 0,06	4,83 $\pm$ 0,26	0,55 $\pm$ 0,05*
Золедронат 50 мкМ + мевалонат + ЛПС	106,0 $\pm$ 1,3*	62,1 $\pm$ 1,4	56,0 $\pm$ 0,5*	1,72 $\pm$ 0,11	4,67 $\pm$ 0,04	0,50 $\pm$ 0,00*

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – базального уровня, # – без стимуляции БЦЖ.

праймирования БЦЖ отвечают на ЛПС приростом продукции провоспалительных цитокинов и гликолиза (табл. 2). Аналогичная картина показана для золедроната и мевалоната. Парадоксально, но лаг-фаза для клеток линии U-937 способствовала приросту спонтанной продукции провоспа-

лительных цитокинов и ее снижению в ответ на второй стимул. Таким образом, наличие лаг-фазы между первым и вторым стимулом способствовало формированию фенотипа Т1 в THP-1.

Резидентные перитонеальные макрофаги (пМф) в силу простоты получения являются

Таблица 2. Продукция цитокинов, лактата, NO и потребление глюкозы клеточными линиями THP-1 и U-937 при индукции TI с наличием лаг-фазы

Table 2. Cytokine, lactate, NO production and glucose consumption by cell lines THP-1 and U-937 during induction of trained immunity with lag phase ($M \pm SD$)

Условия культивирования	IL-1 β , пг/мл	TNF- α , пг/мл	IL-10, пг/мл	Лактат, мМ	NO, мкМ/мл	Потребление глюкозы, мМ
Клеточная моноцитоподобная линия THP-1						
Базальный уровень						
Базальный уровень	92,5 $\pm$ 2,0	129,3 $\pm$ 0,3	59,9 $\pm$ 0,6	2,40 $\pm$ 0,01	5,43 $\pm$ 0,58	7,52 $\pm$ 0,35
ЛПС	112,0 $\pm$ 5,1*	146,2 $\pm$ 2,4*	62,2 $\pm$ 1,1	2,40 $\pm$ 0,03	4,80 $\pm$ 0,00	6,90 $\pm$ 0,08
Золедронат 50 мкМ	117,0 $\pm$ 11,3*	114,0 $\pm$ 2,3*	56,4 $\pm$ 1*	2,30 $\pm$ 0,00	4,80 $\pm$ 0,001	6,94 $\pm$ 0,03
Золедронат 50 мкМ + ЛПС	114,0 $\pm$ 6,6*	98,0 $\pm$ 2,9*	53,0 $\pm$ 1,5	2,30 $\pm$ 0,01	4,75 $\pm$ 0,00	7,30 $\pm$ 0,19
Мевалонат	92,0 $\pm$ 0,8	147,1 $\pm$ 2,1*	54,0 $\pm$ 0,5	2,34 $\pm$ 0,00	4,75 $\pm$ 0,05	7,04 $\pm$ 0,20
Мевалонат + ЛПС	129,4 $\pm$ 2,8*	147,1 $\pm$ 1,2*	51,0 $\pm$ 0,5	2,3 $\pm$ 0,03	4,75 $\pm$ 0,001	6,80 $\pm$ 0,11
После стимуляции вакциной БЦЖ						
Базальный уровень	141,0 $\pm$ 1,9 [#]	176,0 $\pm$ 3,3 [#]	133,5 $\pm$ 11,7 [#]	2,40 $\pm$ 0,06	4,90 $\pm$ 0,08	7,04 $\pm$ 0,14
ЛПС	185,4 $\pm$ 11,2* [#]	235,3 $\pm$ 4,6* [#]	57,4 $\pm$ 2,8*	2,32 $\pm$ 0,03	4,90 $\pm$ 0,08	6,85 $\pm$ 0,08
Золедронат 50 мкМ	195,0 $\pm$ 1,5*	254,0 $\pm$ 5,5*	91,1 $\pm$ 4,1*	2,40 $\pm$ 0,01	4,75 $\pm$ 0,00	7,10 $\pm$ 0,15
Золедронат 50 мкМ + ЛПС	290,4 $\pm$ 3,6*	234,0 $\pm$ 2*	61,5 $\pm$ 0,5*	2,31 $\pm$ 0,03	4,93 $\pm$ 0,02	9,32 $\pm$ 1,36*
Клеточная гистиоцитоподобная моноцитарная линия U-937						
Базальный уровень						
Базальный уровень	228,0 $\pm$ 5,4	244,5 $\pm$ 2,6	60,0 $\pm$ 1,6	2,01 $\pm$ 0,4	5,23 $\pm$ 0,38	7,30 $\pm$ 0,19
ЛПС	156,0 $\pm$ 0,5*	204,0 $\pm$ 0,5*	62,1 $\pm$ 1,3	2,03 $\pm$ 0,28	5,20 $\pm$ 0,15	7,42 $\pm$ 0,04
Золедронат 50 мкМ	176,0 $\pm$ 2,3*	229,0 $\pm$ 1,3*	54,0 $\pm$ 0,3	2,20 $\pm$ 0,05	4,73 $\pm$ 0,02	7,20 $\pm$ 0,42
Золедронат 50 мкМ + ЛПС	225,0 $\pm$ 4,6	175,2 $\pm$ 5,2*	52,0 $\pm$ 0,3*	2,30 $\pm$ 0,02	4,75 $\pm$ 0,00	7,30 $\pm$ 0,29
Мевалонат	221,5 $\pm$ 4,1	272,0 $\pm$ 7,5*	68,0 $\pm$ 0,6*	2,20 $\pm$ 0,02	5,00 $\pm$ 0,18	7,70 $\pm$ 0,53
Мевалонат + ЛПС	188,0 $\pm$ 4,1*	238,5 $\pm$ 0,4	69,0 $\pm$ 0,5*	2,32 $\pm$ 0,03	4,80 $\pm$ 0,08	7,30 $\pm$ 0,25
После стимуляции вакциной БЦЖ						
Базальный уровень	128,4 $\pm$ 5,4 [#]	124,2 $\pm$ 6,2 [#]	63,0 $\pm$ 3,2	2,40 $\pm$ 0,01	4,93 $\pm$ 0,02	7,21 $\pm$ 0,43
ЛПС	105,0 $\pm$ 2* [#]	107,1 $\pm$ 5,1* [#]	73,0 $\pm$ 4,2* [#]	2,22 $\pm$ 0,02	4,95 $\pm$ 0,05	7,64 $\pm$ 0,08
Золедронат 50 мкМ	99,0 $\pm$ 2,2*	75,2 $\pm$ 3,3*	71,5 $\pm$ 0,8*	2,33 $\pm$ 0,01	5,13 $\pm$ 0,13	6,60 $\pm$ 0,81
Золедронат 50 мкМ + ЛПС	66,2 $\pm$ 6,7*	57,0 $\pm$ 3,3*	66,0 $\pm$ 2,6	2,00 $\pm$ 0,36	4,85 $\pm$ 0,00	7,60 $\pm$ 0,26

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – базального уровня, # – без стимуляции БЦЖ.

объектом исследования воздействий на них различных химических агентов. Нами проведено исследование влияния мевалоната и золедроната на выраженность формирования фенотипа TI *in vivo* (табл. 3). Установлено, что пМф усиливали продукцию IL-1 β , TNF- α , особенно последнего, в ответ на ЛПС-стимул, мевалонат и золедронат. Кроме того, при добавлении мевалоната увеличивалась продукция клетками лактата и NO без второго стимула. Таким образом, в пМф воспроизведено формирование фенотипа TI в ответ на БЦЖ-стимул и показана возможность его частич-

ного воспроизведения мевалонатом и золедронатом.

Обсуждение

Неспецифическая долговременная иммунологическая память (TI) характеризуется метаболическим, эпигенетическим и функциональным перепрограммированием клеток врожденного иммунитета. Эти функциональные изменения происходят на нескольких уровнях, а именно – на уровне предшественников костного мозга, цирку-

Таблица 3. Продукция цитокинов, лактата, NO и потребление глюкозы перитонеальными макрофагами мышей Balb/c при индукции TI *in vivo***Table 3.** Cytokine, lactate, NO production and glucose consumption by peritoneal macrophages of Balb/c mice during induction of trained immunity *in vivo* ($M \pm SD$)

Условия культивирования	IL-1 β , пг/мл	TNF- α , пг/мл	IL-10, пг/мл	Лактат, мМ	NO, мкМ/мл	Потребление глюкозы, мМ
Базальный уровень						
Базальный	72,3 $\pm$ 3,1	85,0 $\pm$ 7,1	71,7 $\pm$ 1,9	2,60 $\pm$ 0,00	4,8 $\pm$ 0,6	3,8 $\pm$ 0,2
Мевалонат	86,6 $\pm$ 4,3*	147,4 $\pm$ 3,9*	71,5 $\pm$ 3,9	2,80 $\pm$ 0,00*	6,8 $\pm$ 0,1*	4 $\pm$ 0,2
Золедронат	105,2 $\pm$ 3,7*	135,5 $\pm$ 4,1*	75,4 $\pm$ 3,8	2,70 $\pm$ 0,10	4,4 $\pm$ 0,3	4 $\pm$ 0,4
ЛПС-стимулированный уровень						
Базальный	80,3 $\pm$ 1,9 [#]	132,1 $\pm$ 1,8 [#]	69,0 $\pm$ 3,8	3,10 $\pm$ 0,10 [#]	4,3 $\pm$ 0,5	4,1 $\pm$ 0,1
Мевалонат	106,3 $\pm$ 3,8* [#]	56,8 $\pm$ 3,1* [#]	60,7 $\pm$ 0,9* [#]	2,90 $\pm$ 0,20	4,1 $\pm$ 0,2 [†]	4,2 $\pm$ 0,2
Золедронат	84,9 $\pm$ 4,1 [#]	226,1 $\pm$ 0,8* [#]	72,4 $\pm$ 0,8	3,00 $\pm$ 0,10	4,4 $\pm$ 0,9	3,9 $\pm$ 0,2

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – базального уровня, # – без стимуляции БЦЖ.

лирующих М/Мф и резидентных тканевых Мф. В нашем исследовании в качестве первого стимула для формирования TI взята вакцина БЦЖ, а в качестве объекта исследования – пМф мышей BALB/c, опухолевые моноцитоподобные клетки человека линий THP-1, U-937. Показано, что наличие периода покоя между первым и вторым стимулом является необходимым условием формирования фенотипа TI, а мевалонат и золедронат способствуют этому. Полученные нами данные согласуются с результатами других авторов [2, 4, 8, 11].

При индукции в клетках TI изменяется не только метаболизм глюкозы, глутамин, но и цикл трикарбоновых кислот, продукция ацетилкоэнзима А, а также увеличивается синтез мевалоната, а это ведет к изменениям на уровне эпигенетического ремоделирования с перестройкой архитектуры хроматина, что позволяет увеличить транскрипцию генов и усилить провоспалительный иммунный ответ [12]. Метаболиты мевалонной кислоты важны не только для формирования TI (повышения их чувствительности к вторичной стимуляции), но и для жизнеобеспечения опухолевых клеток [13].

Накапливаются данные о наличии у бисфосфонатов, помимо препятствия резорбции костной ткани, влияния на клетки иммунной системы. Так, золедронат подавляет генерацию дендритных клеток из моноцитов *in vitro*, снижает индуцированную ЛПС активацию NF- κ B, являющуюся критичной для дифференцировки дендритных клеток, подавления выраженности реакции смешанной культуры лимфоцитов, угнетения продукции моноцитами TNF- α и фагоцитоза [14]. Показано, что бисфосфонаты (алендронат и золедронат) снижают жизнеспособность клеток линии THP-1 и их дифференцировку в макрофаги [15].

Выводы

1. Вакцина БЦЖ индуцирует формирование в моноцитоподобных клеточных линиях человека (THP-1, U-937) фенотипа долговременной неспецифической иммунологической памяти (TI) как с наличием, так и с отсутствием лаг-фазы между первым и вторым стимулом.

2. Мевалонат и золедронат сами по себе и в сочетании с ЛПС усиливают синтез провоспалительных цитокинов в моноцитоподобных клеточных линиях человека.

3. Мевалонат и золедронат по-разному влияют на продукцию провоспалительных цитокинов праймированными вакциной БЦЖ *in vivo* перитонеальными макрофагами.

Список литературы/ References

1. Bekkering S., Domínguez-Andrés J., Joosten L.A.B., Riksen N.P., Netea M.G. Trained Immunity: Reprogramming Innate Immunity in Health and Disease. *Annu. Rev. Immunol.* 2021;39:667–693. doi: 10.1146/annurev-immunol-102119-073855
2. Bekkering S., Blok B.A., Joosten L.A.B., Riksen N.P., van Crevel R., Netea M.G. *In vitro* experimental model of trained innate immunity in human primary monocytes. *Clin. Vaccine Immunol.* 2016;23(12):926–933. doi: 10.1128/CI.00349-16
3. Cheng S.C., Quintin J., Cramer R.A., Shephardson K.M., Saeed S., Kumar V., Giamarellos-Bourboulis E.J., Martens J.H.A., Rao N.A., Aghajani-Refah A., ... Netea M.G. mTOR/HIF1 α -mediated aerobic glycolysis as metabolic basis for trained immunity. *Science.* 2014;345(6204):1250684. doi: 10.1126/science.1250684
4. Sohrabi Y., Sonntag G.V.H., Braun L.C., Lagache S.M.M., Liebmann M., Klotz L., Godfrey R., Kahles F., Waltenberger J., Findeisen H.M. LXR acti-

vation induces a proinflammatory trained innate immunity-phenotype in human monocytes. *Front. Immunol.* 2020;11:353. doi: 10.3389/fimmu.2020.00353

5. Mulder W.J.M., Ochando J., Joosten L.A.B., Fayad Z.A., Netea M.G. Therapeutic targeting of trained immunity. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2019;18(7):553–566. doi: 10.1038/s41573-019-0025-4

6. Palgen J.L., Feraoun Y., Dzangué-Tchoupou G., Joly C., Martinon F., le Grand R., Beignon A.S. Optimize prime/boost vaccine strategies: trained immunity as a new player in the game. *Front. Immunol.* 2021;12:612747. doi: 10.3389/fimmu.2021.612747

7. Mourits V.P., Wijkman J.C., Joosten L.A., Netea M.G. Trained immunity as a novel therapeutic strategy. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2018;41:52–58. doi: 10.1016/j.coph.2018.04.007

8. Tercan H., Riksen N.P., Joosten L.A.B., Netea M.G., Bekkering S. Trained immunity: long-term adaptation in innate immune responses. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021;41(1):55–61. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314212

9. Bekkering S., Arts R.J.W., Novakovic B., Kourtzelis I., van der Heijden C.D.C.C., Li Y., Popa C.D., Ter Horst R., van Tuijl J., Netea-Maier R.T., ... Netea M.G. Metabolic induction of trained immunity through the mevalonate pathway. *Cell.* 2018;172(1-2):135–146. doi: 10.1016/j.cell.2017.11.025

10. Hoefert S., Hoefert C.S., Albert M., Munz A., Grimm M., Northoff H., Reinert S., Alexander D. Zole-

dronate but not denosumab suppresses macrophagic differentiation of THP-1 cells. An aetiologic model of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Clin. Oral Investig.* 2015;19(6):1307–1318. doi: 10.1007/s00784-014-1358-3

11. Keating S.T., Groh L., van der Heijden C.D., Rodriguez H., dos Santos J.C., Fanucchi S., Okabe J., Kaipananickal H., van Puffelen J.H., Helder L., ... Riksen N.P. The set7 lysine methyltransferase regulates plasticity in oxidative phosphorylation necessary for trained immunity induced by β -glucan. *Cell Rep.* 2020;31(3):107548. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107548

12. Drummer C. 4th, Saaoud F., Shao Y., Sun Y., Xu K., Lu Y., Ni D., Atar D., Jiang X., Wang H., Yang X. Trained immunity and reactivity of macrophages and endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021;41(3): 1032–1046. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315452

13. Gruenbacher G., Thurnher M. Mevalonate metabolism in cancer stemness and trained immunity. *Front Oncol.* 2018;8:394. doi: 10.3389/fonc.2018.00394

14. Wolf A.M., Rumpold H., Tilg H., Gastl G., Gunsilius E., Wolf D. The effect of zoledronic acid on the function and differentiation of myeloid cells. *Haematologica.* 2006;91(9):1165–1171.

15. Patntirapong S., Poolgesorn M. Alteration of macrophage viability, differentiation, and function by bisphosphonates. *Oral Dis.* 2018;24(7):1294–1302. doi: 10.1111/odi.12908

Информация об авторах:

Лыков Александр Петрович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru
Белгородцев Сергей Николаевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3481-3793, e-mail: s.belogorodtsev@mail.ru
Немкова Елизавета Кирилловна, ORCID: 0000-0003-2724-9546, e-mail: elizaveta.nemkova@mail.ru
Ветлугина Анна, ORCID: 0000-0002-1776-0466, e-mail: morpho.peleides.1997@gmail.com
Терехова Татьяна Михайловна, ORCID: 0000-0001-5313-7594, e-mail: t.terekhova98@gmail.com
Шварц Яков Шмульевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-3036-9795, e-mail: yshschwartz@mail.ru

Information about the authors:

Alexander P. Lykov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru
Sergei N. Belogorodtsev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3481-3793, e-mail: s.belogorodtsev@mail.ru
Elizaveta K. Nemkova, ORCID: 0000-0003-2724-9546, e-mail: elizaveta.nemkova@mail.ru
Anna Vetlugina, ORCID: 0000-0002-1776-0466, e-mail: morpho.peleides.1997@gmail.com
Tatjana M. Terekhova, ORCID: 0000-0001-5313-7594, e-mail: t.terekhova98@gmail.com
Yakov Sh. Schwartz, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3036-9795, e-mail: yshschwartz@mail.ru

Поступила в редакцию 02.02.2023

После доработки 23.02.2023

Принята к публикации 03.03.2023

Received 02.02.2023

Revision received 23.02.2023

Accepted 03.03.2023

Преимущества комплексной пластики передней брюшной стенки с применением технологии сохранения фасции Скарпы у пациентов с ожирением I–II степени

А.В. Козлов^{1,2}, А.С. Анашкина^{1,2}, П.А. Федорова^{1,2}, Д.А. Ким^{1,2}, Т.Н. Козлова^{1,2}

¹ Медицинский центр «Авиценна»

630007, г. Новосибирск, ул. Коммунистическая, 17/1

² Новосибирский государственный университет

630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

Резюме

В последнее время частота обращения пациентов с различными деформациями передней брюшной стенки резко возросла. Абдоминопластика представляет собой объемное оперативное вмешательство, влекущее ряд осложнений, таких как нарушение лимфооттока, хронические серомы, формирование «собачьих ушей», смещение пупка от центральной линии. Для профилактики их развития разработана технология сохранения фасции Скарпы (SFP, Scarpa's fascia preservation). Целью данной работы является изучение эффективности лечения пациентов при коррекции тканей передней брюшной стенки с применением технологии SFP в сравнении со стандартными методиками абдоминопластики. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 30 лиц мужского и женского пола в возрасте от 35 до 60 лет с ожирением I–II степени, которым проведена комплексная пластика передней брюшной стенки. Пациенты разделены на две группы по 15 человек: в 1-й выполнена классическая абдоминопластика, во 2-й – комплексная пластика передней брюшной стенки с применением технологии SFP. Наблюдение за обследованными происходило в раннем и позднем послеоперационных периодах. **Результаты.** У пациентов 2-й группы отсутствовали как ранние послеоперационные, так и хронические серомы, не формировались так называемые «собачьи уши», что говорит о максимально благоприятном течении послеоперационного реабилитационного периода и достижении лучших эстетических результатов. Также при использовании технологии SFP не наблюдалось длительных воспалительных процессов, снизилось количество послеоперационной экссудативной жидкости в дренажах, был значительно менее выражен болевой синдром и отмечалось более раннее восстановление чувствительности передней брюшной стенки в сравнении с пациентами, которым проводилась классическая абдоминопластика. Комплексная пластика передней брюшной стенки с применением технологии SFP позволяет снизить интенсивность боли в первые сутки в 1,75 раза (до 4 ± 1 балл, $p < 0,05$), ускорить время удаления дренажей (уменьшить длительность экссудации) в 3 раза (до 16 ± 1 ч, $p < 0,05$). По шкале BODY-Q в основной группе удовлетворенность эстетическим результатом оказалась в 2 раза выше, чем в группе сравнения. **Заключение.** Комплексная пластика передней брюшной стенки с применением технологии SFP имеет ряд значительных преимуществ в сравнении с классическим выполнением абдоминопластики.

Ключевые слова: абдоминопластика, фасция Скарпы, абдоминопластика, сохранение фасции Скарпы (SFP), послеоперационные осложнения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Анашкина А.С., e-mail: Nastyonka1299@mail.ru

Для цитирования: Козлов А.В., Анашкина А.С., Федорова П.А., Ким Д.А., Козлова Т.Н. Преимущества комплексной пластики передней брюшной стенки с применением технологии сохранения фасции Скарпы у пациентов с ожирением I–II степени. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(3):64–68. doi: 10.18699/SSMJ20230307

The advantages of complex anterior abdominal wall plastics with Scarpa's fascia preservation in patients with class I–II obesity

A.V. Kozlov^{1,2}, A.S. Anashkina^{1,2}, P.A. Fedorova^{1,2}, D.A. Kim^{1,2}, T.N. Kozlova^{1,2}

¹ Avicenna Medical Center

630007, Novosibirsk, Kommunisticheskaya str., 17/1

² Novosibirsk State University

630090, Novosibirsk, Pirogova str., 1

Abstract

Recently, the frequency of treatment of patients with various deformities of the anterior abdominal wall has increased dramatically. Abdominoplasty is a large-scale surgical intervention that entails a number of complications, such as impaired lymphatic drainage, chronic seroma, the formation of “dog ears”, displacement of the navel from the central line. A technology of Scarpa's fascia preservation (SFP) has been developed to prevent these complications. The aim of this work is to study the effectiveness of treating patients with correction of the tissues of the anterior abdominal wall using SFP technology in comparison with standard abdominoplasty. **Material and methods.** The study involved 30 males and females aged 35 to 60 years with class I-II obesity who underwent complex plastic surgery of the anterior abdominal wall. Patients were divided into 2 groups of 15 people: in the 1st group, classical abdominoplasty was performed, in the 2nd, complex plastic surgery of the anterior abdominal wall using SFP technology. Observation of the patients took place in the early and late postoperative periods. **Results.** Group 2 patients lacked both early postsurgical and chronic seromas, did not develop so-called “dog ears”, which indicates the most favorable course of the postoperative rehabilitation period and the achievement of the best aesthetic results. Also, when using the SFP technology, there were no long-term inflammatory processes, the amount of postoperative exudative fluid in the drains decreased, the pain syndrome was significantly lower, and earlier restoration of the sensitivity of the anterior abdominal wall was noted in comparison with patients who underwent classical abdominoplasty. Complex plastic surgery of the anterior abdominal wall using SFP technology makes it possible to reduce the intensity of pain on the first day by 1.75 times (to 4 ± 1 points, $p \leq 0.05$), to speed up the removal of drains (reduce the duration of exudation) by 3 times (to 16 ± 1 h, $p \leq 0.05$). According to the BODY-Q scale, in the main group, satisfaction with the aesthetic result was 2 times higher than in the comparison group. **Conclusions.** Complex anterior abdominal wall plastics with Scarpa's fascia preservation has a number of significant advantages over classical abdominoplasty.

Key words: abdominoplasty, Scarpa's fascia, abdominoplasty, Scarpa's fascia preservation (SFP), postoperative complications.

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

Correspondence author: Anashkina A.S., e-mail: Nastyonka1299@mail.ru

Citation: Kozlov A.V., Anashkina A.S., Fedorova P.A., Kim D.A., Kozlova T.N. The advantages of complex anterior abdominal wall plastics with Scarpa's fascia preservation in patients with class I–II obesity. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(3):64–68. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230307

Введение

Абдоминопластика – оперативное вмешательство для уменьшения избытка кожи и жира вокруг живота и укрепления передней брюшной стенки, часто комбинируемая с пластикой диафрагмы. На протяжении многих лет предложено большое количество технических усовершенствований процедуры для повышения ее безопасности и уменьшения послеоперационных осложнений, частота которых, тем не менее, высока [1]. К их числу относятся нарушение лимфооттока, хронические серомы и, как следствие, формирование так на-

зываемых «собачьих ушей», смещение пупка от центральной линии.

Анализ исследований, проводимых в Азии, Европе, Африке, Северной и Южной Америке с общим размером выборки 27834 человека, показал, что глобальная распространенность серомы после абдоминопластики составляет 10,9 % [2]. Существует множество способов и технологий для лечения диспропорциональных изменений передней брюшной стенки, способствующих снижению риска возникновения послеоперационных осложнений. Какая методика является

более эффективной и безопасной, остается спорным вопросом в пластической хирургии.

Использование технологии сохранения фасции Скарпы (SFP, Scarpa's fascia preservation) с каждым годом набирает обороты, она применяется не только в пластической хирургии, но и в плановой абдоминальной хирургии. Отличием данной технологии от классической абдоминопластики является формирование двух плоскостей, где первая формируется над поверхностной фасцией, а вторая под ней, размер плоскости над фасцией и под ней может быть различным. Из фасции Скарпы формируются лоскуты, с помощью которых дополнительно укрепляются передняя брюшная стенка и диастаз. Уровень формирования лоскутов зависит от локализации максимальной слабости передней брюшной стенки (степени птоза и диастаза). Цель данного исследования – разработать алгоритм применения технологии SFP при абдоминопластике.

Цель данного исследования – изучить эффективность лечения пациентов при коррекции тканей передней брюшной стенки с применением технологии SFP в сравнении с классическим выполнением абдоминопластики у пациентов с ожирением I–II степени.

Материал и методы

Работа выполнена в МЦ «Авиценна» (г. Новосибирск). Объектом исследования были 30 пациентов мужского и женского пола. Критерии включения в исследование: возраст от 35 до 60 лет, диспропорциональные изменения мягких тканей передней брюшной стенки, птоз передней брюшной стенки II–IV степени, диастаз прямых мышц живота, ожирение I–II степени и индекс массы тела от 30 до 40 кг/м², наличие информированного согласия на участие в исследовании в соответствии с Хельсинкской декларацией (1964 г.). Критерии исключения: конверсия, системные заболевания соединительной ткани, онкологическая патология, беременность, отсутствие показаний к оперативному лечению, отказ пациента или невозможность выполнения протокола исследования.

Пациенты были разделены на две группы по 15 человек в каждой. В 1-й группе использовались стандартные методы коррекции птоза и диастаза (классическая абдоминопластика), во 2-й – пластика передней брюшной стенки с применением технологии SFP. Наблюдение за пациентами происходило в раннем (3–5 сут после операции) и позднем послеоперационном периоде (3–6 мес.). Методы оценки результатов: объективная оценка состояния мягких тканей, УЗИ передней брюш-

ной стенки, оценка удовлетворенности эстетическим результатом с помощью опросника BODY-Q и Шкалы эстетической оценки передней брюшной стенки [3].

Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего ($M \pm m$), номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования (n , %). Для оценки различий количественных данных использовали критерий Стьюдента, для номинальных данных – точный критерий Фишера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

В раннем послеоперационном периоде в 1-й группе у 60 % пациентов имелись такие осложнения, как выраженный болевой синдром, отек мягких тканей передней брюшной стенки и наличие серозной жидкости в дренажах (активный экссудативный процесс) в объеме 150–200 мл с каждой стороны в течение одних суток. Во 2-й группе данные осложнения наблюдались у 13 % пациентов ($p < 0,05$). Комплексная пластика передней брюшной стенки с применением технологии SFP позволила снизить интенсивность боли в первые сутки в 1,75 раза (до 4 ± 1 балл, $p < 0,05$), ускорить время удаления дренажей (уменьшить длительность экссудации) в 3 раза (до 16 ± 1 ч, $p < 0,05$), уменьшить длительность госпитализации в 2 раза (до 26 ± 2 ч, $p < 0,05$), в наиболее ранний период переходить на мягкие фиксаторы (на 8-е сутки послеоперационного периода). Благодаря сохранению фасции Скарпы система основных расположенных на ней лимфатических коллекторов остается сохранной, что способствует снижению воспалительных процессов, восстановлению лимфодренажной системы, уменьшению дренажного отделяемого и, как следствие, уменьшению болевого синдрома.

В позднем послеоперационном периоде (через 3–6 мес.) у пациентов 1-й группы наблюдались признаки хронической серомы малого объема (до 30 мл дренажного отделяемого), формирование «собачьих ушей», что требовало повторного оперативного вмешательства. Во 2-й группе данных осложнений не выявлено, значительно уменьшилось количество других послеоперационных осложнений (таблица), обнаружен лифтинг лобковой зоны и области передней поверхности бедер. За счет полученных векторов тяги на основе SFP и формирования дубликатуры мы смогли укрепить слабые места передней брюшной стенки и, как следствие, профилактировать возникновение грыж передней брюшной стенки. При этом стало

Сравнительная оценка осложнений через 3–6 мес. после классической абдоминопластики и комплексной пластики передней брюшной стенки с применением технологии SFP, n (%)

Comparison of complications 3-6 months after classical abdominoplasty and complex anterior abdominal wall plastics using SFP technology, n (%)

Осложнение	Классическая абдоминопластика	Абдоминопластика с применением технологии SFP	p
Формирование «собачьих ушей»	6 (40,0 %)	0	< 0,05
Серомы	9 (60,0 %)	0	< 0,05
Воспалительный процесс	4 (27,0 %)	1 (6,6 %)	> 0,05
Активный экссудативный процесс	8 (53,0 %)	2 (13,3 %)	< 0,05
Болевой синдром	9 (60,0 %)	2 (13,3 %)	< 0,05

возможным добиться оптимального эстетического результата (по шкале BODY-Q во 2-й группе удовлетворенность эстетическим результатом оказалась в 2 раза выше, чем в 1-й), корректировать птоз лобковой и бедренной зон без дополнительных оперативных вмешательств.

Обсуждение

Целью абдоминопластики является восстановление нормальных соотношений анатомических структур передней брюшной стенки и получение эстетически удовлетворительной формы живота [4]. Знания послойной анатомии передней брюшной стенки являются неотъемлемым основополагающим компонентом в практике пластического хирурга для планирования безопасных вмешательств и профилактики нежелательных осложнений. Передняя брюшная стенка представлена следующими слоями: кожа; поверхностная жировая клетчатка; поверхностная фасция, представленная двумя слоями – поверхностным (фасция Кэмпера) и глубоким (фасция Скарпы, она же фасция Томсона); рыхлая соединительная ткань (глубокая жировая клетчатка); мышечная фасция (апоневроз).

К птозу и диастазу передней брюшной стенки приводит расслабление фасциальной системы и мышечно-апоневротического каркаса. Фасция Скарпы содержит большое количество параллельно ориентированных коллагеновых волокон в одинаковом направлении, благодаря которым она может выдерживать огромные силы натяжения, что позволяет формировать из нее лоскуты и создавать их дубликатуру, которая имеет важную роль при моделировании и укреплении передней брюшной стенки во время абдоминопластики.

Наиболее частым осложнением после выполнения абдоминопластики является лимфоррея с последующим образованием хронической серомы – одной из главных причин формирования «собачьих ушей» [5]. Для того чтобы профилак-

тировать возможные осложнения, развивающиеся как в раннем, так и отдаленном послеоперационном периоде, хирург должен знать анатомические и физиологические особенности строения передней брюшной стенки. Помимо связочного аппарата важным аспектом при коррекции птоза передней брюшной стенки является понимание кровоснабжения и иннервации. Передняя брюшная стенка получает кровоснабжение от межреберных, подреберных, поясничных и эпигастриальных артерий. Поверхностная эпигастриальная артерия является ветвью внутренней грудной артерии, а внутренняя грудная артерия берет свое начало от подключичной артерии [5, 6]. Кровь в брюшную стенку поступает из нижних задних межреберных артерий и поясничных артерий, ответвляющихся от нисходящей аорты.

Иннервация передней брюшной стенки сегментарная за счет ветвей шести нижних межреберных нервов (VII–XII), которые выходят из межреберных пространств и перемещаются в брюшную стенку [7, 8]. Поверхностная фасция продолжается книзу на переднюю область бедра, что при ее моделировании дает картину лифтинга лобковой области и передней поверхности бедер. Исходя из анатомических данных, можно сделать вывод, что фасция Скарпы играет значительную роль в процессе заживления разрезов передней брюшной стенки. Полученные нами послеоперационные результаты свидетельствуют о том, что ее сохранение при абдоминопластике сохраняет лимфоотток, снижает частоту возникновения постоперационных сером, что улучшает эстетические результаты.

Заключение

Абдоминопластика – одна из наиболее часто выполняемых эстетических операций, основной целью которой является улучшение контура тела путем иссечения избыточной кожи и жировой ткани. Хотя она считается безопасной про-

педурой с высоким уровнем удовлетворенности, интра- и послеоперационные осложнения могут стать проблемой для хирургической команды [9]. В данном исследовании подтверждается тот факт, что применение технологии SFP имеет большой ряд преимуществ по сравнению с классическим вариантом абдоминопластики. Применение структурных лоскутов, сформированных на основе фасции Скарпы, позволяет усилить переднюю брюшную стенку при слабости белой линии живота и наличии грыжевых выпячиваний, а также улучшить контуры лобка, передней поверхности бедер с сохранением лимфооттока и кровообращения. Благодаря оперативному подходу SFP удалось уменьшить длительность госпитализации, в наиболее ранний период переходить на мягкие фиксаторы, снизить частоту осложнений, улучшить качество жизни пациентов и достичь удовлетворительных эстетических результатов.

Список литературы / References

1. Schwaiger K., Tiede S., Hitzl W., Kaplan R., De-Meyer F., Heinrich K., Hladik M., Wechselberger G., Russe E. Minimizing the short-term reoperation rate in abdominoplasty procedures by prolonged postoperative immobilization. *Obes. Surg.* 2018;28(10):3253–3258. doi: 10.1007/s11695-018-3337-2
2. Salari N., Fatahi B., Bartina Y., Kazeminia M., Heydari M., Mohammadi M., Hemmati M., Shohaimi S. The global prevalence of seroma after abdominoplasty: a systematic review and meta-analysis. *Aesthetic Plast. Surg.* 2021;45(6):2821–2836. doi: 10.1007/s00266-021-02365-6
3. Salles A.G., Ferreira M.C., do Nascimento Remigio A.F., Gemperli R. Evaluation of aesthetic abdominal surgery using a new clinical scale. *Aesthetic Plast. Surg.* 2012;36(1):49–53. doi: 10.1007/s00266-011-9776-y
4. Shermak M.A. Abdominoplasty with combined surgery. *Clin. Plast. Surg.* 2020;47(3):365–377. doi: 10.1016/j.cps.2020.02.001
5. Vidal P., Berner J.E., Will P.A. Managing complications in abdominoplasty: a literature review. *Arch. Plast. Surg.* 2017;44(5):457–468. doi: 10.5999/aps.2017.44.5.457
6. Joshi R., Duong H. Anatomy, abdomen and pelvis, scarpa fascia. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
7. Vidal P., Berner J.E., Will P.A. Managing complications in abdominoplasty: a literature review. *Arch. Plast. Surg.* 2017;44(5):457–468. doi: 10.5999/aps.2017.44.5.457
8. Gatt A., Agarwal S., Zito P.M. Anatomy, fascia layers. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
9. Xiao X., Ye L. Efficacy and safety of scarpa fascia preservation during abdominoplasty: a systematic review and meta-analysis. *Aesthetic Plast. Surg.* 2017;41(3):585–590. doi: 10.1007/s00266-017-0784-4

Сведения об авторах:

Козлов Андрей Викторович, д.м.н., проф., e-mail: microhand@mail.ru
Анашкина Анастасия Сергеевна, ORCID: 0000-0003-1278-3180, e-mail: a.anashkina@g.nsu.ru
Федорова Полина Анатольевна, ORCID: 0000-0002-0458-7625, e-mail: FPolina19@yandex.ru
Ким Денис Александрович, к.м.н., e-mail: avicenna.info@mcclinics.ru
Козлова Татьяна Николаевна, e-mail: avicenna.info@mcclinics.ru

Information about the authors:

Andrey V. Kozlov, doctor of medical sciences, professor, e-mail: microhand@mail.ru
Anastasia S. Anashkina, ORCID: 0000-0003-1278-3180, e-mail: a.anashkina@g.nsu.ru
Polina A. Fedorova, ORCID: 0000-0002-0458-7625, e-mail: FPolina19@yandex.ru
Denis A. Kim, candidate of medical sciences, e-mail: avicenna.info@mcclinics.ru
Tatyana N. Kozlova, e-mail: avicenna.info@mcclinics.ru

Поступила в редакцию 26.05.2023
После доработки 06.03.2023
Принята к публикации 20.03.2023

Received 26.05.2023
Revision received 06.03.2023
Accepted 20.03.2023

Можно ли говорить о закономерностях острой почечной дисфункции после реконструктивных вмешательств по поводу периферического атеросклероза?

Н.И. Глушков, И.А. Костылев, М.Д. Найденова, А.А. Бородич, М.А. Тройно, А.В. Новик, Л.С. Бахтигареева, М.А. Иванов

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова
Минздрава России
195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

Резюме

Выполнено оригинальное исследование и выявлены факторы риска, предрасполагающие к развитию острой почечной дисфункции (ОПД), установлены частота и последствия ОПД после реваскуляризирующих операций на нижних конечностях, а также изучены и обобщены данные научных статей по данной тематике. Цель исследования – изучить обстоятельства риска развития ОПД у больных, перенесших реваскуляризацию в связи с периферической артериальной болезнью. **Материал и методы.** Проспективно изучены признаки развития ОПД у 101 пациента, оперированного на аорто-подвздошном сегменте по поводу периферического атеросклероза, в том числе аневризматической болезни. Проявления ОПД, регистрировавшейся по рекомендациям RIFLE, отмечены у 40 больных. Анализировались показатели гемодинамики, уровень креатинина, диурез, сопутствующие заболевания, течение послеоперационного периода. **Результаты и их обсуждение.** Достоверно чаще ОПД встречалась у лиц с сахарным диабетом, сердечной патологией и проявлениями генерализованного атеросклероза, а также после выполнения экстренных вмешательств. Особенно высока вероятность ОПД на фоне гемодинамической нестабильности и кровопотери более 1000 мл, в том числе с проявлениями централизации кровообращения. **Заключение.** Решающее влияние на развитие ОПД после операций на аорто-подвздошном сегменте оказывает массивная кровопотеря с проявлениями нестабильности гемодинамики, а также кардиальные нарушения.

Ключевые слова: острая почечная дисфункция, реваскуляризация нижних конечностей, почечная недостаточность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Костылев И.А., e-mail: e.me.ralnm1@gmail.com

Для цитирования: Глушков Н.И., Костылев И.А., Найденова М.Д., Бородич А.А., Тройно М.А., Новик А.В., Бахтигареева Л.С., Иванов М.А. Можно ли говорить о закономерностях острой почечной дисфункции после реконструктивных вмешательств по поводу периферического атеросклероза? *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(3):69–74. doi: 10.18699/SSMJ20230308

Can the patterns of acute renal dysfunction after reconstructive interventions for peripheral atherosclerosis be considered expectable?

N.I. Glushkov, I.A. Kostylev, M.D. Naidenova, A.A. Borodich, M.A. Troyno, A.V. Novik, L.S. Bakhtigareeva, M.A. Ivanov

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of Minzdrav of Russia
195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky ave., 47

Abstract

An original study was conducted and risk factors predisposing to the development of acute renal dysfunction (ARD) were identified, the frequency and consequences of ARD after revascularization operations on the lower extremities were established, and data from scientific articles on this topic were studied and summarized. The aim of the study

was to investigate the circumstances of the risk of ARD in patients who underwent revascularization due to peripheral arterial disease. **Material and methods.** The signs of ARD development were prospectively studied in 101 patients operated on the aorto-iliac segment for peripheral atherosclerosis, including aneurysmal disease. Manifestations of ARD registered according to RIFLE recommendations were observed in 40 patients. Hemodynamic parameters, creatinine levels, diuresis, concomitant diseases, and the course of the postoperative period were analyzed. **Results.** The incidence of ARD was significantly higher in persons with diabetes mellitus, cardiac pathology and manifestations of generalized atherosclerosis, as well as after emergency interventions. The probability of ARD is especially high against the background of hemodynamic instability and blood loss of more than 1000 ml, including with manifestations of centralization of blood circulation. **Conclusions.** Massive blood loss with manifestations of hemodynamic instability, as well as cardiac disorders, has a decisive influence on the development of ARD after operations on the aorto-iliac segment.

Key words: acute renal dysfunction, revascularization of the lower extremities, renal failure.

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

Correspondence author: Kostylev I.A., e-mail: e.me.ralndml@gmail.com

Citation: Glushkov N.I., Kostylev I.A., Naidenova M.D., Borodich A.A., Troyno M.A., Novik A.V., Bakhtigayeva L.S., Ivanov M.A. Can the patterns of acute renal dysfunction after reconstructive interventions for peripheral atherosclerosis be considered expectable? *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(3):69–74. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230308

Введение

Нарушения функции почек регистрируются после многих хирургических вмешательств, но именно вслед за сосудистыми реконструкциями такого рода изменения имеют место почти у каждого третьего оперированного [1]. К счастью, далеко не всегда дисфункция почек приводит к острой почечной недостаточности. На одно из первых мест в качестве причин такого осложнения следует поставить экстренные операции на аорто-подвздошном сегменте [2, 3]. Развитие острой почечной дисфункции (ОПД) в подобных случаях объясняется попаданием нефротоксичных агентов в центральный кровоток, элементами почечной ишемии и системной воспалительной реакцией [4]. Из значительного числа протективных мероприятий специалисты выбирают в первую очередь стабилизацию сердечной деятельности и объема циркулирующей плазмы [5].

Отсутствие четкого представления о том, что может повлиять на возникновение ОПД, побудило осуществить настоящее исследование. Его целью стало изучение обстоятельств риска развития ОПД у больных, перенесших реваскуляризацию в связи с периферической артериальной болезнью.

Материал и методы

В ходе работы проспективно оценивались результаты реконструктивных вмешательств на аорто-подвздошном сегменте по поводу окклюзионно-стенотического поражения атеросклеротического генеза в период с 2017 по 2022 г. Диагноз был подтвержден с помощью КТ-ангиографии.

Основу данной работы составили наблюдения за 101 пациентом: 40 из них вошли в основную группу (выявлена ОПД), 61 человек составил контрольную группу без признаков почечной дисфункции. В 10 наблюдениях оперативное лечение носило urgentный характер, 91 больной был оперирован в плановом порядке. Критерием исключения явилась потребность в гемодиализе у пациентов с хронической болезнью почек, а также отказ от участия в исследовании.

Оценивалось содержание креатинина в сыворотке крови как до операции, так и в первые 7 дней после нее. По критериям RIFLE [6] для диагностики ОПД сравнивается предшествующий и настоящий уровень креатинина: ОПД диагностируется при повышении концентрации креатинина в 1,5 раза от исходного уровня или наличии олигурии (под олигурией принимали диурез менее 0,5 мл/кг/ч). Пользуясь формулой Кокрофта – Голта, получали данные о скорости клубочковой фильтрации.

В ходе исследования учитывалось наличие коморбидной патологии: гипертоническая болезнь диагностировалась по клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых» (Scardio, 2020), сахарный диабет – по факту принимаемого лечения либо по уровню гликированного гемоглобина (более 6,5 %), наличие исходного заболевания почек – по уровню креатинина более 140 мкмоль/л, хроническая обструктивная болезнь легких – по классификации GOLD 2011, хроническая сердечная недостаточность – по классификации NYHA. Стенокардию классифицировали по функциональным классам (ФК), пользуясь рекомендациями Канадского

кардиологического общества (1976 г.). Были изучены анамнестические данные о перенесенном инфаркте миокарда (ПИКС) и остром нарушении мозгового кровотока (ОНМК). В ходе работы анализировалось табакокурение. Особое внимание обращалось на предшествующие операции на нижних конечностях по поводу многоуровневой периферической артериальной болезни (МПАБ). Диагноз хронической артериальной ишемии (ХАН) устанавливался по клинической картине и лодыжечно-плечевому индексу согласно классификации Покровского – Фонтейна.

В ходе исследования оценивался примененный вид реконструктивного вмешательства: открытая, эндоваскулярная или гибридная операция. Особое внимание обращалось на ее течение: длительность оперативного вмешательства и пережатия кровотока, объем кровопотери, возникающие интраоперационные осложнения и потребность в гемотранфузии. Изменения гемодинамики оценивались до остановки кровотока, во время остановки и после пуска кровотока. За гипотензию принимали среднее артериальное давление менее 60 мм рт. ст. в течение 15 минут и во время операции, более одного часа послеоперационно. В течение первых трех суток после вмешательства анализировали изменения рН крови и электролитного баланса, содержания гемоглобина и сахара крови, потребность в повторной операции. Учитывались возникающие в послеоперационном периоде инфаркт миокарда, ОНМК, полиорганная недостаточность, инфекции и коагулопатии.

Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$), категориальные – в виде относительных частот объектов исследования ($n, \%$). Для определения нормальности распределения количественных данных использовали критерий Колмогорова – Смирнова. Сравнение групп средних арифметических значений проведено с использованием критерия Манна – Уитни. Разница в категориальных переменных была проанализирована посредством χ^2 Пирсона и критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Различные проявления сердечно-сосудистой патологии встречались большей частью в основной группе, тогда как при отсутствии ОПД подобного рода коморбидные состояния регистрировались с достоверно меньшей частотой. Это в полной мере касается стенокардии II–III функ-

ционального класса, ХСН, ПИКС, перенесенных ОНМК, периферического атеросклероза (табл. 1).

Исходные изменения почечной деятельности также чаще приводили к развитию ОПД: в основной группе она отмечалась у 30,0 % больных, в контрольной – у 13,1 % пациентов. Немаловажную роль играл ургентный характер оперативного вмешательства (см. табл. 1). Помимо этого у представителей основной группы достоверно чаще, чем у лиц без ОПД, регистрировалась критическая ишемия нижних конечностей на фоне МПАБ (соответственно 42,5 и 19,7 % случаев, $p < 0,001$). Сахарный диабет также ассоциировался с развитием ОПД после операций на аорто-подвздошном сегменте (см. табл. 1). Расчет отношения шансов (ОШ) также показал, что вероятность возникновения ОПД значительно повышалась при наличии у пациентов сахарного диабета, ПИКС, стенокардии II–III ФК, ХСН II–IV ст., ОНМК в анамнезе, ХАН III–IV ст., операций по поводу МПАБ и в случае ургентного характера операции (см. табл. 1).

Особенности периоперационного периода представлены в табл. 2. Гемодинамическая нестабильность достоверно чаще регистрировалась в основной группе. Аналогичная закономерность отмечена и в отношении операционной кровопотери в объеме более 1000 мл, которая имела место почти у каждого второго пациента из группы с почечной дисфункцией. Следствием кровопотери также являлось снижение уровня гемоглобина менее 100 г/л. Изменение параметров углеводного обмена в течение первых трех суток после операции было достоверно связано с дальнейшим развитием ОПД. Послеоперационное повышение уровня глюкозы более 10 ммоль/л и наличие метаболического ацидоза отмечалось у каждого второго пациента с ОПД, немаловажную роль в развитии ОПД играли повторные реконструкции в течение первых суток (см. табл. 2). Указанные признаки существенно (в 4–24 раза) увеличивали риск развития ОПД.

Обсуждение

В настоящее время активно обсуждается роль ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности в развитии ОПД. Существует точка зрения, указывающая на то, что упомянутые факторы не имеют самостоятельного значения, а лишь меняются в связи с возрастными характеристиками в группе ОПД [7]. В выполненном исследовании не выявлено достоверной разницы по возрасту между контрольной и основной группами.

Таблица 1. Характеристика оперированных больных

Table 1. Characteristics of operated patients

Признак		ОПД n = 40	Нет ОПД n = 61	p	ОШ	95 % ДИ
Возраст, лет		65,2±7,3	64,6±6,6	0,72		
Пол	Мужской	25 (62,5)	51 (83,6)	0,017	0,33	0,13–0,83
	Женский	15 (37,5)	10 (16,4)			
Сахарный диабет II типа	Да	14 (35,0)	10 (16,4)	0,032	2,75	1,07–7,02
	Нет	26 (65,0)	51 (83,6)			
ПИКС	Да	19 (47,5)	14 (22,9)	0,011	3,04	1,28–7,18
	Нет	21 (52,5)	47 (77,1)			
Стенокардия II–III ФК	Да	23 (57,5)	15 (24,6)	< 0,001	4,15	1,76–9,76
	Нет	17 (42,5)	46 (75,4)			
ХСН II–IV ст. по НУНА	Да	23 (57,5)	22 (36,1)	0,035	2,40	1,06–5,42
	Нет	17 (42,5)	39 (63,9)			
ОНМК в анамнезе	Да	24 (60,0)	16 (26,2)	< 0,001	4,22	1,80–9,89
	Нет	16 (40,0)	45 (73,8)			
ХАН IIб ст.	Да	23 (57,5)	49 (80,3)	0,014	0,33	0,14–0,81
	Нет	17 (42,5)	12 (19,7)			
ХАН III–IV ст.	Да	17 (42,5)	12 (19,7)	0,014	3,02	1,24–7,35
	Нет	23 (57,5)	49 (80,3)			
Операции по поводу МПАБ	Да	26 (65,0)	6 (9,9)	<0,001	17,02	5,87–49,34
	Нет	14 (35,0)	55 (90,1)			
Наличие исходного заболевания почек (содержание креатинина > 140 мкмоль/л)	Да	12 (30,0)	8 (13,1)	0,038	2,84	1,04–7,76
	Нет	28 (70,0)	53 (86,9)			
Характер операции (экстренная)	Да	8 (20,0)	2 (3,3)	0,006	7,38	1,48–36,83
	Нет	32 (80,0)	59 (96,7)			

Примечание: 95 % ДИ – 95%-й доверительный интервал.

Таблица 2. Особенности периоперационного периода

Table 2. Features of the perioperative period

Признак		Есть ОПД n = 40	Нет ОПД n = 61	p	ОШ	95 % ДИ
Гемодинамическая нестабильность во время операции	Да	23 (57,5)	7 (11,5)	< 0,001	10,44	3,81–28,55
	Нет	17 (42,5)	54 (88,5)			
Операционная кровопотеря более 1000 мл	Да	18 (45,0)	2 (3,3)	< 0,001	24,14	5,17–112,67
	Нет	22 (55,0)	59 (96,7)			
Послеоперационный уровень сахара более 10 ммоль/л	Да	21 (52,5)	10 (16,4)	< 0,001	5,64	2,25–14,13
	Нет	19 (47,5)	51 (83,6)			
Послеоперационный уровень гемоглобина менее 100 г/л	Да	27 (67,5)	13 (21,3)	< 0,001	7,67	3,11–18,90
	Нет	13 (32,5)	48 (78,7)			
Метаболический ацидоз после операции	Да	20 (50,0)	8 (13,1)	< 0,001	6,63	2,52–17,44
	Нет	20 (50,0)	53 (86,9)			
Потребность в повторной операции	Да	17 (42,5)	9 (14,6)	0,002	4,27	1,66–10,99
	Нет	23 (57,5)	52 (85,4)			
Полиорганная недостаточность	Да	10 (25,0)	0 (0,0)	< 0,001	–	–
	Нет	30 (75,0)	61 (100,0)			
Гемодиализ	Да	8 (20,0)	0 (0,0)	< 0,001	–	–
	Нет	32 (80,0)	61 (100,0)			

Предшествующая почечная патология может влиять на развитие почечной дисфункции, что нашло свое отражение в литературе [8]. Настоящее исследование показало, что исходная патология почек почти в три раза увеличивает вероятность послеоперационной ОПД. Многие исследователи сходятся в том, что потребность в гемотрансфузии является предиктором развития ОПД вследствие изменения кровообращения почек в случае кровопотери [9]. Настоящая работа продемонстрировала взаимосвязь между операционной кровопотерей, гемодинамической нестабильностью, снижением уровня гемоглобина менее 100 г/л и развитием ОПД (ОШ 24,14, 10,44 и 7,67 соответственно). Отсюда вытекает важный вывод о том, что основным профилактическим средством в отношении ОПД следует считать контроль сердечного выброса, стабилизацию артериального давления (среднее артериальное давление должно составлять более 75–85 мм рт. ст. [10]) и ликвидацию угрозы гемической гипоксии.

Ишемическое повреждение почек на фоне пережатия аорты играет определенную роль в появлении признаков ОПД [11]. Наше исследование показало, что в случае многоуровневого поражения, сопровождавшегося пролонгированным клампированием и последующим развитием метаболического ацидоза, риск ОПД увеличивается в 17,02 и 6,63 раза соответственно. Гипергликемия – основной действующий фактор развития нефропатии на фоне повреждения клеточных мембран, токсического воздействия, образования свободных радикалов и микроальбуминурии [12]. В выполненном исследовании повышение послеоперационного уровня сахара более 10 ммоль/л сопровождалось пятикратным увеличением угрозы развития ОПД.

Предметом обсуждения в отношении развития почечной дисфункции являются процедуральные сложности и потребность в повторной операции, зависящие от длительности пережатия сосудов на уровне реконструируемого сегмента. Если продолжительность клампирования превышает 40 минут, то создается ощутимая угроза развития ОПД [13]. В выполненном исследовании повторные реконструктивные воздействия вчетверо увеличивали вероятность возникновения ОПД. Еще один вопрос, который требует обсуждения, – это различная частота ОПД при плановых и экстренных операциях. Последние выполняются при остром аортальном синдроме, в основном на фоне нарушения целостности аневризмы аорты с присущей кровопотерей, нестабильной гемодинамикой, развитием метаболического ацидоза и ишемией почек [8]. Выполненное нами исследование показало, что urgent вмешательства

более чем в 7 раз увеличивают угрозу развития ОПД.

У 20 % пациентов из группы тяжелого течения ОПД потребовалось проведение гемодиализа. Среди всех больных с ОПД 11 человек (27,5 %) умерли в ближайшем послеоперационном периоде, что подтверждает мнение о почечной дисфункции как предикторе развития потенциально опасных послеоперационных осложнений. Выживаемость больных снижается не только в течение 10 лет после эпизода ОПД, но и после полного клинического выздоровления и восстановления исходной функции почек. Достоверно неизвестно, что является причиной. По одной из версий, дисфункция почек нарушает системный метаболизм, что негативно влияет на работу остальных органов (в первую очередь сердечно-сосудистой системы). С другой стороны, возникновение ОПД в послеоперационном периоде можно рассматривать как индикатор того, что нарушения со стороны висцеральных органов уже возникли [1].

Заключение

Наиболее значимыми обстоятельствами риска периоперационной ОПД является кровопотеря более 1000 мл с соответствующей гемодинамической нестабильностью, а также наличие многоуровневого атеросклеротического поражения, urgent характера вмешательства и изменения сердечного выброса. Ограничением настоящего исследования следует считать возможный учет нефротоксичных лекарственных препаратов, используемых пациентами.

Список литературы / References

1. Hobson C., Lysak N., Huber M., Scali S., Bihorac A. Epidemiology, outcomes, and management of acute kidney injury in the vascular surgery patient. *J. Vasc. Surg.* 2018;68(3):916–928. doi: 10.1016/j.jvs.2018.05.017
2. Иванов М.А., Касимова А.М., Чинова К.А. Профилактика повреждения почек при операциях по поводу периферического атеросклероза. *Профилактическая медицина–2020*: сб. тр. конф., Санкт-Петербург, 18–19 ноября 2020 г. Ч. 1. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2020. С. 163–168.
3. Ivanov M.A., Kasimova A.M., Chizhova K.A. Prevention of kidney damage during operations for peripheral atherosclerosis. *Preventive medicine-2020: proc. conf.*, Saint-Petersburg, November 18–19, 2020. Part 1. Saint-Petersburg: Publishing House of I.I. Mechnikov NWSMU, 2020. P. 163–168. [In Russian].
4. Saffley D.M., Salisbury A.C., Tsai T.T., Secemsky E.A., Kennedy K.F., Rogers R.K., Latif F., Sham-

mas N.W., Garcia L., Cavender M.A., ... Spertus J.A. Acute kidney injury following in-patient lower extremity vascular intervention: from the National Cardiovascular Data Registry. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2021;14(3): 333–341. doi: 10.1016/j.jcin.2020.10.028

4. Lieberthal W., Nigam S.K. Acute renal failure. II. Experimental models of acute renal failure: imperfect but indispensable. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2018;278(1):F1-F12. doi: 10.1152/ajprenal.2000.278.1.F1

5. Pathak S., Olivieri G., Mohamed W., Abbasciano R., Roman M., Tomassini S., Lai F., Wozniak M., Murphy G.J. Pharmacological interventions for the prevention of renal injury in surgical patients: a systematic literature review and meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* 2021;126(1):131–138. doi: 10.1016/j.bja.2020.06.064

6. Er R.E., Okay G.U., Kmaz G.A.B., Lu M.T., Erten Y. Comparison between RIFLE, AKIN, and KDIGO: acute kidney injury definition criteria for prediction of in-hospital mortality in critically ill patients. *Iran. J. Kidney Dis.* 2020;14(5):365–372.

7. Sarnak M.J., Amann K., Bangalore S., Cavalcante J.L., Charytan D.M., Craig J.C., Gill J.S., Hlatky M.A., Jardine A.G., Landmesser U., ... Conference Participants. Chronic kidney disease and coronary artery disease: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74(14):1823–1838. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1017

8. Глушков Н.И., Иванов М.А., Самко К.В., Пуздряк П.Д., Бондаренко П.Б., Жданович К.В., Петрова К.А., Колчинский И.А., Поникарова Н.Ю. Операции на абдоминальном отделе аорты и острое повреждение почек. *Вестн. хирургии.* 2020;179(2): 20–25. doi: 10.24884/0042-4625-2020-179-2-20-25

Glushkov N.I., Ivanov M.A., Samko K.V., Puzdriak P.D., Bondarenko P.B., Zhdanovich K.V., Petrova K.A., Kolchinsky I.A., Ponikarova N.Yu. Abdominal aorta surgical intervention and acute renal injury. *Vestnik khirurgii imeni Ivana Ivanovicha Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery.* 2020;179(2):20–25. [In Russian]. doi: 10.24884/0042-4625-2020-179-2-20-25

9. Gameiro J., Fonseca J.A., Outerelo C., Lopes J.A. Acute kidney injury: from diagnosis to prevention and treatment strategies. *J. Clin. Med.* 2020;9(6):1704. doi: 10.3390/jcm9061704

10. Romagnoli S., Ricci Z., Ronco C. Perioperative acute kidney injury: prevention, early recognition, and supportive measures. *Nephron.* 2018;140(2):105–110. doi: 10.1159/000490500

11. Nonaka T., Kimura N., Hori D., Sasabuchi Y., Nakano M., Yuri K., Sanui M., Matsumoto H., Yamaguchi A. Predictors of acute kidney injury following elective open and endovascular aortic repair for abdominal aortic aneurysm. *Ann. Vasc. Dis.* 2018;11(3):298–305. doi: 10.3400/avd.oa.18-00029

12. Tsilimigras D.I., Sigala F., Karaolanis G., Ntanasis-Stathopoulos I., Spartalis E., Spartalis M., Patelis N., Papalampros A., Long C., Moris D. Cytokines as biomarkers of inflammatory response after open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: a systematic review. *Acta Pharmacol. Sin.* 2018;39(7):1164–1175. doi: 10.1038/aps.2017.212

13. Smidfelt K., Nordanstig J., Wingren U., Bergström G., Langenskiöld M. Routine open abdomen treatment compared with on-demand open abdomen or direct closure following open repair of ruptured abdominal aortic aneurysms: A propensity score-matched study. *SAGE Open Med.* 2019;7:2050312119833501. doi: 10.1177/2050312119833501

Сведения об авторах:

Глушков Николай Иванович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-8146-4728, e-mail: nikolay.glushkov@szgmu.ru

Костылев Игорь Александрович, ORCID: 0000-0001-8024-6825, e-mail: e.me.ralndm1@gmail

Найденова Мария Дмитриевна, ORCID: 0000-0003-2780-9726, e-mail: mari.naydenova.96@mail.ru

Бородич Александр Андреевич, ORCID: 0000-0003-2055-2446, e-mail: aborodich2705@gmail.com

Тройно Мария Алексеевна, ORCID: 0000-0003-3495-3590, e-mail: missmashyla2702@mail.ru

Новик Анна Валерьевна, ORCID: 0000-0002-7549-0927, e-mail: novikanya12@gmail.com

Бахтигареева Лия Салаватовна, ORCID: 0000-0003-0733-759X, e-mail: liya13072205@gmail.com

Иванов Михаил Анатольевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-4756-6488, e-mail: iv30407302007@yandex.ru

Information about authors:

Nikolay I. Glushkov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-8146-4728, e-mail: Nikolayglushkov@szgmu.ru

Igor A. Kostylev, ORCID: 0000-0001-8024-6825, e-mail: e.me.ralndm1@gmail.com

Maria D. Naidenova, ORCID: 0000-0003-2780-9726, e-mail: mari.naydenova.96@mail.ru

Aleksandr A. Borodich, ORCID: 0000-0003-2055-2446, e-mail: aborodich2705@gmail.com

Maria A. Troyno, ORCID: 0000-0003-3495-3590, e-mail: missmashyla2702@mail.ru

Anna V. Novik, ORCID: 0000-0002-7549-0927, e-mail: novikanya12@gmail.com

Lia S. Bakhtigareeva, ORCID: 0000-0003-0733-759X, e-mail: liya13072205@gmail.com

Mikhael A. Ivanov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4756-6488, e-mail: iv30407302007@yandex.ru

Поступила в редакцию 30.01.2023

Принята к публикации 03.03.2023

Received 30.01.2023

Accepted 03.03.2023

Клинический случай карциномы из клеток Меркеля

Р.В. Саранюк¹, Т.А. Гостева¹, Э.Д. Цнобиладзе²

¹ Центр медицинских осмотров и профилактики

305018, г. Курск, просп. Ленинского Комсомола, 2

² Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова

305524, Курский р-н, хутор Кислино, ул. Елисеева, 1

Резюме

Карцинома Меркеля – редкая быстро прогрессирующая агрессивная опухоль кожи с частым метастазированием и высокой смертностью. Заболевание представляет собой мультифакторную патологию, являющуюся результатом взаимодействия эндогенных и экзогенных факторов риска. Своевременное выявление карциномы Меркеля имеет важное значение в плане ведения пациента и прогноза на его выздоровление, так как данное заболевание очень часто ассоциируется с неопластическими процессами не только в коже, но и в других органах. В данной статье представлен клинический случай карциномы Меркеля, рассмотрены вопросы ее этиопатогенеза, дифференциальной диагностики и терапии.

Ключевые слова: карцинома Меркеля, полиомавирус, УФ-излучение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Гостева Т.А., e-mail: ya-lisenok-@mail.ru

Для цитирования: Саранюк Р.В., Гостева Т.А., Цнобиладзе Э.Д. Клинический случай карциномы из клеток Меркеля. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(3):75–79. doi: 10.18699/SSMJ20230309

A clinical case of Merkel cell carcinoma

R.V. Saranyuk¹, T.A. Gosteva¹, E.D. Tsnobiladze²

¹ Center for Medical Examinations and Prevention

305018, Kursk, Leninskogo Komsomola ave., 2

² Kursk Cancer Research Clinical Center named after G.E. Ostroverkhov

305524, Kursk district, Kisliino village, Eliseeva str., 1

Abstract

Merkel cell carcinoma is a rare, rapidly progressive, aggressive skin tumor with frequent metastasis and high mortality. The disease is a multifactorial pathology resulting from the interaction of endogenous and exogenous risk factors. Timely detection of Merkel cell carcinoma is important in the management and prognosis of the patient, because the disease is often associated with other neoplastic processes not only in the skin but also in other organs. This article presents a clinical case of Merkel cell carcinoma and deals with the issues of its etiopathogenesis, differential diagnostics and therapy.

Key words: Merkel carcinoma, polyomavirus, UV radiation.

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

Correspondence author: Gosteva T.A., e-mail: ya-lisenok-@mail.ru

Citation: Saranyuk R.V., Gosteva T.A., Tsnobiladze E.D. A clinical case of Merkel cell carcinoma. *Sibirskiy nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(3):75–79. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230309

Введение

Карцинома из клеток Меркеля (карцинома Меркеля) представляет собой агрессивную первичную кожную злокачественную опухоль с частым метастазированием и высокой летальностью. Ее развитие обусловлено рядом установленных экзогенных факторов, включающих длительное воздействие ультрафиолетового излучения, патогенные факторы вирусной природы (полиомавирус) и состояние иммуносупрессии организма. В данной статье представлен клинический случай карциномы из клеток Меркеля, рассмотрены этиопатогенез, клинические проявления и дифференциальная диагностика данного заболевания, описаны современные варианты лечения.

Клинический случай

Мужчина, 57 лет, обратился за медицинской помощью с жалобами на округлое образование кожи поясничной области слева с изъязвлениями, кровоточивостью. Со слов пациента, образование существует около четырех лет и изначально было по размеру «с десятирублевую монету» с незначительным возвышением над окружающей здоровой кожей и изменением цвета, в течение последующих 2,5–3 лет медленно увеличивалось. После достижения диаметра 3 см в горизонтальной плоскости опухоль начала развиваться вертикально, стали отмечаться явления изъязвления и мокнутие. Кровоточивость опухоли появилась

около полугода назад, что и послужило основным поводом к обращению за медицинской помощью.

Локальный статус: на коже поясничной области слева отмечается узел размером 9,0 см в горизонтальном и 4,0 см в вертикальном направлении, ливидно-красного цвета, с четкими границами, множественными эрозиями и очагами изъязвления на поверхности. Кожа вокруг узла не изменена (рис. 1, 2).

Выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной и брюшной полостей, выявлено множественное метастатическое поражение легких размерами очагов от 0,5 см до 2 см. Учитывая наличие в анамнезе двух массивных эпизодов кровотечения (на приеме в Курском онкологическом научно-клиническом центре содержание гемоглобина в крови пациента составляло 80 г/л), принято решение о немедленной госпитализации больного в онкологическое отделение опухолей кожи, костей и мягких тканей для проведения санитарного хирургического лечения.

Оперативное лечение: широкое иссечение опухоли кожи поясничной области слева с реконструкцией послеоперационного дефекта местными тканями. Результаты гистологического исследования: карцинома Меркеля (нейроэндокринный рак кожи); иммуногистохимически – экспрессия синаптофизина, хромогранина А, CD56, цитокератина общего и цитокератина 20. Диагноз: Карцинома Меркеля St4 pT3pN1aM1b КГ II. Состояние комплексного лечения: хирурги-

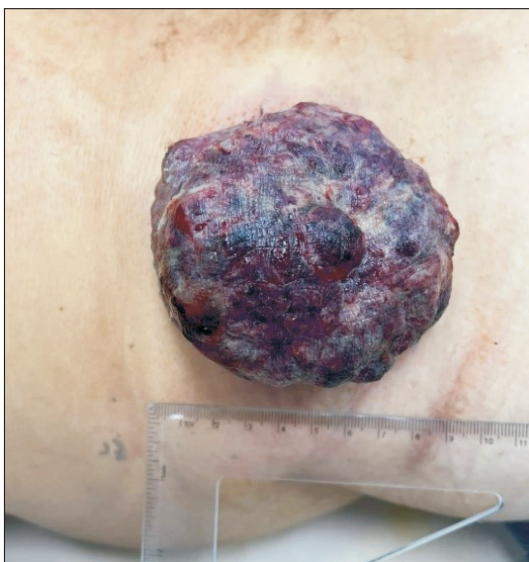


Рис. 1. Карцинома Меркеля (вид сверху)
Fig. 1. Merkel cell carcinoma (top view)



Рис. 2. Крупный узел на коже поясничной области слева. Узел ливидного цвета с очагами изъязвления
Fig. 2. Large nodule on the skin of the left lumbar region. The nodule is livid in color with foci of ulceration

ческое лечение + курсы полихимиотерапии. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение онколога, участкового терапевта для прохождения курсов химиотерапии.

Обсуждение

Карцинома из клеток Меркеля представляет собой агрессивную первичную кожную нейроэндокринную опухоль с частыми метастазами и высокой летальностью. Эпидемиологические данные о ее распространенности чрезвычайно разнообразны и указывают на гендерные, расовые и возрастные особенности заболевания [1] (таблица).

Основными факторами риска развития карциномы Меркеля на сегодняшний день являются:

- инфицирование пациентов полиомавирусом (*Polyomavirus*): в результате секвенирования РНК у пациентов с карциномой Меркеля получен новый штамм вируса семейства *Polyomaviridae* – полиомавирус клеток Меркеля (*Merkel cell polyomavirus*). На сегодняшний день считается, что инфицирование полиомавирусом является одним из первых инициирующих событий в канцерогенезе карциномы Меркеля [2];

- длительное действие ультрафиолетового излучения (приводит к накоплению спонтанных мутаций, что также играет важную роль в патогенезе карциномы Меркеля);

- иммуносупрессивные состояния: в группу риска развития карциномы Меркеля входят иммунокомпрометированные пациенты гематологического профиля (хронический лимфолейкоз) [3, 4], лица с ВИЧ/СПИД [5], больные после перенесенной трансплантации органов [6], а также пациенты, проходящие курс лечения аутоиммунных заболеваний [7].

Совокупность действия всех факторов риска приводит к пролиферации внутриэпидермальных

клеток и развитию опухоли. Возможными клетками-кандидатами развития карциномы Меркеля являются В-лимфоциты и фибробласты. Также в некоторых исследованиях предполагается роль эпидермальных/дермальных стволовых клеток как источника развития опухоли [8].

Клинические проявления карциномы Меркеля достаточно разнообразны, что объясняет редкость постановки правильного диагноза при выявлении новообразования [9–11]. Чаще всего она представляет собой узел округлой формы, твердый и безболезненный при пальпации, красного и/или фиолетового цвета с тенденцией к активному росту [12, 13]. Помимо описанных классических признаков, карцинома Меркеля также может проявляться в виде папул, бляшек, кист, зудящих неспецифических новообразований кожи, папилломатоза и глубоких кожных поражений [10, 14]. Чаще всего для опухоли характерен быстрый рост с изъязвлением. Типичной локализацией патологического процесса при карциноме Меркеля является кожа головы и шеи, а также кожа открытых участков верхних конечностей [14]. (таблица). Отмечается тенденция более частому манифестированию опухоли слева, чем справа. В исследовании Т. Gambichler et al. сообщается о преобладании появления карциномы Меркеля на левой половине тела в соотношении 8:1 (туловище), 1,8:1 (голова и нижние конечности) и 1,2:1 (верхние конечности). Данная топографическая особенность опухоли не связана с возрастом, полом и другими эпидемиологическими факторами [15].

Дифференциальную диагностику карциномы Меркеля проводят гистологически с другими доброкачественными и злокачественными новообразованиями кожи, такими как базальноклеточная и плоскоклеточная карциномы, лимфомы кожи, пиогенная гранулема, саркома, эпидермальная киста, дерматофиброма, липома, меланома (амеланотический тип) и метастатические поражения

Эпидемиологические данные о распространенности карциномы Меркеля

Epidemiologic data on the prevalence of Merkel cell carcinoma

Эпидемиологические характеристики	Характерные особенности
Гендерные особенности	Встречается почти в два раза чаще у мужчин (62,1 %), чем у женщин (37,9 %)
Возрастные особенности	Характерно для пациентов пожилого и старческого возраста (81,7 % пациентов с карциномой Меркеля находятся на 7–9-м десятилетии жизни, 33,1 % – в возрасте от 70 до 79 лет, 30 % – в возрасте от 80 до 89 лет)
Локализация процесса	Чаще всего возникает на голове и шее (42,6 %), реже – на верхней конечности и плече (23,6 %)
Расовые особенности	Преимущественно поражает представителей европеоидной расы (96,4 %) и крайне редко встречается у лиц афроамериканского (1,2 %) и азиатского (0,8 %) происхождения

из других органов [13, 14]. Следует отметить, что наличие у пациентов карциномы Меркеля не исключает присутствие других новообразований. Так, в исследовании С. Carneiro et al. показано, что лица, страдающие карциномой Меркеля, в 18,7 % случаев также имеют сопутствующие злокачественные новообразования кожи в виде базальноклеточного рака кожи, плоскоклеточного рака кожи и карциномы из клеток сальных желез [16]. Также описаны случаи карциномы Меркеля с локализацией на слизистых оболочках (полости рта и области гениталий). Данная локализация опухоли считается очень редкой, но в то же время наиболее агрессивной [10, 14].

Тактика ведения пациентов с карциномой Меркеля зависит от стадии заболевания, наличия или отсутствия сопутствующей патологии и общего состояния пациента. Обычно ее лечение представляет собой комплексный процесс, включающий хирургическое вмешательство с широким иссечением новообразования, лимфаденоэктомию и проведение последующих курсов химио- и лучевой терапии. Тактика ведения пациентов с карциномой Меркеля зависит от типа дифференцировки опухоли и существующей клинической картины [16–18].

В описанном нами случае карцинома Меркеля манифестировала у мужчины в достаточно молодом возрасте (53 года), что не совпадает с данными литературы о ее эпидемиологии. Тем не менее клиническая картина и течение заболевания совпадают с описанными в литературе случаями. Длительный рост опухоли в течение трех лет объясняет крупные размеры новообразования (9,0 см в горизонтальном и 4,0 см в вертикальном направлении). Достижение опухолью таких размеров и отсутствие обращения за медицинской помощью можно объяснить несколькими факторами: нетипичная локализация новообразования (кожа поясничной области) и отсутствие выраженных субъективных ощущений (периодические эпизоды кровотечения и мокнутие). Широкое хирургическое иссечение образования в данном случае являлось наиболее верным решением в плане лечения и дальнейшего ведения пациента.

Список литературы / References

1. Harms K.L., Healy M.A., Nghiem P., Sober A.J., Johnson T.M., Bichakjian C.K., Wong S.L. Analysis of prognostic factors from 9387 Merkel cell carcinoma cases forms the basis for the new 8th edition AJCC staging system. *Ann. Surg. Oncol.* 2016;23(11):3564–3571. doi: 10.1245/s10434-016-5266-4
2. Feng H., Shuda M., Chang Y., Moore P.S. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*. 2008;319(5866):1096–1100. doi: 10.1126/science.1152586
3. Tadmor T., Liphshitz I., Aviv A., Landgren O., Barchana M., Polliack A. Increased incidence of chronic lymphocytic leukaemia and lymphomas in patients with Merkel cell carcinoma – a population based study of 335 cases with neuroendocrine skin tumour. *Br. J. Haematol.* 2012;157(4):457–462. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09087.x
4. Heath M., Jaimes N., Lemos B., Mostaghimi A., Wang L.C., Penas P., Nghiem P. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008;58(3):375–381. doi: 10.1016/j.jaad.2007.11.020
5. Engels E.A., Frisch M., Goedert J.J., Biggar R.J., Miller R.W. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet*. 2002;359(9305):497–498. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07668-7
6. Penn I., First M.R. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. *Transplantation*. 1999;68(11):1717–1721. doi: 10.1097/00007890-199912150-00015
7. Hemminki K., Liu X., Ji J., Sundquist J., Sundquist K. Kaposi sarcoma and Merkel cell carcinoma after autoimmune disease. *Int. J. Cancer*. 2012;131(3):E326–E328. doi: 10.1002/ijc.27376
8. van Keymeulen A., Mascré G., Youseff K.K., Harel I., Michaux C., de Geest N., Szpalski C., Achouri Y., Bloch W., Hassan B.A., Blanpain C. Epidermal progenitors give rise to Merkel cells during embryonic development and adult homeostasis. *J. Cell. Biol.* 2009;187(1):91–100. doi: 10.1083/jcb.200907080
9. Wang T.S., Byrne P.J., Jacobs L.K., Taube J.M. Merkel cell carcinoma: Update and review. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2011;30:48–56. doi: 10.1016/j.sder.2011.02.001
10. Merkel Cell Carcinoma. Chapter 30. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. Berlin/Heidelberg: Springer, 2009. P. 315–323.
11. Bichakjian C.K., Lowe L., Lao C.D., Sandler H.M., Bradford C.R., Johnson T.M., Wong S.L. Merkel cell carcinoma: Critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer*. 2007;110:1–12. doi: 10.1002/cncr.22765
12. Monteiro A., Gouveia E., Garcez D., Donato S., Martins-Branco D., Marques J., Nunes H., Passos M.J., Clara A.I., Moreira A. Challenges of new approaches in metastatic Merkel cell carcinoma. *Case Rep. Oncol.* 2020;13:501–507. doi: 10.1159/000507279
13. Beebe V. A review of Merkel cell carcinoma for dermatology nurses. *J. Dermatol. Nurses' Assoc.* 2009;1:173–179.
14. Bichakjian C.K., Lowe L., Lao C.D., Sandler H.M., Bradford C.R., Johnson T.M., Wong S.L. Merkel cell carcinoma: Critical review with guidelines for

multidisciplinary management. *Cancer*. 2007;110:1–12. doi: 10.1002/cncr.22765

15. Gambichler T., Wieland U., Silling S., Dreißigacker M., Schaller J., Schulze H.-J., Oellig F., Kreute A., Stücker M., Bechara F.G., Stockfleth E., Becker J.C. Left-sided laterality of Merkel cell carcinoma in a German population: More than just sun exposure. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2016;143:347–350. doi: 10.1007/s00432-016-2293-2

16. Carneiro C., Juliano C.S., Balchiero J.C., Neto B.R.C., Graziosi G.B., de Paiva Dumaresq F. Merkel cell carcinoma: Clinical presentation, prognostic fac-

tors, treatment and survival in 32 patients. *Rev. Bras. Cir. Plástica*. 2013;28:196–200.

17. Schadendorf D., Lebbe C., Hausen A., Avril M.-F., Hariharan S., Bharmal M., Becker J.C. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy, and unmet medical needs. *Eur. J. Cancer*. 2017;71:53–69. doi: 10.1016/j.ejca.2016.10.022

18. Senchenkov A., Moran S.L. Merkel cell carcinoma: Diagnosis, management, and outcomes. *Plast. Reconstr. Surg.* 2013;131:771–778. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182865cf3

Сведения об авторах:

Саранюк Роман Владимирович, ORCID: 0000-0001-9676-1581 e-mail: roman.saranuk@gmail.com

Гостева Татьяна Александровна, ORCID: 0000-0003-0059-9159 e-mail: ya-lisenok-@mail.ru

Цнобиладзе Эдуард Джемалиевич, e-mail: Oncologist.eduard@gmail.com

Information about the authors:

Roman V. Saranyuk, ORCID: 0000-0001-9676-1581 e-mail: roman.saranuk@gmail.com

Tatiana A. Gosteva, ORCID: 0000-0003-0059-9159 e-mail: ya-lisenok-@mail.ru

Eduard D. Tsnobiladze, e-mail: Oncologist.eduard@gmail.com

Поступила в редакцию 13.01.2023

После доработки 04.04.2023

Принята к публикации 14.04.2023

Received 13.01.2023

Revision received 04.04.2023

Accepted 14.04.2023

Клинический случай успешного лечения прервавшейся яичниковой беременности

А.Н. Сулима^{1,2}, А.А. Давыдова¹, Д.А. Беглиц^{1,2}, О.В. Матяш¹, Е.А. Федоров²

¹ Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского
295051, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7

² Симферопольский клинический родильный дом № 1
295017, г. Симферополь, ул. Воровского, 8

Резюме

Описан редкий клинический случай успешного лечения прервавшейся яичниковой беременности (ЯБ), частота встречаемости которой составляет 0,4–1,3 % от числа всех эктопических беременностей (ЭБ). Точный этиопатогенетический механизм развития ЯБ до сих пор неизвестен. Разрыв ЯБ в основном приходится на I триместр беременности (91,0 %), во втором триместре его частота составляет 5,3 %, а в третьем – 3,7 %. Несвоевременная диагностика ЭБ в яичниках может привести к летальному исходу с массивным кровотечением и сопряжена с риском овариэктомии с последующим снижением фертильности у пациенток репродуктивного возраста. Диагностика ЯБ весьма затруднительна. Дифференциальную диагностику необходимо проводить с прервавшейся трубной беременностью, разрывом кисты яичника, а также с перекрутом кисты яичника. В статье представлены результаты патолого-анатомического исследования, подтверждающие диагноз и адекватность выполненных лечебных мероприятий. Показан алгоритм диагностики ЯБ, обоснование и принятие решений по тактике ведения и лечения пациентки. Представленный клинический случай позволит врачам различных специальностей знать об этой редко встречающейся форме ЭБ, заподозрить и успешно диагностировать ЯБ на ранних сроках гестации, что позволит избежать тяжелых, а порой и жизнеугрожающих осложнений или снизить риск их развития.

Ключевые слова: яичниковая беременность, разрыв, диагностика, лапароскопия, лечение.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Сулима А.Н., e-mail: gsulima@yandex.ru

Для цитирования: Сулима А.Н., Давыдова А.А., Беглиц Д.А., Матяш О.В., Федоров Е.А. Клинический случай успешного лечения прервавшейся яичниковой беременности. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(3):80–85. doi: 10.18699/SSMJ20230310

A clinical case of a successful treatment of an interrupted ovarian pregnancy

A.N. Sulima^{1,2}, A.A. Davydova¹, D.A. Beglitse^{1,2}, O.V. Matyash¹, E.A. Fedorov²

¹ V.I. Vernadsky Crimean Federal University
295051, Simferopol, Lenina ave., 5/7

² Simferopol Clinical Maternity Hospital № 1
295017, Simferopol, Vorovskogo str., 8

Abstract

A rare clinical case of successful treatment of an interrupted ovarian pregnancy (OP), the incidence of which is 0.4–1.3 % of all ectopic pregnancies (EP), is described. The exact etiopathogenetic mechanism of OP development is still unknown. The rupture of OP mainly occurs in the first trimester of pregnancy 91.0 %, in the second trimester it is 5.3 %, and in the third it's 3.7 %. Untimely diagnosis of EP in the ovaries can be fatal with massive bleeding and is associated with the risk of ovariectomy with a subsequent decrease in fertility in patients of reproductive age. It is very difficult to diagnose OP. Differential diagnosis should be carried out with interrupted tubal pregnancy, rupture of the ovarian cyst, as well as with torsion of the ovarian cyst. The article presents the results of a pathomorphological study confirming the

diagnosis and adequacy of the performed therapeutic measures. The algorithm of OP diagnosis, justification and decision-making on the method of patient's management and treatment are shown. The presented clinical case will allow physicians of various specialties to know about this EP rare form, to suspect and successfully diagnose OP in the early stages of gestation, which will avoid severe, and sometimes life-threatening, complications or reduce their development.

Key words: ovarian pregnancy, rupture, diagnosis, laparoscopy, treatment.

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

Correspondence author: Sulima A.N., e-mail: gsulima@yandex.ru

Citation: Sulima A.N., Davydova A.A., Beglitse D.A., Matyash O.V., Fedorov E.A. A clinical case of a successful treatment of an interrupted ovarian pregnancy. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(3):80–85. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230310

Введение

Эктопическая беременность (ЭБ) – состояние, при котором беременность наступает не в полости матки, а за ее пределами. Согласно статистическим данным, примерно 2 % всех беременностей приходится именно на эктопические формы [1, 2]. Наиболее распространенный вариант ЭБ – когда имплантация плодного яйца происходит в маточных трубах. Несмотря на раннюю диагностику и лечение, которые значительно снизили заболеваемость и смертность от этого заболевания, ЭБ по-прежнему является основной причиной материнской смертности [2, 3]. Женщина, перенесшая ЭБ в анамнезе, в дальнейшем может страдать нарушением репродуктивной функции. Кроме того, у многих пациенток повышается риск повторной ЭБ. Помимо трубной формы (97,7 % всех ЭБ), существуют варианты развития беременности в яичнике, шейке матки, брюшной полости, а также в рубце матки после консервативной миомэктомии или после операции кесарева сечения. Однако из перечисленных форм яичниковая беременность (ЯБ) является самой распространенной, на нее приходится 0,4–1,3 % ЭБ [1–4]. При ЯБ имплантация оплодотворенной яйцеклетки может располагаться внутри коркового слоя яичника (первичная) или на поверхности яичника (вторичная яичниковая беременность). Впервые ЯБ была описана в XVII веке Сен-Морисом [4].

Точный этиопатогенетический механизм развития ЯБ неизвестен. Использование методов контрацепции (внутриматочные контрацептивы, гормональная контрацепция) считается ведущим фактором риска имплантации оплодотворенной яйцеклетки в яичник [4]. Кроме того, эндометриоз, воспалительные заболевания органов малого таза, внематочная беременность в анамнезе, возраст и социально-экономические факторы играют важную роль в наступлении ЯБ.

Разрыв ЯБ в основном приходится на I триместр беременности (91,0 %), во втором триместре его частота составляет 5,3 %, а в третьем –

3,7 % [1, 4, 5]. Несвоевременная диагностика ЭБ в яичниках может привести к летальному исходу с массивным кровотечением и сопряжена с риском овариэктомии и последующим снижением фертильности. Установить ЯБ весьма затруднительно [6], дифференциальную диагностику необходимо проводить с прервавшейся трубной беременностью, разрывом кисты яичника, а также с перекрутом кисты яичника [7, 8]. Заподозрить яичниковую форму ЭБ можно при помощи УЗИ [1, 3, 7, 8]. Достаточно редко, однако, можно увидеть желточный мешок или эмбрион. ЯБ обычно проявляется на яичнике или внутри него в виде кисты с широким экзогенным наружным кольцом, которое можно отличить от желтого тела, имеющего сходный кольцевидный вид. Поскольку большинство колец желтого тела кажется менее экзогенным, чем сам яичник, при ЯБ они больше по размерам. Обнаружение такого кольца при визуализации с подозрением на ЭБ должно предупредить врача о возможности овариальной беременности [2, 3, 6, 8].

Чтобы своевременно заподозрить ЯБ и правильно поставить диагноз, необходимы определенный опыт и знания [2, 6]. Лечение ЯБ заключается в широкой резекции яичника, однако возможен и органосохраняющий метод с применением метотрексата. Условием для его применения считают гестационный срок менее 6 недель, отсутствие сердцебиения эмбриона по данным УЗИ. Консервативный метод лечения позволяет сохранить женщине репродуктивную функцию и предотвратить формирование спаечного процесса органов малого таза [6, 8, 9]. Следует учесть, что риск осложнений и смертности от кровотечения данного вида беременности является таким же высоким, как и при других видах ЭБ.

Цель исследования – ознакомить практических врачей различных специальностей с редкой формой прервавшейся ЯБ для своевременной постановки данного диагноза на ранних сроках гестации и, соответственно, предотвращения последующих тяжелых осложнений.

Клинический случай

Пациентка Н., 27 лет, обратилась в гинекологическое отделение ГБУЗ РК Симферопольский клинический родильный дом № 1 с жалобами на задержку менструального цикла на 2 дня, ноющие боли внизу живота, тошноту, слабость, головокружения, потерю сознания.

Анамнез жизни: менархе с 12 лет, менструации регулярные, безболезненные, умеренные. Цикл 28 дней. Брак зарегистрирован. Контрацепцию не использует. Начало половой жизни с 27 лет. Беременность в анамнезе отрицает. Хирургические вмешательства отрицает. На учете у гинеколога не состоит.

Анамнез заболевания: два дня назад резко и внезапно на фоне полного благополучия появились тянущие боли внизу живота с чувством вздутия и иррадиацией в прямую кишку. За медицинской помощью не обращалась. Лечебные мероприятия не проводились. За сутки до госпитализации на фоне усиления продуцирования симптоматики с целью купирования болевого синдрома и чувства вздутия живота самостоятельно поставлена очистительная клизма и выполнена внутримышечная инъекция диклофенака 3,0 мл, эффекта не последовало. На фоне нарастания болевого синдрома пациентка потеряла сознание, после чего по настоянию родственников самостоятельно обратилась в районную больницу, где была осмотрена гинекологом, хирургом и терапевтом. Тест на наличие бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека оказался положительным, по результатам УЗИ органов брюшной полости и малого таза признаков острой хирургической патологии не выявлено. Для наблюдения госпитализирована в терапевтическое отделение. На фоне проводимой симптоматической терапии положительной клинической динамики пациентка не отмечала, в связи с чем на следующий день отказалась от лечения в терапевтическом стационаре и самостоятельно обратилась в одну из женских консультаций г. Симферополя. После осмотра и повторного проведения УЗИ органов малого таза были верифицированы признаки ЭБ, в связи с чем пациентка экстренно госпитализирована в гинекологическое отделение в одно из родовспомогательных учреждений г. Симферополя.

На этапе госпитализации обследована в полном объеме согласно приказу 1130н МЗ РФ [10] и клиническим рекомендациям [11]. При поступлении пациентке проведено УЗИ органов малого таза. Матка в антефлексии, грушевидной формы, с четкими контурами. Размеры: 51×44×47 мм. М-эхо: толщина эндометрия 4,5 мм, эхоструктура

неоднородная. Шейка матки: длина 34 мм, толщина 22 мм. Придатки: правый яичник: в типичном месте, форма правильная, размеры 47×40 мм. Содержит образование с неоднородной структурой размерами 37×30 мм (желтое тело?). Левый яичник: в типичном месте, форма правильная, размеры 29×27 мм. Определяется свободная жидкость в малом тазу, высота водного столба 40 мм. Позади матки визуализируются организованные сгустки, размеры 75×50 мм. Заключение: данная УЗ-картина не позволяет исключить внематочную беременность справа. УЗ-признаки гематоперитонеума.

Из результатов клинико-лабораторных анализов обращал на себя внимание уровень гемоглобина крови – 96 г/л; остальные показатели в пределах нормы.

Проведен кульдоцентез, получено до 20,0 мл темной несворачивающейся крови.

Выставлен предварительный диагноз: Прервавшаяся внематочная беременность (O00.9). Внутрибрюшное кровотечение.

Исходя из вышеизложенного пациентке рекомендовано экстренное лапароскопическое вмешательство, возможные этапы лечения оговорены, согласие получено, больная подписала отдельное информированное согласие на включение ее в научное исследование.

Проведено экстренное оперативное лечение в объеме: Лапароскопия. Резекция правого яичника. Дренирование брюшной полости.

При ревизии брюшной полости обнаружено до 650,0 мл крови со сгустками, матка обычных размеров. Правые придатки 5×4 см, по медиальному краю визуализируется плодное яйцо темного багрового цвета размерами 3×3 см, в области его прикрепления визуализируется надрыв яичника, из которого истекает кровь (рис. 1). Левые придатки: без видимой патологии. Выполнена резекция яичника в пределах здоровой ткани, ложе плодного яйца коагулировано биполярным коагулятором. Проведено дренирование брюшной полости. Общая кровопотеря составила 950,0 мл.

Согласно полученным интраоперационным данным выставлен клинический диагноз: Прервавшаяся яичниковая беременность справа (O00.2).

Резецированная часть яичниковой ткани вместе с плодомместилищем отправлена на патогистологическое исследование с подтверждением и полным совпадением с клиническим диагнозом.

При микроскопическом исследовании операционного материала выявлены абсолютные гистологические признаки внематочной яичниковой беременности. Ткань яичника с явлениями

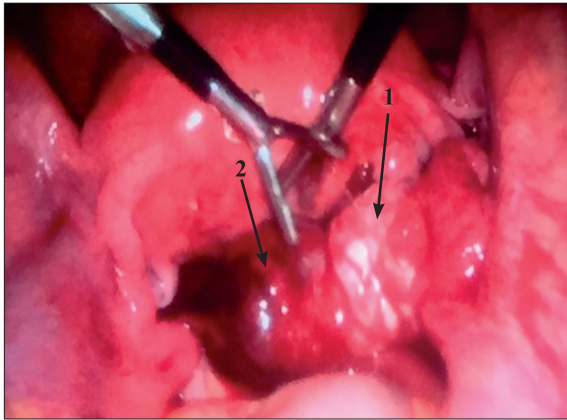


Рис. 1. Интраоперационная картина прервавшейся яичниковой беременности (стрелками указаны: 1 – яичник; 2 – плодное яйцо)

Fig. 1. Intraoperative picture of interrupted ovarian pregnancy (the arrows indicate: 1 – ovary; 2 – fetal egg)

расстройства гемодинамики в виде отека, полнокровия сосудов, очагового тромбоза и геморрагической инфильтрации, определяются очаги некроза, скопления фибрина, очаговая децидуализация (рис. 2). К ткани яичника интимно прилежат незрелые ворсины хориона, представленные цитотрофобластом и синцитиотрофобластом. Большая часть ворсин в состоянии гидропической дистрофии, часть некротизирована (рис. 3). Среди крови помимо незрелых битрофобластических

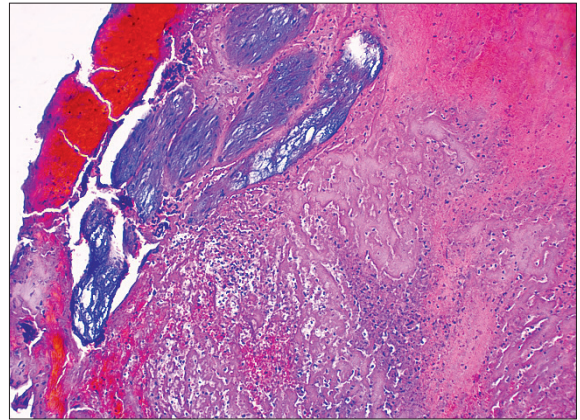


Рис. 2. Ворсины хориона в состоянии выраженной гидропической дистрофии, замурованные в крупном кровяном сгустке («ретроплацентарная гематома»). Окраска гематоксилином и эозином. × 100

Fig. 2. Chorionic villi are in a state of pronounced hydropic dystrophy, which are immured in a large blood clot (“retroplacental hematoma”). Hematoxylin and eosin staining. × 100

ческих мезенхимальных ворсин определяются скопления вневорсинчатого интерстициального трофобласта (рис. 4).

Заключительный диагноз: Прервавшаяся яичниковая беременность справа (O00.2). Острая постгеморрагическая анемия (D62).

В раннем послеоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия, инфузионная терапия, адекватное обезболивание, профилактика тромботических осложнений. Учитывая

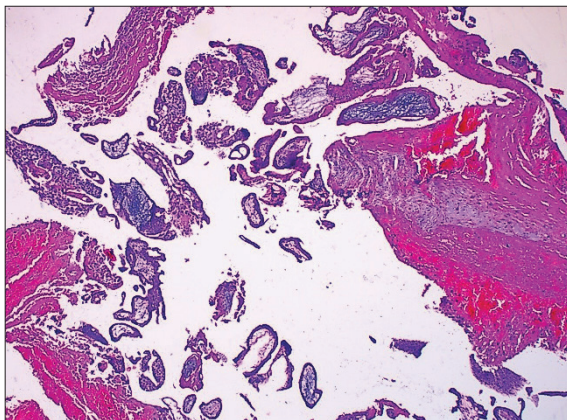


Рис. 3. Расположенные на поверхности яичника элементы плодного яйца, представленные дистрофически измененными ворсинами хориона и клетками трофобласта. Окраска гематоксилином и эозином. × 4

Fig. 3. The fetal egg elements located on the ovary surface are represented by dystrophically altered chorionic villi and trophoblast cells. Hematoxylin and eosin staining. × 4

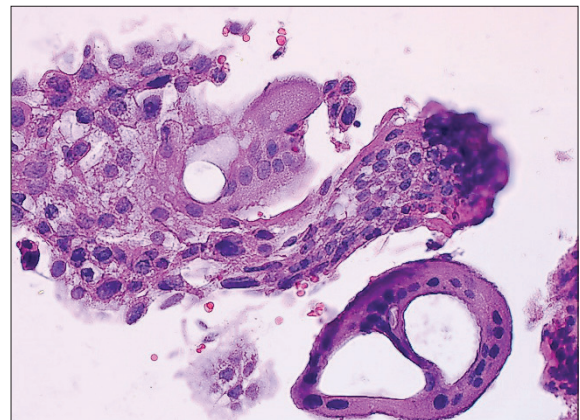


Рис. 4. Незрелые ворсины хориона, представленные клетками цитотрофобласта и синцитиотрофобласта. Окраска гематоксилином и эозином. × 400

Fig. 4. Immature chorionic villi represented by cytotrophoblast and syncytiotrophoblast cells. Hematoxylin and eosin staining. × 400

низкое содержание гемоглобина (сразу после операции 62 г/л), проведена гемотрансфузия (однотипная эритроцитарная масса 596,0 мл).

На вторые сутки послеоперационного периода был удален дренаж. Пациентка выписана на четвертые сутки послеоперационного периода в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача женской консультации с рекомендациями.

Заключение

К сожалению, сегодня в большинстве случаев ЯБ диагностируется во время операции и больше является хирургической находкой, а не осознанным диагнозом на дооперационном этапе, несмотря на развитие современных диагностических технологий и оснащенности лечебных учреждений. Описанный редкий клинический случай прервавшейся ЯБ демонстрирует сложность диагностики данной патологии не только для акушеров-гинекологов, но и для врачей смежных специальностей, которые, осмотрев пациентку на этапе районной больницы, исключили наличие у нее острой хирургической патологии. В большинстве случаев прерывание ЯБ происходит по типу наружного разрыва плодместилища с массивным внутрибрюшным кровотечением, представляющим опасность не только для здоровья, но и для жизни женщины, что обусловлено обильной васкуляризацией яичниковой ткани во время беременности.

Представленный клинический случай позволяет врачам различных специальностей знать об этой редко встречающейся форме ЭБ, своевременно заподозрить и успешно диагностировать ЯБ на ранних сроках гестации, что даст возможность избежать тяжелых жизнеугрожающих осложнений или снизить риск их развития.

Список литературы

1. Гинекология. Национальное руководство. Ред. Г.М. Савельева, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 704 с.
2. Лебедев В.А., Шахламова М.Н., Давыдов А.И. Редкие формы эктопической беременности. *Труд. пациент.* 2016;14(8-9):13–18.
3. Рыбалка А.Н., Сулима А.Н., Румянцева З.С., Беглиц Д.А., Симачева С.А., Аникин С.С., Пучкина Г.А. Внематочная беременность. Симферополь: ООО «Элинь», 2021. 160 с.
4. Арютин Д.Г., Баринаева Э.К., Ордянец И.М., Дамирова С.Ф.К., Тварадзе И.Э., Бун М.Г. Яичниковая беременность: клинический случай. *Акушерство и гинекол. Новости. Мнения. Обуч.* 2020;8(3):116–120. doi: 10.24411/2303-9698-2020-13919

5. Синельников Р.Д., Синельников А.Я., Синельников Я.Р. Спланхнология. Эндокринные железы. В кн.: *Атлас анатомии человека*. М.: Новая волна, 2021. 280 с.

6. Фетищева Л.Е., Ушакова Г.А., Петрич Л.Е. Внематочная беременность: факторы риска, проблемы диагностики, лечения, восстановления фертильности. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2017;1(68):16–24.

7. Alkatout I., Honemeyer U., Noé G.K., Eckmann-Scholz C., Maass N., Eleassawy M., Mettler L. Diagnostic and treatment modalities for all localizations of ectopic pregnancy. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*. 2017;5(2):82–89. doi: 10.15296/ijwhr.2017.16

8. Diagnosis and management of ectopic pregnancy (Green-top Guideline № 21). RCOG/AEPU: Joint Guideline, 2016. 41 p.

9. Elson C.J., Salim R., Potdar N., Chetty M., Ross J.A., Kirk E.J. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2016;(123):e15–e55.

10. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/566162019>

11. Клинические рекомендации «Внематочная (эктопическая) беременность». Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/642_1

References

1. Gynecology. National manual. Short edition. Eds. G.M. Saveliyeva, G.T. Sukhikh, I.B. Manukhina. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 704 p. [In Russian].
2. Lebedev V.A., Shakhlova M.N., Davydov A.I. Rare forms of ectopic pregnancy. *Trudnyy patsient = Difficult Patient*. 2016;14(8-9):13–18. [In Russian].
3. Rybalka A.N., Sulima A.N., Rumyantseva Z.S., Beglitse D.A., Simacheva S.A., Anikin S.S., Puchkina G.A. Ectopic pregnancy. Simferopol: LLC “Elin’o”, 2021. 160 p. [In Russian].
4. Aryutin D.G., Barinova E.K., Ordiyants I.M., Damirova S.F.K., Tvaradze I.E., Boon M.G. Ovarian pregnancy: a clinical case. *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti. Mneniya. Obucheniye = Obstetrics and gynecology. News. Opinions. Training*. 2020;8(3):116–120. [In Russian]. doi: 10.24411/2303-9698-2020-13919
5. Sinelnikov R.D., Sinelnikov A.Ya., Sinelnikov Ya.R. Splanchnology. Endocrine glands. In: *Atlas of human anatomy*. Moscow: New Wave, 2021. 280 p. [In Russian].
6. Fetishcheva L.E., Ushakova G.A., Petrich L.E. Ectopic pregnancy: risk factors, problems of diagnosis, treatment, fertility restoration. *Mat' i ditya v Kuzbasse*

= *Mother and Baby in Kuzbass*. 2017;1(68):16–24. [In Russian].

7. Alkatout I., Honemeyer U., Noé G.K., Eckmann-Scholz C., Maass N., Ellessawy M., Mettler L. Diagnostic and treatment modalities for all localizations of ectopic pregnancy. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*. 2017;5(2):82–89. doi:10.15296/ijwhr.2017.16

8. Diagnosis and management of ectopic pregnancy (Green-top Guideline №. 21). RCOG/AEPU: Joint Guideline, 2016. 41 p.

9. Elson C.J., Salim R., Potdar N., Chetty M., Ross J.A., Kirk E.J. On behalf of the Royal College of

Obstetricians and Gynaecologists. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2016;(123):e15–e55.

10. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation №. 1130n dated 10/20/2020 “On approval of the Procedure for providing medical care in the profile “obstetrics and gynecology”. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/566162019>. [In Russian].

11. Clinical recommendations “Ectopic (ectopic) pregnancy”. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/642_1. [In Russian].

Сведения об авторах:

Сулима Анна Николаевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-8830-8485, e-mail: gsulima@yandex.ru
Давыдова Александра Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-0843-1465, e-mail: akzag@mail.ru
Беглицэ Дмитрий Анатольевич, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1278-0393, e-mail: 9999da@gmail.com
Матяш Ольга Владимировна, ORCID: 0000-0002-5754-9104, e-mail: stryukova.1996@inbox.ru
Федоров Евгений Андреевич, ORCID: 0000-0003-0279-1603, e-mail: ozolol1992@mail.ru

Information about the authors:

Anna N. Sulima, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-8830-8485, e-mail: gsulima@yandex.ru
Alexandra A. Davydova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0843-1465, e-mail: akzag@mail.ru
Dmitrii A. Beglitse, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1278-0393, e-mail: 9999da@gmail.com
Olga V. Matyash, ORCID: 0000-0002-5754-9104, e-mail: stryukova.1996@inbox.ru
Evgenii A. Fedorov, ORCID: 0000-0003-0279-1603, e-mail: ozolol1992@mail.ru

Поступила в редакцию 30.01.2023

После доработки 14.03.2023

Принята к публикации 01.04.2023

Received 30.01.2023

Revision received 14.03.2023

Accepted 01.04.2023

Формирование набора больших данных для клинических исследований на примере аневризм сосудов головного мозга

Ю.В. Кивелёв^{1,2}, И. Сааренпя¹, А.Л. Кривошапкин^{2,3,4}

¹ Университет Турку

20520, Финляндия, Хямеентие, 11

² Европейский медицинский центр

129090, г. Москва, ул. Щепкина, 25

³ Российский университет дружбы народов

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

⁴ НМИЦ имени академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России

630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Резюме

Изменчивость и неоднородность цифровой медицинской информации требует разработки современных алгоритмов по структурированию массивов данных с целью их дальнейшей статистической обработки. Цель исследования – определить ход работы по созданию набора данных (НД) при исследовании аневризм сосудов головного мозга от этапа формирования технического задания до получения финального НД. **Материал и методы.** Процесс создания, обработки и анализа НД пациентов с аневризмами проводился на базе университетской клиники города Турку, Финляндия. В течение последних 20 лет клиника осуществляет медицинский документооборот в цифровом формате, что позволило создать на ее базе отдел хранения цифровых данных с целью максимального сохранения любой доступной цифровой информации. Автоматизированное получение данных пациентов проводилось дата-инженером с использованием языка программирования «R» на основании кодов Международной классификации болезней (МКБ-10). **Результаты и их обсуждение.** В период с января 2000 г. по май 2018 г. в ходе первичного получения данных выявлено 3850 пациентов. После независимой перекрестной проверки электронных историй болезни отсеяно 1218 (32 %) ложноположительных случаев. Данные по оставшимся пациентам были разделены на клинический и реанимационный блоки. Каждое событие, относящееся к конкретной временной дате в НД, определено как инфо-единица. Вся информация в обоих блоках структурирована в формате Excel и представлена в хронологическом порядке для каждого отдельного больного. В целом весь набор данных состоял из более чем 70 000 000 рядов инфо-единиц, выявленных у 2632 пациентов. **Заключение.** Автоматизированный поиск данных позволил создать многокомпонентный структурированный набор данных пациентов с аневризмами сосудов головного мозга. Выработанный алгоритм автоматизированного получения данных имел ограничение в отношении ложнопозитивных случаев, выявленных в 32 % случаев. Таким образом, анализ клинического материала, полученного с помощью цифровых алгоритмов, требует тщательной перекрестной проверки членами исследовательской группы.

Ключевые слова: цифровизация, медицинские данные, набор данных, автоматизированное получение данных, перекрестная проверка данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Кривошапкин А.Л., e-mail: alkr01@yandex.ru

Для цитирования: Кивелёв Ю.В., Сааренпя И., Кривошапкин А.Л. Формирование набора больших данных для клинических исследований на примере аневризм сосудов головного мозга. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2023;43(3):86–94. doi: 10.18699/SSMJ20230311

Establishing of big data clinical dataset in brain vessel aneurysm research

Ju.V. Kivelev^{1,2}, I. Saarenpää¹, A.L. Krivoschapkin^{2,3,4}

¹ Turku University Hospital
20520, Finland, Hämeentie, 11

² European Medical Center
129090, Moscow, Shchepkina str., 25

³ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)
117198, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6

⁴ Meshalkin National Medical Research Center of Minzdrav of Russia
630055, Novosibirsk, Rechkunovskaya str., 15

Abstract

Variability and heterogeneity of digital medical data requires establishing of modern algorithms which provide appropriate data processing. The aim of the study was to delineate the main steps in formation of a clinical dataset of patients with brain aneurysms from the stage of producing primary mining specifications to formation of a final version. **Material and methods.** Data collection, crosschecking of the cases and analyses of dataset has been carried out in Turku University Hospital. Within last two decades available medical data at our hospital have been stored in digital data lake thus allowing automatized data mining. In frame of our study, data mining was performed by a data scientist utilizing R software. Inclusion criteria were based on a set of diagnosis which were coded in medical charts according to international classification of diseases (ICD 10). **Results and Discussion.** Primary data mining identified 3850 patients with brain aneurysms treated at our hospital from January 2000 till May 2018. After independent manual crosschecking of medical charts of these patients, we found 1218 (32 %) cases, which had no aneurysm (false-positive). Data of remaining true aneurysm-cases were divided into clinical and intensive care unit subsets where every event linked to particular date of treatment was defined as an info-unit. All the data in both subsets were structured into separate Excel files and presented in chronological order for each particular patient. Altogether, dataset included 70 000 000 rows of info-units found in 2632 patients. **Conclusions.** Data mining allowed establishment of detailed clinical dataset of patients with brain aneurysms. Produced mining algorithm had limitation regarding false-positive cases (32 % patients). Based on that, we recommend manual crosschecking of automatically collected dataset before statistical analysis.

Key words: digitalization, medical data, dataset, mining, crosschecking.

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

Correspondence author: Krivoschapkin A.L., e-mail: alkr01@yandex.ru

Citation: Kivelev Ju.V., Saarenpää I., Krivoschapkin A.L. Establishing of big data clinical dataset in brain vessel aneurysm research. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(3):86–94. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230311

Введение

За последние два десятилетия объем цифровых медицинских данных, доступных для научного анализа, стремительно вырос [1]. В современном мире медицина и связанные с ней вспомогательные службы являются одним из главных источников больших данных (БД). Так, около 30 % от всего объема цифровых данных человечества приходится именно на медицинский сектор, составляя 10^{24} байт [2]. Согласно литературным данным, объем цифровой информации, который ежегодно приходится на одного пациента, в среднем составляет 80 мегабайт [3]. Вместе

с тем большие объемы данных *per se* не представляют технических трудностей для обработки, учитывая постоянно нарастающие современные вычислительные мощности компьютеров. Основная трудность в анализе и интерпретации БД в медицине кроется в их ярко выраженной изменчивости и неоднородности [4]. Медицинские БД включают демографические, диагностические, лабораторные, морфологические показатели, данные проведенных лечебных мероприятий и процедур, лекарственной терапии, регистрационные и клинические записи в медицинской документации, операционно-финансовые отчетности, страховые и организационно-хозяйствен-

ные характеристики. Такая ярко выраженная неоднородность информации в медицине, а также наличие качественной и количественной изменчивости при вводе данных медицинским персоналом и регистраторами в электронные системы болезней существенно отличает медицинские БД от многих других сфер деятельности человека.

На данный момент основным источником БД в медицине является область лучевой диагностики, включая магнитно-резонансную (МРТ) и компьютерную томографию (КТ), рентгеновские обследования и т.п. Выраженный рост количества данных демонстрируют также так называемые омиксные биомедицинские технологии, включая геномику, транскриптомику, протеомику, метабономику и т.п. Вместе с тем возможность сбора БД в клинической медицине дала толчок к внедрению новых технологий искусственного интеллекта и машинного обучения при научном анализе и решении конкретных клинических задач.

В нейрохирургической практике одной из потенциальных точек приложения технологии обработки БД и применения искусственного интеллекта и машинного обучения является проблематика ведения пациентов с аневризмами сосудов головного мозга (АГ). Неразорвавшиеся АГ встречаются у 3 % населения и чаще всего выявляются случайно на МРТ или КТ [5, 6]. При вынесении показаний к профилактическому оперативному лечению в случае бессимптомных АГ необходимо взвесить риски естественного течения самого заболевания и риски хирургического вмешательства (как микрохирургического, так и эндоваскулярного). Большую роль при этом играют такие индивидуальные особенности, как состояние соматического статуса пациентов, наличие вредных привычек и других сопутствующих факторов. При выборе в пользу динамического наблюдения для своевременного выявления изменений размеров АГ обычно проводится серия контрольных снимков на протяжении нескольких лет, однако эффективность такой стратегии при небольших АГ (3 мм и менее) не является доказанной [7], хотя именно они встречаются на практике чаще всего. Исходя из этого, при обсуждении стратегии лечения лиц с неразорвавшимися АГ необходимо применять строго индивидуальный подход, не только опираясь на литературные данные, но и учитывая максимально широкий спектр доступных медицинских характеристик пациента в каждом конкретном случае. В этом контексте появление в арсенале клинициста возможности использовать автоматизированные алгоритмы и модели, построенные на индивидуальных реальных данных пациентов с АГ, могут помочь оптимизировать план ведения этой группы пациентов.

Данная работа посвящена описанию основных шагов на пути формирования набора клинических данных, способов его структурирования, проверки и подготовки к дальнейшему анализу на примере группы пациентов с аневризмами головного мозга.

Материал и методы

Работа по созданию, верификации, обработке и анализу набора данных (НД) пациентов с АГ выполнена на базе университетской клиники города Турку, Финляндия. Данная клиника является третичным центром оказания медицинской помощи юго-западного региона страны с населением около 1 млн человек. Все пациенты с нейрохирургической патологией, встречающейся в указанном регионе, поступают в нейроцентр университетской клиники. В течение последних 20 лет клиника осуществляет медицинский документооборот в цифровом формате, что позволило создать на базе клиники отдел хранения цифровых данных (ХЦД) с целью максимального сохранения любой доступной цифровой информации. Научное взаимодействие с отделом ХЦД как отдельной административной единицей осуществлялось в несколько этапов: формирование исследовательского проекта, научной группы и подготовка разрешительной документации; создание технического задания с перечнем критериев поиска нужных случаев для внесения в НД, образование совместной рабочей группы, включающей исследователя-клинициста и инженера, осуществляющего автоматизированное получение данных (АПД) и получение данных из отдела ХЦД; формирование НД, его структурирование, перекрестная проверка и внесение необходимых корректировок и поправок.

Получение НД пациентов с АГ проводилось инженером с использованием языка программирования «R» на основании следующих кодов Международной классификации болезней (МКБ-10) I67.1 (аневризма мозга без разрыва), I60.0-I60.7 (субарахноидальное кровоизлияние (разных локализаций), I60.9 (нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние), I69.0 (последствия цереброваскулярных болезней), I69.1 (последствия внутричерепного кровоизлияния), Z82.3 (инсульт в семейном анамнезе).

В исследование включены все пациенты, обследованные и/или получавшие лечение в университетской клинике города Турку с января 2000 г. по май 2018 г., данные которых были доступны в отделе ХЦД. Учитывая, что кодирование диагнозов до 2003 г. проводилось по системе МКБ-9, АПД данных по пациентам с 2000 по 2003 г. про-

водился с автоматической перекодировкой диагнозов и приведением их к стандартам МКБ-10.

Результаты

За указанный период найдено 3850 пациентов, удовлетворяющих согласованным критериям АПД. После перекрестной проверки электронных историй болезни тремя сотрудниками исследовательской группы независимо друг от друга (на каждого было распределено по 1300 пациентов в случайном порядке) обнаружено 1218 (32 %) ложноположительных случаев. Так, например, в медицинской информационной системе (МИС) выявлены опечатки при введении кода диагноза по МКБ; подозрение на аневризму и/или аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние указано как окончательный диагноз, однако позже опровергнуто уточняющими обследованиями; введен ошибочный код диагноза при диагностировании аневризмы внутри артериовенозной мальформации, которая в данном случае была не относящейся к изучаемой теме нозологической единицей и т.п.

После удаления ложноположительных случаев в окончательной версии осталось 2632 пациента с диагностированной неразорвавшейся и/или разорвавшейся аневризмой головного мозга. Путем дальнейшего процесса получения данных собрана информация обо всех медицинских контактах, лечебных мероприятиях, любых диагностических и/или лабораторных обследованиях за указанный период, вне зависимости от того, когда в этом промежутке времени была диагностирована аневризма. Например, пациент, поступивший в 2015 г. по поводу разрыва аневризмы и субарахноидального кровоизлияния, был включен в НД таким образом, что все его медицинские данные, предыдущие за 15 лет, а также последующие данные до мая 2018 г. были автоматически внесены в НД и структурированы в хронологическом порядке. Благодаря этой методике мы смогли максимально охватить всю доступную медицинскую историю пациентов на протяжении 18 лет. При этом каждое событие, относящееся к конкретной временной дате в НД, мы определили как инфо-единицу, в качестве которой мы принимали и дневниковую запись лечащего врача, и конкретный числовой показатель, если в обоих случаях события имели конкретную привязку к дате загрузки в МИС (обычно с точностью до минуты). Введение данных в виде инфо-единиц позволило объединить в один ряд текстовые и числовые показатели, которые могли быть упорядочены в хронологическом порядке. Далее данные были

структурированы в виде двух блоков, клинического и реанимационного.

В клинический блок вошли демографическая информация; список всех зафиксированных диагнозов; перечень подразделений больницы и даты всех контактов с ней; список проведенных инструментально-диагностических мероприятий лабораторной, лучевой и патоморфологической диагностики с отображением всех результатов обследования и заключений диагностов в текстовом формате; вмешательства, выполненные в условиях операционной, с данными кодов, названий и времени проведенных операций, основными параметрами анестезиологического пособия; проведенная в стационаре лекарственная терапия с указанием названий и дозировок препаратов, записями базового мониторингирования состояния пациента средним медицинским персоналом и дневниковые и выписные записи лечащих врачей в текстовом формате. Для удобства интерпретации данные в этом блоке в документе Excel были распределены по отдельным закладкам (рис. 1, 2). Общее количество рядов инфо-единиц в клиническом блоке составило чуть более 4 000 000.

Реанимационный блок включал три подраздела: 1) текстовые записи мониторингирования состояния пациента средним медицинским персоналом в текстовом формате (около 2 100 000 рядов инфо-единиц); 2) числовые данные инструментального мониторингирования (артериальное давление, внутричерепное давление, параметры респираторной поддержки и т.п., около 38 000 000 рядов инфо-единиц), в условиях реанимационного отделения данные автоматически вносились в МИС каждые две минуты, независимо от продолжительности мониторингирования; 3) назначения лечащего врача и лекарственная терапия (текст и/или цифры, около 30 000 000 рядов инфо-единиц).

Вся информация в обоих блоках структурирована в формате Excel и представлена в хронологическом порядке для каждого отдельного пациента. В целом весь НД по 2632 пациентам состоял из более чем 70 000 000 рядов инфо-единиц.

Обсуждение

В настоящей работе мы описали схему создания НД по типу БД на примере пациентов с аневризмами сосудов головного мозга. Наличие в университетской клинике города Турку отдела по сбору и хранению цифровой информации, создание рабочей группы, включающей клиницистов и инженеров, разработка алгоритмов АПД по четко обозначенным критериям поиска позволили создать многокомпонентный структурированный НД, масштаб и глубина которого (70 000 000 рядов инфо-единиц)

patient_ID	sex	diagnosis_date	age	diagnosis_specification	reception_unit_name	area_of_responsibility	speciality_code	speciality_specific
1	1 female	2007.01.12 13:53:00	70	Z03.9	undefined disease	SKIR	200	orthopedics
2	1 female	2007.02.09 13:16:00	70	M51.1	NIKAMAVÄLILEVYSÄIRAUUS JA HERMOJUUL	SKIR	200	orthopedics
3	1 female	2007.04.25 10:35:01	70	R19.8	MUU RUUANSULATUSELINTEN JA VATSA	GAS	10G	gastroenterology
4	1 female	2007.07.16 09:51:10	70	A04.7	CLOSTRIDIUM DIFFICILEN AIHEUTTAMA C	GAS	10G	gastroenterology
5	1 female	2008.03.05 13:06:42	71	Z01.8	MUU ERITYISTUTKIMUS	SSIS	10	internal medicine
6	1 female	2008.12.08 11:01:00	71	L40.0	psoriasis	dermatology and venerology	60	dermatology
7	1 female	2009.02.13 12:19:00	72	L40.0	psoriasis	dermatology and venerology	60	dermatology
8	1 female	2009.09.28 06:52:00	72	R04.0	NENÄVERENVUOTO	KOR	55	otorhinolaryngolog
9	1 female	2009.09.29 12:45:00	72	R04.0	NENÄVERENVUOTO	KOR	55	otorhinolaryngolog
10	1 female	2011.11.15 10:31:09	74	Z72.0	Tupakan käyttö	EMS	10	internal medicine
11	1 female	2011.11.15 10:31:09	74	Z20.09	Epästabiili angina määrittämätön sepe	EMS	10	internal medicine
12	1 female	2011.11.15 10:31:09	74	L40.0	psoriasis	EMS	10	internal medicine
13	1 female	2011.11.15 10:31:09	74	L45.9	Määrittämätön astma	EMS	10	internal medicine
14	1 female	2011.11.17 15:00:00	74	L40.0	psoriasis	EMS	10	internal medicine
15	1 female	2011.11.17 15:00:00	74	L40.0	psoriasis	EMS	10	internal medicine
16	1 female	2011.11.17 15:00:00	74	Z20.00	Epästabiili angina ei osoitettavaa sepe	YSIS	10	internal medicine
17	1 female	2011.11.17 15:00:00	74	J45.0	Allerginen astma	YSIS	10	internal medicine
18	1 female	2011.11.17 15:00:00	74	I10	Essentiaalinen (primaarinen) verenpainet	YSIS	10	internal medicine
19	1 female	2011.12.11 09:58:41	74	I10	Essentiaalinen (primaarinen) verenpainet	EMS	10	internal medicine
20	1 female	2011.12.11 09:58:41	74	L40.9	Määrittämätön psoriaasi	EMS	10	internal medicine
21	1 female	2011.12.11 09:58:41	74	R07.4	Määrittämätön rintakipu	EMS	10	internal medicine
22	1 female	2011.12.11 09:58:41	74	I25.9	Määrittämätön iskeeminen sydänsairaus	EMS	10	internal medicine
23	1 female	2011.12.11 09:58:41	74	J45.9	Määrittämätön astma	EMS	10	internal medicine
24	1 female	2011.12.15 13:07:00	75	R07.4	Määrittämätön rintakipu	YSIS	10	internal medicine
25	1 female	2011.12.15 13:07:00	75	I25.9	Määrittämätön iskeeminen sydänsairaus	YSIS	10	internal medicine

Рис. 1. Пример из клинического блока НД. Пациентке присвоен идентификационный номер "1". Первый медицинский контакт зафиксирован в 2007 г. по поводу ортопедического заболевания. Все последующие контакты записаны в хронологическом порядке. Нижний ряд закладок содержит всю доступную медицинскую информацию, структурированную также в хронологическом порядке. Она включает все данные по инструментальным исследованиям, проведенному оперативному и лекарственному лечению и т.п.

Fig 1. An example from clinical subset. A patient encrypted with ID 1. Her first medical contact was in 2007 due to orthopedic disease. All further medical contacts are presented in chronological order. The row of sheets contains all available medical data structured chronologically. They include data on imaging, surgical and/or medical treatment etc.

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
83	1 female	2015.11.23 08:19:55	78 I49.3		Ennenalkainen kammiodepolarisaatio	NEU	general neurology	NEU	77Y	general neurology
84	1 female	2015.11.23 08:19:55	78 I25.9		Määrittämätön iskeeminen sydänsairaus	NEU	general neurology	NEU	77Y	general neurology
85	1 female	2015.11.23 08:19:55	78 I48		Eteisvärinä tai eteislepatus	NEU	general neurology	NEU	77Y	general neurology
86	1 female	2015.11.23 08:19:55	78 I10		Essentiaalinen (primaarinen) verenpainet	NEU	general neurology	NEU	77Y	general neurology
87	1 female	2015.11.23 08:19:55	78 I44.8		Pitkäaikainen aiheuttava keuhkosairaus i	NEU	general neurology	NEU	77Y	general neurology
88	1 female	2015.11.23 08:20:13	78 I67.1		Repeytymätön aivoaneurysma	NEU	general neurology	NEU	77Y	general neurology
89	1 female	2015.11.23 08:20:30	78 G46.7*167		Muu lakunaarinen oireyhtymä	NEU	general neurology	NEU	77Y	general neurology
90	1 female	2015.01.26 12:42:48	79 K21.9		Ruokatorven refluksisairaus ilman ruokat	ÄSIS	internal medicine outpatient clinic	ÄSIS	10G	gastroenterology
91	1 female	2015.01.26 12:42:57	79 K44.9		Palleatyrä ilman kureutumista tai kuoliot	ÄSIS	internal medicine outpatient clinic	ÄSIS	10G	gastroenterology
92	1 female	2015.02.02 12:49:44	79 K57.3		Paksusuolen umpipussitauti ilman suoler	ÄSIS	internal medicine outpatient clinic	ÄSIS	10G	gastroenterology
93	1 female	2015.02.12 12:38:12	79 L40.0		psoriasis	IHO	dermatology	IHO	60Y1	Ihotaudit
94	1 female	2015.02.12 12:38:12	79 L30.9		Määrittämätön dermatiitti	IHO	dermatology	IHO	60Y1	Ihotaudit
95	1 female	2015.02.25 14:55:45	79 K44.9		Palleatyrä ilman kureutumista tai kuoliot	ÄSIS	internal medicine outpatient clinic	ÄSIS	10G	gastroenterology
96	1 female	2015.02.25 14:55:45	79 K21.9		Ruokatorven refluksisairaus ilman ruokat	ÄSIS	internal medicine outpatient clinic	ÄSIS	10G	gastroenterology
97	1 female	2015.09.20 08:15:50	79 M43.1		Nikamansiirtymä (spondylolisteesi)	SELKA	spinal care	SELKA	20C	spinal care
98	1 female	2015.09.20 08:16:06	79 M48.0		Selkäranganavan ahtaus	SELKA	spinal care	SELKA	20C	spinal care
99	1 female	2017.02.03 00:41:35	80 R10.4		Muu tai määrittämätön vatsakipu	ECU	emergency room	ECU	99PN	emergency
100	1 female	2017.09.22 13:14:46	80 I48		Eteisvärinä tai eteislepatus	COR	cardiac center	COR	10C	heart center
101	1 female	2017.09.30 12:49:59	80 I48		Eteisvärinä tai eteislepatus	ECU	emergency room	ECU	99PT3	emergency
102	1 female	2017.10.11 14:04:09	80 I48		Eteisvärinä tai eteislepatus	COR	cardiac center	COR	10C	heart center
103	1 female	2017.11.02 12:30:06	80 I48		Eteisvärinä tai eteislepatus	COR	cardiac center	COR	10C	heart center
104	1 female	2017.11.22 22:38:14	80 I48		Eteisvärinä tai eteislepatus	ECU	emergency room	ECU	99PT3	emergency
105	1 female	2017.12.18 11:11:52	81 I48		Eteisvärinä tai eteislepatus	COR	cardiac center	COR	10C3	heart center
106	1 female	2018.04.09 14:20:35	81 I25.1		Ateroskleroottinen sydänsairaus	COR	cardiac center	COR	10C	heart center
107	2 male	2004.12.25 12:31:00	61 S72.4		REISILUUN ALAOSAN MURTUMA	220	emergency room	EMS	20Z	Traumatology
patients diagnosis diagnosis_old service interventions radiology drugs_given drugs prescription oncology pathological_diag pathological_main pathological_sheet pathological_exams										

Рис. 2. Пациентка под номером «1». Последняя доступная медицинская запись в 2018 г. (выделена серым, строка 106). С 2007 по 2018 г. больная имела 106 медицинских контактов. Красным отмечена инфо-единица, которой соответствует момент диагноза неразрывающейся аневризмы (МКБ 10 код I67.1).

Данная инфо-единица датирована 23.11.2015

Fig. 2. Patient 1. The last available contact is dated to 2018 (colored with grey, line 106). From 2007 to 2018 the patient had 106 medical events. A bolded red row shows an event when an unruptured aneurysm has been diagnosed (ICD 10 code I67.1). This event happened at 23.11.2015

фактически несопоставимы с НД, созданными вручную. НД таких размеров, очевидно, открывает новые возможности для научного анализа в клинических исследованиях, однако сам процесс создания НД требует новых подходов к решению задач по структурированию полученной информации. Наши результаты подтверждают, что именно четкое и структурированное техническое задание, предоставляемое клиницистами исследовательской группы инженеру, является важнейшей частью процесса формирования качественного НД для дальнейшего анализа. Это связано в первую очередь с тем, что цифровая информация в отделе ХЦД находится в неупорядоченном виде и характеризуется крайней степенью неоднородности. Не имея четко обозначенных критериев поиска и схемы структурирования конечного продукта АПД, клиницист может получить НД, практически непригодный для дальнейшего научного анализа. Наш опыт говорит о том, что требуется как минимум 3–4 совместных заседаний рабочей группы, в ходе которых следует систематически прорабатывать основные нюансы технического задания, внося максимальное количество корректировок для улучшения качества окончательного продукта. При этом необходимо создавать промежуточные пробные версии НД и проводить их глубокий анализ, который, как правило, позволяет быстро выявить технические недочеты АПД с клинической точки зрения.

Мы также убедились, что и после создания инженером финальной с технической точки зрения версии НД клиницистам исследовательской группы следует провести перекрестную проверку историй болезни вручную. Так, в нашем случае 32 % пациентов, внесенных в НД с помощью АПД, не имели клинически подтвержденного диагноза аневризмы головного мозга. Причиной ложноположительных результатов являлось чаще всего то обстоятельство, что алгоритм АПД фиксировал любое упоминание кода диагноза аневризмы в ХЦД и автоматически вносил пациента в наш НД, включая и те случаи, когда диагноз аневризмы указывался предварительно и позже не подтверждался или, например, был результатом опечатки при оформлении пациента регистратором. Подобные случаи «человеческого фактора» являются неотъемлемой частью реальной клинической работы, особенно в медицинских организациях с большими объемами пациентов, и именно это обстоятельство требует тщательной перепроверки НД, созданных автоматизированными алгоритмами. Только после проверки данных вручную и удаления неправильно внесенных случаев исследовательская группа может переходить к дальнейшему этапу работы с НД.

Клинический НД для каждого пациента может быть собран в единые цифровые образования и поля, которые фактически и определяют расширенную картину статуса его здоровья. Наличие индивидуализированных наборов информации обуславливает необходимость организации цифрового пространства в пределах как отдельной медицинской организации, так и на более высоких уровнях управления медициной. Исходя из реальной клинической практики, по степени цифровизации можно выделить четыре уровня обработки крупных массивов медицинских данных [8–10].

Уровень 1. Данные заносятся и хранятся только в бумажном виде. На этом уровне продуктивный и эффективный анализ медицинской информации крайне ограничен и фактически не позволяет применять современные методы обработки данных.

Уровень 2. Данные заносятся и хранятся в цифровом виде в МИС лечебной организации. На этом уровне появляется возможность применения расширенного анализа. Его недостатком является структурная ограниченность МИС, которая создается как цифровой аналог бумажной медицинской документации и, соответственно, не позволяет применять технологии получения данных и их глубокого анализа.

Уровень 3. Тотальная цифровизация всей медицинской информации с организацией цифрового пространства, которая позволяет использовать технологии искусственного интеллекта и машинного обучения для создания моделей, применяемых в улучшении продуктивности организации.

Уровень 4. Создание интеллектуальной цифровой экосистемы, где полученные в ходе автоматического анализа модели позволяют применять персонализированные стратегии лечения и улучшать финансово-организационные показатели работы медицинского учреждения.

Тенденция распространения новых цифровых технологий обработки больших массивов данных в медицине с каждым годом заметно растет. Согласно сведениям международной корпорации данных (International Data Corporation), расходы на проекты по работе с БД с 2017 по 2021 г. выросли с 12 до 57,6 млрд долларов [11]. Основные тенденции применения этих методик можно сгруппировать по нескольким направлениям:

1. Внедрение чат-ботов и цифровых помощников для рутинного взаимодействия с пациентами, что позволит медицинским работникам сосредоточиться на решении более сложных комплексных задач [12].

2. Аналитическая поддержка клинических решений согласно имеющимся стандартам и ру-

ководствам [13], прогнозирование развития клинической ситуации и определение вероятности повторного обращения, длительности госпитализации, летального исхода [14].

3. Адаптация медицинских текстов для информирования общественности [15].

4. Применение технологии сбора данных и последующее создание моделей для конкретного медицинского учреждения [16].

Компьютерный анализ БД позволяет улучшить стратегии лечения при заболеваниях нервной системы [17, 18]. В литературе опубликованы вычислительные модели, разработанные на больших данных МРТ и КТ, которые позволили с 91%-й вероятностью предсказать динамику геометрических показателей неразорвавшихся аневризм на основании параметров тока крови в сосудах головного мозга [18]. Кроме того, усовершенствование технологии глубокого обучения позволило создать классифицирующие модели изображений МРТ при болезни Альцгеймера, опухолях мозга и других патологиях [6, 17, 19]. Фактически данная технология превысила способности человека по выделению и классификации уникальных для определенных неврологических заболеваний характеристик из набора БД, содержащих неоднородную и необработанную информацию. Это позволяет применять БД в клинической работе для уменьшения влияния человеческого фактора и снижения риска ошибок диагностики, а также для ускорения процесса лечения. В литературе имеются наблюдения, подтверждающие эффективность моделей, основанных на БД, в прогнозировании исходов и рисков осложнений в хирургии позвоночника [17, 20, 21], а также в диагностике и определении степени злокачественности глиом головного мозга, в прогнозе выживаемости этих пациентов, а также в локализации эпилептогенного очага у пациентов с эпилепсией [22].

Заключение

В настоящей статье мы проанализировали ход работы по созданию набора БД пациентов с аневризмами головного мозга. Автоматизированный поиск данных позволил создать многокомпонентный структурированный НД, включающий 70 000 000 рядов инфо-единиц. Тесная кооперация с инженерами и четкая формулировка технического задания по АПД были важнейшей частью создания качественного НД. Вместе с тем в ходе перекрестной проверки историй болезней мы обнаружили, что выработанный алгоритм АПД имел ограничения в отношении ложнопозитивных случаев (в нашей клинике 32 %), связанных

с погрешностями оформления электронных историй болезни, включая опечатки регистратора, внесение неподтвердившегося диагноза и т.п. По нашему мнению, описанная методика позволяет получить наиболее качественный набор БД, что в конечном счете определяет надежность результатов последующего статистического анализа.

Список литературы / References

1. Aue G., Biesdorf S., Henke N. How health-care systems can become digital-health leaders. McKinsey and Company Healthcare Systems and Services. Available at: <https://www.mckinsey.com/industries/healthcare/our-insights/how-healthcare-systems-can-become-digital-health-leaders>
2. Faggella D. Where healthcare's big data actually comes from. Available at: <https://www.techemergence.com/where-healthcares-big-dataactually-comes-from>
3. Huesch M., Mosher T. Using it or losing it? The case for data scientists inside health care. *NEJM catalyst*. Available at: <https://catalyst.nejm.org/doi/full/10.1056/CAT.17.0493>
4. Gopal G., Suter-Crazzolara C., Toldo L., Eberhardt W. Digital transformation in healthcare - architectures of present and future information technologies. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2019;57(3):328–335. doi: 10.1515/ccclm-2018-0658
5. Backes D., Rinkel G., Greving J., Velthuis B., Murayama Y., Takao H., Ishibashi T., Igase M., ter-Brugge K., Agid R.,... Vergouwen M. ELAPSS score for prediction of risk of growth of unruptured intracranial aneurysms. *Neurology*. 2017;88(17):1600–1606. doi: 10.1212/WNL.0000000000003865
6. Chang K., Bai H., Zhou H., Su C., Bi W., Agbodza E., Kavouridis V., Senders J., Boaro A., Beers A., ... Kalpathy-Cramer J. Residual convolutional neural network for the determination of IDH status in low- and high-grade gliomas from MR imaging. *Clin. Cancer Res.* 2018;24(5):1073–1081. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2236
7. Malhotra A., Wu X., Forman H., Matouk C., Gandhi D., Sanelli P. Management of tiny unruptured intracranial aneurysms: a comparative effectiveness analysis. *JAMA Neurol.* 2018;75(1):27–34. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3232
8. McKenna B. SAP banks on “intelligent enterprise” at Sapphire 2018. Available at: <https://www.computerweekly.com/news/252442802/SAP-banks-on-intelligent-enterprise-at-Sapphire-2018>
9. Quinn J.B. Strategic outsourcing: leveraging knowledge capabilities. *MIT Sloan Management Review*. Summer 1999. Available at: <https://sloanreview.mit.edu/article/strategic-outsourcing-leveraging-knowledge-capabilities/>

10. What is value-based healthcare? *NEJM Catalyst*. Available at: <https://catalyst.nejm.org/doi/full/10.1056/CAT.17.0558>
11. Shirer M., Daquilla M. IDC spending guide forecasts worldwide spending on cognitive and artificial intelligence systems to reach \$57.6 Billion in 2021. IDC. Available at: <https://www.idc.com/getdoc.jsp?containerId=prUS43095417>
12. Laranjo L., Dunn A., Tong H., Kocaballi A., Chen J., Bashir R., Surian D., Gallego B., Magrabi F., Lau A., Coiera E. Conversational agents in healthcare: a systematic review. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* 2018;25(9):1248–1258. doi: 10.1093/jamia/ocy072
13. Perrin D. Lessons from the data: applying machine learning for clinical decision support. Vector medicine, Boston Children's Hospital. Available at: <https://vector.childrenshospital.org/2017/04/machine-learning-clinical-decision-support/>
14. Rajkomar A., Dean J., Kohane I. Machine learning in medicine. *N. Engl. J. Med.* 2019;380(14):1347–1358. doi: 10.1056/NEJMra1814259
15. Madhavan R. Machine translation – 14 current applications and services. Available at: <https://emerj.com/ai-sector-overviews/machine-translation-14-current-applications-and-services/>
16. Gillies J.C., Baird A.G., Gillies E.M. Balancing proactive and reactive care. *Occasional Paper in Royal College of General Practitioners*. 1995;71(71):15–28.
17. Aoe J., Fukuma R., Yanagisawa T., Harada T., Tanaka M., Kobayashi M., Inoue Y., Yamamoto S., Ohnishi Y., Kishima H. Automatic diagnosis of neurological diseases using MEG signals with a deep neural network. *Sci. Rep.* 2019;9(1):5057. doi: 10.1038/s41598-019-41500-x
18. Salimi Ashkezari S.F., Mut F., Slawski M., Cheng B., Yu A.K., White T.G., Woo H.H., Koch M.J., Amin-Hanjani S., Charbel F. T., ... Cebal J.R. Prediction of bleb formation in intracranial aneurysms using machine learning models based on aneurysm hemodynamics, geometry, location, and patient population. *J. Neurointerv. Surg.* 2022;14(10):1002–1007. doi: 10.1136/neurintsurg-2021-017976
19. Gulshan V., Peng L., Coram M., Stumpe M., Wu D., Narayanaswamy A., Venugopalan S., Widner K., Madams T., Cuadros J., ... Webster D. Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. *JAMA.* 2016;316(22):2402–2410. doi: 10.1001/jama.2016.17216
20. Hitchcock E., Gibson W. A Review of the genetics of intracranial berry aneurysms and implications for genetic counseling. *J. Genet. Couns.* 2017;26(1):21–31. doi: 10.1007/s10897-016-0029-8
21. Sing D., Metz L., Dudli S. Machine learning-based classification of 38 years of spine-related literature into 100 research topics. *Spine.* 2017;42(11):863–870. doi: 10.1097/BRS.0000000000002079
22. Senders J., Arnaout O., Karhade A., Dasenbrock H., Gormley W., Broekman M., Smith T. Natural and artificial intelligence in neurosurgery: a systematic review. *Neurosurgery.* 2018;83(2):181–192. doi: 10.1093/neuros/nyx384

Сведения об авторах:

Кивелёв Юрий Владимирович, PhD, ORCID: 0000-0002-5499-9628, e-mail: j.v.kivelev@gmail.com

Сааренпя Илкка, PhD, ORCID: 0000-0001-7013-6569, e-mail: ilkka.saarenpaa@tyks.fi

Кривошапкин Алексей Леонидович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-0789-8039, e-mail: alkr01@yandex.ru

Information about the authors:

Juri V. Kivelev, PhD, ORCID: 0000-0002-5499-9628, e-mail: j.v.kivelev@gmail.com

Ilkka Saarenpää, PhD, ORCID: 0000-0001-7013-6569, e-mail: ilkka.saarenpaa@tyks.fi

Alexey L. Krivoschapkin, PhD, professor, ORCID: 0000-0003-0789-8039, e-mail: alkr01@yandex.ru

Поступила в редакцию 04.02.2023

После доработки 10.04.2023

Принята к публикации 15.04.2023

Received 04.02.2023

Revision received 10.04.2023

Accepted 15.04.2023

Распространенность социальных факторов риска развития мужского бесплодия: курения, употребления алкоголя и наркотических веществ у мужчин из бесплодных пар, влияние «северного типа» употребления алкоголя на показатели эякулята

Е.А. Епанчинцева^{1,2,3}, В.Г. Селятицкая¹

¹ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины

630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Новосибирский центр репродуктивной медицины ГК «Мать и дитя»

630200, г. Новосибирск, ул. Кирова, 29

³ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России

630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Резюме

Факторы образа жизни, в том числе курение, употребление алкоголя (УА) и наркотических веществ (УНВ), могут влиять на мужскую фертильность. Цель исследования – изучить частоту и характеристики курения, УА и УНВ у мужчин из бесплодных пар, выявить наиболее значимые ассоциации нарушений сперматогенеза и социальных факторов риска. **Материал и методы.** На первом этапе исследования выполнен анализ историй болезни 1198 мужчин из бесплодных пар для определения частоты курения, УА и УНВ, на втором этапе проведено более подробное анкетирование 239 пациентов из общей выборки для детальной характеристики курения и/или УА и/или УНВ, на третьем этапе выполнен комплексный анализ эякулята у мужчин, употреблявших крепкий алкоголь, но не куривших и не употреблявших НВ ($n = 46$), в сравнении с мужчинами без учитываемых вредных привычек ($n = 60$). **Результаты.** В общей выборке частота УА составила 73 %, курения – 41 %, УНВ – 17 % (преимущественно в анамнезе). На втором этапе исследования показано, что при УА 47,9 % мужчин употребляли пиво в количестве 1,5 (1–2,5) л в неделю, 25,6 % – крепкий алкоголь (250 (100–500) мл в неделю), 7,6 % – шампанское/вино (500 (250–725) мл в неделю), во втором 92,7 % мужчин курили сигареты, 7,3 % – электронные сигареты (стаж курения 15 (10–20) лет, количество сигарет в день – 15 (10–20) штук), в третьем более чем у 90 % мужчин в анамнезе указаны неинъекционные НВ. У мужчин, употреблявших только крепкий алкоголь, но не куривших и не употреблявших НВ, повышена фрагментация ДНК сперматозоидов по сравнению с мужчинами без учитываемых вредных привычек: соответственно 16,0 (13,5–19,6) и 12,8 (8,8–19,4) %, $p = 0,018$. **Заключение.** Среди мужчин из бесплодных пар выявлена высокая частота УА с преимущественным употреблением пива или крепкого алкоголя, последнее усиливает фрагментацию ДНК сперматозоидов; курение характеризуется длительным стажем; активное УНВ встречается редко. Учитывая специфику требований к состоянию репродуктивного здоровья мужчин, обращающихся в центры репродуктивной медицины, важно иметь представление о частоте и степени выраженности у них курения, УА и УНВ, а также о связи факторов риска infertility с параметрами эякулята.

Ключевые слова: факторы риска мужского бесплодия, образ жизни, курение, алкоголь, наркотические вещества, фрагментация ДНК сперматозоидов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Епанчинцева Е.А., e-mail: EpanE@yandex.ru

Для цитирования: Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г. Распространенность социальных факторов риска развития мужского бесплодия: курения, употребления алкоголя и наркотических веществ у мужчин из бесплодных пар, влияние «северного типа» употребления алкоголя на показатели эякулята. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(3):95–103. doi: 10.18699/SSMJ20230312

The prevalence of social risk factors for the development of male infertility: smoking, alcohol and narcotic use in men from infertile couples, the influence of the “northern type” of alcohol consumption on ejaculate indicators

E.A. Epanchintseva^{1, 2, 3}, V.G. Selyatitskaya¹

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

² Novosibirsk Center of Reproductive Medicine GC “Mother and child”
630200, Novosibirsk, Kirova str., 29

³ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

Abstract

Introduction. Lifestyle factors, including smoking, alcohol (AU) and drug use (DU), can affect male fertility. The aim of the study was to investigate the frequency and characteristics of smoking, AU and DU in men from infertile couples, to identify the most significant associations of disorders of spermatogenesis and social risk factors. **Material and methods.** At the 1st stage of the study, the case histories of 1198 men from infertile couples were analyzed to determine the frequency of smoking, AU and DU, at the 2nd stage, a more detailed questionnaire of 239 patients from the general sample was conducted for detailed characteristics of smoking and/or AU and/or DU, at the 3rd stage, a comprehensive analysis of ejaculate from men who consumed strong alcohol, but did not smoke or use DU ($n = 46$) was performed in comparison with men without bad habits taken into account ($n = 60$). **Results.** In the general sample, the frequency of AU was 73 %, smoking – 41 %, DU – 17 % (mostly in anamnesis). 47.9 % of AU men consumed beer (1.5 (1–2.5) liters per week, 25.6 % – strong alcohol (250 (100–500) ml per week), 7.6 % – champagne/wine (500 (250–725) ml per week); 92.7 % of smokers used cigarettes, 7.3 % – electronic cigarettes (smoking experience was 15 (10–20) years, the number of cigarettes per day was 15 (10–20) pieces); more than 90 % of DU men have a history of non-injection DU. Men who consumed only strong alcohol, but did not smoke and did not use drugs, increased sperm DNA fragmentation compared to men without bad habits taken into account: 16.0 (13.5–19.6) and 12.8 (8.8–19.4) %, respectively, $p = 0.018$. **Conclusions.** Among men from infertile couples, a high frequency of AU was revealed with the predominant use of beer or strong alcohol, the use of the latter increases sperm DNA fragmentation; smoking is characterized by a long experience; active DU is rare. Given the specifics of the requirements for the state of reproductive health of men applying to reproductive medicine centers, it is important to have knowledge about the frequency and severity of smoking, AU and DU among them, as well as about the relationship of risk factors of infertility with the parameters of ejaculate.

Key words: risk factors for male infertility, lifestyle, smoking, alcohol, drugs, sperm DNA fragmentation.

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

Correspondence author: Epanchintseva E.A., e-mail: EpanE@yandex.ru

Citation: Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G. The prevalence of social risk factors for the development of male infertility: smoking, alcohol and narcotic use in men from infertile couples, the influence of the “northern type” of alcohol consumption on ejaculate indicators. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(3):95–103. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230312

Введение

По данным Российского общества урологов, в Российской Федерации частота бесплодия в браке растет и в последние годы составляет 8–17,2 % в разных регионах страны [1]. К настоящему времени убедительно показано, что мужское бесплодие – это многофакторная патология [1, 2], поэтому большое значение имеет изучение ведущих факторов риска его развития, к числу которых от-

носят факторы образа жизни и окружающей среды [3, 4]. Доказано, что первые, включая курение, употребление алкоголя и наркотических веществ, вносят значимый вклад в формирование мужской infertility [3].

Прямая связь между хроническим потреблением алкоголя и плохим качеством спермы, обусловленная преимущественно чрезмерной генерацией активных форм кислорода, зарегис-

трирована в большом количестве исследований как на людях, так и на животных [5]. Этанол и его метаболиты, действуя как генотоксические агенты, также изменяют экспрессию специфических генов, участвующих в гормональной регуляции сперматогенеза [5]. Курение так же, как и алкоголь, способствует гиперпродукции активных форм кислорода в организме, что приводит к развитию окислительного стресса, оказывающего негативное воздействие на сперматозоиды, уменьшая их жизнеспособность, количество и нарушая морфологическое строение, что приводит к снижению мужской фертильности [6, 7]. Основным расстройством, возникающим в результате злоупотребления мужчинами опиоидами, является гипогонадизм. Описано влияние опиоидов и на другие гормональные системы, в частности, они могут вызывать гиперпролактинемия и гипертиреоз [8]. Опиоиды действуют и на системном уровне, способствуя развитию окислительного стресса и нарушая функционирование многих систем организма [8, 9], что также снижает репродуктивные возможности мужчин.

Учитывая специфику требований к состоянию репродуктивного здоровья мужчин, обращающихся в центры репродуктивной медицины, важно иметь представление о частоте и степени выраженности у них курения, употребления алкоголя (УА) и наркотических веществ (УНВ), а также о связи факторов риска infertility с параметрами эякулята.

Цель исследования – изучить частоту и характеристики курения, УА и УНВ у мужчин из бесплодных пар, выявить наиболее значимые ассоциации нарушений сперматогенеза и социальных факторов риска.

Материал и методы

Дизайн исследования – наблюдательное, ретроспективное с точки зрения отбора кандидатов для участия в нем и одномоментное с точки зрения дополнительного анкетирования. На проведение исследования получено разрешение локального этического комитета. Все пациенты дали информированное согласие на обработку персональных данных, в том числе в статистических и научных целях, при условии обязательной анонимности.

На первом этапе проведен анализ историй болезни 1198 мужчин, обратившихся за период с 2014 по 2020 г. в ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины» ГК «Мать и дитя» с проблемой отсутствия беременности в браке более 12 месяцев, для определения частоты курения, УА и УНВ. Все обследованные – жители РФ,

из них 1111 (93 %) мужчин проживали в г. Новосибирске. К курению относили ежедневное употребление двух сигарет и более, к УА – регулярное употребление от одного раза в две недели до нескольких раз в неделю как слабоалкогольных напитков (пиво, вино и др.), так и крепкого алкоголя (водка, коньяк, виски и др.), а также эпизоды запоев с многократным УА в течение нескольких дней. К УНВ относили анамнестические указания на эпизоды употребления психоактивных веществ.

На втором этапе из общей выборки для дальнейшего анализа отобраны 20 % пациентов ($n = 239$), дополнительно прошедших более подробное анкетирование, включавшее вопросы о стаже курения, количестве выкуриваемых сигарет в день; типе и объеме употребляемых спиртных напитков; типе и количестве употребляемых НВ.

Исходя из того, что по данным первого этапа анализа УА являлось самой распространенной вредной привычкой, а также учитывая, что для жителей Российской Федерации наиболее характерен «северный тип» УА в виде преимущественного употребления крепких спиртных напитков [10], на третьем этапе исследования проведен анализ влияния употребления крепкого алкоголя на параметры эякулята. Для этого из общей выборки сформированы две группы: лица, употреблявшие только крепкий алкоголь, но не курившие и не использовавшие НВ ($n = 46$), и мужчины без учитываемых вредных привычек ($n = 60$). Сбор и анализ эякулята проводили в соответствии с критериями ВОЗ 2010 г. [11]. В комплексный анализ эякулята включены спермограмма, оценка морфологии сперматозоидов по строгим критериям Крюгера, MAP-тест (отношение нормальных активно-подвижных сперматозоидов, покрытых антиспермальными антителами, к общему количеству нормальных активно-подвижных сперматозоидов), НВА-тест (индекс зрелости сперматозоидов), анализ фрагментации ДНК сперматозоидов, который проводили с помощью флуоресцентного микроскопа Eclipse 80i (Nikon, Япония).

Для подсчета количества лейкоцитов использовали набор для определения гранулоцитов в сперме цитохимическим методом LEUCOSCREEN (FertiProN.V, Бельгия). Окраску мазков проводили с использованием набора DiffScreen (FertiProN.V). Для MAP-теста применяли набор для определения антиспермальных антител класса IgG SpermMarIgGTest (FertiProN.V), референсный диапазон < 10 %, для НВА-теста – набор для определения степени связывания сперматозоидов с гиалуроновой кис-

лотой (Origio, Великобритания), референсный диапазон > 65 %. Для анализа фрагментации ДНК сперматозоидов использовали метод SCD (sperm chromatin dispersion) (HaloSperm, Halotech, Испания; GoldCyto, GoldcytoBiotechcorp, Китай), референсный диапазон < 15 %. Критерии исключения: нарушения кариотипа, делеции AZF и/или мутации CFTR; концентрация сперматозоидов ≤ 5 млн/мл; доля прогрессивно подвижных сперматозоидов ≤ 5 %; доля морфологически нормальных форм сперматозоидов – 0 %; лейкоспермия ≥ 1 млн/мл; воздержание ≥ 7 и ≤ 1 дня.

Величины показателей представлены в виде частоты встречаемости признака (n , %), а также в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Me (25 % – 75 %)), поскольку их распределение не соответствовало нормальному согласно критерию Шапиро – Уилка. Межгрупповой сравнительный анализ проводили с использованием критерия Манна – Уитни. Критический уровень статистической значимости принимали равным 0,05.

Результаты

На первом этапе проведен анализ историй болезни 1198 мужчин из бесплодных пар, стаж бесплодия 4 (2–6,5) года, возраст мужчин и их партнерш соответственно 33 (30–38) и 32 (29–35) года. По результатам опроса выявлено, что 73 % мужчин отмечают УА и 41 % – курение в течение как минимум года до обследования, а 17 % – эпизоды УНВ преимущественно в анамнезе. Подробный анализ медико-социальных факторов риска развития инфертильности в возрастном аспекте, включая заболевания мочеполовой системы, факторы образа жизни, профессиональные вредности и др., опубликован в работе [12].

На втором этапе из общей выборки для анализа характеристик УА, курения и УНВ отобраны 20 % пациентов ($n = 239$), прошедших более подробное анкетирование, включавшее вопросы о стаже курения, количестве выкуриваемых сигарет в день; типе и объеме употребляемых спиртных напитков; типе и количестве употребляемых НВ. Для них стаж бесплодия составил 3 (2–6) года, возраст мужчин и их партнерш – соответственно 33 (31–37) и 32 (29–35) года, частота УА – 89,5 % ($n = 214$), курения – 45,6 % ($n = 109$), УНВ в анамнезе – 22,6 % ($n = 54$), одновременного УА и курения – 40,6 % ($n = 97$), УА и УНВ в анамнезе – 14,6 % ($n = 35$), курения и УНВ в анамнезе – 11,3 % ($n = 27$), курения, УА и УНВ в анамнезе – 9,6 % ($n = 23$).

В табл. 1 представлена общая характеристика частоты УА; 47,9 % употребляли пиво, 25,6 % –

крепкий алкоголь, 14,7 % – пиво и/или крепкий алкоголь, 7,6 % – шампанское/вино, 2,4 % – пиво и/или шампанское/вино, 0,5 % – крепкий алкоголь и/или вино/шампанское, 0,5 % – крепкий алкоголь и/или вино/шампанское и/или пиво, 0,9 % отмечали запой – многократное употребление разных типов алкогольных напитков в течение двух дней подряд и более, не менее 1 эпизода в 2–3 месяца. Среди курильщиков стаж курения составлял 15 (10–20) лет (от 1 года до 35 лет), количество сигарет в день – 15 (10–20) штук (от 2 до 50). Сигареты курили – 92,7 %, электронные сигареты (айкос и др.) – 7,3 %. На эпизоды УНВ указали 54 мужчины из 239 (90,7 % ($n = 49$)) – на неинъекционные НВ, 3,7 % ($n = 2$) – на инъекционные НВ, 1,9 % ($n = 1$) – на сочетание неинъекционных и инъекционных НВ), 3,7 % ($n = 2$) – на эпизоды УНВ в момент обращения.

Учитывая наибольшую частоту встречаемости УА (более 70 % общей выборки обследованных мужчин из бесплодных пар), а также более характерный для РФ «северный тип» употребления крепкого алкоголя [10] и сведения из литературных источников о влиянии преимущественно крепкого алкоголя и этанола на репродуктивную систему мужчин [5, 13], на третьем этапе исследования мы провели сравнительный анализ изменений показателей эякулята у мужчин, употреблявших только крепкий алкоголь ($n = 46$), но не куривших и не употреблявших НВ, и у мужчин без учитываемых вредных привычек ($n = 60$). У лиц, употреблявших крепкий алкоголь, стаж бесплодия составил 3 (2–5) года, возраст мужчин и их партнерш – соответственно 34 (31–39) и 33 (29–37) года, у обследованных без учитываемых вредных привычек величины соответствующих показателей равнялись 3 (2–5), 34 (30–37) и 32 (28–35) годам. Объем потребляемого крепкого алкоголя составил 250 (100–500) мл в неделю, минимальное и максимальное количество – соответственно 50 и 1000 мл в неделю. Полученные сведения совпадают с результатами, характери-

Таблица 1. Частота УА, литров в неделю ($n = 214$)

Table 1. Frequency of alcohol consumed, liters per week ($n = 214$)

Показатель	Медиана (25–75)	Минимум	Максимум
Пиво	1,5 (1–2,5)	0,1	21,0
Шампанское/вино	0,5 (0,250–0,7)	0,05	1,5
Крепкий алкоголь (водка, коньяк и др.)	0,25 (0,1–0,5)	0,05	1,0

зующими потребление крепкого алкоголя в отобранной группе мужчин (см. табл. 1). Следует отметить, что среди мужчин, употреблявших только крепкий алкоголь ($n = 46$), случаев запоев отмечено не было.

В табл. 2 представлены данные сравнительного анализа эякулята у мужчин, употреблявших только крепкий алкоголь (группа 1), и у пациентов без учитываемых вредных привычек (группа 2). Статистически значимые различия при сравнении двух групп выявлены для уровня фрагментации ДНК сперматозоидов: у пациентов, употреблявших крепкий алкоголь, величина показателя выше и выходит за границы референсного диапазона. Необходимо отметить, что статистически значимых различий по гормональному статусу между анализируемыми подгруппами не выявлено, хотя прослеживается тенденция к снижению уровня лютеинизирующего гормона у мужчин, употреблявших крепкий алкоголь.

Обсуждение

По данным ВОЗ, в мире в среднем 38,3 % населения в возрасте старше 15 лет употребляют алкоголь в течение как минимум года, наиболее высокая частота УА отмечается на американском континенте и в Европе – соответственно 61,5 и 66,4 % [14]. Определенная нами частота УА среди обследованных мужчин из бесплодных пар (73 %) сопоставима с таковой среди мужчин 18–34 лет крупного мегаполиса (Москва) – 80,7 % [15]. Согласно данным исследования на выборке

мужского взрослого населения в возрасте 25–64 лет из 13 регионов РФ ($n = 8353$), не употребляли алкоголь 21,6 % человек, употребляли умеренно – 72,5 %, чрезмерно – 5,9 % [16], последнее превышает частоту чрезмерного употребления крепкого алкоголя у обследованных нами мужчин из бесплодных пар (0,9 %). Это, с одной стороны, подтверждает необходимость дальнейшей профилактической работы, направленной на снижение УА среди всего мужского населения РФ, а с другой – указывает на определенную специфику потребления крепкого алкоголя у мужчин, обратившихся в центр репродуктивной медицины в связи с проблемой бесплодия в браке, которая у них снижена более чем в 5 раз при сопоставимой общей частоте УА. Следует отметить, что обследованная нами группа пациентов может быть относительно специфичной по своим основным социально-демографическим характеристикам, что свидетельствует о необходимости продолжения исследований в данной области.

Известно, что чрезмерное УА достоверно ухудшает параметры эякулята и нарушает работу гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси [13]. Показано, что у животных под влиянием этанола снижается уровень гонадотропинов и тестостерона, изменяются число клеток Лейдига и морфология ячеек, уменьшается концентрация, подвижность, доля морфологически нормальных форм сперматозоидов, выявляются дефекты конденсации хроматина [5]. В исследованиях с привлечением людей получены противоречивые сведения об изменениях гормонального статуса,

Таблица 2. Анализ эякулята и гормонов у пациентов, употреблявших только крепкий алкоголь, и у пациентов без учитываемых вредных привычек

Table 2. Analysis of ejaculate and hormones in patients who used strong alcohol and patients who did not smoke, did not use alcohol and narcotic substances

Показатель	Группа 1 ($n = 60$)	Группа 2 ($n = 46$)	p
Количество дней воздержания	3,0 (3,0–4,0)	3,5 (3,0–4,0)	0,824
Объем эякулята, мл	3,1 (2,2–4,0)	3,0 (2,0–3,5)	0,300
Вязкость, см	1,0 (1,0–5,3)	1,0 (1,0–7,0)	0,734
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	43,5 (22,5–76)	50,0 (28–77)	0,540
Общее количество сперматозоидов, млн	126,3 (78,3–205,0)	129,5 (69–220,0)	0,866
Доля прогрессивно подвижных сперматозоидов, %	33,0 (21,4–50,5)	33 (26,6–40,0)	0,937
Доля слабоподвижных сперматозоидов, %	9,5 (6,5–15,8)	11,2 (7,8–15,0)	0,352
Доля морфологически нормальных сперматозоидов, %	2,5 (1,5–3,0)	2,5 (1,5–3,0)	0,578
МАР-тест, %	0,5 (0,0–2,5)	0,5 (0,0–2,0)	0,779
НВА-тест, %	85,0 (73,0–90,0)	84 (78–90)	0,779
Фрагментация ДНК сперматозоидов, %	12,8 (8,8–19,4)	16,0 (13,5–19,6)	0,018
Содержание тестостерона, нмоль/л	17,1 (12,7–21,8)	17,8 (12,8–20,6)	0,956
Содержание фолликулостимулирующего гормона, мМЕд/мл	3,4 (2,1–5,1)	2,5 (2,0–3,5)	0,194
Содержание лютеинизирующего гормона, мМЕд/мл	3,2 (2,3–4,7)	2,5 (2,0–3,8)	0,078

но однонаправленные данные о снижении концентрации, увеличении числа случаев аномальной морфологии сперматозоидов, повышении фрагментации ДНК сперматозоидов и числа дефектов конденсации хроматина. Также отмечено негативное влияние чрезмерного УА на транскрипцию генов, генетическую и эпигенетическую регуляцию, состояние здоровья детей в виде повышения частоты психопатологических расстройств, врожденных пороков сердца, рака и измененного репродуктивного развития [5]. Поскольку объемы потребляемого крепкого алкоголя у отобранных нами на третьем этапе исследования во 2-ю подгруппу мужчин нельзя охарактеризовать как чрезмерные, выявленное у них повышение фрагментации ДНК сперматозоидов позволяет говорить, что достаточно длительное (не менее года) употребление крепкого алкоголя даже не в чрезмерных объемах может снижать репродуктивные возможности мужчин. Возникает вопрос – как долго этот эффект от употребления крепкого алкоголя сохраняется? Из литературных источников известно, что отказ от УА в течение как минимум одного цикла сперматогенеза может улучшить качество спермы. Например, по данным B. Guthauser et al., продемонстрировано появление сперматозоидов через 4 месяца отказа от алкоголя у пациента с азооспермией и избыточным потреблением алкоголя [17], аналогичные данные показаны N. Sermondade et al. [18].

По данным ВОЗ, в 2020 г. табак употребляли 22,3 % населения планеты (36,7 % всех мужчин и 7,8 % женщин), более 1,3 млрд людей в мире являются курильщиками [19]. Курение является фактором риска более чем 25 заболеваний, таких как сердечно-сосудистая патология, рак легких, бронхит, злокачественные образования мочевых путей и т.д. [20], а также оказывает негативное воздействие на репродуктивную функцию мужчин и женщин [21, 22]. По результатам метаанализа от 2019 г., включившего 16 исследований с общим числом 10823 мужчин из бесплодных пар (5257 курильщиков и 5566 некурящих), олигозооспермия значительно выше у курильщиков (отношение шансов 1,29, 95%-й доверительный интервал 1,05–1,59, $p = 0,02$), а доля морфологически нормальных форм сперматозоидов меньше (отношение шансов 2,44, 95%-й доверительный интервал 0,99–3,89; $p = 0,001$), не выявлено влияния на подвижность сперматозоидов и работу гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси [6]. По данным российских авторов, курение влияет на метилирование CpG в гене *SIX1*, этот ген находится в кластере родственных генов на хромосоме 14 и, как полагают, участвует в развитии конечностей, а дефекты в нем являются причиной аутосомно-

доминантной глухоты типа 23 (DFNA23) и отобранных синдрома типа 3 (BOS3) [23]. По эпидемиологическим данным, с 2007 по 2017 г. в РФ снизилась распространенность курения среди мужчин с 58,7 до 43,2 % [24]. Данные по курению среди мужчин из бесплодных пар в РФ значительно варьируют – от 17,5 до 46,4 % [25, 26]. Полученные нами результаты свидетельствуют о достаточно высокой доле курящих инфертильных мужчин (41 %), подтверждая необходимость дальнейшей профилактической работы, направленной на последовательное снижение табакокурения среди мужчин в РФ.

Каннабис является одним из наиболее часто используемых наркотиков и все более легализуется как в США, так и во всем мире. Число его потребителей в США увеличилось на 60 % в период с 2007 по 2017 г., и почти 10 млн являются его ежедневными или почти ежедневными пользователями. Примерно 3,8 % населения мира в возрасте 15–64 лет употребляли каннабис хотя бы один раз в год [27, 28]. Согласно данным метаанализа [28], для мужчин из бесплодных пар употребление каннабиоидов является фактором риска снижения доли морфологически нормальных форм и подвижности сперматозоидов, но по концентрации сперматозоидов получены противоречивые данные; употребление каннабиса не влияло на параметры эякулята мужчин общей популяции, также получены противоречивые данные об изменении работы гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси. В то же время известен негативный эффект опиоидов и их аналогов на работу гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси, приводящий к развитию гипогонадизма [8]. Учитывая крайне ограниченные сведения о влиянии каннабиоидов на репродуктивное здоровье и возможности снижения фертильности при употреблении психоактивных веществ, важно информировать пациентов о необходимости ведения здорового образа жизни и отказа от вредных привычек при подготовке к беременности.

Ограничения исследования: отсутствие сравнения с сопоставимой выборкой мужчин, имеющих собственных генетических детей с подтвержденным специальным тестом факта отцовства.

Заключение

У мужчин из бесплодных пар выявлена высокая частота УА с преимущественным употреблением пива или крепкого алкоголя, последнее способствует усилению фрагментации ДНК сперматозоидов; курение характеризуется преимущественно длительным стажем и употреблением в среднем 15 сигарет в день; активное УНВ

встречается значительно реже. Частоты встречаемости указанных факторов риска существенно не отличаются от таковых в общей популяции, что указывает на необходимость усиления профилактической работы для снижения частоты УА и курения как факторов риска инфертильности, особенно среди мужчин репродуктивного возраста. Учитывая специфику требований к состоянию репродуктивного здоровья мужчин, обращающихся в центры репродуктивной медицины, важно иметь представление о частоте и степени выраженности у них курения, УА и УНВ, а также о связи факторов риска инфертильности с параметрами эякулята.

Список литературы

1. Российское общество урологов. Клинические рекомендации «Мужское бесплодие». 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/5_2
2. Coutton C., Fissore R.A., Palermo G.D., Stouffs K., Touré A. Male infertility: genetics, mechanism, and therapies. *Biomed. Res. Int.* 2016;2016:7372362. doi: 10.1155/2016/7372362
3. Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Свиридова М.А., Лутов Ю.В. Медико-социальные факторы риска бесплодия у мужчин. *Андрол. и генит. хирургия.* 2016;17(3):47–53. doi: 10.17650/2070-9781-2016-17-3-47-53
4. Hayden R.P., Flannigan R., Schlegel P.N. The role of lifestyle in male infertility: diet, physical activity, and body habitus. *Curr. Urol. Rep.* 2018;19(7):56. doi: 10.1007/s11934-018-0805-0
5. Finelli R., Mottola F., Agarwal A. Impact of alcohol consumption on male fertility potential: a narrative review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021;19(1):328. doi: 10.3390/ijerph19010328
6. Bundhun P.K., Janoo G., Bhurtu A., Teeluck A.R., Soogund M., Pursun M., Huang F. Tobacco smoking and semen quality in infertile males: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2019;19(1):36. doi: 10.1186/s12889-018-6319-3
7. Elshal M.F., El-Sayed I.H., Elsaied M.A., El-Masry S.A., Kumosani T.A. Sperm head defects and disturbances in spermatozoal chromatin and DNA integrities in idiopathic infertile subjects: association with cigarette smoking. *Clin. Biochem.* 2009;42(7-8):589–594. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2008.11.012
8. Vuong C., van Uum S.H., O'Dell L.E., Lutfy K., Friedman T.C. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr. Rev.* 2010;31(1):98–132. doi: 10.1210/er.2009-0009
9. Emokpae M.A., Brown S.I. Effects of lifestyle factors on fertility: practical recommendations for modification. *Reprod. Fertil.* 2021;2(1):13–26. doi: 10.1530/RAF-20-0046
10. Шовкаров С.З. Анализ факторов, влияющих на потребление алкоголя в Российской Федерации. *Символ науки: междунар. науч. ж.* 2020;(7):19–21.
11. Всемирная организация здравоохранения, Медико-генетический научный центр РАМН. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд. М.: Капитал принт, 2012. 287 с.
12. Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г. Возрастные особенности факторов риска инфертильности мужчин из бесплодных пар. *Успехи геронтол.* 2022;35(4):485–491. doi: 10.34922/AE.2022.35.4.005
13. Muthusami K.R., Chinnaswamy P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil. Steril.* 2005;84(4):919–924. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.04.025
14. World Health Organization. Global status report on alcohol and health – 2014. 2014. 86 p.
15. Киржанова В.В., Тейлор А.У., Бевик Б.М., Бобков Е.Н., Смирновская М.С. Употребление алкоголя среди молодежи в Москве: социально-демографические, количественные и частотные характеристики в период взросления. *Медицина.* 2017;(3):207–231.
16. Шальнова С.А., Максимов С.А., Балашова Ю.А., Деев А.Д., Евстифеева С.Е., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Мордвинова Р.С., Ротарь О.П., ... Драпкина О.М. Потребление алкоголя и зависимость от социально-демографических факторов у лиц трудоспособного возраста (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактик. мед.* 2019;22(5):45–53. doi: 10.17116/profmed20192205145
17. Guthauser B., Boitrelle F., Plat A., Thiercelin N., Vialard F. Chronic excessive alcohol consumption and male fertility: a case report on reversible azoospermia and a literature review. *Alcohol Alcohol.* 2014;49(1):42–44. doi: 10.1093/alcalc/agt133
18. Sermondade N., Elloumi H., Berthaut I., Mathieu E., Delarouzière V., Ravel C., Mandelbaum J. Progressive alcohol-induced sperm alterations leading to spermatogenic arrest, which was reversed after alcohol withdrawal. *Reprod. Biomed. Online.* 2010;20(3):324–327. doi: 10.1016/j.rbmo.2009.12.003
19. ВОЗ. Табак. Информационный бюллетень от 25.05.2022. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: current cigarette smoking among adults aged ≥18 years – United States, 2009. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2010;59(35):1135–1140.
21. Вознесенская Н.В., Степанова Л.А., Закураева К.А., Гафурова Д.Р. Курение как фактор риска мужского бесплодия. *International Journal of Advanced Studies in Medicine and Biomedical Sciences.* 2019;(1):22–30.
22. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility. *Fer-*

til. Steril. 2008;90(5 Suppl):S254–S259. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.035

23. Киселева А.В., Хлебус Э.Ю., Ершова А.И., Шахнович П.Г., Ткаченко К.Н., Макиев Р.Г., Ефимов С.В., Черкашин Д.В., Мешков А.Н., Бойцов С.А. Изучение влияния курения как фактора риска атеросклероза на уровень метилирования ДНК. *Профилактикт. мед.* 2015;18(6):66–70. doi: 10.17116/profmed201518666-70

24. Калабихина И.Е., Кузнецова П.О. Гендерные аспекты табачной эпидемии в России. *Журнал Новой экономической ассоциации.* 2019;(4):143–162. doi: 10.31737/2221-2264-2019-44-4-5

25. Радченко О.Р., Уразманов А.Р. Роль социальных и гигиенических факторов в формировании нарушений репродуктивной функции у мужчин. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2011;(6):11.

26. Григоренко Д.А., Куторова Е.Э. Анализ этиологических факторов мужской инфертильности. *Бюл. мед. интернет-конф.* 2020;10(3):106.

27. World Drug Report. United Nations Office on Drugs and Crime. 2019.

28. Belladelli F., Del Giudice F., Kasman A., Kold Jensen T., Jørgensen N., Salonia A., Eisenberg M.L. The association between cannabis use and testicular function in men: A systematic review and meta-analysis. *Andrology.* 2021;9(2):503–510. doi: 10.1111/andr.12953

References

1. Russian Society of Urologists. Clinical recommendations “Male infertility”. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/5_2. [In Russian].

2. Coutton C., Fissore R.A., Palermo G.D., Stouffs K., Touré A. Male infertility: genetics, mechanism, and therapies. *Biomed. Res. Int.* 2016;2016:7372362. doi: 10.1155/2016/7372362

3. Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G., Sviridova M.A., Lutov Yu.V. Sociomedical risk factors for male infecundity. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery.* 2016;17(3):47–53. [In Russian]. doi: 10.17650/2070-9781-2016-17-3-47-53

4. Hayden R.P., Flannigan R., Schlegel P.N. The role of lifestyle in male infertility: diet, physical activity, and body habitus. *Curr. Urol. Rep.* 2018;19(7):56. doi: 10.1007/s11934-018-0805-0

5. Finelli R., Mottola F., Agarwal A. Impact of alcohol consumption on male fertility potential: a narrative review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021;19(1):328. doi: 10.3390/ijerph19010328

6. Bundhun P.K., Janoo G., Bhurtu A., Teeluck A.R., Soogund M., Pursun M., Huang F. Tobacco smoking and semen quality in infertile males: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2019;19(1):36. doi: 10.1186/s12889-018-6319-3

7. Elshal M.F., El-Sayed I.H., Elsaied M.A., El-Masry S.A., Kumosani T.A. Sperm head defects

and disturbances in spermatozoal chromatin and DNA integrities in idiopathic infertile subjects: association with cigarette smoking. *Clin. Biochem.* 2009;42(7-8):589–594. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2008.11.012

8. Vuong C., van Uum S.H., O'Dell L.E., Lutfy K., Friedman T.C. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr. Rev.* 2010;31(1):98–132. doi: 10.1210/er.2009-0009

9. Emokpae M.A., Brown S.I. Effects of lifestyle factors on fertility: practical recommendations for modification. *Reprod. Fertil.* 2021;2(1):13–26. doi: 10.1530/RAF-20-0046

10. Shovkarov S.Z. Analysis of factors influencing alcohol consumption in the Russian Federation. *Simvol nauki: mezhdunarodnyy nauchnyy zhurnal = Science Symbol: International Scientific Journal.* 2020;(7):19–21. [In Russian].

11. World Health Organization, Medical Genetic Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th ed. Moscow: Capital print, 2012. 287 p. [In Russian].

12. Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G. Analysis of risk factors for the development of infertility in men from infertile couples, depending on age. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology.* 2022;35(4):485–491. [In Russian]. doi: 10.34922/AE.2022.35.4.005

13. Muthusami K.R., Chinnaswamy P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil. Steril.* 2005;84(4):919–924. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.04.025

14. World Health Organization. Global status report on alcohol and health – 2014. 2014. 86 p.

15. Kirzhanova V.V., Taylor A.W., Bewick B.M., Bobkov E.N., Smirnovskaya M.S. Survey of alcohol consumption and drinking patterns among young adults residing in moscow in transition into adulthood: socio-demography, quantity, frequency, context. *Meditisina = Medicine.* 2017;(3):207–231. [In Russian].

16. Shalnova S.A., Maksimov S.A., Balanova Iu.A., Deev A.D., Evstifeeva S.E., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Mordvinova R.S., Rotar O.P., ... Drapkina O.M. Alcohol consumption and dependence on sociodemographic factors in able-bodied people (according to the ESSE-RF study). *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health.* 2019;22(5):45–53. [In Russian]. doi: 10.17116/profmed20192205145

17. Guthauser B., Boitrelle F., Plat A., Thiercelin N., Vialard F. Chronic excessive alcohol consumption and male fertility: a case report on reversible azoospermia and a literature review. *Alcohol Alcohol.* 2014;49(1):42–44. doi: 10.1093/alcalc/agt133

18. Sermondade N., Elloumi H., Berthaut I., Mathieu E., Delarouzière V., Ravel C., Mandelbaum J. Progressive alcohol-induced sperm alterations leading to spermatogenic arrest, which was reversed

- after alcohol withdrawal. *Reprod. Biomed. Online*. 2010;20(3):324–327. doi: 10.1016/j.rbmo.2009.12.003
19. WHO. Tobacco. Newsletter dated 25.05.2022. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>. [In Russian].
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: current cigarette smoking among adults aged ≥ 18 years – United States, 2009. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2010;59(35):1135–1140.
21. Voznesenskaya N.V., Stepanova L.A., Zakuraeva K.A., Gafurova D.R. Smoking as a risk factor for male infertility. *International Journal of Advanced Studies in Medicine and Biomedical Sciences*. 2019;(1):22–30. [In Russian].
22. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility. *Fertil. Steril.* 2008;90(5 Suppl):S254–S259. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.035
23. Kiseleva A.V., Khlebus E.Yu., Ershova A.I., Shakhnovich P.G., Tkachenko K.N., Makiev R.G., Efimov S.V., Cherkashin D.V., Meshkov A.N., Boytsov S.A. Study of the impact of smoking as a risk factor for atherosclerosis on the level of DNA methylation. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2015;18(6):66–70. [In Russian]. doi: 10.17116/profmed201518666-70
24. Kalabikhina I.E., Kuznetsova P.O. Gender aspects of tobacco epidemic in Russia. *Zhurnal Novoy ekonomicheskoy assotsiatsii = Journal of the New Economic Association*. 2019;(4):143–162. [In Russian]. doi: 10.31737/2221-2264-2019-44-4-5
25. Radchenko O.R., Urazmanov A.R. Role of social and hygienic factors in reproductive disorders formation in men. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2011;(6):11. [In Russian].
26. Grigorenko D.A., Kutorova E.E. Analysis of etiological factors of male infertility. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2020;10(3):106 [In Russian].
27. World Drug Report. United Nations Office on Drugs and Crime. 2019.
28. Belladelli F., Del Giudice F., Kasman A., Kold Jensen T., Jørgensen N., Salonia A., Eisenberg M.L. The association between cannabis use and testicular function in men: A systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2021;9(2):503–510. doi: 10.1111/andr.12953

Сведения об авторах:

Епанчинцева Елена Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9041-2687, e-mail: epane@yandex.ru
Селятицкая Вера Георгиевна, д.б.н., проф. ORCID: 0000-0003-4534-7289, e-mail: ccem@centercem.ru

Information about the authors:

Elena A. Epanchintseva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9041-2687, e-mail: epane@yandex.ru
Vera G. Selyatitskaya, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4534-7289, e-mail: ccem@centercem.ru

Поступила в редакцию 27.01.2023
После доработки 10.04.2023
Принята к публикации 22.04.2023

Received 27.01.2023
Revision received 10.04.2023
Accepted 22.04.2023

Некоторые факторы хронического социального стресса у мужчин, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда на арктических территориях Тюменского региона (пилотное исследование)

А.М. Акимов

Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра РАН

625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Резюме

Экспедиционно-вахтовый метод организации труда предполагает рост его интенсивности в период вахты, более продолжительную рабочую смену, уменьшение межсменного отдыха при отсутствии выходных дней и минимальном социальном и бытовом обеспечении и, соответственно, выраженное воздействие факторов хронического социального стресса. Цель исследования – изучение параметров стресса на работе и в семье среди мужчин 25–54 лет, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда на арктических территориях Тюменского региона.

Материал и методы. Одномоментное эпидемиологическое исследование проведено на организованной популяции мужчин 25–54 лет, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда более пяти лет на одном из промышленных предприятий Тюменского региона (203 человека). Группу сравнения составила организованная популяция мужчин в том же возрастном диапазоне, работающих стационарно в г. Тюмени (239 человек). Определение стресса на работе и стресса в семье проводилось по стандартной анкете ВОЗ МОНИКА-психосоциальная.

Результаты и их обсуждение. Среди мужчин, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда, наиболее часто за предшествующие 12 месяцев установлено изменение специальности, повышение нагрузки и ответственности на рабочем месте, более негативное отношение к работе, рост числа конфликтов с подчиненными, но и возможности отдыха после рабочего дня при уменьшении «других» изменений на работе; по параметрам стресса в семье у них наиболее часто определено изменение семейного положения, рост числа конфликтов в семье и в то же время возможностей для спокойного домашнего отдыха. **Заключение.** Полученные результаты пилотного исследования, которые определили значительно большую распространенность некоторых факторов хронического социального стресса после пяти лет работы на арктических территориях Тюменского региона, должны стать научной основой для формирования социально ориентированной профилактической программы по снижению рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний среди работников нефтегазодобывающего комплекса, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда.

Ключевые слова: хронический социальный стресс, стресс на работе, стресс в семье, экспедиционно-вахтовый метод, эпидемиологическое исследование.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Акимов А.М., e-mail: akimovam@infarkta.net

Для цитирования: Акимов А.М. Некоторые факторы хронического социального стресса у мужчин, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда на арктических территориях Тюменского региона (пилотное исследование). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(3):104–112. doi: 10.18699/SSMJ20230313

Some factors of chronic social stress in male expeditionary-workers in the Arctic territories of the Tyumen region (pilot study)

A.M. Akimov

Tyumen Cardiology Research Center

of Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Science

625026, Tyumen, Melnikayte str., 111

Abstract

The expeditionary-shift method of organizing labor involves an increase in the intensity of work during the shift, a longer work shift, a decrease in inter-shift rest in the absence of days off and minimal social and domestic provision, and, accordingly, a pronounced impact of chronic social stress factors. Aim of the study was to investigate the parameters of stress at work and in the family among men aged 25–54, employed in expeditionary-shift work in the arctic territories of the Tyumen region. **Material and methods.** A cross-sectional epidemiological study was conducted on an organized population of men aged 25–54 years, employed in expeditionary-shift work for more than five years at one of the industrial enterprises of the Tyumen region ($n = 203$). The comparison group consisted of an organized population of men in the same age range working permanently in the city of Tyumen ($n = 239$). Determination of stress at work and stress in the family was carried out according to the standard WHO questionnaire MONICA-psychosocial. **Results and discussion.** Among men employed in the expeditionary-shift form of work, most often over the previous 12 months, a change in specialty was established, an increase in the load and responsibility at the workplace, a more negative attitude towards work, an increase in conflicts with subordinates, but also the possibility of rest after a working day with a decrease in ‘other’ changes at work; according to the parameters of stress in the family, among them a change in marital status, an increase in conflicts in the family and at the same time opportunities for a relaxing home rest were most often determined. **Conclusions.** Thus, the results of the pilot study, which determined a significantly higher prevalence of some factors of chronic social stress after five years of work in the arctic territories of the Tyumen region, should become a scientific basis for the formation of a socially oriented preventive program to reduce the risks of developing cardiovascular diseases among workers in the oil and gas production complex employed by the expedition-shift form of work.

Key words: chronic social stress, stress at work, stress in the family, expeditionary-shift form of work, epidemiological study.

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

Correspondence author: Akimov A.M., e-mail: akimovam@infarkta.net

Citation: Akimov A.M. Some factors of chronic social stress in male expeditionary-workers in the Arctic territories of the Tyumen region (pilot study). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(3):104–112. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230313

Введение

Факторы хронического стресса включают в себя стресс в семье, на работе, неудовлетворенность социальным статусом, социальную изоляцию, бытовые факторы [1]. Хронический стресс относится к неспецифической системной реакции, которая возникает, когда организм стимулируется различными внутренними и внешними негативными факторами в течение длительного времени. В психологии под социальным стрессом понимаются переживания человека при избыточных столкновениях с обществом, результат несоответствия требований, предъявляемых общественной системой, и личных психических ресурсов. Физиологическая реакция на хроническое воздействие стресса давно признана мощным модулятором возникновения атеросклероза [2, 3]. Несколько клинико-эпидемиологических исследований показали, что хронический стресс является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и повышения заболеваемости и смертности у пациентов с уже существующей ИБС [4–10]. В конце прошлого века разработана теоретическая модель стресса на рабочем месте, которая на протяжении последующих трех десятилетий и до настоящего времени

последовательно тестируется в ходе проведения эпидемиологических исследований, как одномоментных, так и проспективных [1, 2, 9–13].

Экспедиционно-вахтовая форма труда, кроме априори имеющихся непростых природно-климатических условий, в которых вынуждены работать нефтяники и газовики, характеризуется мобильным режимом и удаленностью рабочих мест от базовых предприятий, постоянными маятникообразными переездами работающих на значительные расстояния из территорий стационарного проживания к рабочему месту и обратно. Она предполагает рост интенсивности труда в период вахты, более продолжительную рабочую смену, уменьшение межсменного отдыха при отсутствии выходных дней и минимальном социальном и бытовом обеспечении и, соответственно, выраженное воздействие факторов хронического социального стресса [14, 15]. В связи с этим изучение факторов хронического социального стресса у вахтовиков и, в частности, стресса на работе и в семье приобретает особое значение. Нарастающая с увеличением стажа работы опасность влияния тяжелых и вредных факторов производства, накопление патологии ставят факторы экспедиционно-вахтового метода работы в класс

хронических профессиональных стрессов с экстремальным характером воздействия [16, 17]. Кроме того, семейное положение рабочих побуждает их ориентироваться на более напряженный трудовой режим с целью удлинения периодического отдыха, проводимого в кругу семьи [12, 16].

Анализ физиологических показателей, изученных в определенные производственные циклы, позволил выделить особые критические периоды в период адаптации вахтовиков к мобильным меридиональным переездам и показать объективную картину по степени напряженности организма, обусловленной работой в режиме экспедиционной вахты. Хронофизиологическая перестройка организма при меридиональных перемещениях в арктическом регионе обоснована спецификой новых социальных и климатических условий, вызывающих разную степень изменения конвенционных и неконвенционных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в изменившейся среде обитания [18, 19]. Работа в таком режиме приводит к постоянному напряжению и перестройке всех адапционно-регуляторных систем организма, требуя разработки социально ориентированных профилактических проектов для работников, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда. В связи с этим научная база, необходимая для разработки таких проектов, может быть определена при установлении популяционных закономерностей по распространенности факторов хронического социального стресса и, в частности, стресса на работе и в семье в условиях северной вахты.

Известно, что ключевым фактором хронического социального стресса, кроме социальной изоляции, низкого социального статуса, бытовых факторов, является стресс на работе и в семье [8, 9]. Во многих исследованиях показана взаимосвязь факторов хронического социального стресса с развитием ССЗ, что ставит их в один ряд с такими предикторами инфаркта миокарда, как конвенционные факторы риска – артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, сахарный диабет [5, 7, 10]. Поскольку хронический социальный стресс относится к неспецифической системной реакции, которая возникает, когда организм стимулируется различными внутренними и внешними негативными факторами в течение длительного времени, среди лиц, занятых работой в режиме экспедиционной вахты более пяти лет, такие факторы хронического социального стресса, как стресс на работе и в семье, проявляются наиболее явно. Физиологическая реакция на стресс при его длительном воздействии на организм человека еще в прошлом веке признана мощным катализатором возникновения атеросклероза

[1, 2]. В связи с этим эпидемиологические исследования, проведенные при промышленном освоении северных территорий, показали серьезные риски развития ССЗ и их конвенционных факторов риска среди работников нефтегазодобывающего комплекса, работающих экспедиционно-вахтовым методом, при этом негативное влияние факторов хронического социального стресса у этого контингента работающих представляется наиболее важным.

Цель исследования – изучение параметров стресса на работе и в семье среди мужчин 25–54 лет, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда на арктических территориях Тюменского региона.

Материал и методы

Ограниченное (пилотное) исследование с целью более широкого последующего проводилось в феврале–мае 2022 г. среди лиц, работающих экспедиционной вахтой на предприятии ЕВРАКОР в арктических широтах Тюменского региона (основная группа, $n = 203$). Группой сравнения послужила организованная популяция мужчин, работающих стационарно на промышленном предприятии (ТПАТП № 2) г. Тюмени ($n = 239$). Критериями включения в исследования явились мужской пол, возраст в диапазоне 25–54 лет, физический характер труда и стаж 5 лет и более.

Согласно протоколу кардиологического скрининга для установления факторов хронического социального стресса выполнялось анкетирование по алгоритмам ВОЗ МОНИКА-психосоциальная [9]. Анализ стресса на работе (7 вопросов предоставленного теста) и в семье (4 вопроса предоставленного теста) проводился посредством оценки стандартной анкеты ВОЗ МОНИКА-психосоциальная «Знание и отношение к своему здоровью». От каждого обследованного получено письменное информированное согласие на участие в кардиологическом скрининге, его протокол одобрен этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра.

При оценке достоверности различий между выборочными долями совокупности в двух группах применялся критерий χ^2 Пирсона, при величинах абсолютных частот менее 5 – точный критерий Фишера. За критический уровень значимости принимался $p < 0,05$. Стандартизация изучаемых показателей по возрасту проводилась с целью экстраполяции данных на всю популяцию и корректного сравнения с другими популяционными исследованиями этого профиля, в соответствии с последней переписью населения РФ в возрастном диапазоне 25–54 лет и возрастной

структурой обследуемых в каждой из трех возрастных групп (табл. 1).

Результаты

Лица, занятые экспедиционно-вахтовой формой труда, существенно чаще изменяли специальность за предшествующий период одного года, у них статистически значимо превалировал рост нагрузки на рабочем месте, тогда как ответ по поводу нагрузки «не изменилась» существенно чаще давали работники, включенные в группу сравнения (табл. 2). Вместе с тем негативное отношение к работе отмечала существенно большая часть организованной популяции вахтовиков относительно мужчин, работающих на тюменском предприятии. Противоположные статистически значимые тенденции в сравнительном аспекте по основной группе и группе сравнения имели место при рассмотрении крайних негативной и позитивной позиций по отношению к своей работе (см. табл. 2). Динамику роста ответственности на работе за последний годовой период отмечала большая доля лиц, работающих экспедиционной вахтой, тогда как отсутствие таковой существенно чаще имело место среди работников тюменского предприятия, представляющих собой группу сравнения. Статистически значимые различия по оценке ответственности на работе за предшествующие двенадцать месяцев были установлены по двум параметрам: «высокая» и «незначительная», причем первая – в пользу основной группы вахтовиков, а вторая – в пользу работающих стационарно (см. табл. 2).

Касательно значительных перемен на работе в течение последних 12 месяцев статистически значимые различия имели место по следующим параметрам стресса на рабочем месте. Среди работников, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда, сравнительно с работающими стационарно на тюменском предприятии существенно чаще имели место конфликты с подчиненными, в то же время перемены на работе, обозначенные в анкете как «другие», за предшествующий годовой период возникали статистически значимо чаще в группе сравнения (см. табл. 2). При этом среди лиц, работающих экспедиционной вахтой, превалировала наиболее частая возможность полноценного отдыха после рабочего дня. Так, в основной группе вахтовиков отрицательный и неопределенный ответы по поводу возможности отдыха после работы встречались существенно реже, чем в группе сравнения. Соответственно, показатели «редко» и «бывает всякое» имели статистически значимые тенденции к снижению в группе мужчин, работающих экспедиционной

Таблица 1. Возрастная структура обследуемых групп

Table 1. Age structure of the surveyed groups

Возраст	Основная группа (n = 203)	Группа сравнения (n = 239)
25–34 лет	53 (26,1 %)	68 (28,5 %)
35–44 лет	74 (36,4 %)	84 (35,1 %)
45–54 лет	76 (37,5 %)	87 (36,4 %)
25–54 лет	203 (100,0 %)	239 (100,0 %)

вахтой, относительно стационарно работающих на тюменском предприятии; в разной степени положительные ответы, касающиеся возможности отдыха после рабочего дня, существенно превалировали среди вахтовиков (см. табл. 2).

Что касается изучаемых параметров стресса в семье, то если в отношении болезни или смерти близких между группами работающих разными методами статистически значимых различий не наблюдалось, то изменение семейного положения существенно превалировало в основной группе вахтовиков, а его отсутствие – соответственно в группе стационарно работающих (табл. 3). Среди мужчин, работающих методом экспедиционной вахты, также существенно чаще имело место несколько конфликтов в семье за 12 предшествующих месяцев. Относительно группы сравнения доля респондентов среди работников, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда, которые констатировали помехи для спокойного домашнего отдыха, была существенно меньше (см. табл. 3).

Обсуждение

Результаты по выявлению факторов хронического социального стресса среди вахтовиков сопоставимы с полученными в других исследованиях, проведенных на популяционном уровне среди лиц, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда [16–20]. Во многих исследованиях обсуждаются недостатки и сложности в работе и личной жизни, возникающие в основном из-за постоянных отъездов. Осознание того факта, что в будущем работники столкнутся с плохими условиями жизни на смене, а также с опасными условиями труда и угрозой здоровью, тревожит их и может порой объяснить отрицательное отношение к вахтовой работе в регионах добычи нефти и газа в арктической зоне у половины опрошенных [14, 18]. Особенно негативно воспринимается долгая разлука с детьми и с супругой. Часть опрошенных осознает, что условия жизни и труда на смене оставляют желать лучшего – это еще один существенный фактор, приводящий к отказу

Таблица 2. Распространенность факторов стресса на рабочем месте у мужчин, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда и работающих стационарно**Table 2.** Prevalence of workplace stress factors among men engaged expeditionary-shift form of work and permanently employed

Вопрос / отношение	Основная группа (n = 203)			Группа сравнения (n = 239)			p
	n	%	СП	n	%	СП	
1. Изменилась ли Ваша специальность в течение последних 12 месяцев?							
1.1. Да	129	63,5	62,7	36	15,1	16,2	0,0000
1.2. Нет	74	36,5	35,8	203	84,9	85,1	0,0000
2. Изменилась ли Ваша нагрузка на работе в течение последних 12 месяцев?							
2.1. Стал выполнять дополни- тельную работу	85	41,9	41,7	47	19,7	20,1	0,0000
2.2. Не изменилась	93	45,8	46,2	176	73,6	71,5	0,0000
2.3. Уменьшил или перестал выполнять дополни- тельную работу	25	12,3	12,5	16	6,7	6,8	0,0424
3. Нравится ли Вам ваша работа?							
3.1. Совсем не нравится	3	1,5	1,5	13	5,4	5,5	0,0263
3.2. Не нравится	40	19,7	19,9	20	8,4	8,6	0,0000
3.3. Средне	85	41,8	41,9	74	31,0	31,2	0,0172
3.4. Нравится	72	35,5	35,6	104	43,5	43,4	0,0850
3.5. Очень нравится	3	1,5	1,5	28	11,7	11,8	0,0000
4. Изменилась ли Ваша ответственность на работе в течение последних 12 месяцев?							
4.1. Не изменилась	60	29,6	31,1	123	51,5	51,4	0,0000
4.2. Повысилась	135	66,5	66,8	104	43,5	43,4	0,0000
4.3. Понижилась	8	3,9	3,9	12	5,0	5,1	0,5862
5. Как Вы оцениваете ответственность своей работы в течение последних 12 месяцев?							
5.1. Незначительная	3	1,5	1,5	27	11,3	11,4	0,0000
5.2. Средняя	71	35,0	35,2	77	32,2	32,5	0,5404
5.3. Высокая	114	56,1	56,8	107	44,8	45,1	0,0170
5.4. Очень высокая	15	7,4	7,4	28	11,7	11,8	0,1261
6. Произошли ли у Вас на работе значительные перемены за последние 12 месяцев?							
6.1. Не было	6	3,0	3,0	16	6,8	6,9	0,0717
6.2. Конфликты с начальством	10	4,9	5,1	11	4,6	4,7	0,8734
6.3. Конфликты с подчинен- ными	28	13,8	14,1	7	2,9	2,9	0,0000
6.4. Смена рабочего места	24	11,8	11,9	24	10,0	10,1	0,5487
6.5. Смена руководителя	6	3,0	3,1	11	4,6	4,5	0,3696
6.6. Смена подчиненных	4	2,0	2,0	2	0,8	0,7	0,3047
6.7. Изменение оклада	59	29,1	29,2	57	23,8	23,9	0,2143
6.8. Другие	66	32,4	32,6	111	46,5	48,5	0,0029
7. Удается ли Вам расслабиться и отдохнуть после обычного рабочего дня в течение последних 12 месяцев?							
7.1. Нет, никогда	12	5,9	6,1	11	4,6	4,5	0,5370
7.2. Редко	37	18,2	18,3	70	29,3	31,2	0,0068
7.3. Бывает всякое	64	31,6	32,0	103	43,1	43,4	0,0124
7.4. Часто	35	17,2	17,1	19	7,9	8,2	0,0030
7.5. Да, всегда	55	27,1	27,2	36	15,1	15,2	0,0018

Примечание: СП – стандартизованный по возрасту показатель.

Таблица 3. Распространенность факторов стресса в семье у мужчин, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда и стационарно работающих в сравнительном аспекте**Table 3.** Prevalence of family stress among men engaged expeditionary-shift form of work and permanently employed

Вопрос / отношение	Основная группа (n = 203)			Группа сравнения (n = 239)			p
	n	%	СП	n	%	СП	
1. Тяжело болел или умер кто-нибудь из Ваших близких в течение 12 месяцев?							
1.1. Да	49	24,1	24,5	52	21,8	22,0	0,5525
1.2. Нет	154	75,9	76,5	187	78,2	78,4	
2. Изменилось ли Ваше семейное положение за последние 12 месяцев (женился, развелся, оставил семью, овдовел, родился ребенок, другое)?							
2.1. Нет изменений	130	64,0	64,2	181	75,7	75,5	0,0002
2.2. Одно изменение	45	22,2	23,1	30	12,6	12,8	0,0073
2.3. Несколько	28	13,8	13,9	28	11,7	11,8	0,5128
3. Были ли у Вас в семье серьезные конфликты в течение последних 12 месяцев?							
3.1. Не было	101	49,7	51,2	170	71,1	70,8	0,0000
3.2. Был один	31	15,3	15,5	24	10,1	9,8	0,0970
3.3. Несколько	68	33,5	33,2	34	14,2	15,2	0,0000
3.4. Бывает часто	3	1,5	1,5	11	4,6	4,5	0,0616
4. Мешает ли Вам что-нибудь спокойно отдохнуть дома?							
4.1. Нет	178	87,7	87,2	180	75,3	75,5	0,0010
4.2. Да	25	12,3	12,6	59	24,7	25,1	

от вахтовой работы. Так, в ходе исследования среди учащихся Уфимского нефтяного технического университета в Республике Башкортостан авторы сделали попытку лучше понять ситуацию, в которой находится «новое поколение» рабочей силы в нефтегазовой промышленности [20]. Исследование показало, что, хотя регулярные отлучки из дома делают стиль жизни вахтовика менее привлекательным, в последнее десятилетие он стал нормой и для самих вахтовых работников, и для членов их семей и друзей. Так, в представленном нами исследовании у мужчин, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда, определено увеличение возможностей для спокойного домашнего отдыха. Тем не менее в настоящем исследовании имела место статистически значимая тенденция и к увеличению таких параметров, как изменение семейного положения и рост числа конфликтов в семье, что свидетельствует о наличии стресса в семье на популяционном уровне у лиц физического труда и требует дальнейшего изучения. Вместе с тем данные по распространенности стресса на работе и в семье, полученные среди работников группы сравнения (у мужчин, работающих стационарно на промышленном предприятии г. Тюмени), оказались сопоставимыми с таковыми среди мужчин открытой популяции г. Тюмени, описанными нами ранее [11, 12].

Арктическая зона неоднородна по своим социальным, климатогеографическим, биокли-

матическим и медико-метеорологическим характеристикам [14–20]. Разнохарактерность, многосложность и неоднозначность взаимосвязей между человеком и окружающей средой требуют проведения популяционных исследований и мониторинга здоровья временно и периодически длительно проживающих людей в экстремальных условиях Севера. Безусловно, только интегральный анализ сочетанного воздействия природно-климатических, антропогенных, социально-бытовых, конвенционных и неконвенционных факторов на организм человека для разработки и реализации целенаправленных превентивных мероприятий, а также повышения качества медицинской помощи для обеспечения здоровьесбережения может способствовать поддержанию устойчивого социально-экономического развития арктической зоны Российской Федерации.

Заключение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали значительное превышение распространенности таких неконвенционных факторов, как стресс на работе и в семье, при работе более пяти лет в режиме экспедиционной вахты. Полученные данные не только предполагают серьезные риски развития сердечно-сосудистой патологии, но и позволяют объяснить результаты, полученные ранее при анализе эпидемиологических исследований, которые показали рост

распространенности артериальной гипертонии и ожирения среди вахтовиков в том же временном диапазоне [16], и могут стать научной основой для формирования социально ориентированной профилактической программы по снижению рисков развития ССЗ среди работников нефтегазодобывающего комплекса, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда.

Для структурирования реализации программы по обеспечению качественной медицинской и психофизиологической помощи, а также для создания качественных адекватных санитарно-гигиенических и социально-экономических условий для вахтовиков необходима организация механизма постоянного мониторинга здоровья вахтовых работников, предусматривающая выявление и исследование рисков, характерных для территории Арктики. Такая программа должна быть сформирована с учетом совокупности общебиологического действия природных, антропогенных, а также конвенционных и неконвенционных факторов, их сочетания и степени выраженности, предъявляющих повышенные требования к функциональным системам организма человека.

Выводы

Среди мужчин, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда, наиболее часто за предшествующие 12 месяцев установлено изменение специальности, повышение нагрузки и ответственности на рабочем месте, более негативное отношение к работе, рост числа конфликтов с подчиненными, но и возможности отдыха после рабочего дня при уменьшении «других» изменений на работе.

По параметрам стресса в семье среди мужчин, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда, за предшествующие 12 месяцев наиболее часто определено изменение семейного положения, рост числа конфликтов в семье и в то же время возможностей для спокойного домашнего отдыха.

Благодарности

Автор выражает благодарности сотрудникам лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (зав. лабораторией заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор Гафаров В.В.) за предоставленный алгоритм выявления факторов хронического социального стресса по стандартной анкете МОНИКА-психосоциальная, лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-со-

судистых заболеваний Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского НИМЦ РАН (зав. лабораторией д.м.н. Е.В. Акимова) за проведенное анкетирование среди работников ЕВРАКОР в рамках кардиологического скрининга, кафедры «эксплуатация автомобильного транспорта» Тюменского индустриального университета (зав. кафедрой к.т.н., доцент Д.А. Захаров) за проведенное анкетирование среди работников ТАПТ № 2 г. Тюмени.

Список литературы

1. Karasek R.A., Theorell T. Healthy work: stress productivity and the reconstruction of working life. New York: Basic Books, 1992. 398 p.
2. Siegrist J., Peter R., Cremer P., Seidel D. Chronic work stress is associated with atherogenic lipids and elevated in middle-aged men. *J. Intern. Med.* 1997;242(2):149–256. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.00167.x
3. Yeboah J., Young R., McClelland R.L., Delaney J.C., Polonesky T.S., Dawood F.A., Blaha M.J., Miedema M.D., Sibley C.T., Carr J.J., ... Herring D.M. Utility of nontraditional risk markers in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67(2):139–147. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.058
4. Lindholt J.S., Søgaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10109):2256–2265. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32250-X
5. Lin J.S., Evans C.V., Johnson E., Redmond N., Coppola E.L., Smith N. Nontraditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA.* 2018;320(3):281–297. doi: 10.1001/jama.2018.4242
6. von Känel R. Psychosocial stress and cardiovascular risk: current opinion. *Swiss. Med. Wkly.* 2012;42:w13502. doi: 10.4414/sm.w.2012.13502
7. US Preventive Services Task Force; Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K., Barry M.J., Caughey A.B., Davidson K.W., Doubeni Ch.A., Epling J.W., Kemper A.R., ... Wong J.B. Risk assessment for cardiovascular disease with nontraditional risk factors: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *J. Am. Med. Assoc.* 2018;320(3):272–280. doi: 10.1001/jama.2018.8359
8. Yao B.C., Meng L.B., Hao M.L., Zhang Y.M., Gong T., Guo Z.G. Chronic stress: a critical risk factor for atherosclerosis. *J. Int. Med. Res.* 2019;47(4):1429–1440. doi: 10.1177/0300060519826820
9. Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Изучение влияния стресса на риск артериальной гипертензии в открытой популяции среди мужчин 25–64 лет (эпидемиологическое

исследование на основе программы ВОЗ «MONICA-PSYCHOSOCIAL»). *Артериал. гипертензия*. 2013;19(1):27–31.

10. Гафаров В.В., Гагулин И.В., Гафарова А.В., Панов Д.О., Крымов Э.Ф., Громова Е.А. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: гендерные различия и 22-летняя динамика среди населения Сибири (программы ВОЗ «MONICA-ПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ», НАРПЕЕ). *Терапевт. арх.* 2020;92(1):15–24. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000249

11. Акимов А.М. Параметры основных стрессовых событий в молодом возрасте по данным кросс-секционных эпидемиологических исследований. *Рос. кардиол. ж.* 2020;25(6):61–67. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3660

12. Акимов А.М., Каюмова М.М., Акимов М.Ю., Кузнецов В.А. Стресс в семье в открытой городской популяции, гендерные различия. *Сиб. науч. мед. ж.* 2018;38(4):127–129. doi: 10.15372/SSMJ20180417

13. Meng L.B., Zhang Y.M., Luo Y., Gong T., Lui P. Chronic stress a potential suspect zero of atherosclerosis: A systematic review. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:738654. doi: 10.3389/fcvm.2021.738654

14. Силин А.Н. Социологические аспекты вахтового труда на территориях севера Западной Сибири. *Экон. и соц. перемены: факты, тенденции, прогноз*. 2015;40(4):109–123. doi: 10.15838/esc/2015.4.40.7

15. Говорова Н.В. Арктические державы: развитие человеческого потенциала (сравнительные характеристики). *Современная Европа*. 2013;56(4):37–45.

16. Гафаров В.В., Акимова Е.В. Динамика распространенности основных факторов риска ИБС у мужчин, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда на нефтедобывающем комплексе Западной Сибири. *Терапевт. арх.* 1995;67(1):22–26.

17. Chinnaiyan K. Role of stress management for cardiovascular disease prevention. *Curr. Opin. Cardiol.* 2019;34(5):531–535. doi: 10.1097/HCO.0000000000000649

18. Кривошёков С.Г., Белишева Н.К., Николаева Е.И., Вергунов Е.Г., Мартынова А.А., Ельникова О.Е., Пряничников С.В., Ануфриев Г.Н., Балиоз Н.В. Концепция аллостаза и адаптация человека на Севере. *Экол. человека*. 2016;(7):17–25. doi:10.33396/1728-0869-2016-7-17-25

19. Ветошкин А.С., Шуркевич Н.П., Гапон Л.И., Губин Д.Г., Симонян А.А., Пошинов Ф.А. Роль ритма природной освещенности в формировании десинхроноза в условиях заполярной вахты. *Сиб. мед. ж. (Томск)*. 2019;34(4):91–100. doi: 10.29001/2073-8552-2019-34-4-91-100

20. Саксингер Г., Эфнер Э., Шакирова Э., Иванова М., Яковлев М., Гареев Э. «Я готов!»: Новое поколение мобильных кадров в российской нефтегазовой промышленности. *Сибирские исторические исследования*. 2014;(4):73–103.

References

1. Karasek R.A., Theorell T. Healthy work: stress productivity and the reconstruction of working life. New York: Basic Books, 1992. 398 p.

2. Siegrist J., Peter R., Cremer P., Seidel D. Chronic work stress is associated with atherogenic lipids and elevated in middle-aged men. *J. Intern. Med.* 1997;242(2):149–256. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.00167.x

3. Yeboah J., Young R., McClelland R.L., Delaney J.C., Polonesky T.S., Dawood F.A., Blaha M.J., Miedema M.D., Sibley C.T., Carr J.J., ... Herrington D.M. Utility of nontraditional risk markers in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67(2):139–147. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.058

4. Lindholt J.S., Søgaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10109):2256–2265. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32250-X

5. Lin J.S., Evans C.V., Johnson E., Redmond N., Coppola E.L., Smith N. Nontraditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA*. 2018;320(3):281–297. doi: 10.1001/jama.2018.4242

6. von Känel R. Psychosocial stress and cardiovascular risk: current opinion. *Swiss. Med. Wkly*. 2012;42:w13502. doi: 10.4414/smww.2012.13502

7. US Preventive Services Task Force; Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K., Barry M.J., Caughey A.B., Davidson K.W., Doubeni Ch.A., Epling J.W., Kemper A.R., ... Wong J.B. Risk assessment for cardiovascular disease with nontraditional risk factors: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *J. Am. Med. Assoc.* 2018;320(3):272–280. doi: 10.1001/jama.2018.8359

8. Yao B.C., Meng L.B., Hao M.L., Zhang Y.M., Gong T., Guo Z.G. Chronic stress: a critical risk factor for atherosclerosis. *J. Int. Med. Res.* 2019;47(4):1429–1440. doi: 10.1177/0300060519826820

9. Gafarov V.V., Gromova E.A., Gagulin I.V., Gafarova A.V. The effects of stress on risk of arterial hypertension in general male population of 25–64 years old: 14 years of follow up (epidemiological study on the basis of the WHO program “MONICA — PSYCHOSOCIAL”). *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2013;19(1):27–31. [In Russian].

10. Gafarov V.V., Gagulin I.V., Gafarova A.V., Panov D.O., Krymov E.F., Gromova E.A. Psychosocial

risk factors for cardiovascular disease: gender differences and 22-year dynamics among the population of Siberia (WHO MONICA-Psychosocial Program, HAPIEE). *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(1):15–24. [In Russian]. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000249

11. Akimov A.M. Parameters of stressful events at a young age (data of cross-sectional epidemiological studies). *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):61–67. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3660

12. Akimov A.M., Kayumova M.M., Akimov M.Yu., Kuznetsov V.A. Stress in the family in the open urban population, gender differences. *Sibirskiy nauchnyy medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2018;38(4):127–129. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20180417

13. Meng L.B., Zhang Y.M., Luo Y., Gong T., Lui P. Chronic stress a potential suspect zero of atherosclerosis: a systematic review. *Front. Cardiovasc. Med*. 2021;8:738654. doi: 10.3389/fcvm.2021.738654

14. Silin A.N. Sociological aspects of rotational employment in the northern territories of Western Siberia. *Ekonomicheskiye i sotsial'nyye peremeny: fakty, tendentsii, prognoz = Economic and Social Changes: Facts, Trends, Forecast*. 2015;40(4):109–123. [In Russian]. doi: 10.15838/esc/2015.4.40.7

15. Govorova N.V. Arctic powers: human development (comparative features). *Sovremennaya Yevropa = Modern Europe*. 2013;4:37–45. [In Russian].

16. Gafarov V.V., Akimova E.V. Prevalence of major risk factors for coronary heart disease in men employed expeditionary form of shift work on oil production complex of Western Siberia. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 1995;67(1):22–26. [In Russian].

17. Chinnaiyan K. Role of stress management for cardiovascular disease prevention. *Curr. Opin. Cardiol*. 2019;34(5):531–535. doi: 10.1097/HCO.0000000000000649

18. Krivoshchekov S.G., Belisheva N.K., Nikolaeva E.I., Vergunov E.G., Martynova A.A., El'nikova O.E., Pryanichnikov S.V., Anufriev G.N., Balioz N.V. The concept of allostasis and human adaptation in the North. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2016;(7):17–25. [In Russian]. doi: 10.33396/1728-0869-2016-7-17-25

19. Vetoshkin A.S., Shurkevich N.P., Gapon L.I., Gubin D.G., Simonyan A.A., Poshinov F.A The role of natural light rhythm in the development of desynchronization in the conditions of rotational shiftwork in the Arctic. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk) = Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2019;34(4):91–100. [In Russian]. doi: 10.29001/2073-8552-2019-34-4-91-100

20. Saxinger G., Öfner E., Shakirova E., Ivanova M., Yakovlev M., Gareev E. “I AM READY!”: The next generation of mobile professionals in the Russian oil and gas industry. *Sibirskiy istoricheskiy issledovaniya = Siberian Historical Research*. 2014;(4):73–103. [In Russian].

Сведения об авторе:

Акимов Александр Михайлович, к.соц.н., ORCID: 0000-0001-5152-8460, e-mail: akimovam@infarkta.net

Information about the author:

Alexander M. Akimov, PhD, ORCID: 0000-0001-5152-8460, e-mail: akimovam@infarkta.net

Поступила в редакцию 09.09.2022

После доработки 14.03.2023

Принята к публикации 22.03.2023

Received 09.09.2022

Revision received 14.03.2023

Accepted 22.03.2023

Проявления заболеваемости злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы у молодого населения Российской Федерации: региональные особенности

В.С. Юдина¹, П.Д. Лопухов¹, А.Д. Каприн², О.И. Аполихин², О.И. Трушина²,
С.В. Мухтарулина², Н.И. Брико¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Минздрава России

119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2/2

² Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена –
филиал НМИЦ радиологии

125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Резюме

Цель исследования – анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) органов репродуктивной системы населения лиц в возрасте от 15 до 39 лет, проживающих в различных субъектах РФ. **Материал и методы.** Использованы данные специализированных форм государственной отчетности № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» и данные Федеральной службы государственной статистики РФ о численности и половозрастном составе населения за период с 2011 по 2021 г. **Результаты.** В динамике изменений показателей заболеваемости ЗНО репродуктивных органов молодого населения регионов РФ за период с 2011 по 2021 г. наблюдаются разнонаправленные тенденции. Наибольшие показатели отмечены в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах, а именно в Забайкальском крае и Магаданской области, наименьшие – в регионах Северо-Кавказского федерального округа. **Заключение.** Установлены региональные различия показателей заболеваемости в субъектах РФ, обнаружены изменения тенденций для возрастной группы людей от 15 до 39 лет, что может быть связано с изменениями образа жизни, экологическими факторами, а также улучшением выявления онкологических заболеваний.

Ключевые слова: подростки, молодые люди, злокачественные новообразования, репродуктивное здоровье, заболеваемость.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Юдина В.С., e-mail: viktoriayudina@bk.ru

Для цитирования: Юдина В.С., Лопухов П.Д., Каприн А.Д., Аполихин О.И., Трушина О.И., Мухтарулина С.В., Брико Н.И. Проявления заболеваемости злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы у молодого населения Российской Федерации: региональные особенности. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(3):113–120. doi: 10.18699/SSMJ20230314

Manifestations of the incidence of malignant neoplasms of the reproductive system in the young population of Russian Federation: regional features

V.S. Yudina¹, P.D. Lopukhov¹, A.D. Kaprin², O.I. Apolikhin², O.I. Trushina²,
S.V. Mukhtarulina², N.I. Briko¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Minzdrav of Russia
119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2/2

² National Medical Research Radiological Centre of Minzdrav of Russia
125284, Moscow, 2 Botkinsky dr., 3

Abstract

The aim of the study was to analyze the incidence of malignant neoplasms of the organs of the reproductive system of the population aged 15 to 39 years within the Russian Federation. **Material and methods.** The data of specialized forms of state reporting No. 7 "Information on diseases of malignant neoplasms" and data of the Federal State Statistics Service of the Russian Federation on the size and sex and age composition of the population for the period from 2011 to 2021 were used. **Results.** In the dynamics of changes in the incidence of malignant neoplasms of the reproductive organs of the young population of the regions of the Russian Federation for the period from 2011 to 2021, multidirectional trends are observed. The highest incidence rates are in the Siberian and Far Eastern Federal Districts, namely in the Trans-Baikal Territory and the Magadan Region, the smallest – in the regions of the North Caucasian Federal District. **Conclusions.** Regional differences in incidence rates in the constituent entities of the Russian Federation were established, changes in trends were found for the age group of people from 15 to 39 years old, which may be associated with lifestyle changes, environmental factors, as well as improved detection of cancer.

Key words: adolescents, young adults, malignant neoplasms, reproductive health, morbidity.

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

Correspondence author: Yudina V.S., e-mail: viktoraiyudina@bk.ru

Citation: Yudina V.S., Lopukhov P.D., Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Trushina O.I., Mukhtarulina S.V., Briko N.I. Manifestations of the incidence of malignant neoplasms of the reproductive system in the young population of Russian Federation: regional features. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(3):113–120. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230314

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются преимущественно заболеваниями позднего среднего и пожилого возраста, и около 65 % всех зарегистрированных случаев (за исключением немеланомного рака кожи) приходится на пациентов старше 65 лет. Однако среди подростков и молодых людей глобальная ежегодная заболеваемость раком составляет один миллион и представляет собой серьезную проблему. Возрастной промежуток от 15 до 39 лет является рекомендованным определением диапазона лиц основного репродуктивного возраста в онкологии. Около 66000 молодых людей в возрасте 15–39 лет в Европе ежегодно заболевают раком [1]. Среди лиц в возрасте от 15 до 24 лет рак является ведущей причиной смерти, связанной с болезнями, и занимает третье место среди наиболее значимых причин смертности среди молодых людей в Европе после дорожно-транспортных происшествий и суицида. Среди лиц в возрасте 25–39 лет рак занимает второе место по летальности, обусловленной заболеваниями [2].

Проблема репродуктивного здоровья и его сохранения была и остается одной из самых острых в медицине. В этой связи изучение причин нарушения репродуктивного здоровья в настоящее время определено в качестве основного направления развития медицинской науки в России, является предметом перспективных исследований и потому выделено приказом Минздрава России № 281 от 30 апреля 2013 г. «Об утверждении научных платформ медицинской науки» в качестве

одной из научных платформ [3]. По данным Росстата (2018), на современном этапе основная демографическая нагрузка приходится на возрастные группы женщин 20–35 лет, что обосновывает необходимость многоаспектного и глубокого анализа характеристик этой доли населения: оценки состояния репродуктивного здоровья, факторов риска и причин репродуктивных нарушений, в том числе ЗНО. Согласно приказу Минздравсоцразвития РФ от 19.04.1999 № 135 «О совершенствовании системы государственного ракового регистра», к злокачественным опухолям женской репродуктивной системы относятся новообразования вульвы (C51), молочной железы (C50), влагалища (C52), яичников (C56) и шейки матки (C53), мужской – новообразования полового члена (C60), предстательной железы (C61) и яичка (C62).

Настоящее исследование было направлено на описание и анализ заболеваемости ЗНО органов репродуктивной системы в возрастной группе от 15 до 39 лет в субъектах РФ за период с 2011 по 2021 г.

Материал и методы

В исследование включены все зарегистрированные случаи ЗНО органов репродуктивной системы: рак молочной железы, предстательной железы, вульвы, влагалища, шейки и тела матки, яичников, плаценты, полового члена и яичка, диагностированные у лиц в возрасте от 15 до 39 лет в 2011–2021 гг. в Российской Федерации. Расчеты были проведены в соответствии с информаци-

ей специализированных форм государственной отчетности № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» и статистическими сведениями (половозрастной состав населения территорий) Федеральной службы государственной статистики. Поскольку данные были обезличены, этического одобрения для исследования не требовалось.

В процессе выполнения анализа оценивались показатели заболеваемости с 95%-ми доверительными интервалами (ДИ) по 10 видам рака, которые были включены в исследование. Интенсивные эпидемиологические показатели рассчитывались на 100 000 населения соответствующих возрастнo-половых групп. При расчете прироста/убыли производилось предварительное выравнивание динамического ряда за рассматриваемый период методом наименьших квадратов.

Результаты

В период с 2011 по 2021 г. среди подростков и молодых людей в РФ зарегистрировано 114 868 новых случаев ЗНО репродуктивных органов с общей заболеваемостью 20,78 на 100 тыс. населения (3,71 у мужчин и 38,14 у женщин). Ежегодный прирост числа новых случаев составляет более 10 000, с 2011 по 2021 г. он увеличился на 14 % (с 9155 до 10 644), грубый показатель увеличился на 23,1 % (табл. 1). В нашем исследовании выявлено преобладание женщин в общей структуре онкологической заболеваемости, что в значительной степени связано с встречаемостью рака молочной

железы и шейки матки (средний показатель заболеваемости 15,25 и 15,08 на 100 тыс. женщин соответственно). В целом наиболее распространенными видами ЗНО репродуктивных органов среди молодого населения были рак молочной железы, шейки матки и яичка. При сравнении во временном аспекте средней заболеваемости ЗНО репродуктивных органов за 2011–2015 и 2016–2021 гг. выявлен рост показателей во всех регионах и РФ в целом, в 2016–2021 гг. она варьировала от 14,29 (СКФО) до 27,06 на 100 тыс. населения (ДВФО). Также во всех округах, кроме СКФО и ЦФО, показатели заболеваемости статистически значимо превысили таковые по РФ в целом (рис. 1).

Необходимо отметить самую высокую заболеваемость в СФО и ДВФО по сравнению с другими округами и РФ в целом: в среднем за период с 2011 по 2021 г. она составила соответственно 24,24 и 23,60 на 100 тыс. населения, что на 16,6 и 13,6 % больше, чем в РФ. Наименьшая заболеваемость зафиксирована в СКФО, средний показатель 13,03 на 100 тыс. населения. Среднегодовые темпы прироста представлены в табл. 1. В регионах РФ максимальная встречаемость ЗНО отмечалась в Забайкальском крае и Магаданской области, минимальная – в Республике Ингушетия (соответственно 39,16, 39,03 и 8,75 случая на 100 тыс. населения).

Среди молодых мужчин самая высокая заболеваемость в 2011–2021 гг. зарегистрирована в СЗФО, наименьшая – в СКФО (соответственно 4,32 и 2,53 на 100 тыс. мужчин, среднегодовой

Таблица 1. Динамика заболеваемости ЗНО репродуктивных органов совокупного населения в возрасте от 15 до 39 лет в федеральных округах РФ (на 100 тыс. населения)

Table 1. Dynamics of the incidence of malignant neoplasms of the reproductive organs of the total population of the Russian Federation federal districts (age from 15 to 39 years, per 100,000 population)

Федеральный округ	Год											Прирост, %
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
РФ	17,17	18,26	18,93	19,31	20,80	21,59	22,55	22,91	23,01	21,67	22,34	2,65
ЦФО	16,91	17,45	17,62	18,54	20,22	19,62	21,15	21,55	22,06	20,69	20,77	2,43
СЗФО	21,57	20,49	19,52	19,01	22,24	22,96	23,91	24,86	24,17	21,01	21,46	1,20
ЮФО	15,95	18,37	18,10	17,73	19,61	24,81	22,69	22,33	22,53	21,24	23,20	3,24
СКФО	9,92	10,95	11,26	12,32	13,22	14,14	13,04	14,47	15,05	14,45	14,57	3,68
ПФО	16,17	17,61	19,83	19,53	20,66	21,29	22,72	22,28	23,44	24,02	24,48	3,69
УФО	19,58	19,35	19,59	21,57	20,98	21,63	23,55	24,75	23,68	25,39	25,80	3,11
СФО	20,27	21,49	23,61	22,74	25,33	27,65	28,08	23,29	26,38	23,67	24,16	1,51
ДВФО	19,33	18,86	18,41	19,96	20,72	23,52	21,92	37,58	25,71	25,57	28,05	4,96

Примечание. Здесь и далее обозначены федеральные округа: ЦФО – центральный, СЗФО – Северо-Западный, ЮФО – Южный, СКФО – Северо-Кавказский, ПФО – Приволжский, УФО – Уральский, СФО – Сибирский, ДВФО – Дальневосточный.

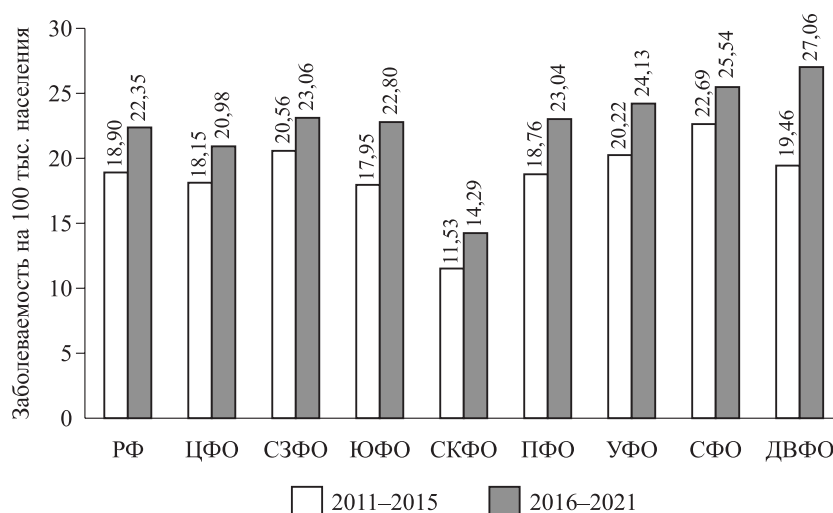


Рис. 1. Динамика заболеваемости ЗНО репродуктивных органов населения в возрасте от 15 до 39 лет в федеральных округах РФ в 2011–2015 и 2016–2021 гг.

Fig. 1. Dynamics of the incidence of malignant neoplasms of the reproductive organs of the population aged 15 to 39 years in the federal districts of the Russian Federation in 2011–2015 and 2016–2021

темпы прироста +2,7 и +0,6 %), в регионах наибольшая заболеваемость отмечалась в Новгородской и Владимирской областях, наименьшая – в Республике Ингушетия (соответственно 5,57, 5,30 и 1,09 на 100 тыс. мужчин). Максимальная встречаемость ЗНО органов репродуктивной системы

у молодых женщин наблюдалась в ДВФО, минимальная – в СКФО (соответственно 45,93 и 23,19 случая на 100 тыс. женщин, среднегодовой темпы прироста +5,4 и +4,4 %), в регионах наибольшая заболеваемость ЗНО отмечалась в Забайкальском крае и Магаданской области, наименьшая – в Рес-

Таблица 2. Динамика заболеваемости ЗНО репродуктивных органов мужчин и женщин в возрасте от 15 до 39 лет в федеральных округах РФ (на 100 тыс. населения)

Table 2. Dynamics of the incidence of malignant neoplasms of men and women reproductive organs of the Russian Federation federal districts (age from 15 to 39 years, per 100,000 population)

Пол	Федеральный округ	Год										
		2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Мужчины	РФ	3,27	3,61	3,36	3,54	3,87	3,81	4,20	3,94	3,92	3,56	3,77
	ЦФО	3,72	3,87	3,77	3,53	4,40	3,88	4,96	4,12	4,17	3,64	3,93
	СЗФО	3,30	4,22	3,12	4,18	4,79	4,50	4,85	5,14	4,45	4,22	4,71
	ЮФО	3,05	3,46	2,87	2,94	3,76	3,85	3,78	3,93	3,61	3,83	4,25
	СКФО	2,58	2,57	2,26	2,65	2,33	2,77	3,06	2,52	2,91	1,69	2,48
	ПФО	3,52	3,31	3,83	3,77	3,93	4,26	3,51	4,22	4,20	3,48	3,93
	УФО	3,07	4,01	3,31	3,67	3,45	4,11	4,35	3,56	3,80	4,17	3,79
	СФО	3,07	3,27	3,10	2,95	3,45	3,13	4,51	3,03	3,54	3,20	3,34
	ДВФО	2,78	3,74	2,70	3,80	2,97	4,05	2,57	4,18	3,51	3,48	3,26
Женщины	РФ	31,10	33,06	34,71	35,29	37,99	39,67	41,26	42,27	42,58	40,23	41,42
	ЦФО	30,17	31,09	31,52	33,61	36,10	35,42	37,40	39,07	40,04	37,88	37,71
	СЗФО	40,73	37,51	36,78	34,70	40,68	42,31	43,88	45,58	44,86	38,46	39,01
	ЮФО	28,89	33,31	33,38	32,60	35,55	45,89	41,81	40,98	41,74	38,98	42,53
	СКФО	16,89	18,93	19,81	21,50	23,58	25,00	22,59	25,93	26,74	27,89	26,28
	ПФО	28,78	31,83	35,81	35,33	37,50	38,49	42,19	40,69	43,14	41,02	45,62
	УФО	36,04	34,63	35,85	39,47	38,53	39,22	42,88	46,17	43,87	41,50	48,32
	СФО	37,44	39,62	44,07	42,55	47,28	52,32	51,89	43,82	49,46	45,88	45,33
	ДВФО	37,37	35,25	35,56	37,65	40,25	45,01	43,33	74,71	50,27	50,16	55,69

публике Ингушетия (77,94, 77,38 и 15,05 на 100 тыс. женщин) (табл. 2).

В целом обнаружена значительная географическая изменчивость показателей заболеваемости среди молодого населения в зависимости от административной территории (рис. 2). В 2020 г. в большинстве регионов РФ наблюдалось снижение заболеваемости ЗНО репродуктивных органов по сравнению с 2019 г., что может быть связано с пандемией COVID-19.

Обсуждение

За последние годы количество публикаций, посвященных изучению онкологических заболеваний среди подростков и молодых людей, возросло, что свидетельствует об уязвимости этой

группы населения [4]. РФ, находясь в условиях демографического кризиса, должна стремиться к сокращению прямых и косвенных человеческих потерь, в том числе за счет снижения заболеваемости ЗНО, которые занимают одно из первых мест среди причин уменьшения численности трудоспособного населения, его инвалидизации и смертности [5].

Географическая изменчивость показателей заболеваемости отражает ряд возможных детерминант. К ним относятся факторы окружающей среды, изменение пищевого поведения, региональные различия в осуществлении профилактических и скрининговых программ, например, вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ), а также доступность диагностических

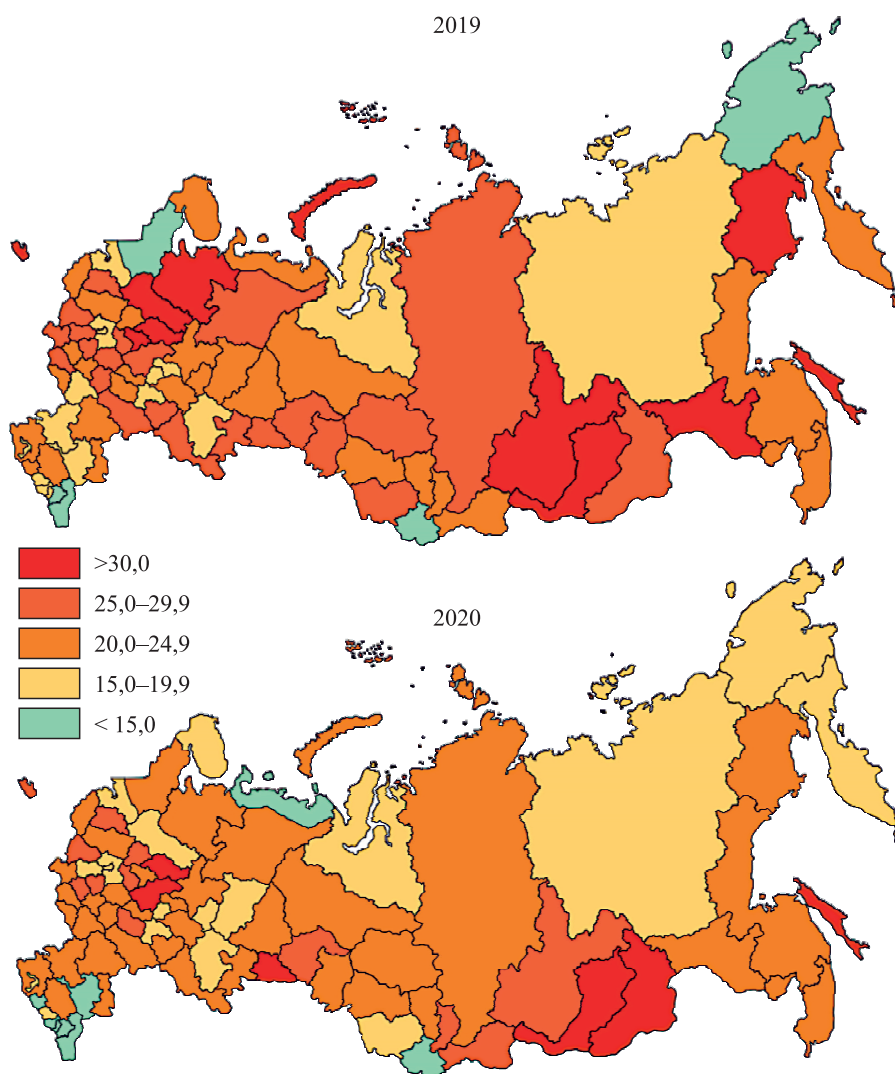


Рис. 2. Заболеваемость ЗНО репродуктивных органов населения в возрасте от 15 до 39 лет в регионах РФ в 2019 и 2020 гг. (на 100 тыс. населения)

Fig. 2. The incidence of malignant neoplasms of the reproductive organs of the population aged 15 to 39 years in the regions of the Russian Federation in 2019 and 2020 (per 100 thousand population)

методов [6]. Несмотря на то что на некоторых административных территориях РФ внедрены региональные программы вакцинации против ВПЧ, еще слишком рано видеть их влияние на показатели заболеваемости ВПЧ-ассоциированным раком. Тем не менее такие программы играют важную роль в борьбе с раком шейки матки.

Вероятно, рост показателей заболеваемости ЗНО органов репродуктивной системы обусловлен как социально-гигиеническими, так и медико-биологическими причинами, такими как возрастание количества молодых людей, ведущих сексуально активный образ жизни, сопряженный со снижением возраста начала половой жизни, увеличением числа сексуальных партнеров. Недостаточный уровень массовых профилактических осмотров женского населения с проведением скрининга на фоне роста числа заболеваний, передаваемых половым путем, обуславливает низкую эффективность диагностики онкологических заболеваний на ранних стадиях [7]. Рак молочной железы и рак эндометрия относятся к числу наиболее подверженных воздействию факторов образа жизни и окружающей среды [8].

Особенность онкологической ситуации в ДВФО определяет его расположение на территории почти в 7 млн км², что составляет 40 % площади всей РФ, с 5,6 % от всего населения РФ и с плотностью заселения 1,17 чел./км². Жители отдалены от ведущих медицинских центров, а в округе отмечается недостаток подготовленных специалистов на фоне общего уменьшения численности врачебных кадров. Все это представляет определенный интерес в плане изучения качества оказания медицинской помощи больным с онкологической патологией в ДВФО [9]. Показатели заболеваемости в СФО также выше общероссийских, что можно объяснить проблематичностью посещения лечебного учреждения и проведения профилактических и диагностических мероприятий в рекомендуемых стандартами объемах в отдаленных и труднодоступных районах СФО.

О недостаточном внимании онкологической службы к выявлению онкопатологий свидетельствуют показатели относительно низкой заболеваемости ЗНО репродуктивных органов в СКФО. Возможно, это связано как с редкой частотой выявления патологии в регионе, так и с недоучетом заболевших (в связи с отдаленностью местожительства для своевременного обращения к специалистам или с учетом определенного менталитета в отношении женщин). Данные указывают на имеющиеся проблемы в организации онкологической помощи в СКФО и подтверждают необходимость усиления профилактических

мероприятий на уровне первичного звена здравоохранения, эффективность которых будет оцениваться уровнем диагностики онкопатологий среди молодого населения региона и проведением соответствующего адекватного лечения [10].

Если принять заболеваемость ЗНО (в особенности подростков и молодых людей) индикаторным показателем здоровья и социального благополучия населения, то можно говорить о нестабильности экономического и социального состояния регионов РФ [11]. Кроме указанных групп факторов, отрицательное влияние оказывает высокий уровень миграции, в том числе квалифицированных специалистов, людей с высоким и средним уровнем дохода, что, в свою очередь, снижает социокультурный уровень в регионах и, соответственно, отрицательно влияет на прогноз заболеваемости, смертности и качества жизни молодого населения.

Заключение

Настоящее исследование – первое в РФ, в котором рассматриваются показатели заболеваемости ЗНО органов репродуктивной системы среди молодого населения федеральных округов и регионов страны с использованием данных государственной статистики. Обнаружены изменения тенденций заболеваемости для возрастной группы людей от 15 до 39 лет, что может быть связано с изменениями образа жизни, а также улучшением выявления онкологических заболеваний. Мы надеемся, что проведенный анализ будет способствовать разработке новых стратегий, которые положительно повлияют на раннюю диагностику, своевременное лечение, экономические и демографические последствия ЗНО среди российской молодежи. Почти 40 % случаев рака можно предотвратить [12], а усилия, направленные на профилактику ожирения, широкий доступ к вакцинации против ВПЧ и отказ от курения являются потенциальными путями снижения заболеваемости раком репродуктивных органов среди молодого населения.

Список литературы / References

1. van der Meer D.J., Karim-Kos H.E., van der Mark M., Aben K.K.H., Bijlsma R.M., Rijneveld A.W., van der Graaf W.T.A., Husson O. Incidence, survival, and mortality trends of cancers diagnosed in adolescents and young adults (15–39 years): a population-based study in the Netherlands 1990-2016. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3421. doi: 10.3390/cancers12113421
2. Desandes E., Stark D.P. Epidemiology of adolescents and young adults with cancer in Europe. *Prog. Tumor Res.* 2016;43:1–15. doi: 10.1159/000447037

3. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Трушина О.И., Новикова Е.Г., Мухтарулина С.В., Юдина В.С., Лопухов П.Д. Междисциплинарный подход к улучшению репродуктивного здоровья подростков и взрослого населения. *Эпидемиол. и вакцинопрофилактика*. 2022;21(1):103–109. doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-1-103-109
- Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Trushina O.I., Novikova E.G., Mukhtarulina S.V., Yudina V.S., Lopukhov P.D. Interdisciplinary approach to improving the reproductive health of adolescents and adults. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(1):103–109. [In Russian]. doi:10.31631/2073-3046-2022-21-1-103-109
4. Close A.G., Dreyzin A., Miller K.D., Seynaeve B.K.N., Rapkin L.B. Adolescent and young adult oncology-past, present, and future. *CA Cancer J. Clin*. 2019;69(6):485–496. doi: 10.3322/caac.21585
5. Гордиенко В.П., Леонтьева С.Н., Коробкова Т.Н. Рак репродуктивных органов у женщин Дальневосточного федерального округа. *Сиб. онкол. ж.* 2020;19(3):23–37. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-23-37
- Gordienko V.P., Leontjeva S.N., Korobkova T.N. Cancer of the female reproductive system in the Far Eastern Federal District. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2020; 19(3): 23–37. [In Russian]. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-23-37
6. Dyba T., Randi G., Bray F., Martos C., Giusti F., Nicholson N., Gavin A., Flego M., Neamtii L., Dimitrova N., ... Bettio M. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur. J. Cancer*. 2021;157:308–347. doi: 10.1016/j.ejca.2021.07.039
7. Жуйкова Л.Д., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Пикалова Л.В., Ляхова Н.П. Заболеваемость раком шейки матки в Сибирском федеральном округе. *Опухоли жен. репродуктивной сист.* 2020;16(4):76–83. doi: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-76-83
- Zhuikova L.D., Odintsova I.N., Ananina O.A., Pykalova L.V., Lyakhova N.P. Cervical cancer incidence in the Siberian Federal District. *Opukholi zhen-skoy reproduktivnoy sistemy = Women Reproductive System Tumors*. 2020;16(4):76–83. [In Russian]. doi: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-76-83
8. Soerjomataram I., de Vries E., Pukkala E., Coebergh J.W. Excess of cancers in Europe: a study of eleven major cancers amenable to lifestyle change. *Int. J. Cancer*. 2007;120(6):1336–1343. doi: 10.1002/ijc.22459
9. Гордиенко В.П. Эпидемиологические особенности рака предстательной железы в Дальневосточном Федеральном округе. *Дальневост. мед. ж.* 2020;(1):79–85. doi:10.35177/1994-5191-2020-1-79-85
- Gordienko V.P. Epidemiological features of prostate cancer in the Far Eastern federal district. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far East Medical Journal*. 2020;(1):79–85. [In Russian]. doi:10.35177/1994-5191-2020-1-79-85
10. Гагагажева З.М., Зеленова О.В., Узденова З.Х., Грецова О.П., Гагагажева М.М., Хатциева М.С. Заболеваемость и смертность от злокачественных заболеваний женских репродуктивных органов в Республике Ингушетия. *Соц. аспекты здоровья населения*. 2019;65(4):5–31. doi: 10.21045/2071-5021-2019-65-4-5
- Gatagazheva Z.M., Zelenova O.V., Uzdenova Z.Kh., Gretsova O.P., Gatagazheva M.M., Khatsiyeva M.S. Incidence and mortality from malignant neoplasm of female reproductive organs in the Republic of Ingushetia. *Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya = Social Aspects of Population Health*. 2019;65(4):5–31. [In Russian]. doi: 10.21045/2071-5021-2019-65-4-5
11. Минкина Л.М., Цветкова М.М., Тихонова Я.С., Постойкина М.А. Эпидемиология онкологической заболеваемости детей и подростков Приморского края за 2008–2018 гг. *Сиб. онкол. ж.* 2020;19(6):19–27. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-6-19-27
- Minkina L.M., Tsvetkova M.M., Tikhonova Ya.S., Postoykina M.A. Cancer incidence and mortality in children and adolescents in Primorsky Krai for the 2008–2018 period. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2020; 19(6): 19–27. [In Russian]. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-6-19-27
12. Brown K.F., Rumgay H., Dunlop C., Ryan M., Quartly F., Cox A., Deas A., Elliss-Brookes L., Gavin A., Hounsborne L., ... Parkin D.M. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. *Br. J. Cancer*. 2018;118(8):1130–1141. doi: 10.1038/s41416-018-0029-6

Сведения об авторах:

Юдина Виктория Сергеевна, ORCID: 0000-0002-4925-5421, e-mail: viktoraiyudina@bk.ru

Лопухов Платон Дмитриевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0872-2214, e-mail: pl2211@yandex.ru

Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., проф., академик РАН, ORCID: 0000-0001-8784-8415, e-mail: contact@nmicr.ru

Аполихин Олег Иванович, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0003-0206-043X, e-mail: call@niuro.ru

Трушина Ольга Ивановна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9101-180X, e-mail: o.trushina@list.ru

Мухтарулина Светлана Валерьевна, д.м.н., e-mail: svmukhtarulina@yandex.ru

Брико Николай Иванович, д.м.н., проф., академик РАН, ORCID: 0000-0002-6446-2744,
e-mail: briko_n_i@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Victoria S. Yudina, ORCID: 0000-0002-4925-5421, e-mail: viktoraiyudina@bk.ru

Platon D. Lopukhov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0872-2214, e-mail: pl2211@yandex.ru

Andrey D. Kaprin, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0001-8784-8415,
e-mail: contact@nmicr.ru

Oleg I. Apolikhin, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0003-0206-043X,
e-mail: call@niuro.ru

Olga I. Trushina, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9101-180X, e-mail: o.trushina@list.ru

Svetlana V. Mukhtarulina, doctor of medical sciences, e-mail: svmukhtarulina@yandex.ru

Nikolai I. Briko, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0002-6446-2744,
e-mail: briko_n_i@staff.sechenov.ru

Поступила в редакцию 03.02.2023

После доработки 10.03.2023

Принята к публикации 11.03.2023

Received 03.02.2023

Revision received 10.03.2023

Accepted 11.03.2023

Памяти академика РАН Вячеслава Валентиновича ЛЯХОВИЧА



24 апреля 2023 г. ушел из жизни научный руководитель НИИ молекулярной биологии и биофизики Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, академик РАН, доктор биологических наук, профессор Вячеслав Валентинович Ляхович – один из ведущих в стране и известный за рубежом ученый, исследователь в области систем биологического окисления и ксенобиохимии.

В.В. Ляхович родился 21 октября 1939 г. в Новосибирске. В 1963 г. окончил лечебный факультет Новосибирского государственного медицинского института, затем клиническую ординатуру при кафедре радиологии и рентгенологии. С 1965 по 1973 г. – научный сотрудник ЦНИЛ при Новосибирском государственном медицинском институте. В 1973–1992 гг. – руководитель лаборатории клеточных механизмов адаптации отдела физиологии и патологии клетки, заместитель директора по научной работе в НИИ клинической и экспериментальной медицины СО АМН СССР. В 1992 г. возглавил НИИ молекулярной патологии и экологической биохимии, в 1998 г. – НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН, которым руководил в течение 17 лет.

Научная деятельность В.В. Ляховича началась сразу после окончания НГМИ на кафедре рентгенологии и радиологии под руководством профессора Л.Л. Ванникова и в ЦНИЛе, и уже в 1966 г. он защитил кандидатскую диссертацию на

тему «Нарушение тканевого дыхания опухолей молочных желез при фракционном облучении», а в 1974 г. – докторскую диссертацию под названием «Мембранная организация и биохимические функции митохондрий и микросом». Обе работы выполнялись в тесном взаимодействии с лидером советской науки в этой области знаний – Владимиром Петровичем Скулачевым. В 1981 г. В.В. Ляхович был утвержден в звании профессора, в 1988 г. избран членом-корреспондентом АМН СССР по специальности «молекулярная биология», а в 1994 г. – действительным членом РАМН по специальности «биохимия» (с 2013 г. – академик РАН по Отделению медицинских наук РАН).

Вслед за работами по биоэнергетике последовал этап изучения свободнорадикальных процессов перекисного окисления липидов в биомембранах – феномена, причастного к развитию многих патологических состояний. На модельных системах и естественных мембранах были изучены характеристики ферментативного перекисного окисления липидов и факторы, контролирующие этот процесс. Установлено, что в эндоплазматических мембранах основным центром радикалообразования является НАДФН-специфичный флавопротеид.

С начала 80-х годов основное направление научной деятельности В.В. Ляховича – фундаментальные и прикладные исследования ферментативной системы биотрансформации ксенобиотиков. Развитие в руководимом им коллективе методов препаративной биохимии обеспечило получение в чистом виде ряда индивидуальных цитохромов P450, создание банка моноклональных антител, позволявших количественное определение молекулярных форм цитохрома P450 в биологических образцах. Проведены исследования механизмов монооксигеназных реакций, изучены свойства переносчиков электронов – НАДФН-цитохром P450-редуктазы и множественных форм цитохрома P450 в микросомах, препаратах очищенных белков, реконструированных мембранных системах; получены новые знания о локализации активных центров, стехиометрии и взаимодействии белковых компонентов монооксигеназ в мембранах, проведено молекулярное моделирование активных центров цитохромов P4501A1 и 2B1. Разработан новый класс ингибиторов монооксигеназных реакций,

ковалентно связывающихся с SH-группой активного центра цитохрома P450. Получены данные о возможности *in vivo* транспортировать липосомальные формы этих ингибиторов в клетки печени. Результаты этих работ, опубликованные в ведущих отечественных и зарубежных журналах, получили высокую оценку международной научной общественности, которая поддержала личным участием проведение в 1987 г. в Новосибирске Всесоюзной конференции «Цитохром P450 и охрана окружающей среды».

В 1990-е годы внимание В.В. Ляховича и коллег было сконцентрировано на проблемах химической экологии. Важным направлением работ было изучение индукции ферментов биотрансформации ксенобиотиков. Исследования в этой области позволили выявить видо- и тканеспецифичные факторы регуляции. В этот период на основе фундаментальных исследований разработан метод комплексной оценки систем метаболизма ксенобиотиков у человека, включающий определение генотипов индивидуальных P450 и неинвазивный фармакокинетический анализ их активностей с использованием тестовых лекарств – селективных субстратов этих P450. Затем произошел переход к исследованиям ассоциаций полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с предрасположенностью к мультифакторным заболеваниям и их клиническими особенностями.

В тесном сотрудничестве с учреждениями здравоохранения В.В. Ляхович развивал исследования молекулярно-генетических основ формирования социально значимых патологий в таких направлениях, как полиморфизм генов и предрасположенность к развитию мультифакторных патологий, влияние генетических факторов на лекарственный ответ, прежде всего роль полиморфизма генов транспортных белков и ферментов метаболизма лекарств в формировании множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток у онкогематологических больных. Под руководством академика В.В. Ляховича проводился поиск новых молекулярно-генетических маркеров опухолевой трансформации тканей. Разрабатывались востребованные в клинической практике новые молекулярно-биологические технологии для прогнозирования, более точной диагностики и

эффективной персонифицированной лекарственной терапии онкологических заболеваний.

В.В. Ляховичем опубликовано более 500 научных трудов, подготовлено 7 докторов и 22 кандидата наук. Научная деятельность академика В.В. Ляховича была тесно сопряжена с научно-организационной. В течение ряда лет он являлся членом Координационно-экспертного совета по проблемам нанотехнологий и наноматериалов при Президиуме РАМН, входил в состав редакционного совета журнала «Биомедицинская химия», редакционной коллегии «Сибирского научного медицинского журнала». В.В. Ляхович принимал участие в работе диссертационных советов при НИИ биохимии ФИЦ ФТМ и ФБУН ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора.

Уровень научных исследований В.В. Ляховича отмечен присвоением ему звания лауреата премии РАМН имени Н.И. Пирогова 1994 г. за цикл работ «Системные механизмы адаптационно-компенсаторных реакций при действии на организм экологических факторов», лауреата Государственной премии Российской Федерации по науке и технике 1998 г. за работу «Микросомное окисление и метаболизм лекарств: механизмы окислительных реакций, катализируемых цитохромами P450, и их моделирование». Вячеслав Валентинович награжден почетной медалью Пауля Эрлиха (2004 г.), за многолетнюю плодотворную научную деятельность – медалью «За трудовое отличие».

Несмотря на столь высокие звания, Вячеслав Валентинович все годы оставался прост в отношениях с сотрудниками. Его кабинет никогда не был закрыт, и мы могли в любой момент решить с ним рабочие вопросы. Осуществляя планирование НИР, в выполнении экспериментальных работ и описании результатов он предоставлял большую свободу исполнителям. В научных дискуссиях на семинарах каждый имел равную возможность высказать свое мнение. Дорожил отношениями с друзьями своей молодости, радовался встречам с ними. Все это формировало в коллективе совершенно удивительную атмосферу, не отягощенную административным давлением. Светлый образ Вячеслава Валентиновича навсегда останется в нашей памяти.

Ученики, коллеги по работе