

Обзоры

Уткина Е.В., Новаковская В.В., Егорова М.В., Фомина Н.В., Чеснокова Л.Д.

Механизмы развития почечного повреждения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (обзор литературы) 6

Кузнецова А.С., Долгушина А.И., Смагина Н.В., Лебедев Е.В., Генкель В.В.

Современные ультразвуковые методы диагностики стеатоза печени 15

Лохмачева А.В., Фоминых С.Г., Трубина Л.В., Сихвардт И.Э.

Оценка мирового и национального рынка гиполипидемических средств: ретроспектива и инновации 23

Черданцева С.Ю., Ольхова Е.Б., Черданцева Ю.Е., Канайлова О.П., Горбачева Н.В.

Возможности ультразвукового метода в диагностике патологии септальной области. Обзор литературы и клинические примеры 44

Оригинальные исследования

Физиология

Аверьянова И.В., Максимов А.Л.

Адаптивные особенности перестройки кардиогемодинамики и газообмена при тестирующей нагрузке у молодых уроженцев Севера различных поколений 55

Анатомия

Гаилов С.С.-Х., Захарчук Е.В., Воробьев Д.П.

Морфометрический анализ структур черепа по данным компьютерной томографии у детей в норме и при долихоцефалии 65

Баландин А.А.

Сравнительный анализ структурной организации коры мозжечка человека в верхней и нижней полушарных долях в возрастном аспекте 70

Медико-биологические науки

Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Стасев А.Н., Евтушенко А.В., Халивопуло И.К.,

Борисенко Д.В., Глушкова Т.В., Иванова А.В., Двадцатов И.В., Крутицкий С.С., Кудрявцева Ю.А.,

Барбараш О.Л., Барбараш Л.С.

Опыт разработки системы повторного протезирования клапанов сердца 78

Поляков Л.М., Суменкова Д.В., Котова М.В., Трифонова Н.В., Князев Р.А.

Применение аполилопротеина А-I в качестве транспортной формы гена зеленого флуоресцирующего белка GFP в гепатоциты крыс 91

Михайлова С.В., Иваношук Д.Е., Орлов П.С., Латынцева Л.Д., Каштанова Е.В., Полонская Я.В.,

Рагино Ю.И., Шахтштейнер Е.В.

Анализ полиморфизма генов рецепторов врожденного иммунитета у пациентов с коронарным атеросклерозом и в популяционной выборке г. Новосибирска 97

Ясеняевская А.Л., Цибизова А.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф., Самотруева М.А.

Изучение иммунотропной активности валинсодержащего нейропептидного соединения глипролинового ряда в условиях «социального» стресса 110

Клиническая медицина

Быков Ю.В., Батурин В.А.

Содержание супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы у детей с сахарным диабетом 1 типа 116

Reviews

Utkina E.V., Novakovskaya V.V., Egorova M.V., Fomina N.V., Chesnokova L.D. Mechanisms of renal damage in patients with new coronavirus infection (literature review)	6
Kuznetsova A.S., Dolgushina A.I., Smagina N.V., Lebedev E.V., Genkel V.V. Modern ultrasonic methods of diagnostics of hepatic steatosis	15
Lokhmacheva A.V., Fominykh S.G., Trubina L.V., Sikhvardt I.E. Assessment of the global and national market for lipid modifying agents: retrospective and innovation	23
Cherdantseva S.Yu., Olkhova E.B., Cherdantseva Yu.E., Kanailova O.P., Gorbacheva N.V. Possibilities of the ultrasound method in the diagnosis of pathology of the septal region. Literature review and clinical cases	44

Research articles

Physiology

Averyanova I.V., Maksimov A.L. The adaptive features of cardiohemodynamic and gas exchange readjustment under test load in young northern natives of different generations	55
---	----

Anatomy

Gaibov S.S., Zakharchyk E.V., Vorobjov D.P. Morphometric analysis of the structures of the skull according to computed tomography data in children in normal and dolichocephaly	65
Balandin A.A. Comparative analysis of the structural organization of the human cerebellar cortex in the upper and lower semilunar lobes in the age aspect	70

Biomedical sciences

Ovcharenko E.A., Klyshnikov K.Yu., Stasev A.N., Evtushenko A.V., Khalivopulo I.K., Borisenko D.V., Glushkova T.V., Ivanova A.V., Dvadsatov I.V., Krutitsky S.S., Kudryavtseva Yu.A., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Experience in the development of a system for repeated prosthetic heart valves	78
Polyakov L.M., Sumenkova D.V., Kotova M.V., Trifonova N.B., Knyasev R.A. The use of apolipoprotein A-I as a transport form of the green fluorescent protein GFP gene in rat hepatocytes	91
Mikhailova S.V., Ivanoshchuk D.E., Orlov P.S., Latyntseva L.D., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Ragino Yu.I., Shakhtshneider E.V. Analysis of polymorphism of innate immunity receptor genes in patients with coronary atherosclerosis and in a population sample from Novosibirsk	97
Yaseniyavskaya A.L., Tsibizova A.A., Andreeva L.A., Myasoedov N.F., Samotrueva M.A. Study of immunotropic activity of the valine-containing neuropeptide compound of the glyprolin series under "social" stress	110

Clinical medicine

Bykov Yu.V., Baturin V.A. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase content in children with type 1 diabetes mellitus	116
---	-----

Яскевич Р.А., Каспаров Э.В., Гоголашвили Н.Г.

Расстройства депрессивного характера при метаболическом синдроме у мигрантов Крайнего Севера
с артериальной гипертонией 123

Юсубов И.А.

Роль малоинвазивных технологий в диагностике и лечении непроходимости кишечника
послеоперационного спаечного происхождения 132

Поляков В.Я., Николаев Ю.А., Гарина Ж.А., Митрофанов И.М., Севостьянова Е.В.

Предикторы неблагоприятного течения COVID-19 139

Пахомова Р.А., Кочетова Л.В., Гуликян Г.Н., Марцева А.П., Козлов В.В.

Атомно-силовая микроскопия эритроцитов больных с разной степенью тяжести панкреатита 146

Клинический случай

Семичев Е.В., Медведева Н.Н.

Аномалии развития трахеобронхиального дерева (клинический случай) 154

Юбилей

Чердынцева Надежда Викторовна (к 70-летию со дня рождения) 160

Yaskevich R.A., Kasparov E.V., Gogolashvili N.G.

Disorders of depressive nature in migrants of the Far North with metabolic syndrome and arterial hypertension 123

Yusubov I.A.

The role of minimally invasive technologies in the diagnosis and treatment of adhesive intestinal obstruction 132

Polyakov V.Ya., Nikolaev Yu.A., Garina Zh.A., Mitrofanov I.M., Sevostyanova E.V.

Predictors of an unfavorable course of COVID-19 139

Pakhomova R.A., Kochetova L.V., Gulikian G.N., Martseva A.P., Kozlov V.V.

Atomic force microscopy of erythrocytes of patients with different severity of pancreatitis 146

A clinical case

Semichev E.V., Medvedeva N.N.

Anomalies in the development of the tracheobronchial tree (clinical case) 154

Anniversary

Cherdyntseva Nadezhda Viktorovna (on the 70-th anniversary) 160

Механизмы развития почечного повреждения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (обзор литературы)

Е.В. Уткина¹, В.В. Новаковская², М.В. Егорова^{1,2}, Н.В. Фомина^{1,2}, Л.Д. Чеснокова^{1,2}

¹ Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

² Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева
650000, г. Кемерово, просп. Октябрьский, 22

Резюме

Каждый четвертый человек в мире в настоящее время в той или иной степени имеет проблемы с почками. Известно, что новая коронавирусная инфекция (COVID-19) является в первую очередь респираторным заболеванием, но почки – орган-мишень. Коронавирус тропен к почечной ткани за счет нахождения в органе РНК ангиотензинпревращающего фермента типа 2 и трансмембранной сериновой протеазы 2, которые считаются мишенью этого вируса. Наличие любой стадии почечной недостаточности является независимым неблагоприятным фактором риска заражения коронавирусной инфекцией и приводит к высоким частоте госпитализации в стационары и уровню смертности. Повреждение почек вызвано разнообразными патогенетическими механизмами: прямое цитопатическое действие вируса на их структуры (в почечном тельце – подоциты, мезангиальные клетки, в сосудистом клубочке – эндотелий капилляров, в проксимальных канальцах – эпителиальные клетки), цитокиновый шторм, поражение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, иммунотромбоз. У многих пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией уже с первых дней болезни лабораторно отмечаются существенные изменения в анализе мочи (гематурия, протеинурия) и повышение уровня креатинина в сыворотке крови. Один из основных факторов риска смертности – развитие острого почечного повреждения. Необходимы дополнительные исследования точного воздействия SARS-CoV-2 на почки. Понимание основных патогенетических путей их повреждения при COVID-19 необходимо для разработки стратегий и эффективных методов лечения.

Ключевые слова: коронавирус, почечное повреждение, цитокиновый шторм, цитопатическое действие, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Уткина Е.В., e-mail: Goll1997.2011@mail.ru

Для цитирования: Уткина Е.В., Новаковская В.В., Егорова М.В., Фомина Н.В., Чеснокова Л.Д. Механизмы развития почечного повреждения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(4):6–14. doi: 10.18699/SSMJ20230401

Mechanisms of renal damage in patients with new coronavirus infection (literature review)

E.V. Utkina¹, V.V. Novakovskaya², M.V. Egorova^{1,2}, N.V. Fomina^{1,2}, L.D. Chesnokova^{1,2}

¹ Kemerovo State Medical University of Minzdrav of Russia
650056, Kemerovo, Voroshilova st., 22a

² Kemerovo Regional Clinical Hospital n.a. S.V. Belyaev
650066, Kemerovo, Oktyabrsky ave., 22

Abstract

One in four people in the world currently has kidney problems to varying degrees. It is known that the new coronavirus infection (COVID-19) is primarily a respiratory disease, but the kidneys are the target organ. Coronavirus is tropic to renal tissue due to the presence in the organ of the angiotensin converting enzyme type 2 and transmembrane serine protease 2, which are considered the target of this virus. The presence of any stage of renal insufficiency is an independent

adverse risk factor for coronavirus infection and results in high hospitalization rates in hospitals and a mortality rate. Kidney damage is caused by a variety of pathogenetic mechanisms: direct cytopathic effect of the virus on their structure (in the kidney body - podocytes, mesangial cells, in the vascular glomerulus - endothelium of capillaries, in the proximal tubules - epithelial cells); cytokine storm; damage to the renin-angiotensin-aldosterone system; immunothrombosis. In many patients with confirmed coronavirus infection, significant changes in urine analysis (hematuria, proteinuria) and an increase in serum creatinine levels have been observed in the laboratory since the first days of the disease. One of the main risk factors for mortality is the development of acute renal injury. More research is needed on the exact effects of SARS-CoV-2 on the kidneys. Understanding the main pathogenetic pathways of kidney damage in COVID-19 is necessary for the development of strategies and the development of effective treatment methods.

Key words: coronavirus, renal injury, cytokine storm, cytopathic effect, renin-angiotensin-aldosterone system.

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

Correspondence author: Utkina E.V., e-mail: Goll1997.2011@mail.ru

Citation: Utkina E.V., Novakovskaya V.V., Egorova M.V., Fomina N.V., Chesnokova L.D. Mechanisms of renal damage in patients with new coronavirus infection (literature review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(4):6–14. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230401

Введение

В городе Ухань (провинция Хубэй, Китай) зимой 2019 г. была зарегистрирована вспышка атипичной пневмонии. Возбудитель впоследствии был идентифицирован как новый коронавирус человека (2019-nCoV, 2019 new coronavirus), или SARS-CoV-2 (тяжелый острый респираторный синдром коронавирус 2). В феврале 2020 г. ВОЗ назвала данное заболевание COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019). Позже вспышка приобрела глобальный характер, распространилась по всему миру и была объявлена пандемией [1–4]. У большинства инфицированных SARS-CoV-2 диагностировалось поражение верхних дыхательных путей, наблюдались легкие или умеренные острые респираторные симптомы, которые исчезали через 6–10 дней. Однако почти у 20 % пациентов развивались серьезные осложнения, такие как атипичная двусторонняя пневмония и/или острый респираторный дистресс-синдром, тяжелые полиорганные поражения, приводящие к высокой смертности населения [5, 6]. По состоянию на 5 апреля 2021 г. по данным ВОЗ число смертей от COVID-19 достигло 2,85 млн из 131 млн заболевших. Для сравнения, сезонный грипп ежегодно вызывает 250–500 тыс. смертей; глобальная смертность во время пандемии гриппа H1N1 в 2009 г. составила от 151,7 до 575,4 тыс. смертей [7].

Основной мишенью вируса первоначально считали легочную ткань, однако он может поражать другие органы и системы. Механизм возникновения и развития данного заболевания можно разделить на следующие этапы: воздушно-капельное проникновение вируса в верхние дыхательные пути; взаимодействие с клеткой-мишенью и проникновение внутрь; репликация ви-

руса и повреждение клеточных структур; реакция иммунной системы, при неэффективности которой патоген через ток крови разносится по всему организму, что приводит к развитию вирусемии и продукции цитокинов, которые определяют патологические изменения в органах [8].

Исследования генома SARS-CoV-2 позволили изучить особенности его структуры. Все дело в строении шиповидного белка (S-белка), который располагается на поверхности вируса, содержит субъединицу S1 для связывания с рецептором клетки и субъединицу S2 для слияния с мембраной клетки. S-белок по своей структуре имитирует ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) [9, 10], благодаря чему вирусные частицы эффективно вступают в контакт с рецепторами ACE2, имея высокую аффинность связывания [11, 12]. В классической эндокринной модели ренин-ангиотензиновой системы (RAS) ренин расщепляет ангиотензиноген с образованием неактивного пептида ангиотензина I, который с помощью ACE превращается в ангиотензин II, последний опосредует вазоконстрикцию, а также высвобождение альдостерона из надпочечников, что приводит к задержке натрия и повышению артериального давления. RAS также включает в себя локальные системы с аутокринными и паракринными эффектами в дополнение к классическим циркулирующим компонентам RAS с их хорошо известными классическими эндокринными эффектами. Необходимо подчеркнуть, что распределение и концентрация рецептора ACE2 в организме играют важную роль в маршруте коронавируса [11, 12].

Вирус тропен к эндотелиоцитам, благодаря чему способен повреждать такие органы-мишени, как альвеолярный эпителий легких, желудочно-кишечный тракт, печень, почки, сердце,

сосуды и др. Установлено, что пациенты с сопутствующими хроническими заболеваниями имеют неблагоприятное течение и высокий риск смертности от коронавирусной инфекции [8, 9].

С каждым годом появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что коронавирусная инфекция вызывает поражение почек, которые считаются ее второй по счету мишенью после легких [13, 14]. Доказано, что присутствие хронической болезни почек в анамнезе служит одним из значимых факторов риска развития осложнений при COVID-19 и последующей госпитализации в стационар [15–17].

У значительной части пациентов, инфицированных COVID-19, наблюдалось развитие мочевого синдрома – протеинурия (7–63 % случаев [13]), гематурия (20–48 % [18, 19]). Часто встречающееся осложнение при коронавирусной инфекции – острое почечное повреждение (ОПП). Частота его встречаемости существенно варьирует; среди госпитализированных пациентов ОПП отмечали в 20 % случаев, в отделении интенсивной терапии – более 50 % [20–22]. Диагноз ОПП выставлялся согласно утвержденным критериям KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), которые включают повышение уровня сывороточного креатинина $> 0,3$ мг/дл ($> 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 часов или увеличение содержания креатинина в 1,5 раза и более по сравнению с исходным, или объем мочи $< 0,5$ мл/кг/час за 6 часов [23]. Так, в работе W. Guan et al. определялось увеличение уровня креатинина у 1,6 % (12 из 752) пациентов, а в работе L. Wang в 5,1 % случаев (36 из 701) развивалось ОПП и у 116 больных – временная азотемия без возникновения ОПП [19, 24]. Согласно исследованию F. Malberti et al., во время пандемии в больницу города Кремоны был госпитализирован 2301 пациент с COVID-19, из них 82 – в отделение нефрологии. Смертность пациентов в нефрологическом отделении была выше, чем у находящихся в других отделениях больницы пациентов с COVID-19, за тот же период (425 смертей на 1395 госпитализированных пациентов, 30,5 %), и особенно высокой – у пациентов с хронической болезнью почек С3-5 (88,2 %). У умерших также чаще, чем у выживших, развивались осложнения, включая ОПП (соответственно 43,2 и 20,0 %) и сепсис (соответственно 20,0 и 8,9 %) [25].

Согласно современным представлениям, данное заболевание протекает с разнообразными патогенетическими механизмами повреждения почек: внутриклеточная активность самого возбудителя с дальнейшей клеточной смертью, избыточное освобождение провоспалительных цитокинов с развитием «цитокинового шторма»,

особенности работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), гиперергическое воспаление и иммунный тромбоз. Действие и активность как отдельного, так и совместных патогенетических звеньев у каждого пациента индивидуальны и вносят одинаковый вклад в формирование и развитие почечного повреждения при коронавирусной инфекции [26].

Целью настоящего обзора является анализ данных мировой литературы, посвященной механизмам развития почечного повреждения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. При написании осуществлен поиск научных литературных источников по ключевым словам «coronavirus», «renal injury», «cytokine storm» в компьютерных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary за период с 2012 по 2021 г.

Цитопатическое действие вируса

Как указывалось выше, коронавирус проникает в клетку организма, используя ACE2 (ACE2-зависимый путь). SARS-CoV-2, попадая в организм, оказывает прямое цитопатическое действие на почечную паренхиму [8, 26, 27]. Так, C. Huang et al. выделили фрагменты вируса в моче пациентов с подтвержденной методом ПЦР коронавирусной инфекцией [28]. При определении первичной структуры молекулы РНК вируса в тканях человека обнаружено, что экспрессия ACE2 (реализация/воспроизведение информации) в почках почти в 100 раз выше, чем в легких [13]. Большая часть нефрона является мишенью для коронавируса [29, 30], он экспрессируется в почечном тельце (подоцитах, мезангиальных клетках), в эндотелии капилляров сосудистого клубочка, в эпителиальных клетках проксимальных канальцев [26]. A.A. Rabaan et al. обнаружили, что в 80 % существует генетическая схожесть SARS-CoV и SARS-CoV-2 [31].

При внедрении вируса в клетку запускается элемент сигнального пути Rip1-Rip3-MLKL (Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase; Mixed lineage kinase domain like pseudokinase), который индуцирует некроптоз. В результате Rip3 олигомеризует SARS 3a и приобретает способность к встраиванию в мембрану клеток, образуя поры, и лизосом, содействуя выбросу лизосомальных ферментов. В свою очередь SARS 3a индуцирует экспрессию генов транскрипционного фактора EB (TFEB), который является главным регулятором биогенеза и функций лизосом, лизосомального экзоцитоза и аутофагии [26, 32]. Цитопатическим эффектом обладает также белок E, который участвует в формировании ионных каналов в мембранах комплекса Гольджи и тем самым

ведет к образованию ионного дисбаланса внутри клетки, активируя NLRP3-инфламмосомы, что сопровождается запуском воспалительной реакции и пироптозом (через активацию механизма, зависящего от каспазы-1) [26, 33]. Взаимодействие вируса с вспомогательными белками позволяет ему проникнуть внутрь нефрона, что ведет к гибели клеток почек за счет цитопатического действия [26].

Цитокиновый шторм

У здорового человека существует баланс между про- и противовоспалительными цитокинами. При попадании вируса это равновесие нарушается, что ведет к развитию гиперергической воспалительной реакции на чужеродный антиген (патоген-ассоциированный молекулярный паттерн (PAMP): вирусная РНК и гликопротеин мембраны вируса). Узнавание PAMP происходит с помощью Toll-подобных рецепторов (TLR, разновидность паттерн-распознающих рецепторов (PRR)). Существуют различные подтипы TLR. Так, в процесс определения РНК SARS-CoV-2 вовлечены TLR3, TLR7, TLR8, TLR9, а гликопротеины мембраны вируса распознаются TLR2 и TLR4. В ходе распознавания коронавируса возникают конформационные изменения TLR, образуются комплексы с участием адаптерных молекул, которые активируют сигнальные пути – опосредованные ядерным фактором κB (NF- κB), митоген-активированными протеинкиназами (MAPK), регуляторными факторами интерферона (IRF-3/5/7). В итоге под воздействием указанных стимулов нарастает выработка провоспалительных цитокинов, интерферона-1 (IFN-1), хемокинов и молекул адгезии [26, 34].

Вышеописанные активные вещества способствуют инфильтрации очага воспаления клетками иммунной системы: фагоцитами, В- и Т-лимфоцитами. В инкубационном периоде долгое время иммунная система не реагирует на вирус, исключительно при активной репликации коронавируса происходит накопление вирусных PAMP, что еще больше активирует гиперергический иммунный ответ [26, 35, 36].

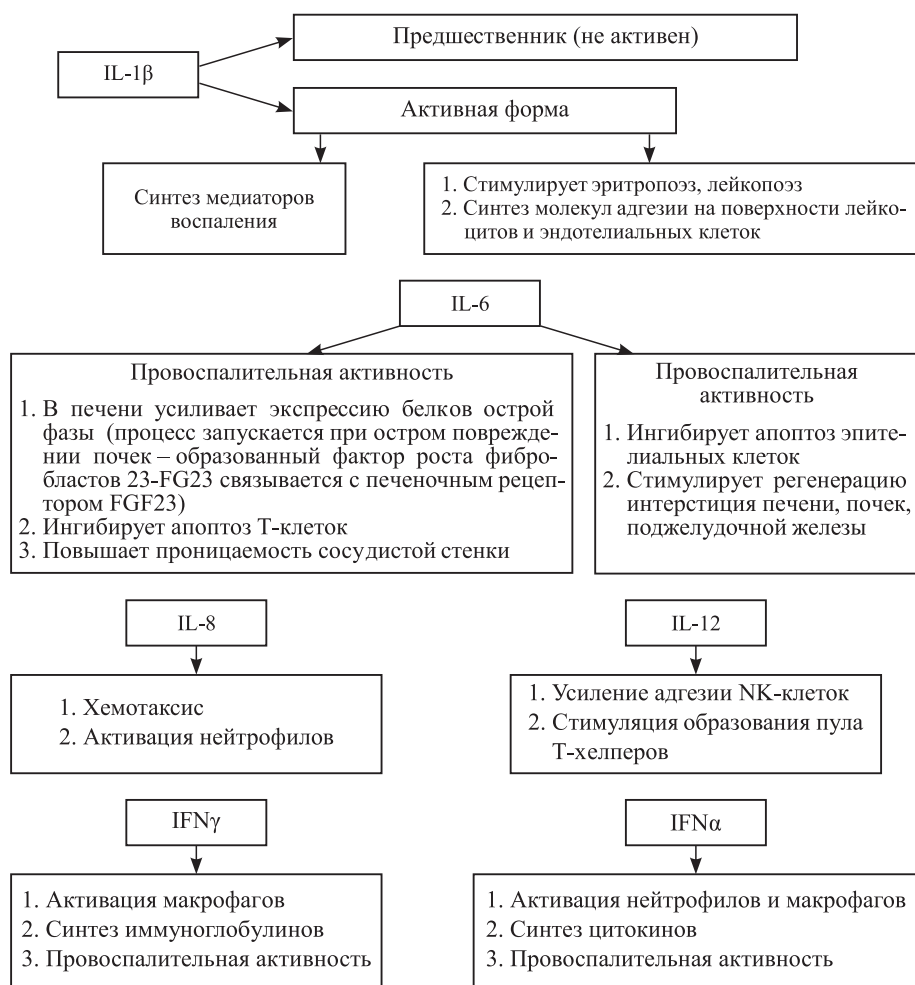
Развитие и течение цитокинового шторма обладают системным характером, приводя к увеличению количества провоспалительных цитокинов. Последние выступают в роли прямого повреждающего фактора, способствующего развитию ишемической нефропатии и микротромбообразованию (в основе лежит разрушение нефроцитов и почечных сосудов). Известно, что провоспалительные эффекты цитокинов оказывают сильное влияние на развитие ОПП в результате массивного повреждения почечной ткани и

нарушения почечного кровотока. Установлено, что наиболее активными цитокинами при коронавирусной инфекции являются IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IFN γ и TNF α (рисунок) [26, 35–40]. Таким образом, большое количество медиаторов воспаления вовлекается в патологический процесс, что поддерживает воспаление [26, 35, 36].

Патология РААС

Взаимодействие коронавируса с рецептором ACE2 приводит к нарушению работы РААС. ACE2 конвертирует ангиотензин II в ангиотензин-1-7, а также ангиотензин I в ангиотензин-1-9, который затем расщепляется ACE или нейтральной эндопептидазой с образованием ангиотензина-1-7. Спектр влияния ангиотензина-1-7 обратен основным эффектам ангиотензина II (противовоспалительный и антифибротический). Срыв регулирования РААС состоит в том, что вирус взаимодействует с ACE2 и трансмембранной сериновой протеазой-2 (TMPRSS2) на поверхности нефроцитов, в результате чего коронавирус путем эндоцитоза проникает внутрь клетки, экспрессия ACE2 на поверхности нефроцита уменьшается, что приводит к увеличению содержания ангиотензина II и снижению уровня ангиотензина-1-7 [26, 41] и, соответственно, к активации провоспалительных эффектов, апоптоза, увеличению скорости пролиферации мезангиальных клеток, клеток эндотелия и фибробластов, вазоконстрикции, усилению реабсорбции натрия, стимуляции образования альдостерона и др. [26, 41].

В.О. Ogunlade et al. показали, что накопление ангиотензина II способствует быстрому вторжению вируса в клетку организма. Это происходит из-за взаимодействия ангиотензина II со специфическим рецептором (AT $_1$), что приводит к расщеплению комплекса AT $_1$ /ACE2. ACE2 перемещается в лизосомы, а AT $_1$ – обратно на поверхность клетки хозяина. Чем выше уровень ангиотензина II, тем быстрее разрушается ACE2 в лизосомах, что способствует ускоренному проникновению SARS-CoV-2 в клетку [26, 42]. В работе J.M. Luther et al. выявлено, что накопление ангиотензина II усиливает образование альдостерона корой надпочечников, в свою очередь альдостерон оказывает влияние на образование активных форм кислорода через NADPH-зависимый механизм и воздействует на гены фибробластов, что приводит к увеличению синтеза коллагена [43]. Накопление избытка коллагена является важной составляющей в развитии фиброза, способствующего повреждению почечной паренхимы и развитию почечной недостаточности [26, 42–44].



Эффекты цитокинов
Cytokine effects

Иммунотромбоз

Известно, что в настоящее время иммуно-тромбоз является одним из ведущих звеньев патогенеза коронавирусной инфекции, приводя к образованию венозных и артериальных тромбов и развитию тромботических осложнений во многих органах и системах, в том числе в почках. Иммунотромбоз в норме необходим для защиты (распознавание, предохранение от продвижения чужеродных патогенов, так как он возникает на небольшом промежутке микрососудистого русла) и развития адаптивной иммунной памяти. Главную роль в патогенезе иммунотромбоза играют иммунокомпетентные клетки (нейтрофилы), тромбоциты, система комплемента [26, 45].

Как известно, нейтрофилы являются компонентом врожденного иммунитета. При инфицировании коронавирусной инфекцией происходит снижение активности ACE2, что способствует освобождению провоспалительных молекул, которые в свою очередь участвуют в привлечении

нейтрофилов в очаг повреждения, инфильтрации ими пораженной ткани и формировании гиперергической воспалительной реакции [26, 45].

Одним из основных механизмов, запускающих и усиливающих иммунный тромбоз, считается освобождение нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs). NET – трехмерная сеть из декоденсированного хроматина, гистонов и противомикробных белков (миелопероксидаза, эластаза, пентраксин, лактоферрин, матриксная металлопротеиназа-9, белок распознавания пептидогликана-1) [26, 46]. Новообразованные NETs стимулируют рядом находящиеся тромбоциты, тем самым вызывая некроз эндотелиоцитов капилляров и эпителиоцитов почечных канальцев при ОПН [26, 47, 48]. В работе B. Scburink et al. при гистопатологическом исследовании ткани почек у 14 % больных коронавирусной инфекцией обнаружены паттерны нейтрофилов совместно с тромбоцитами [49]. К числу механизмов иммуно-тромбообразования с участием NETs относятся

активация XII фактора свертывания (внутренний путь коагуляции); связывание с тканевым фактором и активация внешнего пути коагуляции; активация тромбоцитов гистонами H3 и H4; окисление нейтрофильной эластазой и миелопероксидазой антикоагулянтов (ингибитора пути тканевого фактора, тромбомодулина); связывание с vWF и рекрутирование тромбоцитов в очаг воспаления [26, 50, 51].

Важнейшее место в процессе тромбообразования отводится тромбоцитам. Их роль заключается в активации XII фактора свертывания и внутреннего пути коагуляции, активации тканевого фактора, что предрасполагает образование фибрина [26]. Так, в исследовании L. Wang et al. установлено, что у пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией определялась тромбоцитопения, удлинение протромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени, снижение содержания фибриногена, увеличение концентрации D-димеров и продуктов деградации фибрина [52]. В работе В.К. Manne et al. отмечено, что у больных, находящихся в отделении интенсивной терапии, фиксировалась высокая способность тромбоцитов к агрегации и адгезии [53]. Учитывается, что функциональная активность тромбоцитов усиливается вследствие индукции MAPK-сигнального пути и связана с активацией цитозольной фосфолипазы A2 и увеличением формирования и выделения тромбоксана A2 тромбоцитами в очаге воспаления. Из этого следует, что тромбоциты при коронавирусной инфекции приводят в действие каскад реакций внешнего и внутреннего путей коагуляции, который активирует иммунотромбообразование в почечных сосудах, вызывая ишемию органа [26, 53].

Еще одним известным компонентом иммунного ответа на вторжение SARS-CoV-2 является система комплемента. Но ее чрезмерная активация и отложение белков приводит к повреждению эндотелия, сосудистой стенки [26] и развитию тромбоза почечных сосудов и внутрисосудистой коагуляции. Атакующий мембрану комплекс (C5b-9) в почечной паренхиме приводит к развитию острого тубулярного некроза и ОПП. В свою очередь образованные комплексы C5b-9 и C5a содействуют освобождению эндотелиоцитами IL-8, что ведет к активации хемотаксиса, адгезии и межэндотелиального перемещения полиморфно-ядерных лейкоцитов и макрофагов в очаге поражения [26, 54]. Прямое воздействие комплекса C5a на клетки эндотелия сосудов индуцирует экзоцитоз молекул фактора фон Виллебранда из телец Вайбеля – Палааде, что ведет к адгезии тромбоцитов и нарастанию каскада коагуляции в

проксимальных канальцах почек [26, 55]. Таким образом, при патологии системы комплемента у пациентов, страдающих коронавирусной инфекцией, на первый план выходит массивный тромбоз почечных сосудов, что приводит к летальному исходу.

Заключение

Почки считаются одним из чувствительных органов, поражающихся при SARS-CoV-2. В настоящем обзоре освещены основные патологические механизмы их повреждения. Патфизиология почечной дисфункции связана со специфическими механизмами (прямое проникновение вируса, несбалансированная активация РААС, «цитокиновый шторм» и тромботические состояния), которые приводят к формированию порочного круга [1–6, 8, 26].

Каждое отдельное звено патогенеза поддерживает и/или потенцирует развитие другого звена почечного повреждения. Так, прямое проникновение коронавируса внутрь нефроцитов запускает репликацию вируса, что приводит к митохондриальному повреждению и цитолизу [8, 26, 27]. При коронавирусной инфекции происходят активация и усиление влияния компонентов РААС (ангиотензина II, ренина, альдостерона), которые способствуют проникновению вируса внутрь клетки и образованию активных форм кислорода, что приводит к разрушению почечной паренхимы и развитию фиброза [26, 41–43].

Один из главных факторов развития порочного круга при инфицировании коронавирусной инфекции – это «распознавание» коронавируса иммунокомпетентными клетками, которые стимулируют в организме активность специфических сигнальных путей, тем самым повышая экспрессию провоспалительных цитокинов (феномен «цитокинового шторма»), что создает провоспалительное окружение в паренхиме почки и приводит к развитию почечного повреждения [26, 34, 36–38].

При проникновении коронавируса в организм комплексная реакция иммунной системы и системы гемостаза (иммунотромбоз) ограничивает распространение и дальнейшее удаление патогенов микроорганизма из кровеносного русла. Главную роль в развитии иммунотромбоза отводят нейтрофилам и выбрасываемым ими NETs. В свою очередь NETs способствуют усилению тромбоза почечных сосудов и вовлечению в патологический процесс клеток врожденной и приобретенной иммунной системы. В развитии иммунотромбоза также играет роль повышенная активность тромбоцитов (при коронавирусной

инфекции начинают и поддерживают активность внутреннего и внешнего пути коагуляции) и белков системы комплемента, которые усиливают развитие тромботических осложнений в почках [23, 45].

Сказанное выше обуславливает необходимость мониторинга функции почек у пациентов уже с легкими респираторными симптомами коронавирусной инфекции. Оценка и коррекция почечной дисфункции на начальных этапах позволят улучшить прогноз данной группы больных [1–6, 8, 26].

Понимание основных патогенетических путей повреждения почечной паренхимы и развития ОПП при коронавирусной инфекции актуально при разработке стратегии лечения и создания эффективных методов терапии. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы расширить знания о механизмах повреждения почек при коронавирусной инфекции для определения диагностических, терапевтических подходов ведения пациентов. Крайне важно для разработки новых лекарственных препаратов понимать патогенетические пути нарушения и точки воздействия коронавируса на почечные структуры [1–6, 8, 26].

Список литературы/ References

1. Muralidar S., Ambi S.V., Sekaran S., Krishnan U.M. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie*. 2020;179:85–100. doi: 10.1016/j.biochi.2020.09.018
2. Mehendru S., Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat. Immunol.* 2022;23(2):194–202. doi: 10.1038/s41590-021-01104-y
3. Baloch S., Baloch M.A., Zheng T., Pei X. The coronavirus disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Tohoku J. Exp. Med.* 2020;250(4):271–278. doi: 10.1620/tjem.250.271
4. Habibzadeh F., Lang T. The coronavirus pandemic: “The Show Must NOT Go On”. *Int. J. Occup. Environ. Med.* 2020;11(2):63–64. doi: 10.34172/ijom.2020.1979
5. Cummings M.J., Baldwin M.R., Abrams D., Jacobson S.D., Meyer B.J., Balough E.M., Aaron J.G., Claassen J., Rabbani L.E., Hastie J., ... O'Donnell M.R. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1763–1770. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2
6. Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021;19(3):141–154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7
7. Johnson A.G., Amin A.B., Ali A.R., Hoots B., Cadwell B.L., Arora S., Avoundjian T., Awofeso A.O., Barnes J., Bayoumi N.S., ... Scobie H.M. COVID-19 incidence and death rates among unvaccinated and fully vaccinated adults with and without booster doses during periods of Delta and Omicron variant emergence – 25 U.S. Jurisdictions, April 4 – December 25, 2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2022;71(4):132–138. doi: 10.15585/mmwr.mm7104e2
8. Хайтович А.Б., Ермачкова П.А. Патогенез COVID-19. *Таврич. мед.-биол. вестн.* 2020;23(4):113–132. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-4-113-132
9. Haitovich A.B., Ermachkova P.A. Pathogenesis of COVID-19. *Tavricheskiy medico-biologicheskii vestnik = Tauric Medico-Biological Bulletin*. 2020; 23(4):113–132. [In Russian]. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-4-113-132
10. Kirtipal N., Bharadwaj S., Kang S.G. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect. Genet. Evol.* 2020;85:104502. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104502
11. Niu Z., Xu S., Zhang J., Zou Z., Ren L., Liu X., Zhang S., Zou H., Hu X., Wang J., ... Song Z. Bioinformatic analysis of the S protein of human respiratory coronavirus. *Mol. Phylogenet. Evol.* 2023;181:107704. doi: 10.1016/j.ympev.2023.107704
12. Verano-Braga T., Martins A.L.V., Motta-Santos D., Campagnole-Santos M.J., Santos R.A.S. ACE2 in the renin-angiotensin system. *Clin. Sci. (Lond)*. 2020;134(23):3063–3078. doi: 10.1042/CS20200478
13. Laghnam D., Jozwiak M., Nguyen L.S. Renin-angiotensin-aldosterone system and immunomodulation: a state-of-the-art review. *Cells*. 2021;10(7):1767. doi: 10.3390/cells10071767
14. Li Z., Wu M., Yao J., Guo J., Liao X., Song S., Li J., Duan G., Zhou Y., Wu X., ... Yan J. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients. MedRxiv: the preprint server for health sciences. 2020 Mar. doi: 10.1101/2020.02.08.20021212
15. Liu Y., Yang Y., Zhang C., Huang F., Wang F., Yuan J., Wang Z., Li J., Li J., Feng C., ... Liu L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci. China Life Sci.* 2020;63(3):364–374. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8
16. Oyelade T., Alqahtani J., Canciani G. Prognosis of COVID-19 in patients with liver and kidney diseases: an early systematic review and meta-analysis. *Trop. Med. Infect. Dis.* 2020;5(2):80. doi: 10.3390/tropicalmed5020080
17. Wang X., Fang X., Cai Z., Wu X., Gao X., Min J., Wang F. Comorbid chronic diseases and acute organ injuries are strongly correlated with disease severity and mortality among COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Research (Wash. D.C.)*. 2020;2020:2402961. doi: 10.34133/2020/2402961
18. Henry B.M., Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int. Urol. Nephrol.*

- 2020;52(6):1193–1194. doi: 10.1007/s11255-020-02451-9
18. Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Z., Dong L., Li J., Yao Y., Ge S., Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829–838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005
19. Wang L., Li X., Chen H., Yan S., Li D., Li Y., Gong Z. Coronavirus disease 19 infection does not result in acute kidney injury: an analysis of 116 hospitalized patients from Wuhan, China. *Am. J. Nephrol.* 2020;51(5):343–348. doi: 10.1159/000507471
20. Nadim M.K., Forni L.G., Mehta R.L., Connor M.J. Jr, Liu K.D., Ostermann M., Rimmelé T., Zarbock A., Bell S., Bihorac A., ... Kellum J.A. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat. Rev. Nephrol.* 2020;16(12):747–764. doi: 10.1038/s41581-020-00356-5
21. Pei G., Zhang Z., Peng J., Liu L., Zhang C., Yu C., Ma Z., Huang Y., Liu W., Yao Y., Zeng R., Xu G. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020;31(6):1157–1165. doi: 10.1681/ASN.2020030276
22. Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G., Ma K., Xu D., Yu H., Wang H., ... Ning Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091
23. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron. Clin. Pract.* 2012;120(4):179–184. doi: 10.1159/000339789
24. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., ... China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
25. Malberti F., Pecchini P., Marchi G., Foramitti M. When a nephrology ward becomes a COVID-19 ward: the Cremona experience. *J. Nephrol.* 2020;33(4):625–628. doi: 10.1007/s40620-020-00743-y
26. Мальцева Л.Д., Васалатий И.М., Исаакян Ю.А., Морозова О.Л. Механизмы острого повреждения почек при COVID-19. Обзор. *Нефрология и диализ.* 2021;23(3):352–365. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-352-365
- Maltseva L.D., Vasalatiy I.M., Isaakian Yu.A., Morozova O.L. Mechanisms of acute kidney injury in COVID-19. Review. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis.* 2021;23(3):352–365. [In Russian]. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-352-365
27. Malik Y.A. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays. J. Pathol.* 2020;42(1):3–11.
28. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., ... Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
29. Martinez-Rojas M.A., Vega-Vega O., Bobadilla N.A. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2020;318(6):1454–1462. doi: 10.1152/ajprenal.00160.2020
30. Liao J., Yu Z., Chen Y., Bao M., Zou C., Zhang H., Liu D., Li T., Zhang Q., Li J., Cheng J., Mo Z. Single-cell RNA sequencing of human kidney. *Sci. Data.* 2020;7(1):4. doi: 10.1038/s41597-019-0351-8
31. Rabaan A.A., Al-Ahmed S.H., Haque S., Sah R., Tiwari R., Malik Y.S., Dhama K., Yatoo M.I., Bonilla-Aldana D.K., Rodriguez-Morales A.J. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez. Med.* 2020;28(2):174–184.
32. Napolitano G., Ballabio A. TFEB at a glance. *J. Cell. Sci.* 2016;129(13):2475–2481. doi: 10.1242/jcs.146365
33. Yue Y., Nabar N.R., Shi C.S., Kamenyeva O., Xiao X., Hwang I.-Y., Wang M., Kehrl J.H. SARS-coronavirus open reading frame-3a drives multimodal necrotic cell death. *Cell Death Dis.* 2018;9(9):904. doi: 10.1038/s41419-018-0917-y
34. Ragab D., Salah Eldin H., Taeimah M., Khat-tab R., Salem R. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front. Immunol.* 2020;11:1446. doi: 10.3389/fimmu.2020.01446
35. Paces J., Strizova Z., Smrz D., Cerny J. COVID-19 and the immune system. *Physiol. Res.* 2020;69(3):379–388. doi: 10.33549/physiolres.934492
36. Song P., Li W., Xie J., Hou Y., You C. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clin. Chim. Acta.* 2020;509:280–287. doi: 10.1016/j.cca.2020.06.017
37. Grebe A., Hoss F., Latz E. NLRP3 Inflammation and the IL-1 pathway in atherosclerosis. *Circ. Res.* 2018;122(12):1722–1740. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311362
38. Costela-Ruiz V.J., Illescas-Montes R., Puerta-Puerta J.M., Ruiz C., Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;54:62–75. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.001
39. Durlacher-Betzer K., Hassan A., Levi R., Axelrod J., Silver J., Naveh-Manly T. Interleukin-6 contributes to the increase in fibroblast growth factor 23 expression in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018;94(2):315–325. doi: 10.1016/j.kint.2018.02.026
40. Rose-John S. Interleukin-6 family cytokines. *Cold Spring. Harb. Perspect. Biol.* 2018;10(2):a028415. doi: 10.1101/cshperspect.a028415
41. Lelis D.F., Freitas D.F., Machado A.S., Crespo T.S., Santos S.H.S. Angiotensin-(1-7), adipokines and inflammation. *Metabolism.* 2019;95:36–45. doi: 10.1016/j.metabol.2019.03.006
42. Ogunlade B.O., Lazartigues E., Filipeanu C.M. Angiotensin type 1 receptor-dependent internalization of SARS-CoV-2 by angiotensin-converting enzyme 2.

Hypertension. 2021;77(4):42–43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16795

43. Luther J.M., Fogo A.B. The role of mineralocorticoid receptor activation in kidney inflammation and fibrosis. *Kidney Int. Suppl. (2011)*. 2022;12(1):63–68. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.006

44. Rafiq K., Hitomi H., Nakano D., Nishiyama A. Pathophysiological roles of aldosterone and mineralocorticoid receptor in the kidney. *J. Pharmacol. Sci.* 2011;115(1):1–7. doi: 10.1254/jphs.10r07cr

45. Nicolai L., Massberg S. Platelets as key players in inflammation and infection. *Curr. Opin. Hematol.* 2020;27(1):34–40. doi: 10.1097/MOH.0000000000000551

46. Cicco S., Cicco G., Racanelli V., Vacca A. Neutrophil extracellular traps (NETs) and damage-associated molecular patterns (DAMPs): two potential targets for COVID-19 treatment. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:7527953. doi: 10.1155/2020/7527953

47. Jansen M.P., Emal D., Teske G.J., Desing M.C., Florquin S., Roelofs J.J. Release of extracellular DNA influences renal ischemia reperfusion injury by platelet activation and formation of neutrophil extracellular traps. *Kidney Int.* 2017;91(2):352–364. doi: 10.1016/j.kint.2016.08.006

48. Nakazawa D., Kumar S.V., Marschner J., Desai J., Holderied A., Rath L., Kraft F., Lei Y., Fukasawa Y., Moeckel G.W., ... Anders H.J. Histones and neutrophil extracellular traps enhance tubular necrosis and remote organ injury in ischemic AKI. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017;28(6):1753–1768. doi: 10.1681/ASN.2016080925

49. Schurink B., Roos E., Radonic T., Barbe E., Bouman C.S.C., de Boer H.H., de Bree G.J., Bulle E.B., Aronica E.M., Florquin S., ... Bugiani M. Viral pres-

ence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *Lancet Microbe.* 2020;1(7): 290–299. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30144-0

50. Jayarangaiah A., Kariyanna P.T., Chen X., Jayarangaiah A., Kumar A. COVID-19-associated coagulopathy: an exacerbated immunothrombosis response. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2020;26:1076029620943293. doi: 10.1177/1076029620943293

51. Henry B.M., Vikse J., Benoit S., Favaloro E.J., Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin. Chim. Acta.* 2020;507:167–173. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.027

52. Wang L., He W.B., Yu X.M., Hu D.L., Jiang H. Prolonged prothrombin time at admission predicts poor clinical outcome in COVID-19 patients. *World J. Clin. Cases.* 2020;8(19):4370–4379. doi: 10.12998/wjcc.v8.i19.4370

53. Manne B.K., Denorme F., Middleton E.A., Portier I., Rowley J.W., Stubben C., Petrey A.C., Tolley N.D., Guo L., Cody M., ... Campbell R.A. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood.* 2020;136(11):1317–1329. doi: 10.1182/blood.2020007214

54. Diao B., Wang C., Wang R., Feng Z., Zhang J., Yang H., Tan Y., Wang H., Wang C., Liu L., ... Chen Y. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat. Commun.* 2021;12(1):2506. doi: 10.1038/s41467-021-22781-1

55. Vinayagam S., Sattu K. SARS-CoV-2 and coagulation disorders in different organs. *Life Sci.* 2020;260:118431. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118431

Сведения об авторах:

Уткина Екатерина Владимировна, ORCID: 0000-0002-2000-3562, e-mail: goll1997.2011@mail.ru

Новаковская Виктория Викторовна, e-mail: vikibox@yandex.ru

Егорова Марина Викторовна, к.м.н., e-mail: marina-egorova-85@bk.ru

Фомина Наталья Викторовна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2139-5446, e-mail: natafomin@mail.ru

Чеснокова Людмила Даниловна, ORCID: 0000-0003-2139-5446, e-mail: lches48@mail.ru

Information about the authors:

Ekaterina V. Utkina, ORCID: 0000-0002-2000-3562, e-mail: goll1997.2011@mail.ru

Victoria V. Novakovskaya, e-mail: vikibox@yandex.ru

Marina V. Egorova, candidate of medical sciences, e-mail: marina-egorova-85@bk.ru

Natalya V. Fomina, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2139-5446, e-mail: natafomin@mail.ru

Lyudmila D. Chesnokova, ORCID: 0000-0003-2139-5446, e-mail: lches48@mail.ru

Поступила в редакцию 21.02.2023

После доработки 24.04.2023

Принята к публикации 28.04.2023

Received 21.02.2023

Revision received 24.04.2023

Accepted 28.04.2023

Современные ультразвуковые методы диагностики стеатоза печени

А.С. Кузнецова, А.И. Долгушина, Н.В. Смагина, Е.В. Лебедев, В.В. Генкель

*Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64*

Резюме

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени по разным оценкам затрагивает четверть населения мира. Значимый интерес к данной патологии обусловлен высокой частотой развития неблагоприятных печеночных (стеатогепатит, фиброз и цирроз печени) и внепеченочных (ассоциация с сердечно-сосудистыми заболеваниями) исходов. Одно из ключевых направлений – своевременная диагностика стеатоза печени. Эталонные методы диагностики, которые включают в себя биопсию печени и магнитно-резонансную томографию с оценкой доли жира в печени, взвешенной по протонной плотности, имеют объективные практические и финансовые ограничения для их рутинного использования в обнаружении и количественной оценке жирового гепатоза. Поэтому одно из современных направлений гепатологии – разработка недорогих, широко применимых и надежных неинвазивных диагностических инструментов. Целью настоящего обзора является сравнительный анализ различных ультразвуковых методов диагностики стеатоза печени: качественных, полуколичественных и количественных (оценка гепаторенального индекса, контролируемого параметра затухания). В представленной публикации рассматриваются доступные в настоящее время методы выявления и оценки тяжести стеатоза печени, основанные на ультразвуковом исследовании, включая их классификацию, методологию и сравнение диагностической эффективности с анализом внутри- и межоператорской воспроизводимости, чувствительности и специфичности.

Ключевые слова: стеатоз печени, ультразвуковые методы, гепаторенальный индекс.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Генкель В.В., e-mail: henkel-07@mail.ru

Для цитирования: Кузнецова А.С., Долгушина А.И., Смагина Н.В., Лебедев Е.В., Генкель В.В. Современные ультразвуковые методы диагностики стеатоза печени. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(4):15–22. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230402

Modern ultrasonic methods of diagnostics of hepatic steatosis

A.S. Kuznetsova, A.I. Dolgushina, N.V. Smagina, E.V. Lebedev, V.V. Genkel

*South-Ural State Medical University of Minzdrav of Russia
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo st., 64*

Abstract

The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease, according to various estimates, affects a quarter of the world population. Significant interest in this pathology is due to the high frequency of adverse liver (steatohepatitis, liver fibrosis and cirrhosis) and extrahepatic (association with cardiovascular disease) outcomes. One of the key areas is the timely diagnosis of liver steatosis. Reference diagnostic methods, which include liver biopsy and magnetic resonance imaging with assessment of liver fat proportion weighted by proton density, have objective practical and financial limitations for their routine use in detection and quantitative assessment of liver steatosis. Therefore, one of the current trends in hepatology is the development of inexpensive, widely applicable, and reliable noninvasive diagnostic tools. The aim of the present review is a comparative analysis of various ultrasound methods of liver steatosis diagnostics: qualitative, semi-quantitative and quantitative (estimation of hepatorenal index, controlled attenuation parameter). The presented publication reviews the currently available methods of detection and assessment of severity of liver steatosis

based on ultrasound examination, including their classification, methodology and comparison of diagnostic efficiency with analysis of intra- and inter-operator reproducibility, sensitivity and specificity.

Key words: liver steatosis, ultrasound methods, hepatorenal index.

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

Correspondence author: Genkel V.V., e-mail: henkel-07@mail.ru

Citation: Kuznetsova A.S., Dolgushina A.I., Smagina N.V., Lebedev E.V., Genkel V.V. Modern ultrasonic methods of diagnostics of hepatic steatosis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(4):15–22. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230402

Введение

В настоящее время самым частым хроническим заболеванием печени во всем мире признана неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), распространенность которой достигает 25–30 % [1, 2]. НАЖБП относится к заболеваниям метаболического генеза и охватывает ряд морфологических изменений паренхимы печени: жировой гепатоз (собственно стеатоз), жировую дистрофию печени с признаками лобулярного воспаления и повреждения гепатоцитов (стеатогепатит), фиброз. Развитие стеатоза печени связано с накоплением 5 % и более жира гепатоцитами [3]. Для гистологической оценки активности НАЖБП в 2005 г. D.E. Kleiner et al. рекомендована шкала NAS (NAFLD Activity Score) [4], включающая в себя оценку выраженности таких параметров, как стеатоз печени, внутридольковая воспалительная инфильтрация и баллонная дистрофия гепатоцитов. Результат оценивается от 0 до 8 баллов, при этом значения $NAS \geq 5$ баллов свидетельствуют о наиболее высокой вероятности стеатогепатита. С 2014 г. также применяется альтернативная гистологическая шкала SAF (Steatosis, Activity, Fibrosis), обеспечивающая более точное и полное описание выраженности НАЖБП [5].

Несмотря на то что биопсия печени с последующей морфологической оценкой материала является общепризнанным стандартом в диагностике заболеваний печени, ведущую позицию в диагностике НАЖБП, стратификации риска, а также в динамическом наблюдении за пациента-

ми с ЖБП занимают лучевые методы диагностики (ультразвуковые методы, компьютерная томография, магнитно-резонансное обследование). По сравнению с другими подходами ультразвуковая диагностика стеатоза печени имеет ряд преимуществ, а именно: портативность, доступность, возможность работы в режиме реального времени и относительно низкая себестоимость [6, 7]. Все ультразвуковые методы диагностики стеатоза печени принято классифицировать на качественные, полуколичественные и количественные.

Качественная оценка стеатоза печени по данным УЗИ

Обычная ультрасонография в В-режиме является наиболее распространенным методом, используемым для оценки наличия ЖБП в клинической практике и популяционных исследованиях. Классическими ультразвуковыми признаками стеатоза печени принято считать увеличение эхогенности ткани печени, размытие (blurring) внутрипеченочных сосудов и затухание сигнала [8] (рис. 1).

Качественный подход обладает хорошей чувствительностью и специфичностью в диагностике умеренного и тяжелого стеатоза печени (84,8 и 93,6 % соответственно) [9], однако показывает значительную вариабельность результатов при оценке легкого стеатоза печени, снижая показатели чувствительности и специфичности до 65 и 81 % соответственно [10]. К основным недостаткам качественного метода оценки стеатоза печени относятся высокая степень зависимости результата от оператора (низкая воспроизводи-

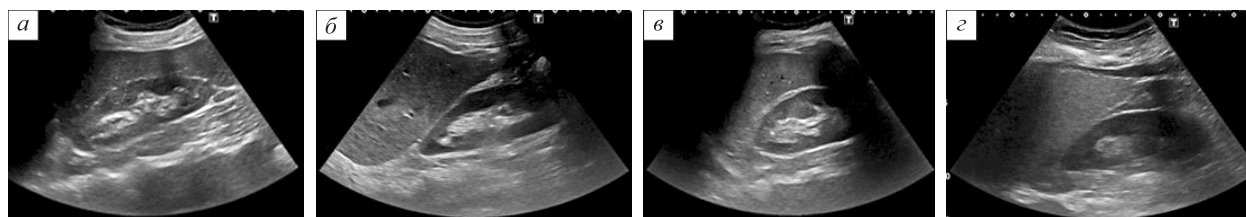


Рис. 1. Ультразвуковые признаки стеатоза: а – норма; б – легкий стеатоз; в – умеренный стеатоз; з – тяжелый стеатоз

Fig. 1. Ultrasonic signs of steatosis: a – norm; б – mild steatosis; в – moderate steatosis; з – severe steatosis

мость) и ограничение возможностей стратификации/градации тяжести стеатоза в связи с отсутствием количественной оценки [8]. Известно, что воспроизводимость – степень аналогичности независимых результатов измерений, полученных одним и тем же методом на идентичных объектах, – одна из важных характеристик любого диагностического метода. Оценка воспроизводимости направлена на стандартизацию метода, повышение его эффективности и объективизацию результатов исследования. Для оценки воспроизводимости метода используется коэффициент внутригрупповой корреляции (intraclass correlation coefficient), имеющий градацию от $< 0,40$ до $> 0,75$. При этом выделяют три категории воспроизводимости: $< 0,40$ – плохая (слабая), $0,40–0,75$ – от неплохой (не критически слабой) до хорошей, $> 0,75$ – очень хорошая воспроизводимость [11]. Внутриоператорская воспроизводимость для качественной диагностики стеатоза печени составляет 0,5 для легкого, 0,80 для умеренного и 0,9 для тяжелого стеатоза [12], межоператорская – 0,208–0,225 [13].

Полуколичественная оценка стеатоза печени по данным УЗИ

В 2007 г. М. Namaguchi et al. предложена полуколичественная шкала градаций тяжести стеатоза печени (рис. 2) [14]. Данная система диагностики основана на балльной оценке качественных параметров, при этом увеличение эхогенности ткани печени оценивается от 0 до 3 баллов, затухание сигнала – от 0 до 2 баллов и размытие (blurring) внутрипеченочных сосудов – от 0 до 1 балла. Оптимальным отрезным значением Namaguchi-score по результатам ROC-анализа для выявления стеатоза печени оказалось значение ≥ 2 балла (AUC (площадь под кривой ошибок) 0,98, чувствительность 91,7 %, специфичность 100 %). Корреляционный анализ установил положительную взаимосвязь между выраженностью стеатоза в баллах по предложенной шкале и его площадью, оцененной по данным биопсии печени ($r = 0,869$, $p < 0,001$) [14]. Существенными преимуществами данного полуколичественного подхода в оценке стеатоза печени являются снижение степени зависимости от оператора (внутриоператорская воспроизводимость 0,93–0,97; межоператорская воспроизводимость 0,93–0,97) и увеличение возможностей в стратификации/градации тяжести стеатоза печени [14].

Количественная оценка стеатоза печени по данным УЗИ

Количественный метод оценки тяжести стеатоза печени основан на расчете так называемого

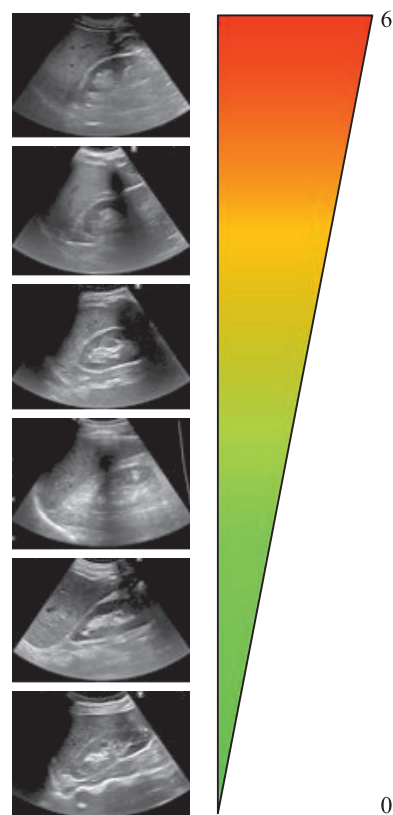


Рис. 2. Полуколичественная оценка стеатоза печени по данным УЗИ [14]

Fig. 2. Semiquantitative assessment of liver steatosis by ultrasound [14]

гепаторенального индекса (ГРИ). Существуют различные варианты расчета ГРИ, однако наиболее удобным в практике является метод, предложенный R.H. Marshall et al. [15] и состоящий из двух основных этапов (рис. 3). Задачей первого этапа является получение качественного изображения печени и правой почки в косой или сагиттальной проекции. Для этого используется конвексный датчик с частотой 3,5–5 МГц, оптимизируется глубина сканирования для получения адекватной визуализации печени и правой почки. Полученные изображения экспортируются на компьютер для последующей обработки. Анализ изображений авторы проводили с помощью программного обеспечения (ПО) с открытым исходным кодом ImageJ (версия 1.4.3.67). Стоит отметить, что удобным и эффективным инструментом для оценки изображений также может служить ПО Adobe Photoshop (Adobe, США), позволяющее провести анализ гистограммы изображения. В паренхиме печени и кортико-медулярном веществе правой почки на одном уровне выделяют регионы интереса (region of interest, ROI), в которых по медиане серой шкалы с помощью указанного ранее ПО рассчитывают эхогенность печени

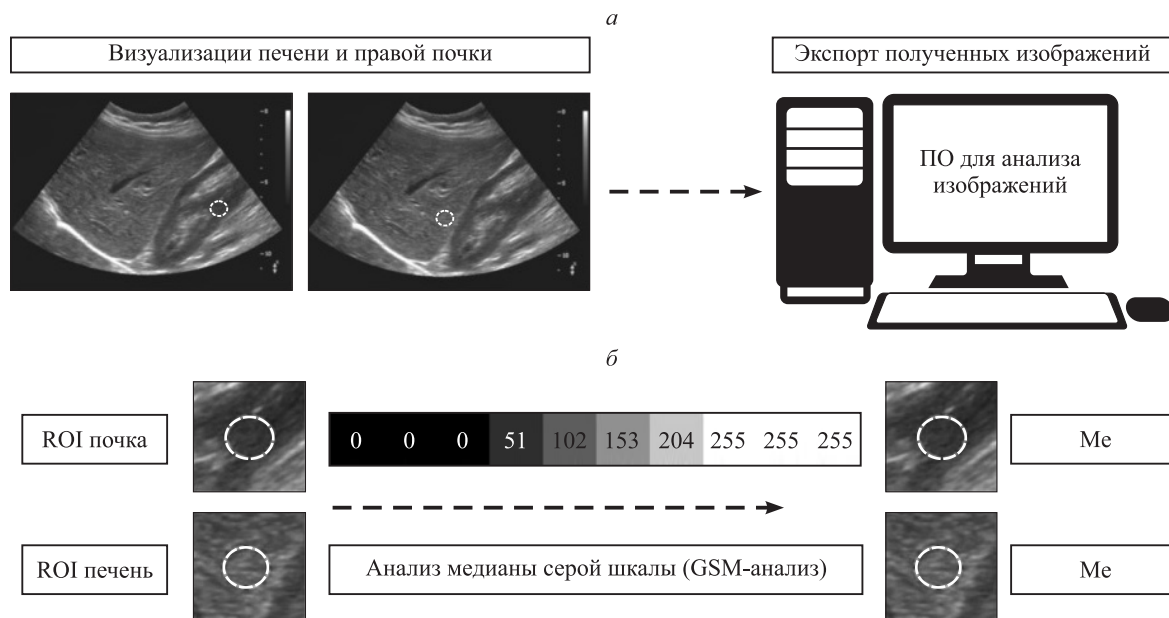


Рис. 3. а – оптимальная визуализация печени и правой почки, экспорт изображения на ПК; б – выбор региона интереса (ROI) на одном уровне изображения печени и кортико-медуллярного слоя правой почки и анализ медианы (Me) серой шкалы в выбранных зонах интереса, расчет ГРИ

Fig. 3. а – optimal imaging of the liver and right kidney, export of images to a personal computer; б – selection of region of interest (ROI) at the same level of liver and cortico-medullary layer of the right kidney and analysis of median (Me) gray scale in the selected areas of interest, calculation of hepatorenal index

и почки (второй этап). ГРИ представляет собой отношение медианы серой шкалы печени к медиане серой шкалы почки [15, 16].

В исследование R.H. Marshall et al. был включен 101 пациент с различными хроническими заболеваниями печени. По данным гистологического исследования биоптатов печени наличие макровезикулярного стеатоза установлено у 38 больных, у 63 содержание жира в печени было менее 5 %. Величина ГРИ выборки составила $1,56 \pm 0,59$, для пациентов с содержанием жира в печени менее 5 % (без стеатоза) – $1,27 \pm 0,25$, для пациентов с долей жира в печени более 5 % – $2,05 \pm 0,67$. Установлена положительная корреляционная взаимосвязь между значением ГРИ и процентным содержанием жира в печени ($r = 0,71$, $p < 0,0001$) [15].

Ряд авторов подчеркивает, что ГРИ может служить эффективным инструментом для определения градации тяжести стеатоза печени, при этом результаты измерений сопоставимы с результатами МР-спектроскопии. Так, в исследовании J.L. Martín-Rodríguez et al. показано, что значения ГРИ $\geq 1,28$ соответствуют более 5 % (чувствительность 94,6 %, специфичность 95,6 %), ГРИ $\geq 1,75$ – более 25 % (чувствительность 90,5 %, специфичность 91,1 %) и ГРИ $\geq 2,29$ – более 50 % (чувствительность 95,2 %, специфичность 84 %) содержания жира в печени, оцененного по данным МР-спектроскопии [17]. Схожие результа-

ты представлены в работе N. Tanrowpong et al., где методом сравнения значений ГРИ выступал метод количественного определения в печени доли жира, взвешенной по протонной плотности (proton density fat fraction, MPT-PDFF) [18]. Отдельные исследования посвящены изучению возможностей использования ГРИ не только как стеатометрического индекса, но и для оценки фиброза печени [19, 20]. Впервые данный подход был использован в экспериментальной работе J.C. D'Souza et al., где на модели цирроза печени показаны положительные корреляции между величиной ГРИ и тяжестью фиброза печени по шкале METAVIR [19]. Однако другие авторы отмечают, что комбинация морфологических изменений в ткани печени, полученная в экспериментальной модели, включает в себя не только динамическое нарастание выраженности фиброза, но и значимое увеличение доли жира в печени, связанное с применением в модели гепатотоксичного агента диэтилнитрозамина [21]. В связи с этим возможность использования ГРИ в качестве маркера гепатофиброза, а не только стеатоза, остается дискуссионной. Данное наблюдение подчеркивает, что применение ГРИ в качестве индекса фиброза требует дополнительных исследований и валидации. Перспективным направлением является также разработка автоматического подхода в выборе ROI для ГРИ. Данный подход основан на методе нечеткой кластеризации С-средних, т.е. сегмен-

Таблица 1. Сравнительный анализ ультразвуковых методов диагностики стеатоза печени

Table 1. Comparative analysis of ultrasound methods in the diagnosis of liver steatosis

Отрезное значение для диагностики стеатоза печени (cut-off)	AUC	Чувствительность, %	Специфичность, %	Ссылка
Наmaguchi-score ≥ 2 балла	0,98	91,7	100	[14]
ГРИ $> 1,27$	0,92	100	54	[15]
ГРИ $\geq 1,28$	0,99	94,6	95,6	[17]
SAP $\geq 232,5$ дБ/м	0,87	87,0	77,2	[24]

тации ультразвукового изображения в кластеры с одинаковыми спектральными характеристиками и автоматическом получении ROI печени и почки, для последующего расчета ГРИ [22]. Подобный автоматический режим в выборе ROI позволяет максимально избежать зависимости от оператора и тем самым повысить эффективность метода.

Наряду с ГРИ к количественным ультразвуковым методам оценки выраженности стеатоза печени относится определение контролируемого параметра затухания (controlled attenuation parameter, CAP). Данный метод применяется с 2011 г. для количественной оценки стеатоза печени. Расчет CAP основан на том, что наличие жировой инфильтрации печени способствует ослаблению интенсивности ультразвуковой волны, поэтому его величина пропорциональна доле жира в печени, т.е. степени стеатоза. Методика определения CAP базируется на технологии эластографии на основе контролируемой вибрации, встроенной в аппарат FibroScan (Echosens, Франция). Результаты измерений выражаются в дБ/м и имеют следующую градацию: S0 – нет стеатоза, S1 – минимальный стеатоз (величина CAP от 214 до 289 дБ/м), S2 – умеренный стеатоз (от 255 до 311 дБ/м), S3 – выраженный стеатоз (от 281 до 310 дБ/м) [23, 24].

Таким образом, использование методов количественной оценки стеатоза печени с применением ГРИ и CAP позволяет снизить степень зависимости от оператора и увеличить возможности в стратификации/градации тяжести стеатоза. Диа-

гностическая ценность полуколичественных и количественных методов оценки стеатоза печени (оптимальные отрезные значения индексов/шкал, чувствительность и специфичность методов) суммирована в табл. 1. Ряд исследований направлен на сравнительный анализ описанных ультразвуковых методов. Так, в работе М. Kjaergaard et al. с помощью ROC-анализа проводилось сравнение диагностической эффективности качественных, количественных (ГРИ, CAP) ультразвуковых подходов в оценке стеатоза печени, а также лабораторных индексов (fatty liver index, FLI) (табл. 2) [25]. В данном когортном исследовании приняло участие 137 пациентов с алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени. Средний возраст участников составил 60 лет, средний индекс массы тела – 32 кг/м². Оптимальное отрезное значение ГРИ для диагностики стеатоза печени ($\geq S1$) независимо от этиологии равнялось 1,46. ГРИ и CAP демонстрировали более высокие значения AUC в оценке умеренного ($\geq S2$) и тяжелого ($= S3$) стеатоза в отличие от FLI, что еще раз подчеркивает важность использования количественного ультразвукового подхода в определении тяжести стеатоза печени [25].

На основании проведенного анализа данных нами разработан протокол исследования, направленный на поиск наиболее эффективного стеатометрического метода или комбинации методов для оценки тяжести стеатоза печени (рис. 4).

Таблица 2. Диагностическая точность различных методов оценки стеатоза печени [25]

Table 2. Diagnostic accuracy of different methods of liver steatosis assessment [25]

Степень стеатоза печени	ГРИ	CAP		Качественная оценка по УЗИ		FLI	
	AUC ROC (95 % ДИ)	AUC ROC (95 % ДИ)	<i>P</i>	AUC ROC (95 % ДИ)	<i>P</i>	AUC ROC (95 % ДИ)	<i>P</i>
$\geq S1$	0,79 (0,70–0,88)	0,88 (0,81–0,96)	0,174	0,85 (0,76–0,93)	0,466	0,79 (0,68–0,89)	0,648
$\geq S2$	0,76 (0,66–0,85)	0,69 (0,60–0,78)	0,304	0,75 (0,67–0,82)	0,987	0,60 (0,50–0,70)	0,021
$= S3$	0,74 (0,62–0,86)	0,73 (0,57–0,78)	0,705	0,72 (0,63–0,81)	0,934	0,57 (0,46–0,68)	0,009

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



Рис. 4. Протокол исследования для сравнительного анализа стеатометрических методов и выбора оптимальной комбинации

Fig. 4. Study protocol for comparative analysis of steatometric methods and selection of the optimal combination

Заключение

Стеатоз является отличительной чертой многих диффузных заболеваний печени. Независимо от этиологии жировой гепатоз связан с неблагоприятными исходами хронических заболеваний печени, так как ассоциирован с развитием стеатогепатита, фиброза и цирроза печени. В связи с этим своевременная диагностика стеатоза является актуальной задачей гепатологии. При этом ключевым направлением остается поиск оптимальных количественных ультразвуковых маркеров для выявления групп риска, определения тяжести стеатоза печени, оценки прогрессирования состояния и эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Список литературы / References

1. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Шестакова М.В., Бредер В.В., Гейвандова Н.И., Дошницин В.Л., Дудинская Е.Н., ... Шамхалова М.Ш. Национальный консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевт. арх.* 2022;94(2):216–253. doi: 10.26442/00403660.2022.02.201363

Maevskaya M.V., Kotovskaya Yu.V., Ivashkin V.T., Tkacheva O.N., Troshina E.A., Shestakova M.V., Bred-

er V.V., Geivandova N.I., Doshitsin V.L., Dudinskaya E.N., ... Shamkhalova M.Sh. The national consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2022; 94(2):216–253. [In Russian]. doi: 10.26442/00403660.2022.02.201363

2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буверов А.О., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2016; 26(2):24–42 doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42

Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova E.N., Bueverov A.O., Drapkina O.M., Shulpekova Yu.O., Tsukanov V.V., Mammaev S.N., Maev I.V., Palgova L.K. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian scientific liver society and the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(2):24–42. [In Russian]. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42

3. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от

стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(4):424–429. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429

Drapkina O.M., Korneeva O.N. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(4):424–429. [In Russian]. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429

4. Kleiner D.E., Brunt E.M., van Natta M., Behling C., Contos M.J., Cummings O.W., Ferrell L.D., Liu Y.C., Torbenson M.S., Unalp-Arida A., ... Non-alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313–1321. doi: 10.1002/hep.20701

5. Bedossa P., FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;60(2):565–575. doi: 10.1002/hep.27173

6. Венидиктова Д.Ю., Борсуков А.В., Алипенкова А.В., Еремкина А.В., Тагиль А.О., Трушова В.А. Методика ультразвуковой стеатометрии при неалкогольной жировой болезни печени: пилотные результаты. *Клин. практ.* 2019;10(1):23–29. doi: 10.17816/clinpract10123-29

Venidiktova D.Yu., Borsukov A.V., Alipenkova A.V., Eremkina A.V., Tagil A.O., Trushova V.A. Ultrasound steatometry in patients with non-alcoholic fatty liver disease: pilot results. *Klinicheskaya praktika = Clinical Practice*. 2019;10(1):23–29. [In Russian]. doi: 10.17816/clinpract10123-29

7. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Кейян В.А., Винницкая Е.В., Драпун С.В. Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность? *Доктор.Ру*. 2015;(12):57–64.

Bakulin I.G., Sandler Yu.G., Keyan V.A., Vinnitskaya E.V., Drapun S.V. Noninvasive assessment of hepatic steatosis: myth or reality? *Doktor.Ru = Doctor.Ru*. 2015;(12):57–64. [In Russian].

8. Pirmoazen A.M., Khurana A., El Kaffas A., Kamaya A. Quantitative ultrasound approaches for diagnosis and monitoring hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Theranostics*. 2020;10(9):4277–4289. doi: 10.7150/thno.40249

9. Hernaez R., Lazo M., Bonekamp S., Kamel I., Brancati F.L., Guallar E., Clark J.M. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54(3):1082–1090. doi: 10.1002/hep.24452

10. Palmentieri B., de Sio I., La Mura V., Masarone M., Vecchione R., Bruno S., Torella R., Persico M. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig. Liver Dis.* 2006;38(7):485–489. doi: 10.1016/j.dld.2006.03.021

11. Митьков В.В., Иванишина Т.В., Гогаева И.М., Митькова М.Д., Брюховецкий Ю.А., Заболотская Н.В., Рудько Г.Г. Воспроизводимость эластографии сдвиговой волной при исследовании поверхностно расположенных органов (щитовидная железа). *Ультразвук. и функц. диагност.* 2015;(6):27–35.

Mitkov V.V., Ivanishina T.V., Gogaeva I.M., Mitkova M.D., Bryukhovetsky Yu.A., Zabolotskaya N.V., Rudko G.G. Reproducibility of shear wave elastography in thyroid stiffness assessment. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2015;(6):27–35. [In Russian].

12. Sohail S., Memon M.A., Siddiqui K.J. Inter-observer agreement for detection and grading of hepatic steatosis – an ultrasound based study. *PJR*. 2018;28(1):30–34.

13. Cengiz M., Sentürk S., Cetin B., Bayrak A.H., Bilek S.U. Sonographic assessment of fatty liver: intraobserver and interobserver variability. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014;7(12):5453–5460.

14. Hamaguchi M., Kojima T., Itoh Y., Harano Y., Fujii K., Nakajima T., Kato T., Takeda N., Okuda J., Ida K., Kawahito Y., Yoshikawa T., Okanoue T. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am. J. Gastroenterol.* 2007;102(12):2708–2715. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01526.x

15. Marshall R.H., Eissa M., Bluth E.I., Gulotta P.M., Davis N.K. Hepatorenal index as an accurate, simple, and effective tool in screening for steatosis. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2012;199(5):997–1002. doi: 10.2214/AJR.11.6677

16. Tanpowpong N., Panichyawat S. Comparison of sonographic hepatorenal ratio and the degree of hepatic steatosis in magnetic resonance imaging-proton density fat fraction. *J. Ultrason.* 2020;20(82):e169–e175. doi: 10.15557/JoU.2020.0028

17. Martín-Rodríguez J.L., Arrebola J.P., Jiménez-Moleón J.J., Olea N., González-Calvin J.L. Sonographic quantification of a hepato-renal index for the assessment of hepatic steatosis in comparison with 3T proton magnetic resonance spectroscopy. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014;26(1):88–94. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283650650

18. Tanpowpong N., Panichyawat S. Comparison of sonographic hepatorenal ratio and the degree of hepatic steatosis in magnetic resonance imaging-proton density fat fraction. *J. Ultrason.* 2020;20(82):e169–e175. doi: 10.15557/JoU.2020.0028

19. d'Souza J.C., Sultan L.R., Hunt S.J., Schultz S.M., Brice A.K., Wood A.K.W., Sehgal C.M. B-mode ultrasound for the assessment of hepatic fibrosis: a quantitative multiparametric analysis for a radiomics approach. *Sci. Rep.* 2019;9(1):8708. doi: 10.1038/s41598-019-45043-z

20. Stahlschmidt F.L., Tafarel J.R., Menini-Stahlschmidt C.M., Baena C.P. Hepatorenal index for grading liver steatosis with concomitant fibrosis. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246837. doi: 10.1371/journal.pone.0246837
21. Li Y.S., Leng C.L., Chen M.T., Zhang W.K., Li X.J., Tang H.B., Shang H.C., Zhu L.H. Mouse hepatic neoplasm formation induced by trace level and low frequency exposure to diethylnitrosamine through β -catenin signaling pathway. *Toxicol. Res. (Camb)*. 2015;23(5):210–223. doi: 10.1039/c5tx00317b
22. Kim K.B., Kim G.H., Song D.H., Park H.J., Kim C.W. Automatic segmentation of liver/kidney area with double-layered fuzzy C-means and the utility of hepatorenal index for fatty liver severity classification. *Journal of Intelligent & Fuzzy Systems*. 2020;39(1):925–936. doi: 10.3233/JIFS-191850
23. Широкова Е.Н., Павлов Ч.С., Карасева А.Д., Алиева А.М., Седова А.В., Ивашкин В.Т. Эластография в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Вестн. РАМН*. 2019;(1):5–13. doi: 10.15690/vramn1071
- Shirokova E.N., Pavlov Ch.S., Karasyova A.D., Alieva A.M., Sedova A.V., Ivashkin V.T. Elastography in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;(1):5–13. [In Russian]. doi: 10.15690/vramn1071
24. Masaki K., Takaki S., Hyogo H., Kobayashi T., Fukuhara T., Naeshiro N., Honda Y., Nakahara T., Ohno A., Miyaki D., ... Chayama K. Utility of controlled attenuation parameter measurement for assessing liver steatosis in Japanese patients with chronic liver diseases. *Hepatol. Res.* 2013;43(11):1182–1189. doi: 10.1111/hepr.12094
25. Kjaergaard M., Lindvig K.P., Hansen C.D., Deltelsen S., Krag A., Thiele M. Hepatorenal index by B-mode ratio versus imaging and fatty liver index to diagnose steatosis in alcohol-related and nonalcoholic fatty liver disease. *J. Ultrasound. Med.* 2023;42(2):487–496. doi: 10.1002/jum.15991

Сведения об авторах:

Кузнецова Алла Сергеевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-1136-7284, e-mail: kuzja321@mail.ru
Долгушина Анастасия Ильинична, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2569-1699, e-mail: dolgushinaai@yandex.ru
Смагина Наталья Викторовна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1565-4501, e-mail: nsmagina@yandex.ru
Лебедев Евгений Владимирович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7954-2990, e-mail: evgueni.lebedev@mail.ru
Генкель Вадим Викторович, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5902-3803, e-mail: henkel-07@mail.ru

Information about the authors:

Alla S. Kuznetsova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1136-7284, e-mail: kuzja321@mail.ru
Anastasia I. Dolgushina, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2569-1699, e-mail: dolgushinaai@yandex.ru
Natalya V. Smagina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1565-4501, e-mail: nsmagina@yandex.ru
Evgeny V. Lebedev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7954-2990, e-mail: evgueni.lebedev@mail.ru
Vadim V. Genkel, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5902-3803, e-mail: henkel-07@mail.ru

Поступила в редакцию 09.01.2023

После доработки 12.04.2023

Принята к публикации 24.04.2023

Received 09.01.2023

Revision received 12.04.2023

Accepted 24.04.2023

Оценка мирового и национального рынка гиполипидемических средств: ретроспектива и инновации

А.В. Лохмачева, С.Г. Фоминых, Л.В. Трубина, И.Э. Сихвардт

Омский государственный медицинский университет Минздрава России
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12

Резюме

Гиполипидемическая терапия является одним из важнейших аспектов в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые по-прежнему лидируют среди причин смертности взрослого населения. За последние 10 лет в обращении появились принципиально новые гиполипидемические средства, такие как алипогенола тилапаровек, мипомерсен, ломитапид, эволокумаб, алирокумаб, бемпедоевая кислота, инклисиран, эвинакумаб, воланесорсен. С целью актуализации информации по эффективности и безопасности применения гиполипидемических препаратов, их потребления на фармацевтическом рынке в ретроспективе и в настоящее время нами проведен систематический поиск в научных базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, Embase, ClinicalTrials.gov, Кокрейновской библиотеки, Государственного реестра лекарственных средств за период с 1980 по 2023 г. Статины остаются главными препаратами выбора для регулярного применения при нарушении липидного обмена. Фибраты являются препаратами выбора у больных с редко встречающимися формами гиперлипидемии в сочетании с высоким уровнем триглицеридов. Охарактеризована группа других гиполипидемических средств с позиции механизмов действия, показаний к применению, наличия регистрационных удостоверений в РФ и мире. Возрастающий интерес к эзетимибу на российском фармацевтическом рынке подтверждается высоким ростом доли локальных компаний в его производстве в рамках стратегии импортозамещения. Установлено, что в составе комбинированной терапии препарат вызывает нежелательные эффекты с малой долей вероятности. Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) открывают новые возможности для лечения пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Ломитапид не зарегистрирован в РФ, однако с декабря 2021 г. внесен в перечень лекарственных препаратов, закупаемых фондом «Круг добра» для оказания помощи детям с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. В России с 2022 г. разрешен к применению инклисиран – препарат, ингибирующий синтез PCSK9 с помощью РНК-интерференции, безопасный у пациентов с гиперлипидемией и с непереносимостью статинов. Таким образом, в XXI в. в группе гиполипидемических средств появились принципиально новые позиции, являющиеся примерами биотехнологических и генотерапевтических лекарственных препаратов.

Ключевые слова: гиполипидемические средства, гиперхолестеринемия, статины, фибраты, эзетимиб, ломитапид, эволокумаб, алирокумаб, инклисиран.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Лохмачева А.В., e-mail: asaltuk@mail.ru

Для цитирования: Лохмачева А.В., Фоминых С.Г., Трубина Л.В., Сихвардт И.Э. Оценка мирового и национального рынка гиполипидемических средств: ретроспектива и инновации. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(4):23–43. doi: 10.18699/SSMJ20230403

Assessment of the global and national market for lipid modifying agents: retrospective and innovation

A.V. Lokhacheva, S.G. Fominykh, L.V. Trubina, I.E. Sikhvardt

Omsk State Medical University of Minzdrav of Russia
644099, Omsk, Lenina st., 12

Abstract

Lipid-lowering therapy is one of the most important aspects in the treatment of patients with cardiovascular disease, which is still the leading cause of death in the adult population. Over the past 10 years, fundamentally new lipid-lowering drugs have appeared such as alipogene tiparvovec, mipomersen, lomitapide, evolocumab, alirocumab, bempedoic acid, inclisiran, evinacumab, volanesorsen. In order to update information on the effectiveness and safety of the use of lipid-lowering drugs, their consumption in the pharmaceutical market in retrospect and at the present time, a systematic search was carried out in the scientific databases eLIBRARY.RU, PubMed, Embase, ClinicalTrials.gov, the Cochrane Library, Russian State Register of Medicines from 1980 to 2023. Statins remain the main drugs of choice for regular use in violation of lipid metabolism. Fibrates are the drugs of choice in patients with rare forms of hyperlipidemia associated with high triglyceride level. A group of other lipid-lowering drugs has been characterized from the point of view of the mechanisms of action, indications for use, and the availability of registration certificates in the Russian Federation and in the world. The growing interest in ezetimibe in the Russian pharmaceutical market is confirmed by the high growth in the share of local companies in its production as part of the import substitution strategy. It has been established that the drug causes undesirable effects with a small degree of probability as part of combination therapy. Inhibitors of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) open up new possibilities for the treatment of patients at very high risk of cardiovascular disease. Lomitapide is not registered in the Russian Federation, but since December 2021 it has been included in the list of medicines purchased by the Krug Dobra Foundation to help children with homozygous familial hypercholesterolemia. Since 2022, inclisiran, a drug inhibiting synthesis of PCSK9 with RNA interference, has been approved for use in Russia and is safe in patients with hyperlipidemia and statin intolerance. Thus, in the 21st century, fundamentally new positions have appeared in the group of lipid-lowering drugs, which are examples of biotechnological and gene therapy drugs.

Key words: lipid-lowering agents, hypercholesterolemia, statins, fibrates, ezetimibe, lomitapide, evolocumab, alirocumab, inclisiran.

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

Correspondence author: Lokhmacheva A.V., e-mail: asaltuk@mail.ru

Citation: Lokhmacheva A.V., Fominykh S.G., Trubina L.V., Sikhvardt I.E. Assessment of the global and national market for lipid modifying agents: retrospective and innovation. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(4):23–43. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230403

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место среди причин смертности взрослого населения как в мире, так и в России [1–3]. Установлено, что главным патогенетическим фактором развития и прогрессирования ССЗ является атеросклероз, на долю которого приходится 50 % всех смертельных случаев у лиц в возрасте 35–65 лет [4]. Липопротеидная теория предполагает, что механизм возникновения атеросклероза заключается в нарушении липидного обмена, которое приводит к очаговому отложению липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности во внутренней оболочке сосуда. Иницирующим моментом при этом служит нерегулируемый захват липидов неповрежденным эпителием [5, 6]. В то же время теория реакции на повреждение свидетельствует о том, что в качестве запускающего фактора выступает повреждение сосудов, которое может быть вызвано гиперлипидемией и гипертриглицеридемией [6, 7]. Результатом данных процессов и в том, и в другом случае является возникновение бляшки, суживающей просвет артерии, что, в свою очередь, приводит к недостаточности кро-

воснабжения органов и, как следствие, развитию инвалидизирующих заболеваний: ИБС, инфарктов, инсультов, облитерирующего поражения нижних конечностей [8]. В связи с вышеизложенным, применение гиполипидемической терапии является одним из важнейших аспектов в лечении пациентов с ССЗ [9, 10]. В соответствии с Международной анатомо-терапевтической-химической (АТХ) классификацией, принятой ВОЗ, гиполипидемические лекарственные средства представлены следующими группами: ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, фибраты, препараты, связывающие желчные кислоты, никотиновая кислота и ее производные, а также разнообразная по механизмам действия группа других гиполипидемических средств (табл. 1).

Ввиду многочисленности гиполипидемических лекарственных средств выбор конкретного препарата при определении тактики лечения может быть затруднен, поэтому целью данной статьи явилась актуализация информации по эффективности и безопасности применения препаратов основных групп гиполипидемических средств, их потребление на фармацевтическом рынке в ретроспективе и в настоящем времени. Выпол-

Таблица 1. АТХ-классификация группы C10A «гиполипидемические средства»**Table 1.** ATC classification of group C10A lipid-lowering agents

АТХ-код	Наименование действующего вещества или их комбинации
C10AA	Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы
C10AB	Фибраты
C10AC	Препараты, связывающие желчные кислоты
C10AD	Никотиновая кислота и ее производные
C10AX	Другие гиполипидемические препараты

нен систематический поиск в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, Embase, ClinicalTrials.gov, Кокрейновской библиотеки, Государственного реестра лекарственных средств за период с 1980 по 2023 г. Библиография оригинальных статей проверялась вручную.

Результаты и их обсуждение

Эффективность и безопасность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы

Группа ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) является наиболее изученной, представлена статинами: симвастатином, ловастатином, правастатином, флувастатином, аторвастатином, розувастатином и питавастатином. В ходе многочисленных рандомизированных клинических испытаний (РКИ) доказана их способность снижать смертность от ССЗ [2, 3]. Механизм действия статинов состоит в уменьшении синтеза холестерина (ХС) в печени путем конкурентного блокирования ГМГ-КоА-редуктазы. Снижение концентрации ХС внутри клетки способствует повышению экспрессии рецепторов ЛПНП на поверхности печеночных клеток и снижению концентрации циркулирующих ЛПНП. В крупных РКИ установлено, что препараты этого класса замедляют прогрессирование и даже вызывают регресс атеросклероза по данным визуализирующих методов, что приводит к нормализации просвета артерии и восстановлению кровотока, а также обеспечивают повышение толерантности сердца к ишемии [11–13].

В соответствии с Российскими рекомендациями VII пересмотра по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, аторвастатин и розувастатин относят к статинам высокой интенсивности, при этом данные лекарственные средства наиболее эффективны в диапазоне 40–80 и

20–40 мг соответственно. Обладая выраженным потенциалом гиполипидемического действия, розувастатин и аторвастатин дают возможность для маневра с использованием различных доз, обеспечивая быстрое достижение целевого уровня липидов [14–16].

Масштабные клинические исследования показали, что по степени снижения концентрации ЛПНП розувастатин превосходит другие статины, его прием способствует увеличению числа больных, достигающих целевых показателей. Данные исследования ORION свидетельствуют о способности розувастатина уменьшать количество бляшек в сонных артериях более чем на 40 %, результаты исследования COSMOS указывают на регресс атеросклероза в коронарных и мозговых артериях. Использование розувастатина в среднетерапевтической дозировке (10 мг/сут) может обеспечить снижение уровня ЛПНП на 40–50 % от исходного [14, 16]. В ходе прямого сравнения розувастатина и аторвастатина в исследовании STELLAR продемонстрировано, что применение розувастатина в дозе 10–40 мг приводит к уменьшению содержания ХС ЛПНП на 46–55 %, а аторвастатина в дозе 10–80 мг – на 37–51 %, при этом целевой уровень липидов достигался в 82–89 и в 69–85 % случаев соответственно [17]. В исследовании METEOR изучен эффект розувастатина в дозе 40 мг в отношении атеросклероза сонных артерий. У 984 пациентов без ИБС через 2 года выявлена регрессия атером (статистически значимое уменьшение максимальной толщины комплекса «интима-медиа», $p < 0,001$). Полученные результаты связывали со снижением концентрации ХС ЛПНП почти на 49 % [18].

На сегодняшний день не установлен уровень ЛПНП, ниже которого клиническая польза исчезает или появляются признаки вреда, что подтверждает правильность установки на максимально возможное уменьшение величины данного показателя. Отправной точкой в назначении терапии является оценка риска развития ССЗ и их осложнений у конкретного пациента [19, 20]. В XXI в. было много попыток проанализировать пользу от снижения содержания ХС ЛПНП. Согласно данным метаанализа, объединяющего результаты 27 РКИ с участием 174 149 пациентов, при использовании стандартных схем терапии статинами уменьшение уровня ХС ЛПНП на каждый 1 ммоль/л приводит к снижению на 22,5 % таких осложнений, как нефатальный инфаркт миокарда, коронарная смерть, ишемический инсульт, коронарная реваскуляция у пациентов с пятилетним риском [3, 11, 12].

Выраженность липидснижающего действия и частота развития нежелательных эффектов у

пациентов различаются. Последние могут проявляться в виде повышения активности трансаминаз, возникновения миопатии (вплоть до рабдомиолиза), нарушения углеводного обмена и развития почечной недостаточности [17, 21]. Увеличение активности печеночных ферментов, определение которой используют для оценки функциональных нарушений печени, наблюдается у 0,5–2 % пациентов и носит дозозависимый характер. При этом повышение является умеренным, так как не превышает границы нормы в 3 раза и не служит проявлением истинной гепатотоксичности или нарушения функции печени. Развитие печеночной недостаточности при применении данных препаратов является крайне редким явлением [17, 22]. Жалобы на миалгию, при которой не наблюдается увеличения активности креатинфосфокиназы, по результатам различных исследований возникают не более чем в 5 % случаев, прекращаются при отмене статинов и возвращаются при возобновлении терапии [15, 23, 24]. Одним из самых тяжелых нежелательных эффектов является рабдомиолиз, характеризующийся сильной мышечной болью, мышечным некрозом (повышение активности креатинфосфокиназы в 10 раз и более) и миоглобинурией, что приводит к почечной недостаточности и летальному исходу. Частота рабдомиолиза составляет 1–3 случая на 100 000 пациенто-лет (один пациент, принимающий препарат постоянно в течение одного года) [15, 23, 25].

Высокий профиль безопасности розувастатина связывают с особенностями его фармакокинетики, поскольку препарат лишь на 10 % подвергается метаболизму изоферментом CYP2C9 системы цитохрома P450, основная же активность обусловлена действием розувастатина в неизменном виде. Низкий риск неблагоприятных лекарственных взаимодействий при приеме розувастатина связывают с тем, что CYP2C9 участвует в метаболизме других лекарственных средств в меньшей степени. Так, в Рекомендациях Европейского кардиологического общества по дислипидемиям 2019 г. отмечено, что использование препарата в максимальной терапевтической дозировке не вызвало ни одного клинически значимого случая гепатотоксичности, миопатии или рабдомиолиза [18].

Риск нарушения углеводного обмена, в частности возникновение сахарного диабета 2 типа, оценить достаточно сложно в связи с наличием других предрасполагающих факторов (избыточная масса и инсулинорезистентность). Есть предположение, что при длительном приеме статинов возрастает риск метаболических нарушений [15, 23, 24]. Возможно, что развитие сахарного диа-

бета при этом отражает существование имевшихся ранее предикторов: появления нарушения метаболизма глюкозы, таких как ожирение, в том числе висцеральное, гиповитаминоз витамина D₃, дисфункция щитовидной железы, нарушение функции коры надпочечников и некоторые другие факторы, приводящие к развитию инсулинорезистентности у пациентов с атеросклерозом.

Во всех работах с применением статинов и оценкой клиренса креатинина установлено, что препараты не влияют на функциональное состояние почек. Вместе с тем описаны случаи возникновения протеинурии, которая, вероятно, связана со снижением канальцевой реабсорбции, а не с клубочковой дисфункцией. Частота протеинурии на фоне статинотерапии достаточно низкая. На сегодняшний день лечение статинами является элементом нефропротективной стратегии, призванной замедлить прогрессирование хронической болезни почек, предупреждая или надолго отодвигая развитие почечной недостаточности [15].

Таким образом, в настоящее время статины являются препаратами выбора для профилактики и лечения вызванных атеросклерозом ССЗ и их осложнений при условии правильного назначения и регулярного применения. Существенным ограничением применения в рамках ОМС является отсутствие розувастатина в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), в который включены лишь аторвастатин и симвастатин [26]. С 2021 г. в РФ государственная регистрация флувастатина отменена.

Обзор ежегодных отчетов компании DSM Group [27], специализирующейся на анализе продаж фармацевтической продукции и аптечных товаров по всем сегментам рынка, за период с 2003 по 2023 г. показал, что в РФ среди гипополипидемических средств лидером является аторвастатин. Впервые аторвастатин вошел в рейтинг продаж по международным непатентованным наименованиям (МНН), включенным в перечень ЖНВЛП, в 2012 г. под номером 15, обеспечив 1,55 % от продаж ЖНВЛП; лидером в группе являлся бренд торвакард компании Zentiva. В 2013 г. аторвастатин поднялся на пять позиций, заняв 10-е место (1,6 % рынка продаж среди ЖНВЛП), лидерство внутри МНН перешло оригинальному бренду липримар от Pfizer. В 2014 г. рост продолжился, в результате аторвастатин обеспечил себе 8-е место (1,6 % рынка) с брендом липримар во главе. В 2015 г. аторвастатин по-прежнему удерживал 8-ю позицию (1,6 % рынка ЖНВЛП), однако оригинальный липримар уступил европейскому дженерику аторис (KRKA). За 2016 г. данные отсутствуют. В 2017 г. статин сохраняет 8-е место (1,7 % рынка ЖНВЛП), но лидером становится небренди-

ванный аторвастатин, что согласуется с реализацией программы импортозамещения. Данные 2018 и 2019 гг. в целом аналогичны (8-е и 7-е место соответственно).

COVID-19 в 2020 г. внес коррективы в распределение долей рынка, оттеснив аторвастатин на пять позиций за счет роста продаж противовирусных и антибактериальных препаратов, что обеспечило ему лишь 12-е место при сохраненной доле рынка (1,7 %). Однако в этом же 2020 г. по МНН «аторвастатин» фиксируется факт импортозамещения, когда происходит существенный рост доли препаратов отечественного производства как в стоимостном, так и в количественном выражении (на 25 и 18,4 % соответственно) за счет производителя Озон. В 2021 г. сохранилась позиция аторвастатина, определяемая долей продаж, составившей 1,4 % рынка, и его 11-м местом в рейтинге. Интересно отметить, что как отечественный бренд аторвастатин, так и оригинальный липримар демонстрируют положительную динамику на рынке в 2020 г. (+57,1 и +13,3 % соответственно), обеспечивая максимальный темп прироста производителям статина: американской фирмы Pfizer (+30 %) и отечественной компании Озон (+29 %).

В 2022 г. на фоне существенного роста цен при падении рынка в натуральном выражении аторвастатин демонстрирует стабильный спрос, выражающийся 11-м местом в рейтинге и 1,5 % рынка. Вместе с этим следует выделить эзетимиб – ингибитор абсорбции ХС, который появляется в аналитическом отчете в 2022 г. в качестве позиции с высоким (+18 %) ростом доли локальных компаний в его производстве на фоне импортозамещения.

Таким образом, несмотря на то что на протяжении 20 лет ни один статин не лидировал среди брендов по объему продаж на коммерческом рынке России, с 2012 г. аторвастатин входит в список 15 лидирующих по продажам МНН в сегменте ЖНВЛП. В группе МНН аторвастатина с 2017 г. на первое место по продажам выходит небрендовый воспроизведенный аторвастатин, а с 2020 г. наблюдается активный рост продаж препаратов аторвастатина отечественного производства в рамках реализации программы импортозамещения.

Утрата позиций аторвастатина в условиях нестабильного фармацевтического рынка в период пандемии COVID-19 в 2020 г. может быть объяснена с позиций фармакологических факторов, в том числе невысоким комплаенсом приема гиполипидемических средств, обусловленным необходимостью длительного приема препаратов, «немым» фармакологическим эффектом (отсутствием очерченного субъективного ощущения улучшения качества жизни), а также возрастаю-

щим интересом к новым гиполипидемическим средствам – ингибиторам PCSK9.

Эффективность и безопасность фибратов

Несмотря на то что механизм действия фибратов до конца не выяснен, считается, что они связываются с рецепторами, активируемыми пролифераторами пероксисом (PPAR α), обеспечивая влияние на гены, регулирующие обмен жиров. Основными эффектами фибратов является усиление катаболизма ЛПОНП за счет повышения активности липопротеинлипазы, угнетения синтеза ЛПНП, усиления выведения ХС с желчью, понижения уровня триглицеридов (ТГ), а также увеличения содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [12, 27].

В ряду заявленных в АТХ-классификации фибратов (безафибрат, гемфиброзил, фенофибрат, ципрофибрат, холина фенофибрат) единственным препаратом, находящимся в обращении на российском рынке, является фенофибрат, выпускаемый в таблетках или капсулах. Следует отметить, что препарат способен вызывать урикозурию и, тем самым, устранять еще один фактор развития атеросклероза – высокий уровень мочевой кислоты в плазме. В связи с этим фенофибрат показан больным с гиперлипидемией в сочетании с подагрой. Также в исследованиях NHS и VaHIT обнаружено, что применение фенофибрата приводит к замедлению прогрессирования коронарного атеросклероза на 42 % за счет снижения содержания ТГ и ЛПНП (соответственно на 20–50 и 10–25 %) с одновременным повышением уровня ЛПВП (на 16 %) [27].

Известно, что фибраты 1-го и 2-го поколения повышают литогенность желчи, приводя к развитию желчнокаменной болезни, этого недостатка лишен фенофибрат [27]. У пациентов, принимающих фибраты, могут отмечаться расстройства органов пищеварения, регистрируемые в 5 % случаев, кожная сыпь, отмечающаяся у 2 % больных. Кроме того, показано, что применение фибратов в сочетании со статинами повышает риск развития миопатии [5]. Фибраты служат препаратами выбора у больных с редко встречающимися формами гиперлипидемии в сочетании с высоким уровнем ТГ, а также показаны пациентам с инсулиннезависимым сахарным диабетом при гипертриглицеридемии и сниженным содержанием ЛПВП [5, 7, 28, 29]. Актуальность назначения фенофибрата обуславливает его наличие в перечне ЖНВЛП на 2023 г. [26].

Тем не менее перспективы применения и разработки новых фибратов пока неоднозначны. Так, настораживают результаты недавнего исследования PROMINENT – многонационального двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования, заявленного как «выдающееся».

В нем оценивалась частота снижения кардиоваскулярного риска пемафибрата, селективного модулятора альфа-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, среди 10497 пациентов с диабетом 2 типа, гипертриглицеридемией от легкой до умеренной степени и низким уровнем ХС ЛПВП и ЛПНП. Несмотря на то что пемафибрат снижал содержание ТГ, ХС ЛПОНП, остаточного ХС и аполипопротеина С-III (апо С-III), частота сердечно-сосудистых событий была такой же, как в группе плацебо. При этом применение пемафибрата ассоциировалось с более высокой частотой нежелательных явлений со стороны почек, венозной тромбоэмболии и меньшей частотой неалкогольной жировой болезни печени [30].

Эффективность и безопасность препаратов, связывающих желчные кислоты (секвестранты желчных кислот)

Секвестранты желчных кислот связывают ХС и желчные кислоты, что приводит к нарушению всасывания ХС в кишечнике и к дополнительной продукции желчных кислот печенью, вызывая ее обеднение ХС. Современные исследования свидетельствуют, что эффективность секвестрантов желчных кислот невысока, поэтому их лучше всего назначать в комбинации с другими гиполипидемическими лекарственными средствами [10, 11, 31]. Ни один из представителей этой группы лекарственных средств действующего регистрационного удостоверения на территории РФ не имеет.

Эффективность и безопасность препаратов никотиновой кислоты

Гиполипидемический эффект никотиновой кислоты проявляется в значительном снижении содержания ТГ в печени путем угнетения триглицеридлипазы. Наравне с этим она угнетает выход свободных жирных кислот из адипоцитов, уменьшая синтез ЛПОНП и ЛПНП. Однако такие эффекты препарат оказывает в дозировках, значительно превышающих потребности организма, от 2 до 6 г/сут [31]. При таких дозах чаще обнаруживается побочный эффект в виде расширения сосудов, который проявляется гиперемией лица, головной болью, кожным зудом и тахикардией. В качестве гиполипидемического средства никотиновая кислота зарегистрирована в форме таблеток пролонгированного действия, однако фактически на фармацевтическом рынке РФ препарат на протяжении нескольких лет отсутствует, поэтому ни в перечне ЖНВЛП [26], ни в современных российских рекомендациях по коррекции нарушений липидного обмена не упоминается.

Эффективность и безопасность гиполипидемических препаратов других групп

Данная группа гиполипидемических средств объединяет различные по механизмам действия, происхождению и показаниям средства (табл. 2).

Первые представители (декстротироксин, пробукол, тиаденол) потеряли актуальность ввиду низкой эффективности и/или небезопасности

Таблица 2. Сравнительная характеристика гиполипидемических препаратов других групп

Table 2. Comparative characteristics of other lipid modifying agents (C10AX)

Группа АТХ	Групповая принадлежность	Лекарственная форма	Показания к применению	Регистрация в мире / в РФ
1	2	3	4	5
C10AX01 Декстротироксин	Тиреоидный гормон	Таблетка	Гиперхолестеринемия	Снят с производства (FDA 1967–2011 гг.) / нет
C10AX02 Пробукол	Антиоксидант	Таблетка	Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия	Снят с производства (FDA 1977–1995 гг.), применяется в Японии / нет
C10AX03 Тиаденол	Индуктор активности пероксисомальных ферментов	Таблетка	Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия	Снят с производства (ЕМА 1987–2015 гг.) / нет
C10AX06 Омега-3 ТГ, включая другие эфиры и кислоты	Омега-3 кислот этиловые эфиры 90	Таблетка	Гипертриглицеридемия IV типа (монотерапия), IIВ и III (в комбинации со статинами); вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в комбинации)	Да (FDA с 2004 г.) / да

1	2	3	4	5
C10AX07 Магния пиридоксаль-5- фосфат глутамат	Производное вита- мина В ₆	Таблетка, капсула	Входит в состав БАД	Нет / нет
C10AX08 Поликосанол	Смесь длинноце- почечных жирных спиртов из сахарно- го тростника	Таблетка, капсула	Входит в состав БАД	Нет / нет
C10AX09 Эзетимиб	Ингибитор абсорб- ции холестерина	Таблетка	Первичная (гетерозиготная семейная и несемейная) гиперхолестеринемия; про- филактика ССЗ у пациентов с ИБС; профилактика ос- новных СС осложнений у пациентов с хронической бо- лезнью почек; гомозиготная семейная гиперхолестерине- мия; гомозиготная сидостеро- лемия (фитостеролия)	Да (FDA с 2002 г.) / да
C10AX10 Алипогена ти- паровек	Ген липопротеин- липазы человека LPLS447X в виде вектора из адено- ассоциированного вируса серотипа 1 (AAV1)	Раствор для инъекций	Наследственный дефицит ли- попротеинлипазы (первичная хиломикронемия, гиперлипо- протеинемия I типа)	Снят с произ- водства (ЕМА 2012–2017 гг.) / нет
C10AX11 Мипомерсен	Антисмысловый олигонуклеотид, ингибитор синтеза апо В	Раствор для подкожного введения	Гомозиготная семейная ги- перхолестеринемия	Снят с произ- водства (FDA 2013–2019 гг.) / нет
C10AX12 Ломитапид	Селективный инги- битор микросомаль- ного переносчика TG (MTTP)	Капсула	Гомозиготная семейная ги- перхолестеринемия	Да (FDA с 2012 г.) / нет
C10AX13 Эволокумаб	PCSK9	Раствор для подкожного введения	Диагностированные атеро- склеротические ССЗ; гипер- холестеринемия и смешанная дислипидемия; гомозиготная семейная гиперхолестерине- мия (с 10 лет)	Да (FDA с 2015 г.) / да
C10AX14 Алирокумаб	PCSK9	Раствор для подкожного введения	Первичная гиперхолестери- немия или смешанная дис- липидемия; снижение риска ССЗ при гиперхолестерине- мии и ССЗ	Да (FDA с 2015 г.) / да
C10AX15 Бемпедоевая кислота	Ингибитор АТФ- цитратлиазы	Таблетка	Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (в комбинации со статинами); снижение риска ССЗ (в ком- бинации со статинами)	Да (FDA с 2020 г.) / нет
C10AX16 Инклисиран	Химически модифи- цированная двух- цепочечная малая миРНК	Раствор для подкожного введения	Первичная гиперхолесте- ринемия или смешанная дислипидемия; в комбинации со статинами, если макси- мальная переносимая доза статины не позволяет достичь целевого уровня ХС ЛПНП; непереносимость статинов	Да (FDA с 2021 г.) / да

1	2	3	4	5
C10AX17 Эвинакумаб	Ингибитор ангиопоэтиноподобного белка 3 (ANGPTL3)	Раствор для внутривенного введения	Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия с 12 лет	Да (FDA с 2021 г.) / нет
C10AX18 Воланесорсен	Ингибитор анти-смыслового олигонуклеотида апо С-III	Раствор для подкожного введения	Синдром семейной хиломикронемии	Да (ЕМА условная регистрация с 2019 г.), FDA нет / нет

Примечание: FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США; ЕМА – Европейское агентство лекарственных средств, ЕС.

применения. В современном практическом здравоохранении не применяются. Так, по данным метаанализа РКИ продолжительностью более двух лет, опубликованным в 1995 г., декстротироксин повышал смертность от ИБС у мужчин на 2–7 % ($p < 0,04$), смертность без ИБС – на 55 % ($p < 0,03$), общую смертность – на 33 % ($p < 0,01$) [32]. Пробукол оказался менее эффективным по сравнению со статинами: максимальный эффект снижения уровня ХС составляет 12 %. При этом установленный в результате применения пробукола гиполипидемический эффект в отношении ЛПВП до 30 %, а также кардиотоксичность в виде удлинения интервала QT обусловили его изъятие из продажи в США в 1995 г. [33].

Тем не менее пробукол до сих пор представляет интерес для японского фармацевтического рынка. Согласно данным РКИ PICASSO, частота сосудистых событий у пациентов с ишемическим инсультом с высоким риском кровоизлияния в мозг значительно ниже в группе пробукола, чем в группе без пробукола (относительный риск (ОР) 0,69; 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ 0,50–0,97); $p = 0,0316$), а содержание ХС ЛПВП – меньше [34]. В ходе многоцентрового рандомизированного проспективного исследования PROSPECTIVE показано, что для вторичной профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых событий лечение пробуколом японских пациентов с ИБС и высоким уровнем ХС ЛПНП, получавших статины, хорошо переносилось и было безопасным, несмотря на снижение уровня ХС ЛПВП в сыворотке [35].

Влияние пробукола на сердечно-сосудистые события оценено у 410 пациентов с гетерозиготной гиперхолестеринемией [36]. Первичным исходом было время до первого кардиоваскулярного события, требующего госпитализации. Многомерный регрессионный анализ Кокса показал, что ОР при использовании пробукола для вторичной профилактики составил 0,13 (95 % ДИ 0,05–0,34;

$p < 0,001$), а значит, длительное лечение пробуколом предотвращает вторичные сердечно-сосудистые события в группе очень высокого риска. Также не наблюдалось существенной разницы в частоте серьезных нежелательных явлений, в том числе желудочковых аритмий, между группами, получавшими пробукол, и контрольной группой. Авторы предполагают, что удлинение интервала QT пробуколом может не влиять на возникновение летальных желудочковых аритмий, поэтому данный вопрос остается открытым и требующим дальнейших исследований.

Тиаденол выведен с мирового рынка в 2015 г. ввиду недоказанной гиполипидемической активности. По данным PubMed, опубликованы отдельные клинические исследования препарата на малых группах пациентов, датированные 1970–1980 гг. [37, 38], РКИ тиаденола не проводилось, метаанализы и систематические обзоры отсутствуют.

Группа омега-3 ТГ в РФ представлена единственным МНН – **омега-3 кислот этиловые эфиры 90**. Его гиполипидемический эффект обеспечивается способностью влиять сразу на несколько звеньев патогенеза – гипертриглицеридемию, дисфункцию эндотелия и рост атеросклеротической бляшки. Препарат подавляет синтез ТГ и апо В в гепатоцитах, ингибируя синтез хиломикронов в кишечнике за счет их взаимодействия с липопротеинлипазой, что приводит к снижению содержания ЛПОНП и увеличению концентрации ЛПВП [39].

Эффективность и безопасность омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ω -3-ПНЖК) изучались в нескольких крупных РКИ. По данным РКИ REDUCE-IT, которое завершилось в 2019 г., ω -3-ПНЖК эффективно изменяют качественный состав липидного спектра при добавлении к статинотерапии. В то же время в РКИ ASCEND и VITAL показано, что применение ω -3-ПНЖК у пациентов без ССЗ не способствовало значимому снижению сердечно-сосудистых рисков [40].

Более того, результаты международного РКИ STRENGTH 2020 г., которое было преждевременно остановлено на основании промежуточного анализа, свидетельствуют о низкой вероятности клинической пользы ω -3-ПНЖК [41]. В исследовании оценивали уменьшение риска ССЗ у 13 078 участников, получавших статины, с высоким риском ССЗ, гипертриглицеридемией и низким уровнем ХС ЛПВП. Среди пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, получавших статины, добавление ω -3-ПНЖК по сравнению с кукурузным маслом к обычной фоновой терапии не приводило к существенным различиям в комбинированном исходе основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Полученные результаты говорят об отсутствии эффективности ω -3-ПНЖК в отношении снижения основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с высоким риском.

Безопасность препаратов подтверждается тем, что даже длительный прием ω -3-ПНЖК в дозах от 1,0 до 3,0 г в большинстве случаев переносится без нежелательных эффектов, однако при наличии индивидуальной непереносимости рыбных продуктов возможно возникновение аллергических реакций [29].

Таким образом, положительное влияние ω -3-ПНЖК на липидный обмен позволяет рекомендовать их для профилактики и лечения ССЗ [29]. Однако полученные доказательства эффективности обуславливают применение лишь в комплексной терапии со статинами у пациентов с высоким и очень высоким риском, с уровнем ТГ 1,5–5,6 ммоль/л, в высокой дозе 4 г/сут (уровень рекомендаций IIaB) [18].

По данным опубликованного в 2001 г. плацебо-контролируемого двойного слепого РКИ эффективность и результативность **магния пиридоксаль 5-фосфат глутамата** слишком малы, чтобы их можно было использовать в качестве гиполипидемического препарата, в том числе у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией [42, 43]. Эффект снижения уровня ХС, ранее приписываемый **поликозанолу**, не подтвержден более поздними исследованиями [44]. Поликозанол изучался при агрегации тромбоцитов и перемежающейся хромоте, но данных недостаточно, чтобы поддержать его использование. На мировом фармацевтическом рынке эти вещества можно встретить в составе БАД, однако в актуальные рекомендации по лечению гиперхолестеринемии они не включены.

Среди **ингибиторов абсорбции ХС** в России зарегистрирован только один препарат – эзетимиб. Механизм его действия заключается в препятствии всасыванию ХС в кишечнике, что при-

водит к увеличению захвата гепатоцитами ЛПНП и ТГ, а следовательно – к уменьшению их уровня в крови и увеличению содержания ЛПВП [14, 45].

В клинических исследованиях монотерапия эзетимибом сопровождалась снижением уровня ХС ЛПНП на 15–22 %, а применение эзетимиба в комбинации со статинами обеспечивало дополнительное уменьшение содержания ХС ЛПНП на 15–20 % [2]. Эффективность эзетимиба в сочетании с симвастатином для лечения пациентов с хронической болезнью почек показана в исследовании SHARP (Study of Heart and Renal Protection), по результатам которого частота ССЗ в основной группе по сравнению с группой, получавшей плацебо, снижалась на 17 % [2, 9]. В другом крупном двойном слепом РКИ IMPROVE-IT с участием 18 144 пациентов, которые были госпитализированы по поводу острого коронарного синдрома, сравнивали комбинацию симвастатина (40 мг) и эзетимиба (10 мг) с симвастатином (40 мг) и плацебо. Исследователи заключили, что эзетимиб при добавлении к терапии статинами приводит к постепенному снижению уровня ХС ЛПНП и улучшает сердечно-сосудистые исходы. Медиана содержания ЛПНП во время исследования составила 1,4 ммоль/л в группе симвастатина и эзетимиба по сравнению с 1,8 ммоль/л в группе монотерапии симвастатином ($p < 0,001$). Частота событий Каплана – Мейера для первичной конечной точки (комбинация сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, требующей повторной госпитализации, коронарной реваскуляризации или нефатального инсульта) через 7 лет составила 32,7 % в группе симвастатина и эзетимиба по сравнению с 34,7 % в группе монотерапии симвастатином ($p = 0,016$). При этом частота побочных эффектов со стороны мышц, желчного пузыря и печени, а также рака была одинаковой в двух группах [46].

В составе комбинированной терапии эзетимиб дает нежелательные эффекты с малой долей вероятности. Существуют лишь единичные описания миопатической симптоматики без увеличения риска рабдомиолиза [45, 47]. Введение в практику эзетимиба помогает дополнять терапию статинами за счет принципиально другого механизма его действия и снижения нежелательных эффектов последних [2, 14, 45, 47]. Рентабельность такого сочетания на российском фармацевтическом рынке подтверждается наличием фиксированных комбинаций лекарственных препаратов: аторвастатина и эзетимиба в капсулах, розувастатина и эзетимиба в таблетках и капсулах, симвастатина и эзетимиба в таблетках. Несмотря на отсутствие эзетимиба в перечне ЖНВЛП на 2023 г., возрастающий интерес к нему на российском фармацев-

тическом рынке подтверждается быстрым увеличением доли локальных компаний в производстве эзетимиба (+18,1 % в 2022 г.) в рамках стратегии импортозамещения [27].

Таким образом, эзетимиб показан к применению в комбинации со статинами, когда монотерапия ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы не позволяет достичь целевого уровня ЛПНП, при непереносимости ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или наличии противопоказаний к их применению.

За последние 10 лет появились принципиально новые позиции в группе гиполипидемических средств, которые явились результатом научных разработок фармакологов, рассматривающих фармакотерапию в направлении персонализированной медицины: **алипогена типарвовек, мипомерсен, ломитапид, эволокумаб, алирокумаб, бемпедовая кислота, инклисиран, эвинакумаб, воланесорсен**.

В этой группе гиполипидемических средств есть уникальный представитель – **алипогена типарвовек** C10AX10, первый генотерапевтический препарат. Включенный в список орфанных еще в 2004 г., он зарегистрирован в ЕС только в 2012 г. Стал известен как самое дорогое лекарственное средство (глибера) в мире, его стоимость превышала 50 000 долларов США [48]. Препарат создан для лечения наследственного дефицита липопротеинлипазы, редкого неизлечимого ауто-сомно-рецессивного заболевания, характеризующегося повышением содержания в крови хило-микрон, выраженной гипертриглицеридемией и высоким риском развития рецидивирующего и потенциально фатального панкреатита [49]. Несмотря на определенную клиническую эффективность, терапия алипогена типарвовек в настоящее время недоступна [50], регистрационное удостоверение в 2017 г. производитель продлевать не стал. Случившийся факт иллюстрирует обсуждаемый экспертами феномен перехода от эры блокбастерной медицины, когда целевые группы пациентов насчитывают сотни тысяч и даже миллионы человек, к персонализированной, суживающей численность целевых групп пациентов для инновационных лекарственных средств до сотен [48]. Это обстоятельство закономерно приводит к неудержимому росту стоимости лекарственных средств, что влечет за собой необходимость пересмотра традиционных методов оценки финансовых затрат на фармакотерапию и ее эффективность.

Схожая ситуация произошла с другим гиполипидемическим средством – **мипомерсеном** (код АТХ C10AX11), представляющим собой антисмысловой олигонуклеотид – очень короткий фрагмент ДНК, предназначенный для блокирования производства апо В путем прикрепления к

генетическому материалу клеток, ответственных за его производство. Апо В является основным компонентом ХС ЛПНП, ЛППП и ЛПОНП. Пациенты с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией имеют высокий уровень этих типов ХС в крови, что увеличивает риск кардиоваскулярных событий. Ожидалось, что, блокируя выработку апо В, мипомерсен снизит содержание ЛПНП, ЛППП и ЛПОНП в крови пациентов. По данным четырех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследований, еженедельное дополнение 200 мг мипомерсена в течение 26 недель к гиполипидемической терапии пациентам с семейными формами приводит к снижению уровня апо В на 27 %, ЛПНП – на 25 %, липопротеина (а) (ЛП(а)) – на 31 %, ТГ – на 17 % [9].

P.B. Duell et al. заявили о снижении риска кардиоваскулярных событий у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в среднем через 24,4 месяца после начала лечения мипомерсеном с 25,7 до 3,9 случая на 1000 пациенто-месяцев (ОР 0,053; 95 % ДИ 0,016–0,168; $p < 0,0001$) [51]. Однако, несмотря на значимое влияние препарата на содержание ХС в крови, отмечается большое количество нежелательных реакций при его применении [52]. Так, в метаанализе, проведенном F. Fogacci et al., показано, что побочные эффекты более распространены в группе лечения мипомерсеном, в том числе отмечались усиление реакции в месте инъекции (ОР 11,41; 95 % ДИ 7,88–16,52; $p < 0,001$), стеатоз печени (ОР 4,96; 95 % ДИ 1,99–12,39; $p < 0,001$), повышение активности печеночных ферментов (ОР 3,61; 95% ДИ 2,09–6,24; $p < 0,001$) и гриппоподобные симптомы (ОР 2,02; 95 % ДИ 1,45–2,81; $p < 0,001$). При этом мипомерсен чаще обуславливал прекращение лечения из-за побочных эффектов по сравнению с плацебо (ОР 3,02; 95 % ДИ 1,96–4,65; $p < 0,001$) [53]. Выявленная в ходе клинических исследований гепатотоксичность послужила ограничением продаж мипомерсена: он был доступен только в специализированных аптеках США в рамках Программы оценки и снижения рисков (REMS). Препарат не имел регистрации в ЕС и РФ. Тот факт, что большое количество пациентов, получавших мипомерсен в клинической практике, сообщали о развитии обширных эритематозных реакций в месте инъекции, гриппоподобных симптомах после каждой еженедельной инъекции продолжительностью до 24 часов [52], а также ограничение в показаниях только гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, инъекционный путь введения и гепатотоксичность при высокой стоимости привели к отзыву FDA мипомерсена с рынка [54].

Ломитапид, пероральный лекарственный препарат, одобренный для использования в качестве дополнения к диете с низким содержанием жиров и другим гиполипидемическим препаратам у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией [52], представляет собой микросомальный ингибитор белка-переносчика ТГ, который предотвращает сборку апо В-содержащих липопротеинов в печени и кишечнике. За счет данного механизма ломитапид препятствует синтезу ЛПОНП и ЛПНП в печени и хиломикронов в кишечнике. А.Р. Chasra et al. установили, что применение ломитапида в дозировке 20 мг перорально ежедневно в составе комбинированной терапии приводит к снижению уровня ЛПНП на 37 % без проявления побочных реакций. К нежелательным эффектам ломитапида можно отнести диарею, а также развитие стеатоза [55].

Ломитапид не зарегистрирован в РФ, однако с 15.12.2021 он внесен в перечень лекарственных препаратов, медицинских изделий и технических средств реабилитации,купаемых фондом «Круг добра» для оказания помощи детям с тяжелыми, жизнеугрожающими, хроническими, в том числе редкими, заболеваниями. Данный фонд был создан в 2021 г. при участии Президента РФ для закупки дорогостоящих препаратов, которые пока не зарегистрированы в России. При этом финансирование фонда «Круг добра» осуществляется за счет повышенного НДФЛ для граждан, чьи доходы составляют более 5 млн рублей в год [56].

Несмотря на то что основу современной гиполипидемической терапии составляют ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в ряде случаев зафиксирована непереносимость статинов либо недостаточный ответ на терапию. Данная проблема направила исследователей на поиск альтернативы. Одним из перспективных направлений стало изучение генетических аспектов гиперлипидемии, что привело к открытию регулирующего влияния PCSK9 на содержание ЛПНП [4, 57].

С 2003 г. стало известно о доминантной семейной гиперхолестеринемии, которая проявляется при определенной мутации в гене, кодирующем PCSK9: повышение активности фермента приводит к увеличению содержания ХС ЛПНП в крови. Синтезирующаяся в печени PCSK9 является конкурентным ингибитором рецепторов ЛПНП, которые в итоге не встраиваются в цикл «эндоплазматический ретикулум – поверхность гепатоцита», что приводит к замедлению выведения печенью из кровотока частиц ЛПНП и увеличению их содержания в крови. В свою очередь, ингибирование PCSK9 приводит к увеличению количества рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов, снижая уровень ЛПНП в крови. Еще

одним свойством ингибиторов является снижение содержания ЛП(а), который служит фактором риска развития ССЗ, способствуя накоплению ЛПНП в органах и на стенках артерий [9, 58].

На сегодняшний день на российском рынке существует два препарата группы ингибиторов PCSK9 – **эволокумаб** и **алирокумаб**, которые вводят по 140 и 150 мг соответственно каждые две недели. Эволокумаб – первый ингибитор PCSK9, являющийся полностью человеческим моноклональным иммуноглобулином G2. Исследования OSLER-1, проводимые 4 года, показали стабильность его гиполипидемического эффекта. Уже через 1 год содержание ЛПНП снизилось на 61 % от исходного уровня, результат сохранился через 4 года (уменьшение на 57 %). При этом иммуногенность препарата не зарегистрирована [58]. В исследовании GAUSS-2 доказано, что назначение эволокумаба приводит к уменьшению уровня ЛПНП на 56 % [19, 20]. Алирокумаб – полностью человеческий моноклональный иммуноглобулин G1. В плацебо-контролируемом исследовании LONG TERM уменьшение содержания ЛПНП на фоне назначения алирокумаба на 24-й неделе составило 61,9 % от исходного и 56 % на 78-й неделе [9, 58].

При терапии ингибиторами PCSK9 с частотой 2–7 % отмечались следующие нежелательные реакции: назофарингит, местные постинъекционные реакции, гриппоподобный симптом, диарея, миалгия и мышечные спазмы. Дополнительным нежелательным явлением стало образование антител к ингибиторам PCSK9, которое в большинстве случаев имело транзиторный характер [57]. Стоит отметить, что высказывались предположения о возможности неврологических и когнитивных нарушений при снижении концентрации ЛПНП менее 1 ммоль/л, однако в работах J. Robinson установлено, что лечение ингибиторами PCSK9 не сопровождалось их развитием [59]. В некоторых случаях у пациентов с уровнем ЛПНП менее 0,65 ммоль/л отмечено возникновение катаракты, но взаимообусловленность этих событий требует дальнейшего изучения [58].

Таким образом, назначение ингибиторов PCSK9 целесообразно пациентам с очень высоким риском ССЗ, чтобы замедлить прогрессирование заболевания на уровне патогенетических механизмов [2], а также может быть рекомендовано для лечения пациентов с непереносимостью или резистентностью статинов [18, 19, 60]. При этом их действие не зависит от возраста, массы тела, пола и расы пациентов. Ингибиторы PCSK9 обладают высокой эффективностью и крайне низкой частотой возникновения нежелательных эффектов, что делает их безопасными для применения как при монотерапии, так и в комбинации

с другими гиполипидемическими препаратами. Вместе с тем отрицательной стороной лечения ингибиторами PCSK9 является их высокая стоимость. В соответствии с государственным реестром предельных отпускных цен, предельная зарегистрированная цена производителя для эволокумаба составляет 12 308,41 рубля, для алирокумаба – 26 600 рублей.

В 2020 г. FDA одобрило **бемпедоевую кислоту** (код АТХ C10AX15) – новое гиполипидемическое средство, ингибитор АТФ-цитратлиазы. Данный фермент, будучи одним из ключевых звеньев в синтезе ХС, катализирует реакцию превращения цитрата в ацетилкоэнзим А, предшествующий ГМГ-КоА-редуктазе. Установлено, что ингибирование АТФ-цитратлиазы соотносится с низким уровнем липидов плазмы, что послужило основой для разработки нового способа снижения ХС [9]. В РФ препарат регистрации не имеет.

По данным исследования CLEAR Harmony, применение ингибитора АТФ-цитратлиазы вызывало снижение содержания ХС ЛПНП на 16,5 % у пациентов, назначение которым максимальной дозы статинов не влияло на уровень ЛПНП. Отличительной характеристикой бемпедоевой кислоты является ее действие только в гепатоцитах, что отменяет такой нежелательный эффект, как миопатия. В исследованиях CLEAR Wisdom и CLEAR Serenity частота нежелательных реакций при использовании препарата была такой же, как в группе плацебо, что говорит о безопасности применения бемпедоевой кислоты [9, 61].

На мировом рынке существует фиксированная комбинация бемпедоевой кислоты с эзетимибом, которая в ходе клинических исследований 2-й и 3-й фазы продемонстрировала еще большую эффективность в отношении уменьшения концентрации ЛПНП (примерно на 40 %) по сравнению со статинами [62].

R. Goit et al., проанализировав результаты трех РКИ, одного предварительного РКИ, двух систематических обзоров и пяти описательных обзорных статей, пришли к заключению, что бемпедоевая кислота эффективна в качестве вспомогательного средства для снижения уровня ХС ЛПНП у пациентов с ИБС. У пациентов, получавших максимально переносимые дозы статинов, но не достигших желаемого уровня ХС ЛПНП, при лечении в комбинации с бемпедоевой кислотой наблюдалось значительное снижение содержания ЛПНП, высокочувствительного С-реактивного белка и ТГ. При этом применение препарата не сопровождалось серьезными нежелательными реакциями. Наиболее частым побочным эффектом, наблюдавшимся в нескольких

исследованиях, было повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови [63].

Большой интерес представляет исследование CLEAR Outcomes, которое завершилось в декабре 2022 г. В нем оценивали основные сердечно-сосудистые события у пациентов с ССЗ или с высоким риском ССЗ с непереносимостью статинов [62]. Всего было рандомизировано 13 970 пациентов. Частота возникновения первичной конечной точки (четырёхкомпонентной комбинации основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или коронарной реваскуляризации) была значительно ниже при приеме бемпедоевой кислоты, чем при приеме плацебо, соответственно 819 (11,7 %) и 927 (13,3 %) пациентов (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,79–0,96; $p = 0,004$), как и частота комбинированных случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, несмертельного инсульта или несмертельного инфаркта миокарда, соответственно 575 (8,2 %) и 663 (9,5 %) (ОР 0,85; 95 % ДИ 0,76–0,96; $p = 0,006$), фатального или нефатального инфаркта миокарда, соответственно 261 (3,7 %) и 334 (4,8 %) (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,66–0,91; $p = 0,002$), коронарной реваскуляризации, соответственно 435 (6,2 %) и 529 (7,6 %) (ОР 0,81; 95 % ДИ 0,72–0,92; $p = 0,001$) [64].

Таким образом, полученные положительные результаты влияния бемпедоевой кислоты на сердечно-сосудистые исходы позволяют рассматривать препарат в качестве дополнительного варианта лечения и профилактики ССЗ.

Другим перспективным препаратом, одобренным FDA в 2021 г., стал **инклисиран** (код АТХ C10AX16), представляющий собой малую интерферирующую РНК длительного действия. Инклисиран специфически связывается с мРНК белка PCSK9, тем самым подавляя его синтез в клетках печени, эффективно уменьшая внутри- и внеклеточные фракции PCSK9, повышая активность рецепторов ЛПНП и снижая содержание ХС ЛПНП [9, 65]. В России препарат разрешен с 2022 г., согласно инструкции по его применению, раствор инклисирана вводят однократно подкожно в область живота, вторую инъекцию выполняют через 3 месяца, затем каждые 6 месяцев.

По данным исследования R.S. Wright et al., применение инклисирана в сравнении с плацебо приводило к снижению PCSK до 80,9 %, что коррелировалось со снижением ХС ЛПНП на 50,7 % до 510 дней [66]. По данным ORION-10, снижение уровня апо В составило 43,1 %, ТГ – 12,6 %, липопротеина(а) – 25,6 %, при этом повышение содержания ЛПВП составило 5,1 % [67]. Крупномасштабные клинические испытания, опубли-

кованные в серии Inclisiran ORION, показали, что препарат хорошо переносится и безопасен у пациентов с гиперлипидемией и у пациентов с непереносимостью статинов. Наиболее часто выявлялись местные реакции на введение препарата [68].

Последним гиполипидемическим средством, одобренным FDA для лечения гомозиготной семейной гиперхолестеринемии у взрослых и детей с 12 лет, является **эвинакумаб** (код АТХ C10AX17). Препарат ингибирует ангиопоэтин-подобный белок 3 (ANGPTL3), который угнетает работу ферментов липопротеинлипазы и эндотелиальной липазы и тем самым увеличивает содержание в крови ТГ и ХС ЛПВП [69]. В РФ препарат не зарегистрирован. Согласно результатам рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования, проведенного на здоровых добровольцах, наибольшее снижение уровня липидов при внутривенном введении 20 мг/кг эвинакумаба отмечалось на 4-й (ТГ на 76 %) и 15-й день (ХС ЛПНП на 23 %, ЛПВП на 18 %). При этом эвинакумаб эффективен для коррекции содержания ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией с дефицитом рецепторов ЛПНП, так как влияние на клиренс ЛПНП происходит по механизму, не зависящему от рецепторов ЛПНП [70]. Дальнейшие исследования геномной ассоциации и секвенирования экзона обнаружили корреляцию между наличием мутаций, приводящих к потере функции ANGPTL3, и снижением в плазме крови уровня ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ. В 3-й фазе клинических исследования различие между содержанием ХС ЛПНП и ТГ в группе эвинакумаба и плацебо через 24 недели составило 49 и 47 % соответственно независимо от степени функции рецепторов ЛПНП [71]. Основные побочные эффекты эвинакумаба включают назофарингит, гриппоподобные заболевания, головную боль и зуд в месте введения.

Заключительным лекарственным средством, обозначенном в АТХ-классификации гиполипидемических средств других групп, является **воланесорсен** (АТХ C10AX18). Препарат предназначен для лечения синдрома семейной хиломикронемии – редкого генетического заболевания, при котором аномальная функция липопротеинлипазы приводит к снижению катаболизма ТГ и сопровождается высоким риском панкреатита. Воланесорсен представляет собой химерный антисмысловой терапевтический олигонуклеотид второго поколения, который ингибирует мРНК апо С-III, способствуя снижению уровня ТГ [72].

В мае 2019 г. воланесорсен получил условное одобрение в ЕС, что соответствует одобрению лекарственного средства, применение которого направлено на обеспечение неудовлетворенных медицинских потребностей пациентов на основе менее полных данных, чем обычно требуется. В таком случае имеющиеся данные должны указывать на то, что преимущества препарата перевешивают его риски, и заявитель должен быть в состоянии предоставить исчерпывающие клинические данные в будущем. Среди таких рисков при лечении воланесорсеном были риск тромбоцитопении и кровотечений [73]. Однако последующие клинические исследования, обобщенные в систематическом обзоре I. Calcaterra et al., характеризовали большинство нежелательных явлений легкими и связанными с местными реакциями в месте инъекции [74].

В метаанализе трех клинических исследований, включающих 11 групп ($n = 1156$, из них 95 субъектов в группе активного лечения и 61 в группе контроля) установлено, что воланесорсен значительно снижает уровень в плазме крови ТГ (на 67,90 %; 95 % ДИ 85,32–50,48; $p < 0,001$), ХС ЛПОНП (на 72,90 %; 95 % ДИ 82,73–63,07; $p < 0,001$), апо СIII (на 74,83 %; 95 % ДИ 85,93–63,73; $p < 0,001$) без значимого влияния на содержание ХС ЛПНП (на 47,01 %; 95 % ДИ 1,31–95,33; $p = 0,057$). При этом лечение воланесорсеном было связано с более высоким риском реакции в месте инъекции (ОР 32,89; 95 % ДИ 7,97–135,74; $p < 0,001$) и с повышенным риском инфекций верхних дыхательных путей (ОР 10,58; 95 % ДИ 1,23–90,93; $p < 0,05$) по сравнению с плацебо [75]. В другом метаанализе, объединяющем результаты четырех РКИ с участием 246 пациентов, авторы приходят к заключению, что препарат не влияет на белки липидного метаболизма [76]. По данным реестра клинических исследований ЕС, оценка эффективности воланесорсена продолжается. В марте 2021 г. стартовало открытое исследование препарата (ISIS 304801), вводимого подкожно педиатрическим пациентам с синдромом семейной хиломикронемии.

Рассматривая перспективы развития группы гиполипидемических средств, необходимо упомянуть новые классы препаратов, которые в настоящее время оцениваются в рандомизированных исследованиях: блокаторы синтеза липопротеина А на уровне мРНК (пелакарсен, олпасиран) для профилактики ССЗ, а также пероральный ингибитор белков-переносчиков эфиров ХС (СЕТР) у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Заключение

На сегодняшний день имеется широкий спектр гиполипидемических лекарственных средств, обладающих как высокой эффективностью, так и вызывающих ряд нежелательных реакций, что диктует необходимость персонализированного подхода в терапии нарушений липидного обмена. Важным фактором при выборе гиполипидемической терапии в каждом клиническом случае является наличие и характер коморбидного фона пациента. Особенностью последних лет в терапии ССЗ стало применение комбинированных схем препаратов, что позволяет достичь большей эффективности за счет влияния на разные звенья формирования атеросклероза и в то же время нивелировать их нежелательные эффекты.

При этом в XXI в. в группе гиполипидемических средств появились принципиально новые позиции, являющиеся результатом биологических и генно-инженерных технологий. Не все препараты, вышедшие на мировой рынок, вошли в обращение на национальный фармацевтический рынок. Тем не менее они могут внести вклад в снижение ССЗ и смертности, которые как в РФ, так и во всем мире, остаются высокими. Проведенная актуализация и структуризация гиполипидемических средств, углубленное представление фармакодинамических особенностей и фармакокинетических характеристик с учетом современных клинических рекомендаций окажут существенную помощь специалистам при выборе средств эффективной и безопасной гиполипидемической терапии.

Список литературы

1. World Health Organization. The top 10 causes of death. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Российские рекомендации, VII пересмотр*. 2020;1(38):7–42. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
3. Данилов А.И., Козлов С.Н., Евсеев А.В. Статины как компонент гиполипидемической терапии. *Обз. по клин. фармакол. и лекарств. терапии*. 2019;17(4):79–82. doi: 10.7816/RCF17479-82
4. Чаулин А.М., Александров А.Г., Александрова О.С., Дупляков Д.В. Роль пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK-9) в патофизиологии атеросклероза. *Мед. в Кузбассе*. 2019;18(4):5–15.
5. Гуревич В.С., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Алиева С.А., Чубыкина У.В., Прус Ю.А., Обрезан А.Г., Арютюнов Г.П. Предпосылки и преимущества комбинированной терапии розувастатином и фенофибратом. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2021;(3):26–37. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.03.0003
6. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: генетика, патогенез, фенотипы, диагностика, терапия, коморбидность. М.: ПатиСС, 2020. 302 с.
7. Сусеков А.В. Фенофибрат при лечении больных с гипертриглицеридемиями и атеросклерозом: новые данные. *Лечeb. дело*. 2020;1:24–37. doi: 10.24411/2071-5315-2020-12189
8. Дубенко О.Е. Роль интракраниального атеросклероза в развитии ишемического инсульта: сравнительное состояние проблемы. *Международный неврологический журнал*. 2017;2(88):25–30. doi: 10.22141/2224-0713.2.88.2017.100194
9. Кудина Е.В., Самкова И.А., Ларина В.Н. Гиполипидемическая терапия: доказанная эффективность и новые перспективы. *Consil. med*. 2020;22(10):55–60. doi: 10.26442/20751753.2020.10.200292
10. Шапошник И.И., Генкель В.В., Салашенко А.О. Комбинированная гиполипидемическая терапия у пациентов пожилого и старческого возраста. *Кардиология*. 2020;60(7):103–107. doi: 10.18087/cardio.2020.7.n1142
11. Карпов Ю.А. Эффективность и безопасность достижения новых низких целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности: роль комбинированной терапии. *Атмосф. Новости кардиол.* 2021;(2):3–11. doi: 10.24412/2076-4189-2021-12382
12. Карпов Ю.А. Что нужно знать практическому врачу при назначении статинов? *Атмосф. Новости кардиол.* 2018;(3):14–22.
13. Крылатов А.В., Ваизова О.Е., Позднякова С.В., Зима А.П., Петрова А.В., Гусакова С.В., Мадонов П.Г. Применение статинов при ишемическом и реперфузионном повреждении сердца. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2021;84(12):39–44. doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-12-39-44
14. Алексеева И.А., Колмакова Т.Е., Ежов М.В. Фиксированная комбинация «розувастатин + эзетимиб» – удобство, безопасность и эффективность. *Мед. сов.* 2019;16:21–26. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-21-26
15. Филиппов Е.В., Мосейчук К.А. Аторвастатин у пациентов с ишемической болезнью сердца и систолической дисфункцией левого желудочка. *Мед. сов.* 2019;16:28–33 doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-28-33
16. Колмакова Т.Е., Ежов М.В., Алексеева И.А. Розувастатин как доступное средство для эффективной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ*. 2020;(10):20–24.

17. Михин В.П., Воротынцева В.В., Жилева Ю.А., Чернятина М.А., Громаницкий Н.И., Сущеня О.А. Гиполипидемическая терапия сегодня. Новые задачи и возможности статинов. *Мед. сов.* 2019;(5):48–53. doi: 10.21518/2079-701X-2018-5-48-53
18. Кашталап В.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., Барбараш О.Л. Рекомендации Европейского кардиологического общества по дислипидемиям 2019 года: новое для практикующего врача. *РМЖ.* 2019;(12):4–7.
19. Коновалов Г.А., Бажан С.С. Эволокумаб: инновационные возможности снижения холестерина липопротеидов низкой плотности, липопротеида (а) и управления сердечно-сосудистым риском. *Непрерыв. мед. образ. и наука.* 2017;(2):45–56.
20. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Вийгимаа М., Чазова И.Е. Снижение уровня окислительно модифицированных липопротеидов низкой плотности ингибитором PCSK9 у больных ишемической болезнью сердца. *Терапевт. арх.* 2018;(9):27–30. doi: 10.26442/terarkh20180927-30
21. Янишевский С.Н., Скиба Я.Б., Полушин А.Ю. Статины у пациента с ишемическим инсультом: как рано начинать терапию? *Артериал. гипертензия.* 2021;27(1):16–28. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-1-16-28
22. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Ракитская И.В., Харченко А.В., Стехина К.В., Гесендич Е.С., Могилевская К.Э. Гиполипидемическая терапия при недостаточной эффективности или непереносимости статинов (обзор литературы). *Вестн. неотлож. восстанов. мед.* 2020;5(4):29–39.
23. Бубнова М.Г., Ильченко М.Ю., Лебедев П.А. Статины в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Возможности розувастатина. *CardioСоматика.* 2021;12(2):110–118. doi: 10.26442/22217185.2021.2.200859
24. Дядык А.И., Куглер Т.Е., Сулиман Ю.В., Зборовский С.Р., Здиговская И.И. Побочные эффекты статинов: механизмы развития, диагностики, профилактика и лечение. *Арх. внутр. мед.* 2018;8(4):266–276. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-266-276
25. Reith C., Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Spata E., Davies K., Halls H., Holland L., Wilson K., Armitage J. ... Yamaguchi J. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *Lancet.* 2022;400(10355):832–845. doi:10.1016/S0140-6736(22)01545-8
26. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р (ред. от 06.10.2022) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=446595>
27. DSM Group. Новости. Режим доступа: <https://dsm.ru/news-reports/>
28. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Балахонова Т.В., Гуревич В.С., Зелвеян П.А., Мураталиев Т.М., Мырзахметова Г.Ш., Суджаева О.А., ... Якушин С.С. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК) / Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). *Евраз. кардиол. ж.* 2020;(2):6–29. doi: 10.38109/2225-1685-2020-2-6-29
29. Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Воевода М.И., Драпкина О.М., Кухарчук В.В., Мартынов А.И., Шестакова М.В., Гуревич В.С., Сергиенко И.В., Алиева А.С., ... Халимов Ю.Ш. Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение совета экспертов. Российское кардиологическое общество, Российское научное медицинское общество терапевтов, Евразийская ассоциация терапевтов, Национальное общество по изучению атеросклероза, Российская ассоциация эндокринологов, Национальная лига кардиологической генетики. *Рос. кардиол. ж.* 2019;24(9):44–51. doi: 10.15829/1560-4071-2019-9-44-51
30. Das Pradhan A., Glynn R.J., Fruchart J.C., MacFadyen J.G., Zaharris E.S., Everett B.M., Campbell S.E., Oshima R., Amarenco P., Blom D.J., ... PROMINENT Investigators. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N. Engl. J. Med.* 2022;387(21):1923–1934. doi: 10.1056/NEJMoa2210645
31. Бенимецкая К.С., Атюков П.А., Астраков С.В., Рагино Ю.И. Новые возможности гиполипидемической терапии. *Сиб. мед. обозрение.* 2017;(4):65–81. doi: 10.20333/2500136-2017-4-65-81
32. Gould A.L., Rossouw J.E., Santanillo N.C., Heyse J.F., Furberg C.D. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation.* 1995;91(8):2274–2282. doi: 10.1161/01.cir.91.8.2274
33. Valentovic M. Probucol. In: *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. Ed. S.J. Enna, D.B. Bylund. New York: Elsevier, 2007. P. 1–5. doi: 10.1016/B978-008055232-3.62463-8
34. Yamashita S., Masuda D., Matsuzawa Y. New horizons for probucol, an old, mysterious drug. *J. Atheroscler. Thromb.* 2021;28(2):100–102. doi: 10.5551/jat.ED132
35. Hirata K.I. New evidence of probucol on cardiovascular events. *J. Atheroscler. Thromb.* 2021;28(2):97–99. doi: 10.5551/jat.ED155

36. Arai H., Bujo H., Masuda D., Ishibashi T., Nakagawa S., Tanabe K., Kagimura T., Kang H.J., Kim M.H., Sung J., ... Yamashita S. Integrated analysis of two probucol trials for the secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular events: PROSPECTIVE and IMPACT. *J. Atheroscler. Thromb.* 2022;29(6):850–865. doi: 10.5551/jat.62821
37. Stefano D.F., Patane S., Gatto A. Thiadenol in the short-term treatment of patients with blood lipid disorders. *Minerva Med.* 1980;71(8):567–574. [In Italian].
38. Peduzzi L., Cozzi E. Clinical study on the antilipemic effect of tiadenol (Eulip). *Minerva Med = Minerva Med.* 1983;74(6):249–254. [In Italian].
39. Маль Г.С., Лазурина Л.П., Оплимах К.С. Коррекция липидного профиля у больных ИБС на фоне фармакотерапии омакором. *Sciences of Europe.* 2020;5:6–8.
40. Закирова А.Н., Закирова Н.Э. Антиаритмические и гемодинамические эффекты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Российская фармакотерапия в кардиологии.* 2022;18(2):209–217. doi: 10.20996/1819-6446-2022-03-01
41. Nicholls S.J., Lincoff A.M., Garcia M., Bash D., Ballantyne C.M., Barter P.J., Davidson M.H., Kastelein J.J.P., Koenig W., McGuire D.K., ... Nissen S.E. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(22):2268–2280. doi: 10.1001/jama.2020.22258
42. Schuitemaker G.E., Pol G.A., Aretz C.P., Dinant G.J. A placebo-controlled, double-blind, randomised trial of magnesium-pyridoxal-5'-phosphate-glutamate for hypercholesterolaemia and other clinical-chemical risk factors of cardiovascular disease in a primary care setting. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2001;56:857–863. doi: 10.1007/s002280000247
43. Knipscheer H., Kindt I., Ende A., Nurmohamed M.T., Smalbraak H., Mulder W.J., Kastelein J.J. Magnesium pyridoxal-5'-phosphate glutamate, "A vitamin B6 derivative", does not affect lipoprotein levels in patients with familial hypercholesterolaemia. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997;51:499–503. doi: 10.1007/s002280050238
44. Dulin M.F., Hatcher L.F., Sasser H.C., Barringer T.A. Policosanol is ineffective in the treatment of hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006;84(6):1543–1548. doi: 10.1093/ajcn/84.6.1543
45. Гуревич В.С. Комбинированная гиполипидемическая терапия в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS) 2019 г.: место эзетимиба. *Consil. med.* 2019;21(12):95–100. doi: 10.26442/20751753.2019.12.190728
46. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., McCagg A., White J.A., Theroux P., Darius H., Lewis B.S., Ophuis T.O., Jukema J.W., ... Califf R.M. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(25):2387–2397. doi: 10.1056/NEJMoal410489
47. Вдовиченко В.П., Коршак Т.А., Бронская Г.М., Василюк А.А. Эзетимиб в современной гиполипидемической терапии. *Мед. новости.* 2021;(6):53–56.
48. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Крылов А.Б., Скулкова Р.С. Выбор технологии сравнения при проведении фармакоэкономического анализа инновационных лекарственных препаратов. *Фармакоэкон.: теория и практика.* 2017;5(4):5–17.
49. Аляутдин Р.Н., Романов Б.К., Переверзев А.П., Чикало А.О., Бунятян Н.Д., Меркулов В.А., Миронов А.Н. Алипоген типарвовек: долгая дорога к оценке отношения пользы и риска генетических препаратов. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2015;1:31–34.
50. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., Backer D.G.G., Delgado V., Ference B.A., ... Wiklund O. Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. *Российская кардиология. ж.* 2020;25(5):121–193. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3826
51. Duell P.B., Santos R.D., Kirwan B.A., Witztum J.L., Tsimikas S., Kastelein J.J.P. Long-term mipomersen treatment is associated with a reduction in cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.* 2016;10(4):1011–1021. doi: 10.1016/j.jacl.2016.04.013
52. Chambergo-Michilot D., Alur A., Kulkarni S., Agarwala A. Mipomersen in familial hypercholesterolemia: an update on health-related quality of life and patient-reported outcomes. *Vasc. Health Risk Manag.* 2022;18:73–80. doi: 10.2147/VHRM.S191965
53. Fogacci F., Ferri N., Toth P.P., Ruscica M., Corsini A., Cicero A.F. Efficacy and safety of mipomersen: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Drugs.* 2019;79(7):751–766. doi: 10.1007/s40265-019-01114-z
54. Alhamadani F., Zhang K., Parikh R., Wu H., Rasmussen T.P., Bahal R., Zhong X., Manautou J.E. Safety of antisense oligonucleotide drugs. *Drug Metab. Dispos.* 2022;50(6):879–887. doi: 10.1124/dmd.121.000418
55. Леонтьева И.В. Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия у детей: стратегия ранней диагностики и лечения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2021;66(4):118–128. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-118-128
56. Указ Президента Российской Федерации от 05.01.2021 № 16 «О создании Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими

(орфанными) заболеваниями, «Круг добра»». Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202101060001>

57. Чаулин А.М., Мазаев А.Ю., Александров А.Г. Роль пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK-9) в метаболизме холестерина и новые возможности липидкорректирующей терапии. *Международ. научно-исслед. ж.* 2019;(4):124–126. doi: 10.23670/IRJ.2019.82.4.025

58. Сорокин Е.В., Карпов Ю.А. Алирокумаб – представитель нового класса гиполипидемических препаратов. *Атмосф. Новости кардиол.* 2016;(3):23–28.

59. Jones P.H., Bays H.E., Chaudhari U., Pordy R., Lorenzato C., Miller K., Robinson J.G. Safety of alirocumab (a PCSK9 monoclonal antibody) from 14 Randomized Trials. *Am. J. Cardiol.* 2016;118(12):1805–1811. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.08.072

60. Бубнова М.Г. Лечение атерогенных дислипидемий: современные принципы и новые возможности. *CardioComatika.* 2017;8(2):51–58.

61. Близнюк С.А., Бубнова М.Г., Ежов М.В. Семейная гиперхолестеринемия: современное состояние проблемы и лечебно-профилактическая помощь. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2020;19(5): 247–252. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2532

62. Brandts J., Kausik K.R. Bempedoic acid, an inhibitor of ATP citrate lyase for the treatment of hypercholesterolemia: early indications and potential. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2020;29(8):763–770. doi: 10.1080/13543784.2020.1778668

63. Goit R., Saddik S.E., Dawood S.N., Rabih A.M., Nijaj A., Raman A., Uprety M., Calero M.J., Villanueva M.R., Joshaghani N., ... Khan S. Bempedoic acid's use as an adjunct in lowering low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary artery disease: a systematic review. *Cureus.* 2022;14(10):e29891. doi: 10.7759/cureus.29891

64. Nissen S.E., Lincoff A.M., Brennan D., Ray K.K., Mason D., Kastelein J.J.P., Thompson P.D., Libby P., Cho L., Plutzky J., ... CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N. Engl. J. Med.* 2023;388(15):1353–1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024

65. Чаулин А.М., Свечков Н.А., Волкова С.Л. Основные группы ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинотипа 9: механизмы действия и клиническая эффективность. Ч. 1. *Врач.* 2021;(3):21–26. doi: 10.29296/25877305-2021-03-04

66. Wright R.S., Ray K.K., Raal F.J., Kallend D.G., Jaros M., Koenig W., Leiter L.A., Landmesser U., Schwartz G.G., Friedman A., Wijngaard P.L.J., Garcia Conde L., Kastelein J.J.P., ORION Phase III Investigators. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or athero-

sclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;77(9):1182–1193. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.058

67. Зырянов С.К., Бутранова О.И. Новые возможности снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности: сравнительные характеристики PCSK9-таргетной терапии. *Рос. кардиол. ж.* 2022;27(11):93–106. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5271

68. Li J., Lei X., Li Z., Yang X. Effectiveness and safety of Inclisiran in hyperlipidemia treatment: An overview of systematic reviews. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(3):e32728. doi: 10.1097/MD.00000000000032728

69. Помогайбо Б.В., Филиппов А.Е. Ангиопоэтиноподобный белок 3 типа – новая мишень гиполипидемической терапии. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2022;(2):10–14. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.02.0002

70. Афанасьева О.И., Ежов М.В., Покровский С.Н. Антисмысловые олигонуклеотиды и терапевтические моноклональные антитела как основа для создания новых поколений биологических липидснижающих препаратов. *Рос. кардиол. ж.* 2018;23(8):99–109. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-99-109

71. Chen R., Lin S., Chen X. The promising novel therapies for familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lab. Anal.* 2022;36(7):e24552. doi: 10.1002/jcla.24552

72. Paik J., Duggan S. Volanesorsen: First Global Approval. *Drugs.* 2019;79:1349–1354. doi: 10.1007/s40265-019-01168-z

73. European Medicines Agency. Waylivra (volanesorsen). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/waylivra>

74. Calcaterra I., Lupoli R., Minno D. A., di Minno M.N.D. Volanesorsen to treat severe hypertriglyceridaemia: A pooled analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Clin. Invest.* 2022;52(11):e13841. doi: 10.1111/eci.13841

75. Fogacci F., Norata G.D., Toth P.P., Arca M., Cicero A.F.G. Efficacy and safety of volanesorsen (ISIS 304801): the evidence from phase 2 and 3 clinical trials. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2020;22(5):18. doi: 10.1007/s11883-020-00836-w

76. Cheng Y., Li T., Tan P., Du Y., Huang Z., Shi H., Cai T., Chen Y., Fu W. Efficacy and safety of the apolipoprotein C-III inhibitor Volanesorsen: a systematic evaluation and meta-analysis. *Endocrine.* 2022;76:253–262. doi: 10.1007/s12020-022-03025-8

References

1. World Health Organization. The top 10 causes of death. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

2. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision.

2020;1(38):7–42. [In Russian]. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002

3. Danilov A.I., Kozlov S.N., Evseev A.V. Statins as a component of lipid-lowering therapy. *Obzor po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(4):79–82. [In Russian]. doi: 10.7816/RCF17479-82

4. Chaulin A.M., Alexandrov A.G., Alexandrova O.S., Duplyakov D.V. The role of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK-9) in the pathophysiology of atherosclerosis. *Meditsina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass*. 2019;18(4): 5–15. [In Russian].

5. Gurevich V.S., Yezhov M.V., Sergienko I.V., Alieva S.A., Chubykina U.V., Prus Yu.A., Obrezan A.G., Aryutyunov G.P. Prerequisites and advantages of combination therapy with rosuvastatin and fenofibrate. *Ateroskleroz i dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2021;(3):26–37. [In Russian]. doi: 10.34687/2219–8202.JAD.2021.03.0003

6. Sergienko I.V., Ansheles A.A., Kukharchuk V.V. Dyslipidemias, atherosclerosis and coronary heart disease: genetics, pathogenesis, phenotypes, diagnosis, therapy, comorbidity. Moscow: PatiSS, 2020. 302 p. [In Russian].

7. Susekov A.V. Fenofibrate in the treatment of patients with hypertriglyceridemia and atherosclerosis: new data. *Lechebnoye delo = Medical Care*. 2020;1:24–37. [In Russian]. doi: 10.24411/2071-5315-2020-12189

8. Dubenko O.E. The role of intracranial atherosclerosis in the development of ischemic stroke: comparative state of the problem. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal = International Journal of Neurology*. 2017; 2(88):25–30. [In Russian]. doi: 10.22141/2224-0713.2.88.2017.100194

9. Kudina E.V., Samkova I.A., Larina V.N. Hypolipidemic therapy: proven effectiveness and new prospects. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):55–60. [In Russian]. doi: 10.26442/20751753.2020.10.200292

10. Shaposhnik I.I., Genkel V.V., Salashenko A.O. Combined lipid-lowering therapy in elderly and senile patients. *Kardiologiya = Cardiology*. 2020;60(7):103–107. [In Russian]. doi: 10.18087/cardio.2020.7.n1142

11. Karpov Yu.A. Efficacy and safety of achieving new low target levels of low-density lipoprotein cholesterol: the role of combination therapy. *Atmosfera. Novosti kardiologii = Atmosphere. Cardiology News*. 2021;(2):3–11. [In Russian]. doi: 10.24412/2076-4189-2021-12382

12. Karpov Yu.A. What does a practitioner need to know when prescribing statins? *Atmosfera. Novosti kardiologii = Atmosphere. Cardiology News*. 2018;(3):14–22. [In Russian].

13. Krylatov A.V., Vaizova O.E., Pozdnyakova S.V., Zima A.P., Petrova A.V., Gusakova S.V., Madonov P.G. Use of statins in the treatment of ischemic and reperfusion injury of the heart (A review). *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and*

Clinical Pharmacology. 2021;84(12):39–44. [In Russian]. doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-12-39-44

14. Alekseeva I.A., Kolmakova T.E., Yezhov M.V. Fixed combination “rosuvastatin + ezetimibe” – convenience, safety and effectiveness. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;16:21–26. [In Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-21-26

15. Filippov E.V., Moseychuk K.A. Atorvastatin in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;16:28–33. [In Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-28-33

16. Kolmakova T.E., Yezhov M.V., Alekseeva I.A. Rosuvastatin as an affordable remedy for effective prevention of cardiovascular diseases. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2020;(10): 20–24. [In Russian].

17. Mikhin V.P., Vorotyntseva V.V., Zhilyaeva Yu.A., Chernyatina M.A., Gromanitsky N.I., Sushchenya O.A. Hypolipidemic therapy today. New tasks and opportunities of statins. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(5):48–53. [In Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2018-5-48-53

18. Kashtalov V.V., Ershova A.I., Meshkov A.N., Barbarash O.L. Recommendations of the European Society of Cardiology on dyslipidemia 2019: new for the practitioner. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2019;(12):4–7. [In Russian].

19. Konovalov G.A., Bazhan S.S. Evolocumab: innovative possibilities of lowering low-density lipoprotein cholesterol, lipoprotein (a) and cardiovascular risk management. *Nepreryvnoe meditsinskoe obrazovanie i nauka = Continuing Medical Education and Science*. 2017;(2):45–56. [In Russian].

20. Lankin V.Z., Tikhase A.K., Viigimaa M., Chazova I.E. PCSK9 inhibitor causes a decrease in the level of oxidatively modified low-density lipoproteins in patients with coronary artery diseases. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018;(9):27–30. [In Russian]. doi: 10.26442/terarkh201890927-30

21. Yanishevsky S.N., Skiba Ya.B., Polushin A.Yu. Statins in a patient with ischemic stroke: how early to start therapy? *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(1):16–28. [In Russian]. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-1-16-28

22. Vatutin N.T., Taradin G.G., Rakitskaya I.V., Kharchenko A.V., Stekhina K.V., Gesendich E.S., Mogilevskaya K.E. Hypolipidemic therapy in insufficient efficacy or intolerance of statins (literature review). *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy khirurgii = Bulletin of Emergency and Reconstructive Surgery*. 2020;5(4):29–39. [In Russian].

23. Bubnova M.G., Ilchenko M.Yu., Lebedev P.A. Statins in the primary prevention of cardiovascular disease. Possibilities of rosuvastatin. *CardioSomatika = CardioSomatics*. 2021;12(2):110–118. [In Russian]. doi: 10.26442/22217185.2021.2.200859

24. Dyadyk A.I., Kugler T.E., Suliman Yu.V., Zborovsky S.R., Zdikhovskaya I.I. Statin adverse effects: mechanisms, diagnosis, prevention and management. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = Archive of Internal Medicine*. 2018;8(4):266–276. [In Russian]. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-266-276
25. Reith C., Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Spata E., Davies K., Halls H., Holland L., Wilson K., Armitage J. ... Yamaguchi J. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *Lancet*. 2022;400(10355):832–845. doi:10.1016/S0140-6736(22)01545-8
26. Decree of the Government of the Russian Federation of October 12, 2019 N 2406-r (as amended on October 6, 2022) “On approval of the list of vital and essential drugs, as well as lists of drugs for medical use and the minimum range of drugs necessary for providing medical help”. Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=446595> [In Russian].
27. DSM Group. News. Available at: <https://dsm.ru/news-reports/> [In Russian].
28. Kukharchuk V.V., Yezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Balakhonova T.V., Gurevich V.S., Zelyevan P.A., Murataliev T.M., Myrzakhmetova G.Sh., Sudzhaeva O.A., ... Yakushin S.S. Eurasian association of cardiology (EAC)/ Russian national atherosclerosis society (RNAS, Russia) guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020). *Yevraziyskiy kardiologicheskii zhurnal = Eurasian Heart Journal*. 2020;(2):6–29. [In Russian]. doi: 10.38109/2225-1685-2020-2-6-29
29. Arutyunov G.P., Boitsov S.A., Voevoda M.I., Drapkina O.M., Kukharchuk V.V., Martynov A.I., Shestakova M.V., Gurevich V.S., Sergienko I.V., Alieva A.S., ... Khalimov Yu.Sh. Correction of hypertriglyceridemia in order to reduce the residual risk in atherosclerosis-related diseases. Expert council opinion. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(9):44–51. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2019-9-44-51
30. Das Pradhan A., Glynn R.J., Fruchart J.C., MacFadyen J.G., Zaharris E.S., Everett B.M., Campbell S.E., Oshima R., Amarenco P., Blom D.J., ... PROMINENT Investigators. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N. Engl. J. Med*. 2022;387(21):1923–1934. doi: 10.1056/NEJMoa2210645
31. Benimetskaya K.S., Atyukov P.A., Astrakov S.V., Ragino Yu.I. New possibilities of hypolipemic therapy. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*. 2017;(4):65–81. [In Russian]. doi: 10.20333/2500136-2017-4-65-81
32. Gould A.L., Rossouw J.E., Santanello N.C., Heyse J.F., Furberg C.D. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation*. 1995;91(8):2274–2282. doi: 10.1161/01.cir.91.8.2274
33. Valentovic M. Probucol. In: *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. Ed. S.J. Enna, D.B. Bylund. New York: Elsevier, 2007. P. 1–5. doi: 10.1016/B978-008055232-3.62463-8
34. Yamashita S., Masuda D., Matsuzawa Y. New horizons for probucol, an old, mysterious drug. *J. Atheroscler. Thromb*. 2021;28(2):100–102. doi: 10.5551/jat.ED132
35. Hirata K.I. New evidence of probucol on cardiovascular events. *J. Atheroscler. Thromb*. 2021;28(2):97–99. doi: 10.5551/jat.ED155
36. Arai H., Bujo H., Masuda D., Ishibashi T., Nakagawa S., Tanabe K., Kagimura T., Kang H.J., Kim M.H., Sung J., ... Yamashita S. Integrated analysis of two probucol trials for the secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular events: PROSPECTIVE and IMPACT. *J. Atheroscler. Thromb*. 2022;29(6):850–865. doi: 10.5551/jat.62821
37. Stefano D.F., Patane S., Gatto A. Thiadenol in the short-term treatment of patients with blood lipid disorders. *Minerva Med*. 1980;71(8):567–574. [In Italian].
38. Peduzzi L., Cozzi E. Clinical study on the antilipemic effect of tiadenol (Eulip). *Minerva Med = Minerva Med*. 1983;74(6):249–254. [In Italian].
39. Mal G.S., Lazurina L.P., Oplimakh K.S. Correction of the lipid profile in patients with coronary heart disease on the background of omacor pharmacotherapy. *Sciences of Europe*. 2020;5:6–8. [In Russian].
40. Zakirova A.N., Zakirova N.E. Antiarrhythmic and hemodynamic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on cardiovascular diseases. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(2):209–217. [In Russian]. doi: 10.20996/1819-6446-2022-03-01
41. Nicholls S.J., Lincoff A.M., Garcia M., Bash D., Ballantyne C.M., Barter P.J., Davidson M.H., Kastelein J.J.P., Koenig W., McGuire D.K., ... Nissen S.E. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(22):2268–2280. doi: 10.1001/jama.2020.22258
42. Schuitemaker G.E., Pol G.A., Aretz C.P., Dinant G.J. A placebo-controlled, double-blind, randomised trial of magnesium-pyridoxal-5'-phosphate-glutamate for hypercholesterolaemia and other clinical-chemical risk factors of cardiovascular disease in a primary care setting. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2001;56:857–863. doi: 10.1007/s002280000247
43. Knipscheer H., Kindt I., Ende A., Nurmohamed M.T., Smalbraak H., Mulder W.J., Kastelein J.J. Magnesium pyridoxal-5'-phosphate glutamate, “A vitamin B6 derivative”, does not affect lipoprotein levels in patients with familial hypercholesterolaemia. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 1997;51:499–503. doi: 10.1007/s002280050238

44. Dulin M.F., Hatcher L.F., Sasser H.C., Barringer T.A. Policosanol is ineffective in the treatment of hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006;84(6):1543–1548. doi: 10.1093/ajcn/84.6.1543
45. Gurevich V.S. Review combined lipid-lowering therapy in European society of cardiology and European atherosclerosis society (ESC/EAS) 2019 guidelines: place of ezetimibe. *Consilium Medicum* 2019;21(12):95–100. [In Russian]. doi: 10.26442/20751753.2019.12.190728
46. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., McCagg A., White J.A., Theroux P., Darius H., Lewis B.S., Ophuis T.O., Jukema J.W., ... Califf R.M. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(25):2387–2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489
47. Vdovichenko V.P., Korshak T.A., Bronskaya G.M., Vasilyuk A.A. Ezetimibe in modern lipid-lowering therapy. *Meditinskije novosti = Medical News*. 2021;(6):53–56. [In Russian].
48. Yagudina R.I., Serpik V.G., Krylov A.B., Skulkova R.S. Selection of a comparison technology for pharmaco-economic analysis of innovative drugs. *Farmakoekonomika: Teoriya i praktika = Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2017;5(4):5–17. [In Russian].
49. Alyautdin R.N., Romanov B.K., Pereverzev A.P., Chikalo A.O., Bunyatyan N.D., Merkulov V.A., Mironov A.N. Alipogene tiparvovec: a long journey of risk-benefit ratio assessment of gene therapy products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornyye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medicinal Products. Regulatory Research and Examination of Medicines*. 2015;1:31–34. [In Russian].
50. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., ... Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):121–193. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3826
51. Duell P.B., Santos R.D., Kirwan B.A., Witztum J.L., Tsimikas S., Kastelein J.J.P. Long-term mipomersen treatment is associated with a reduction in cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.* 2016;10(4):1011–1021. doi: 10.1016/j.jacl.2016.04.013
52. Chambergo-Michilot D., Alur A., Kulkarni S., Agarwala A. Mipomersen in familial hypercholesterolemia: an update on health-related quality of life and patient-reported outcomes. *Vasc. Health Risk Manag.* 2022;18:73–80. doi: 10.2147/VHRM.S191965
53. Fogacci F., Ferri N., Toth P.P., Ruscica M., Corsini A., Cicero A.F. Efficacy and safety of mipomersen: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Drugs*. 2019;79(7):751–766. doi: 10.1007/s40265-019-01114-z
54. Alhamadani F., Zhang K., Parikh R., Wu H., Rasmussen T.P., Bahal R., Zhong X., Manautou J.E. Safety of antisense oligonucleotide drugs. *Drug Metab. Dispos.* 2022;50(6):879–887. doi: 10.1124/dmd.121.000418
55. Leontieva I.V. Familial homozygous hypercholesterolemia in children: early diagnosis and treatment. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(4):118–128. [In Russian]. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-118-128
56. Decree of the President of the Russian Federation No. 16 dated 05.01.2021 «On the establishment of a Fund to support children with severe life-threatening and chronic diseases, including rare (orphan) diseases, “Circle of Kindness”». Available at: [://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202101060001](http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202101060001) [In Russian].
57. Chaulin A.M., Mazaev A.Yu., Alexandrov A.G. The role of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK-9) in cholesterol metabolism and new possibilities of lipid-correcting therapy. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal*. 2019;(4):124–126. [In Russian]. doi: 10.23670/IRJ.2019.82.4.025
58. Sorokin E.V., Karpov Yu.A. Alirokumab is a representative of a new class of lipid-lowering drugs. *Atmosfera. Novosti kardiologii = Atmosphere. Cardiology News*. 2016;(3):23–28. [In Russian].
59. Jones P.H., Bays H.E., Chaudhari U., Pordy R., Lorenzato C., Miller K., Robinson J.G. Safety of alirocumab (a PCSK9 monoclonal antibody) from 14 Randomized Trials. *Am. J. Cardiol.* 2016;118(12):1805–1811. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.08.072
60. Bubnova M.G. Treatment of atherogenic dyslipidemia: modern principles and new possibilities. *CardioSomatika = CardioSomatics*. 2017;8(2):51–58. [In Russian].
61. Bliznyuk S.A., Bubnova M.G., Yezhov M.V. Familial hypercholesterolemia: the current state of the problem and therapeutic and preventive care. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5): 247–252. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2532
62. Brandts J., Kausik K.R. Bempedoic acid, an inhibitor of ATP citrate lyase for the treatment of hypercholesterolemia: early indications and potential. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2020;29(8):763–770. doi: 10.1080/13543784.2020.1778668
63. Goit R., Saddik S.E., Dawood S.N., Rabih A.M., Nijaj A., Raman A., Uprety M., Calero M.J., Villanueva M.R., Joshaghani N., ... Khan S. Bempedoic acid's use as an adjunct in lowering low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary artery disease: a

systematic review. *Cureus*. 2022;14(10):e29891. doi: 10.7759/cureus.29891

64. Nissen S.E., Lincoff A.M., Brennan D., Ray K.K., Mason D., Kastelein J.J.P., Thompson P.D., Libby P., Cho L., Plutzky J., ... CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N. Engl. J. Med.* 2023;388(15):1353–1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024

65. Chaulin A.M., Svechikov N.A., Volkova S.L. The main groups of proprotein convertase inhibitors of subtilisin-kexin type 9: mechanisms of action and clinical efficacy. Part 1. *Vrach = Doctor*. 2021;(3):21–26. [In Russian]. doi: 10.29296/25877305-2021-03-04

66. Wright R.S., Ray K.K., Raal F.J., Kallend D.G., Jaros M., Koenig W., Leiter L.A., Landmesser U., Schwartz G.G., Friedman A., Wijngaard P.L.J., Garcia Conde L., Kastelein J.J.P., ORION Phase III Investigators. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;77(9):1182–1193. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.058

67. Zyryanov S.K., Butranova O.I. New possibilities of lowering low-density lipoprotein cholesterol: comparative characteristics of PCSK9-targeted therapy. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):93–106. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5271

68. Li J., Lei X., Li Z., Yang X. Effectiveness and safety of Inclisiran in hyperlipidemia treatment: An overview of systematic reviews. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(3):e32728. doi: 10.1097/MD.00000000000032728

69. Pomogaibo B.V., Filippov A.E. Angiopoietin-like protein type 3 is a new target of lipid-lowering

therapy. *Ateroskleroz i dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2022;(2):10–14. [In Russian]. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.02.0002

70. Afanasyeva O.I., Yezhov M.V., Pokrovsky S.N. Antisense oligonucleotides and therapeutic monoclonal antibodies are the basis for the creation of new generations of biological lipid-lowering drugs. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(8):99–109. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-99-109

71. Chen R., Lin S., Chen X. The promising novel therapies for familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lab. Anal.* 2022;36(7):e24552. doi: 10.1002/jcla.24552

72. Paik J., Duggan S. Volanesorsen: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79:1349–1354. doi: 10.1007/s40265-019-01168-z

73. European Medicines Agency. Waylivra (volanesorsen). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/waylivra>

74. Calcaterra I., Lupoli R., Minno D.A., di Minno M.N.D. Volanesorsen to treat severe hypertriglyceridaemia: A pooled analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Clin. Invest.* 2022;52(11):e13841. doi: 10.1111/eci.13841

75. Fogacci F., Norata G.D., Toth P.P., Arca M., Cicero A.F.G. Efficacy and safety of volanesorsen (ISIS 304801): the evidence from phase 2 and 3 clinical trials. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2020;22(5):18. doi: 10.1007/s11883-020-00836-w

76. Cheng Y., Li T., Tan P., Du Y., Huang Z., Shi H., Cai T., Chen Y., Fu W. Efficacy and safety of the apolipoprotein C-III inhibitor Volanesorsen: a systematic evaluation and meta-analysis. *Endocrine*. 2022;76:253–262. doi: 10.1007/s12020-022-03025-8

Сведения об авторах:

Лохмачева Алена Валерьевна, к.фарм.н., ORCID: 0000-0002-1102-9680, e-mail: asaltuk@mail.ru

Фоминых Стелла Геннадьевна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-5575-4083, e-mail: stella_fominyh@mail.ru

Трубина Лариса Владимировна, к.фарм.н., ORCID: 0000-0002-2292-6520, e-mail: larisa_trubina@mail.ru

Сихвардт Ирина Эдуардовна, ORCID: 0000-0002-8561-1411, e-mail: sihvartiren@gmail.com

Information about the authors:

Alena V. Lokhmacheva, candidate of pharmaceutical sciences, ORCID: 0000-0002-1102-9680, e-mail: asaltuk@mail.ru

Stella G. Fominykh, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5575-4083, e-mail: stella_fominyh@mail.ru

Larisa V. Trubina, candidate of pharmaceutical sciences, ORCID: 0000-0002-2292-6520, e-mail: larisa_trubina@mail.ru

Irina E. Sikhvardt, ORCID: 0000-0002-8561-1411, e-mail: sihvartiren@gmail.com

Поступила в редакцию 13.03.2023

После доработки 15.06.2023

Принята к публикации 16.06.2023

Received 13.03.2023

Revision received 15.06.2023

Accepted 16.06.2023

Возможности ультразвукового метода в диагностике патологии септальной области. Обзор литературы и клинические примеры

С.Ю. Черданцева¹, Е.Б. Ольхова^{2,3}, Ю.Е. Черданцева⁴, О.П. Канайлова⁵,
Н.В. Горбачева⁶

¹ Алтайский краевой клинический перинатальный центр
656045, г. Барнаул, ул. Фомина, 154

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Минздрава России
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1

³ Детская городская клиническая больница Св. Владимира
Департамента здравоохранения г. Москвы
107014, г. Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, 1/3

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

⁵ Государственная Новосибирская областная клиническая больница
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

⁶ Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России
656038, г. Барнаул, просп. Ленина, 40

Резюме

Нарушение формирования полости прозрачной перегородки (ППП) встречается при широком спектре патологий головного мозга. Идентификация ее с 18-й по 37-ю неделю – обязательное правило пренатального скрининга, которое также должно выполняться в постнатальных исследованиях недоношенных детей. Невизуализируемую ППП следует рассматривать как потенциальный индикатор церебральной дисфункции и таких тяжелых пороков развития, как агенезия (дисгенезия) мозолистого тела, голопроэнцефалия (ГПЭ), шизэнцефалия, синдром Айкарди, гидроцефалия, септооптическая дисплазия (СОД). Особое место в дифференциальной диагностике невизуализируемой ППП занимают СОД, лобарная ГПЭ и ее легкий подтип – септопреоптическая ГПЭ. В литературе описывается изолированное отсутствие ПП, без нахождения других признаков, относящихся к ГПЭ и СОД, как вариант развития. Однако неврологический исход у этих детей может варьировать от нормального до задержки развития нервной системы различной степени, поэтому данное утверждение остается спорным. В статье подробно рассмотрены анатомия, физиология, патология септальной области, роль эхографических исследований в антенатальном и постнатальном периодах и корреляция выявленных изменений с клинической картиной.

Ключевые слова: прозрачные перегородки, полость прозрачных перегородок, септооптическая дисплазия, лобарная голопроэнцефалия, изолированная агенезия прозрачных перегородок, нейросонография, гестационный возраст.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Черданцева С.Ю., e-mail: svetacherdanceva@mail.ru

Для цитирования: Черданцева С.Ю., Ольхова Е.Б., Черданцева Ю.Е., Канайлова О.П., Горбачева Н.В. Возможности ультразвукового метода в диагностике патологии септальной области. Обзор литературы и клинические примеры. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(4):44–54. doi: 10.18699/SSMJ20230404

Possibilities of the ultrasound method in the diagnosis of pathology of the septal region. Literature review and clinical cases

S.Yu. Cherdantseva¹, E.B. Olkhova^{2,3}, Yu.E. Cherdantseva⁴, O.P. Kanailova⁵,
N.V. Gorbacheva⁶

¹ Altai Regional Clinical Perinatal Center
656045, Barnaul, Fomina st., 154

² Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov of Minzdrav of Russia
127473, Moscow, Delegatskaya st., 20/1

³ Moscow Clinical Municipal Children Hospital St. Vladimir
107014, Moscow, Rubtsovsko-Dvortsovaya st., 1/3

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University of Minzdrav of Russia
119992, Moscow, Trubetskaya st., 8/2

⁵ State Novosibirsk Regional Clinical Hospital
630087 Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko st., 130

⁶ Altay State Medical University of Minzdrav of Russia
656038, Barnaul, Lenina ave., 40

Abstract

Disorder of the formation of the cavum septum pellucidum (CSP) occurs in a wide range of pathologies of the brain. Its identification from 18 to 37 weeks is a necessary rule of prenatal screening, which must also be performed in postnatal studies of premature infants. Unimaged CSP should be considered as a potential indicator of cerebral dysfunction and such severe malformations as agenesis (dysgenesis) of the corpus callosum, holoprosencephaly (HPE), schizencephaly, Aicardi syndrome, hydrocephalus and septo-optic dysplasia (SOD). A special place in the differential diagnosis of unimaged CSP is represented by SOD, lobar HPE, and its mild subtype - septopreoptic HPE. The literature describes the isolated absence of SP, without finding other signs related to HPE or SOD, as a variant of development. However, the neurological outcome in these children varies from normal to delayed development of the nervous system by different degrees, so this statement remains controversial. The article discusses in detail the anatomy, physiology, pathology of the septal region, the role of echographic studies in the antenatal and postnatal periods, and the correlation of the detected changes with the clinical picture.

Key words: septum pellucidum, cavity of septum pellucidum, septo-optic dysplasia, lobar holoprosencephaly, isolated absence of septum pellucidum, neurosonography, gestational age.

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

Correspondence author: Cherdantseva S.Yu., e-mail: svetacherdanceva@mail.ru

Citation: Cherdantseva S.Yu., Olkhova E.B., Cherdantseva Yu.E., Kanailova O.P., Gorbacheva N.V. Possibilities of the ultrasound method in the diagnosis of pathology of the septal region. Literature review and clinical cases. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(4):44–54. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230404

Анатомия септальной области

Септальная область (СО) является частью лимбической системы и состоит из двух частей: прозрачных перегородок (ПП) – laminae septi pellucidi, и истинной перегородки – septum verum [1]. Гистологически доказано наличие в СО макроскопически идентифицируемого серого вещества, соответствующего ядрам перегородки [1, 2]. Физиологическая роль СО как единой структуры перегородок и перегородочных ядер заключается во взаимодействии с другими структурами лимбической системы, регуляции ее активности путем генерации тета-ритма, приеме и хранении новой информации, регуляции эндокринной функции, изменении сосудистого тонуса, формировании удовольствия, пищевого и питьевого поведения, интеграции физиологических и когнитивных процессов [3]. Верхняя часть СО представлена двумя тонкими треугольными пластинками между мозолистым телом (МТ) и сводом мозга. ПП образуют

медиальную стенку передних рогов боковых желудочков мозга (БЖМ) и разделяют их [4, 5]. Между пластинками ПП имеется полость прозрачных перегородок (ППП) – cavum septi pellucidi. Продолжение ППП в окципитальном направлении называется полостью Верге – cavum vergae, границей между ними является вертикальная плоскость, образованная столбами свода. Соотношение размеров ППП и полости Верге зависит от анатомической особенности прикрепления свода к МТ [6, 7].

ПП – не просто мембраны, это белое вещество мозга, состоящее из глиальных элементов, окруженное серым веществом (перегородочными ядрами, septum verum), которое функционально связано с миндалиной, гипоталамусом и гиппокампом. ППП содержит фильтрат спинномозговой жидкости, но не сообщается с субарахноидальным пространством [8]. ППП и полость Верге имеют разное происхождение с желудочковой системой, не сообщаются с ней и не явля-

ются ее частью, что подтверждается отсутствием эндимальных клеток в ПП. В просвете ППП нет сосудистых сплетений [9, 10]. Существует эмбриональная связь в формировании ППП и МТ: кавитация медиальной нижней комиссуральной пластинки во время формирования МТ приводит к образованию двух ПП [5, 11]. Аномалии МТ следует прицельно искать в первую очередь, когда ППП не идентифицирована.

Особенности формирования ППП

В антенатальном периоде формирование ППП оканчивается к 17-й неделе гестационного возраста (ГВ), и она регистрируется почти в 100 % случаев между 18-й и 37-й неделями гестации [5, 12]. Описаны единичные случаи позднего формирования ППП к 20-й неделе антенатального развития [12]. К 38–41-й неделям гестации частота выявления ППП снижается до 79 % [6]. Редукция ППП у новорожденных обусловлена быстрым ростом гиппокампа, МТ, сближением и ростом полушарий мозга [4]. Адгезия листков происходит в заднепереднем направлении, сначала в области полости Верге, затем в ППП, а фиксированные листки формируют ПП [13]. Облитерация ППП заканчивается к шестимесячному возрасту детей в 85 %, у взрослых ППП может встречаться в 20,3 %, полость Верге – в 2,3 % случаев [9].

В протокол скринингового УЗИ во II триместре беременности входит обязательная оценка и идентификация ППП. Пренатальное нахождение ППП является важным критерием для оценки нормального развития СО и центральной нервной системы плода [12].

Факторы риска

Патология формирования СО ассоциируется с большим числом различных заболеваний матери в течение беременности, таких как гестационный диабет, вирусные инфекции, употребление наркотических веществ, алкоголя, противосудорожных препаратов. Все эти факторы могут способствовать формированию сосудистых нарушений головного мозга во время эмбрионального развития плода. Септальная область, зрительные нервы, гипофиз обильно кровоснабжаются и очень чувствительны к гипоксии [14]. Поэтому нарушение кровообращения в проксимальном отделе ствола передней мозговой артерии может приводить к аномалиям развития переднего мозга, чаще – к гипоплазии зрительного нерва, реже – к изолированным дефектам ПП [15]. Также факторами риска считаются молодой возраст матери (до 22 лет) и первые роды [16, 17].

Патологические эхографические признаки

Эхографическими признаками полной или частичной агенезии ППП являются непрерывные передние рога с отсутствием ПП на всем протяжении или вариант невизуализируемых ПП и неразделенных передних рогов БЖМ только в некоторых плоскостях сканирования, с нормальной визуализацией этих структур на других уровнях [18]. При нахождении таких признаков необходимо оценивать развитие МТ.

Описаны редкие варианты патологического развития ПП и несформированности полости в результате вторичного разрушения одной из перегородок или ранней адгезии листков на фоне неблагоприятных факторов антенатального или постнатального развития [19]. При таких вариантах БЖМ будут разделены. При нахождении патологических признаков необходимо дифференцировать лобарную голопроэнцефалию, СОД и изолированную агенезию ПП.

Голопроэнцефалия

Голопроэнцефалия – это порок развития головного мозга, обусловленный первичным дефектом процесса расщепления эмбрионального переднего мозга, что приводит к полному или частичному неразделению проэнцефалона на два отдельных полушария [20].

На настоящий момент известно о пяти видах ГПЭ: алобарная, семилобарная, синтелэнцефалия (срединная межполушарная), лобарная и ее легкий подтип – септопреоптическая ГПЭ. При первых двух формах ГПЭ наблюдается значительное неразделение полушарий головного мозга. Межполушарная и лобарная формы ГПЭ относятся к условно легким. При лобарной форме коммуникация полушарий ограничивается только отделами между передними рогами боковых желудочков, таламусы разделены полностью или частично, мозолистое тело сформировано полностью или частично, возможна единственная непарная переднемозговая артерия, промежуточный мозг и/или свод не разделены. При всех вышеописанных формах ППП не регистрируется. Эхографическая картина при лобарной ГПЭ: основной хорошо доступный для интерпретации признак – отсутствие ПП, слитные передние рога БЖМ. МТ может быть достаточно сформировано или гипоплазировано. Остальные анатомические особенности этой формы затруднительны для ультразвукового исследования [20].

При септопреоптическом подтипе полушария не разделены лишь в преоптической и/или перегородочной области. В указанных выше работах

более чем у половины наблюдаемых пациентов ПП были сформированы, передняя спайка и серп присутствовали, имелись гипоплазия передних отделов МТ, утолщенный или диспластичный свод, также у всех больных в межполушарной щели определялась единственная непарная переднемозговая артерия. Большинство пациентов имели мягкие краниофациальные аномалии средней линии: врожденный стеноз грушевидного отверстия носа и единственный срединный центральный резец верхней челюсти [21].

«Минимальные» формы ГПЭ сложны для ультразвуковой оценки, не диагностируются антенатально и могут быть лишь случайной находкой при проведении МРТ [20]. Выполнение нейросонографии позволяет косвенно заподозрить эту форму по гипоплазии передних частей МТ, возможным изменениям ПП. Уточнение диагноза является компетенцией МРТ. В работах Т.С. Winter et al. и J.S. Hahn et al. высказана теория, подтвержденная патолого-анатомической работой Р. Marcotelles et al., о непрерывном спектре аномального развития прозэнцефалона без четких границ разделения на формы [21–23]. Поэтому не существует двух одинаковых вариантов голопрозэнцефалии, за исключением самых тяжелых [20].

У большинства пациентов с лобарной формой ГПЭ имеются двигательные нарушения (детский церебральный паралич), речевая задержка различной степени тяжести, могут быть эндокринные нарушения, степень которых зависит от выраженности неразделения гипоталамуса. Около 40 % детей нуждаются в противосудорожной терапии. Отмечаются рецидивирующие респираторные заболевания из-за проблем с глотанием, в результате которых происходят аспирации желудочного содержимого. При «минимальных формах» наблюдаются психоневрологический дефицит, речевая задержка, проблемы в обучении, эндокринопатии, требующие заместительной терапии.

Известно около 13 генов, ассоциированных с ГПЭ, но четкой корреляции с фенотипом не выявлено. Патогенез ГПЭ обусловлен генетическими факторами и агентами окружающей среды («гипотеза множественного поражения» Мюнке) [21]. Есть данные, что наличие сахарного диабета у матери значительно повышает риск формирования ГПЭ у плода [20].

Синдром СОД

СОД представляет собой редкое фенотипическое изменчивое заболевание, характеризующееся различными сочетаниями аномалий срединных структур, таких как отсутствие ПП (возможно в сочетании с агенезией, дисгенезией МТ), гипопла-

зия зрительных нервов и гипоталамо-гипофизарная дисфункция. Есть мнение, что СОД является еще одним подтипом ГПЭ, но при этой патологии полушария остаются разделенными, поэтому большинство исследователей продолжают выделять данное заболевание в отдельную нозологию. Диагноз устанавливается при наличии двух и более признаков из трех вышеуказанных [16]. Полная клиническая триада наблюдается только у 30 % пациентов. Отдельные признаки триады не соответствуют критериям СОД, но обсуждается мнение, что они могут являться легким вариантом данного заболевания [14]. Встречаемость синдрома составляет 1 случай на 10000 детей, рожденных живыми [24]. Гипоплазия зрительного нерва может быть как односторонней, так и двусторонней и приводить к различной степени нарушения зрения [25]. Двусторонняя гипоплазия зрительного нерва наиболее часто сочетается с нервно-психической задержкой развития пациентов (57 %). Частота эндокринной дисфункции встречается, по разным данным, в 62–80 % случаев СОД [14]. Наиболее распространенная эндокринная патология при этом синдроме – дефицит соматотропного гормона. В некоторых случаях гипопизарная недостаточность может проявляться уже в неонатальном периоде в виде гипогликемии и гипотиреоза [26]. Гетерогенность фенотипических проявлений СОД может маскировать клиническую картину под отдельные заболевания и затруднять постановку диагноза.

При сочетании СОД с другими аномалиями головного мозга (голопрозэнцефалией, шизэнцефалией, агенезией (дисгенезией) МТ, синдромом Айкарди и др.) диагностируется синдром СОД-плюс [27, 28]. Синдром СОД может встречаться и при сформированной ППП. В ретроспективном обзоре 11 случаев СОД, подтвержденных постнатальной МРТ, представлен единичный случай с зарегистрированной ППП [18]. По другим данным, это заболевание может гораздо чаще встречаться при сформированной ППП [14, 29].

Молекулярно-генетические исследования не являются обязательными для постановки диагноза, но могут использоваться для его уточнения и прогноза заболевания [14]. Большинство случаев СОД спорадическое, но встречаются семейные, чаще связанные с мутациями в гене *HESX1*. В патогенез СОД также могут быть вовлечены гены *SOX2*, *SOX3*, *OTX2*, так как кодируемые ими белки влияют на нормальное развитие переднего мозга и гипофиза [5, 30]. Изменения в этих генах выявляются у 1 % пациентов [14]. Синдром СОД в неонатальном периоде можно заподозрить у новорожденных с гипогликемией, синдромом холестаза, надпочечниковой недостаточностью,

микропенисом, крипторхизмом, зрительными нарушениями, нистагмом, стробизмом [13]. После первого года жизни клинически он может проявляться в отставании физического развития, преждевременном половом созревании, судорогах, стереотипном поведении, нарушении терморегуляции, аносмии, нейросенсорной тугоухости, других симптомах эндокринной и вегетативной дисфункций [14].

Изолированная агенезия ПП

Неврологический исход у детей с изолированной формой агенезии ПП варьирует от нормального до задержки развития нервной системы различной степени [9, 31]. По мнению некоторых авторов, не визуализируемая антенатально и постнатально ППП – это один из наиболее устойчивых признаков неправильного формирования головного мозга и вероятный признак церебральной дисфункции [25, 32]. В ретроспективном когортном исследовании E.D. Pasquo et al. приведены данные о постнатальном анализе случаев изолированной агенезии ПП, в котором выявлены дополнительные аномалии развития головного мозга в 14 % [33]. По данным других исследователей [34], несмотря на более благоприятный неврологический исход, риск СОД может составлять 20 %. Корреляция неврологической симптоматики с изменениями СО описана в метаанализе Е.В. Крюкова с соавт. на примере 368 клинических случаев кистозных изменений срединных структур среди пациентов от одного месяца до 90 лет. Авторы приводят данные о наиболее часто встречаемых клинических проявлениях в виде

головной боли, судорожного синдрома, когнитивного дефицита, нарушения зрения, изменения поведения, тошноты, рвоты, головокружения [9]. Также сообщается о повышенной распространенности ППП среди лиц с психическими заболеваниями, включая шизофрению и биполярное расстройство. У некоторых пациентов, перенесших ишемическое повреждение СО, наблюдались нарушения поведения с приступами ярости [32].

Клинический случай № 1

Исследование проводилось новорожденной девочке 30 недель гестации. Из анамнеза известно, что мать 33 лет перенесла новую коронавирусную инфекцию в 12 недель ГВ. На пренатальных исследованиях в 20, 22, 26 недель беременности ППП не выявлена. При выполнении нейросонографии на 2-е сутки жизни прицельно осмотрена СО: МТ визуализировалось на всем протяжении длиной 36 мм, архитектура борозд и извилин (в том числе sulcus corporis callosi) не изменена. В коронарной проекции на уровне ПП желудочка передние рога визуализировались отдельно, при этом передний рог правого желудочка смещен, «завален» в сторону левого. БЖМ асимметричны за счет больших размеров правого желудочка, однако их размеры в пределах возрастных нормативов. В коронарной проекции полость не определялась: из-за смещения правого БЖМ в средней сагиттальной проекции визуализировалась не ППП, а ликворная часть правого БЖМ (рис. 1). Создалось впечатление о нарушении формирования СО, об отсутствии одной из септальных перегородок и несформированности ППП (рис. 2).

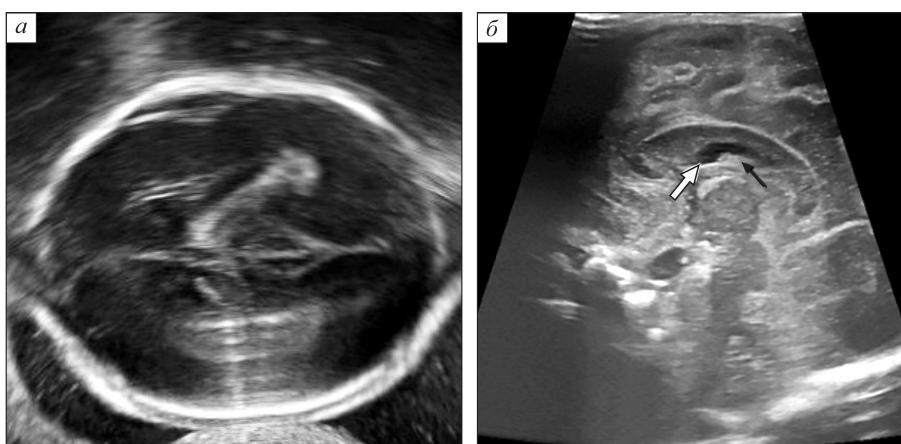


Рис. 1. Нейросонография: а – аксиальная плоскость сканирования головного мозга плода в 22 недели на уровне зрительных бугров, ППП не визуализируется; б – сагиттальное сечение головного мозга, 2-й день жизни: белая стрелка указывает на структуру, имитирующую ППП (ликворная часть правого желудочка), черная стрелка указывает на хориоидальное сплетение правого желудочка

Fig. 1. Neurosonography: а – axial scan of fetal brain at 22 weeks at the level of thalamuses, the CSP is not visualized; б – sagittal section of the brain, the second day of life: the white arrow points at a structure that imitates the CSP (liquor part of the right ventricle), the black arrow points at the choroid plexus of the right ventricle

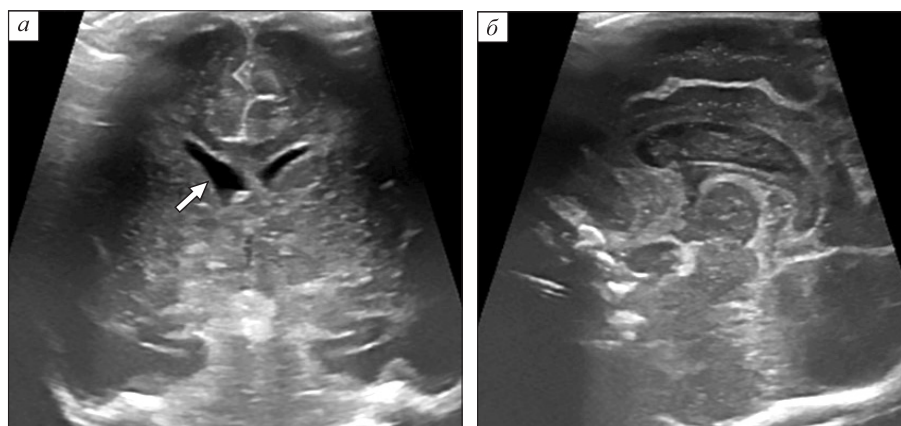


Рис. 2. Нейросонография новорожденного на 2-е сутки жизни: а – коронарное сечение на уровне третьего желудочка, асимметричное расположение правого БЖМ (белая стрелка), смещение его в сторону межполушарной щели и «заваленность» влево; б – сагиттальное сечение, ППП не визуализируется

Fig. 2. Neurosonography of newborn at the 2nd day of life: a – coronal section at the level of the third ventricle, the asymmetric location of the right lateral ventricle (white arrow), its dislocation towards the interhemispheric fissure and “falling” to the left; б – sagittal section, CSP is not visualized

При динамических эхографических исследованиях документировано незначительное нарастание размеров БЖМ, в том числе левого, и выравнивание пространственного положения желудочков.

При офтальмоскопии глазного дна диски зрительных нервов (ДЗН) имели характерный вид, когда центральная часть составляла менее половины диаметра ДЗН с периферическим кольцом, соответствующим примерному размеру нормального диска (рис. 3).

При медико-генетическом консультировании на основании двух признаков, вариант частичной агенезии ППП и двусторонняя гипоплазия ДЗН, диагностирована СОД. Во время пребывания ребенка в перинатальном центре нарушений в эндокринном статусе не выявлено.

Особенность данного клинического случая заключается в нетипичности эхографического представления СОД: при исследовании в постконцептуальном возрасте старше 37 недель отсутствие ППП могло быть расценено как нормативное, и эхографических оснований для подозрения на аномалию СО не было бы высказано. Предполагаем, что нарушение формирования ППП в эмбриональном периоде в виде ранней адгезии перегородок или дефекта формирования одной из них произошло на фоне перенесенной матерью новой коронавирусной инфекции. Капталестически у ребенка наблюдаются значительное отставание в психомоторном и физическом развитии, выраженный нистагм.

Клинический случай № 2

Исследование проводилось маловесной новорожденной девочке 34 недель ГВ. Мать 33 лет. Беременность протекала на фоне врожденного порока сердца с хронической сердечной недостаточностью I–II степени и хронического пиелонефрита на фоне гидронефротической трансформации правой почки. С ранних сроков – угрозы прерывания беременности. На 3-и сутки жизни ребенка при проведении нейросонографии ППП и МТ как отдельные структуры не дифференцировались: зоны этих анатомических структур выполнены эхогенным содержимым, сопоставимым с эхогенностью белого вещества головного мозга. Архитектоника борозд и извилин, ориентация и форма БЖМ не изменены. При МРТ в режиме Т1-ВИ ППП регистрируется, выполнена однородным гиперинтенсивным гомогенным содержимым, которое по характеристикам может со-

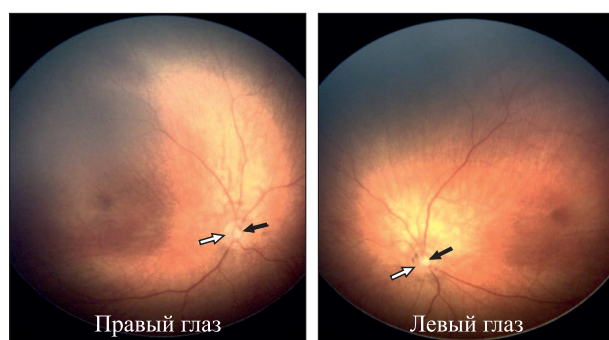


Рис. 3. Офтальмоскопия глазного дна новорожденного 20 дней жизни, симптом «двойного кольца»: «нормальный» ДЗН (белая стрелка), гипоплазированный ДЗН (черная стрелка)

Fig. 3. Ophthalmoscopy of the fundus of newborn at 20th day of life, double ring sign: normal optic disc (white arrow), hypoplastic optic disc (black arrow)



Рис. 4. Лучевые исследования ребенка 34 недель ГВ, неонатальный период: а – нейросонография, сагиттальный срез, стрелками указана область МТ и ППП, эхогенность структур сопоставима (изоэхогенна) с показателями паренхимы мозга; б – коронарное сканирование на уровне III желудочка, черная стрелка на области ППП; в – МРТ, режим T1-ВИ: определяется ППП (белые стрелки), виден гиперинтенсивный характер ее содержимого, истонченное МТ (черные стрелки), больше в передних отделах

Fig. 4. Observation of 34 weeks of gestation infant, neonatal period: а – neurosonography, sagittal section, arrows point at the zone of corpus callosum and CSP, the echogenicity of the structures is comparable (isoechoic) with the parenchyma of the brain; б – coronal section at the level of the third ventricle, black arrow points at the zone of CSP; в – MRI, T1-WI mode: there is the CSP (white arrow) and hyperintensity of its content, thinned corpus callosum (black arrow), mostly in the front parts

ответствовать жидкости, содержащей белок. На T2-ВИ сигнальные характеристики близки к таковым для белого вещества головного мозга. МТ истончено на всем протяжении, но больше кпереди от свода, в области корпуса и клюва (рис. 4). Офтальмологических нарушений и эндокринной дисфункции на момент исследования не выявлено.

Предположительно выявленные изменения имеют вторичный характер, вероятно, на фоне перенесенного неблагополучия антенатального периода, в результате чего произошли нетипичные изменения ППП и МТ: атрофические (деструктивные) изменения МТ с формированием дефицита объема и нетипичная эхографическая картина ППП, симулирующая ее агенезию. В этом клиническом случае выявлены изменения ППП и МТ без других дефектов СО. Нельзя исключать возможность формирования эндокринной дисфункции по мере роста ребенка. К сожалению, родители не были заинтересованы в катamnестическом наблюдении и от дальнейшего наблюдения отказались. Мы не имеем данных о дальнейшем состоянии здоровья ребенка.

Клинический случай № 3

Новорожденный мальчик 34 недель ГВ. Мать 40 лет, никотинзависимая. С первых суток на фоне энтеральной нагрузки у ребенка отмечается гипогликемия. На 3-и сутки – перевод ребенка из физиологического отделения в отделение патологии новорожденных для коррекции метаболических

нарушений. На фоне проводимой энтеральной и парентеральной коррекции длительно сохраняется уровень глюкозы крови на нижней границе нормы – 2,6–2,8 ммоль/л. Постнатально у ребенка выявлено течение острой цитомегаловирусной инфекции. Данные нейросонографии на 2-е сутки жизни: ППП регистрируется при коронарном сканировании на уровне передних рогов. На уровне третьего желудочка в коронарной проекции ПП не визуализируется, на этом уровне сканирования БЖМ не разделены, в их просвете – мелкодисперсная подвижная взвесь. МТ прослеживается на всем протяжении, размеры соответствуют ГВ, архитектура борозд не изменена. Через 48 и 72 часа эхографическая картина оставалась прежней, взвесь в просвете БЖМ сохранялась. Предположение о текущем внутрижелудочковом кровоизлиянии не подтвердилось, тромботические массы в процессе динамического наблюдения в желудочках не сформировались. Проведенная МРТ подтвердила частичную агенезию ППП и белковый характер взвеси во внутренних ликворных пространствах. Данных, свидетельствующих о ГПЭ, не документировано. На последующих эхограммах в течение 20 дней количество взвеси постепенно уменьшилось (рис. 5).

Офтальмологический осмотр на 23-и сутки: правый глаз – диаметр ДЗН 0,6 от нормального размера диска, пигментные точки в ткани зрительного нерва (миелиновые волокна), левый глаз – ДЗН не изменен. Острота зрения при таком

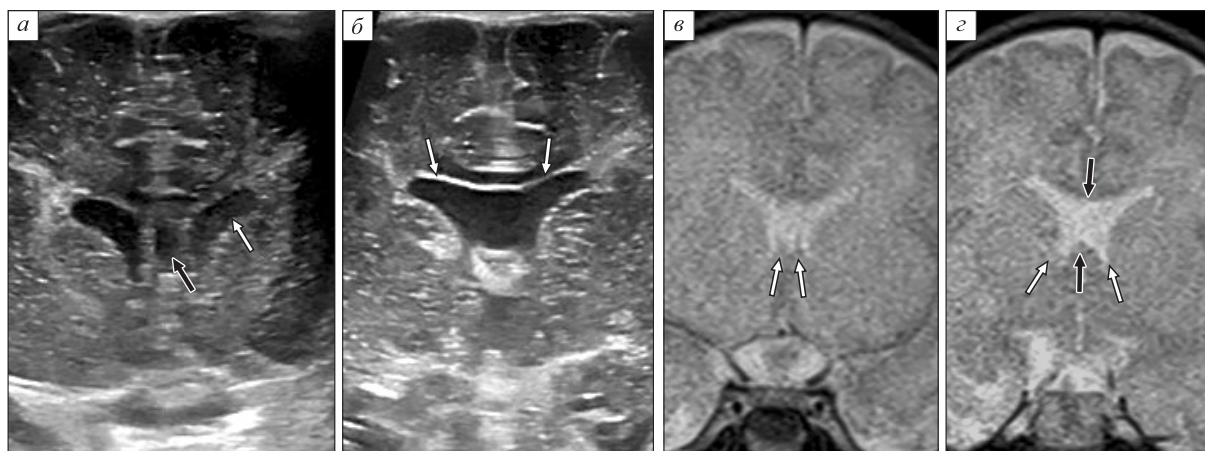


Рис. 5. Лучевые исследования ребенка на 20-е сутки жизни. а, б – нейросонография: а – коронарное сканирование на уровне передних рогов, между передними рогами сканируется ППП (черная стрелка), в просвете передних рогов эхогенное мелкодисперсное содержимое (белая стрелка). б – коронарное сканирование на уровне третьего желудочка, БЖМ на границе передних рогов и тел (белые стрелки) не разделены, ППП не определяется. в, з – МР-томограммы: в – коронарная плоскость, режим Т2-ВИ, определяются передние рога и ПП (белые стрелки), з – коронарная плоскость, режим Т2-ВИ, передние рога не разделены, прозрачные перегородки не определяются (черные стрелки), заостренные нижние рога (белые стрелки)

Fig. 5. Observation of newborn at 20th day of life. а, б – neurosonography: а – coronal section at the level of anterior horns, there is CSP between anterior horns (black arrow), inside them – echogenic fine-dispersed content (white arrow). б – coronal section at the level of the third ventricle, lateral ventricles at the border of the anterior horns and bodies are not separated (white arrows), CSP is not visualized. в, з – MRI: в – coronal section, T2-WI mode, anterior horn and septum pellucidum are visualized (white arrows), з – coronal section, T2-WI mode, anterior horns are not separated, septum pellucidum is not visualized (black arrows), pointed inferior horns (white arrows)

размере ДЗН может варьировать от 0,03 до 1,0, что можно определить только в более старшем возрасте.

В данном клиническом случае у недоношенного ребенка выявлены эхографические признаки частичной агенезии ПП и клинические признаки гипогликемии. Других признаков эндокринной дисфункции на момент нахождения мальчика в перинатальном центре не обнаружено. Планируется наблюдение ребенка в кабинете катамнеза перинатального центра. Сложно утверждать, является ли гипогликемия в данном случае первым признаком эндокринной дисфункции или фактором, отражающим неблагоприятное течение неонатального периода у недоношенного. Исключить зрительные нарушения можно будет по мере роста пациента.

Другие изменения ППП

Кроме перечисленных выше, встречаются и другие эхографические особенности ППП. Во всех случаях изменения экоструктуры ППП обнаружены у глубоко недоношенных детей. Течение беременностей осложнялось острыми вирусными инфекциями и другими неблагоприятными антенатальными факторами (диабет I типа). Так, пришлось наблюдать раннюю адгезию листков ППП

у новорожденного 31 недели ГВ без клинических проявлений патологии СО (на пренатальном скрининге в 20 недель ППП регистрировалась) и случаи множественных эхогенных структур линейной формы в ППП и полости Верге у детей от матерей, перенесших неустановленные вирусные инфекции во время беременности (рис. 6.). Вторичные изменения ППП достаточно часто регистрируются у детей с выраженной вентрикуломегалией, на фоне которой происходит фенестрация стенок ППП с формированием единичных или множественных сообщений между БЖМ (рис. 7).

Закключение

Для исключения пороков развития СО необходимо:

1) преимущественное использование данных пренатальных скринингов в оценке постнатальных эхографических исследований;

2) при проведении нейросонографии в раннем неонатальном периоде документировать наличие ППП, особенно у новорожденных до 37 недель ГВ;

3) определение эхографических признаков, коррелирующих с агенезией ПП (невизуализируемые ПП на всем протяжении или фрагментарно; слияние передних рогов БЖМ, квадратная форма

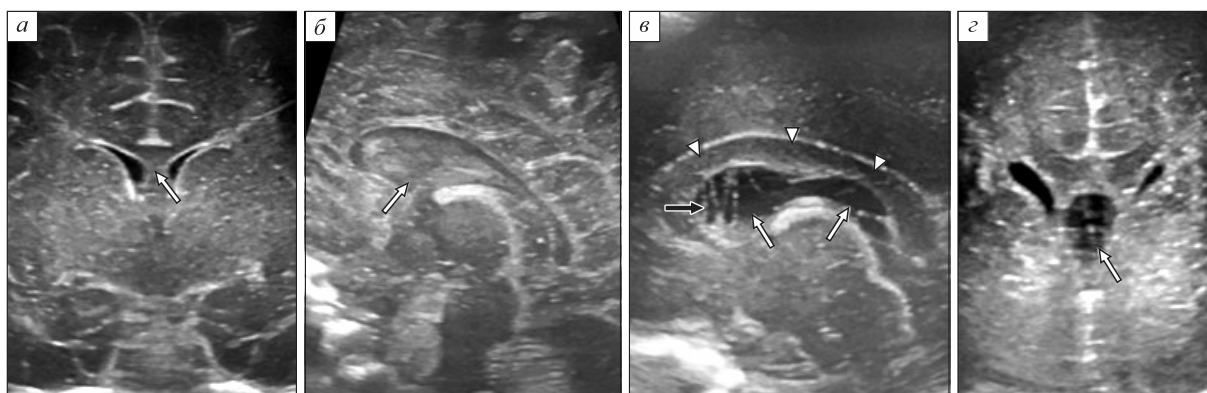


Рис. 6. Нейросонография: а, б – ребенок 31 недели ГВ, ранняя адгезия листков ПП (белая стрелка); в, з – ребенок 27 недель ГВ, множественные линейные эхогенные структуры (черная стрелка) в ППП и полости Верге (белые стрелки), МТ не изменено (черные стрелки)

Fig. 6. Neurosonography: а, б – 31 weeks of gestation infant, early adhesion of laminae of septum pellucidum (white arrow); в, з – 27 weeks of gestation infant, multiple linear echogenic structures (black arrow) in CSP and cavum vergae (white arrows), corpus callosum isn't changed (black arrows)

передних рогов при коронарном сканировании; заостренный вид передних рогов БЖМ в нижней части; сочетание данных признаков с вентрикуломегалией);

4) оценить МТ, его длину, возможные для визуализации отделы, соответствие нормативным размерам;

5) определить наличие лицевых дисморфизмов;

6) при регистрации полной или частичной агенезии ППП исключить синдром СОД, СОД-плюс, лобарную или септопреоптическую форму ГПЭ, для этого необходимо проведение других методов лучевой нейровизуализации (МРТ); выполнение офтальмоскопии и глазного дна; оценка

эндокринной функции ребенка для исключения гипоталамо-гипофизарной дисфункции, которая в неонатальном периоде может дебютировать с гипогликемией, гипотиреоза, признаков холестаза; осуществлять динамическое наблюдение ребенка с установленным диагнозом СОД или подозрением на СОД многопрофильной командой специалистов (педиатром, эндокринологом, офтальмологом);

7) выделение групп риска по задержке нервно-психического развития, эндокринной патологии, нарушению зрения среди пациентов с изолированными аномалиями развития септальной области;

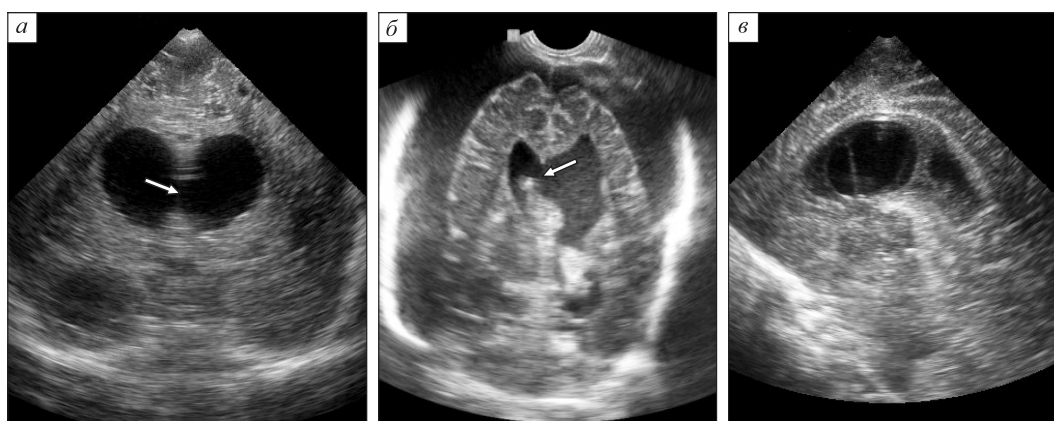


Рис. 7. Нейросонография. Вторичные дефекты ПП (стрелки). а – ребенок с атрофией головного мозга; б – ребенок с атрофией головного мозга, массивными субдуральными гигромами, состояние после вентрикулярного шунтирования; в – фенестрация ПП на фоне вентрикуломегалии после интравентрикулярного кровоизлияния

Fig. 7. Neurosonography. Secondary defects of SP (arrows). а – child with cerebral atrophy; б – child with cerebral atrophy, massive subdural hygromes, condition after ventricular bypass surgery; в – fenestration of SP from ventriculomegaly after intraventricular hemorrhage

8) не все обнаруженные эхографические изменения ППП будут иметь прогностически неблагоприятное значение для развития ребенка, но при их выявлении должен быть проведен диагностический поиск более сложного порока развития головного мозга.

Список литературы / References

1. Barany L., Meszaros C., Ganslandt O., Buchfelder M., Kurucz P. Neural and vascular architecture of the septum pellucidum: an anatomical study and considerations for safe endoscopic septum pellucidotomy. *J. Neurosurg.* 2019;133(3):902–911. doi: 10.3171/2019.5.JNS19754
2. Felten D.L., O'Banion M.K., Maida M.S. Netter's atlas of neuroscience (3rd Edition). Amsterdam: Elsevier, 2016. 496 p.
3. Циркин В.И., Трухина С.И., Трухин А.Н. Нейрофизиология: основы психофизиологии. М.: Юрайт, 2022. 577 с.
4. Tsirkin V.I., Trukhina S.I., Trukhin A.N. Neurophysiology: fundamentals of psychophysiology. Moscow: Yurait, 2022. 577 p. [In Russian].
5. Hosseinzadeh K., Luo J., Borhani A., Hill L. Non-visualisation of cavum septi pellucidi: implication in prenatal diagnosis? *Insights Imaging.* 2013;4(3):357–367. doi: 10.1007/s13244-013-0244-x
6. Volpe P., Votino C., Fanelli T., de Robertis V., Rembouskos G., Rossi A. Corpus callosum and septum pellucidum anomalies. In: *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care (Second Edition)*. Elsevier, 2018. P. 162–172. doi: 10.1016/C2014-0-00100-1
7. Тутчек Б., Некрасова Е.С. Пренатальная ультразвуковая диагностика полной и частичной агенезии и гипоплазии мозолистого тела. *Ультразвук. и функц. диагност.* 2011;(2):39–46.
8. Tutchek B., Nekrasova E.S. Prenatal diagnosis of complete and partial agenesis and hypoplasia of the corpus callosum. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2011;(2):39–46. [In Russian].
9. Эсетов М.А., Бекеладзе Г.М., Гусейнова Э.М. Ультразвуковая идентификация срединных кистозных структур мозга плода: полость Верге и полость промежуточного паруса. *SonoAce-Ultrasound.* 2015;(28):30–37.
10. Esetov M.A., Bekeladze G.M., Guseinova E.M. Ultrasound identification of the median cystic structures of the fetal brain: the cavum vergae and the cavum veli interpositi. *SonoAce-Ultrasound.* 2015;(28):30–37. [In Russian].
11. Ozcan T., Lazebnik N. Bilateral subependymal pseudocysts as a pitfall in diagnosis of absence of the cavum septum pellucidum. *J. Clin. Ultrasound.* 2021;49(5):502–505. doi: 10.1002/jcu.22943
12. Крюков Е.В., Станишевский А.В., Гаврилов Г.В., Гизатуллин Ш.Х. Кисты прозрачной перегородки, полости Верге и промежуточного паруса. Метаанализ 368 клинических случаев. *Bonp. нейрохирургии.* 2020;(4):111–118. doi: 10.17116/neiro202084041111
13. Kryukov E.V., Stanishevsky A.V., Gavrilov G.V., Gizatullin Sh.Kh. Cysts of septum pellucidum, cavum vergae and cavum veli interpositi. Meta-analysis of 368 cases. *Voprosy neyrokhirurgii imeni Nikolaya Nikolaeovicha Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2020;(4):111–118. [In Russian]. doi: 10.17116/neiro202084041111
14. Netter F.H. Netter atlas of human anatomy. 7th Edition. Elsevier, 2021. 952 p.
15. Yousefi B. Brain commissural anomalies. when things go wrong – diseases and disorders of the human brain. InTech, 2012. 238 p. doi: 10.5772/33444
16. Козлова О.И. Нейросонография плода во втором триместре беременности: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2021.
17. Kozlova O.I. Neurosonography of the fetus in the second trimester of pregnancy: abstract of thesis ... doct. med. sciences. Moscow, 2021. [In Russian].
18. Болмасова А.В., Дегтярева А.В., Меликян М.А., Пучкова А.А., Филиппова Е.А. Трудности диагностики врожденного гипопитуитаризма в неонатальном периоде. *Неонатол.: новости, мнения, обуч.* 2017;16(2):81–90.
19. Bolmasova A.V., Degtyareva A.V., Melikyan M.A., Puchkova A.A., Filippova E.A. Difficulties in diagnosing congenital hypopituitarism in the neonatal period. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Neonatology: News, Opinions, Training.* 2017;16(2):81–90. [In Russian].
20. Webb E.A., Dattani M.T. Septo-optic dysplasia. *Eur. J. Hum. Genet.* 2010;18(4):393–397. doi: 10.1038/ejhg.2009.125
21. Lubinsky M., Encha-Razavi F. Delineating septo-optic dysplasia. *Birth. Defects. Res.* 2022;114(20):1343–1353. doi: 10.1002/bdr2.2095
22. Aliu E., Musa J., Parisapogu A., Kola E., Hy-seni F., Kola I., Blandón A.O., Roy P., Prathima K., Banavath C.N., ... Ahmetgjekaj I. Septo-optic dysplasia in an infant. *Radiol. Case Rep.* 2022;17(9):3147–3150. doi: 10.1016/j.radcr.2022.06.002
23. Garne E., Rissmann A., Addor M.C., Barisic I., Bergman J., Braz P., Caverro-Carbonell C., Draper E.S., Gatt M., Haeusler M., ... Morris J.K. Epidemiology of septo-optic dysplasia with focus on prevalence and maternal age – A EUROCAT study. *Eur. J. Med. Genet.* 2018;61(9):483–488. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.05.010
24. Maduram A., Farid N., Rakow-Penner R., Ghassemi N., Khanna P.C., Robbins S.L., Hull A., Gold J., Pretorius D.H. Fetal ultrasound and magnetic resonance imaging findings in suspected septo-optic dysplasia: a diagnostic dilemma. *J. Ultrasound. Med.* 2020;39(8):1601–1614. doi: 10.1002/jum.15252
25. Sundarakumar D.K., Farley S.A., Smith C.M., Maravilla K.R., Dighe M.K., Nixon J.N. Absent cavum septum pellucidum: a review with emphasis on associated commissural abnormalities. *Pediatr. Radiol.* 2015;45(7):950–964. doi: 10.1007/s00247-015-3318-8

20. Блинов А.Ю. К вопросу о лобарной форме голопроэнцефалии. *Пренат. диагн.* 2019;18(1):9–15. doi: 10.21516/2413-1458-2019-18-1-9-15
- Blinov A.Yu. To the question of the lobar form of holoprosencephalus. *Prenatal'naya diagnostika = Prenatal Diagnosis*. 2019;18(1):9–15. [In Russian]. doi: 10.21516/2413-1458-2019-18-1-9-15
21. Winter T.C., Kennedy A.M., Woodward P.J. Holoprosencephaly: a survey of the entity, with embryology and fetal imaging. *Radiographics*. 2015;35(1):275–290. doi: 10.1148/rg.351140040
22. Hahn J.S., Barnes P.D., Clegg N.J., Stashenko E.E. Septopreoptic holoprosencephaly: a mild subtype associated with midline craniofacial anomalies. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2010;31(9):1596–1601. doi: 10.3174/ajnr.A2123
23. Marcocelles P., Laquerriere A. Neuropathology of holoprosencephaly. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2010;154C(1):109–119. doi: 10.1002/ajmg.c.30249
24. Sataite I., Cudlip S., Jayamohan J., Ganau M. Septo-optic dysplasia. *Handb. Clin. Neurol.* 2021;181:51–64. doi: 10.1016/B978-0-12-820683-6.00005-1
25. Shinar S., Blaser S., Chitayat D., Selvanathan T., Chau V., Shannon P., Agrawal S., Ryan G., Pruthi V., Miller S. P., Krishnan P., van Mieghem T. Long-term postnatal outcome of fetuses with prenatally suspected septo-optic dysplasia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020;56(3):371–377. doi: 10.1002/uog.22018
26. Коваленко Т.В., Петрова И.Н., Тарасова Т.Ю. Неонатальная гипогликемия при синдроме де Морсье. *Пробл. эндокринолог.* 2018;64(1):42–44. doi: 10.14341/probl8623
- Kovalenko T.V., Petrova I.N., Tarasova T.Yu. Neonatal hypoglycemia in the de Morsier syndrome. *Problemy endocrinologii = Problems of Endocrinology*. 2018;64(1):42–44. [In Russian]. doi: 10.14341/probl8623
27. Wang C.Y., Ginat D.T. Neuroimaging of septo-optic dysplasia-plus with midbrain hypoplasia and ophthalmoplegia. *eNeurologicalSci.* 2020;19:100235. doi: 10.1016/j.ensci.2020.100235
28. Ouazzani L.C.E., Jadib A., Laoudiyi D., Youssef S., Chbani K., Salam S., Ouzidane L. Septo optic dysplasia plus: about a case. *Pan Afr. Med. J.* 2022;42:17. doi: 10.11604/pamj.2022.42.17.33198
29. Millischer A.E., Sonigo P., Salomon L.J. Magnetic resonance imaging in obstetrics. In: *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care (2th Edition)*. Elsevier, 2018. P. 705–712. doi: 10.1016/C2014-0-00100-1
30. Reis L.M., Seese S., Maheshwari M., Basel D., Weik L., McCarrier J., University Of Washington Center For Mendelian Genomics, Semina E.V. Novel genetic diagnoses in septo-optic dysplasia. *Genes (Basel)*. 2022;13(7):1165. doi: 10.3390/genes13071165
31. Dremmen M.H.G., Bouhuis R.H., Blanken L.M.E., Muetzel R.L., Vermooij M.W., Marroun H.E., Jaddoe V.W.V., Verhulst F.C., Tiemeier H., White T. Cavum septum pellucidum in the general pediatric population and its relation to surrounding brain structure volumes, cognitive function, and emotional or behavioural problems. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2019;40(2):340–346. doi: 10.3174/ajnr.A5939
32. Wang L.-X., Li P., He H., Guo F., Tian P., Li C., Cui L.-B., Xi Y.-B., Yin H. The prevalence of cavum septum pellucidum in mental disorders revealed by MRI: A meta-analysis. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2020;32(2):175–184. doi: 10.1176/appi.neuropsych.18030060
33. Pasquo E.D., Kuleva M., Arthuis C., Morganeli G., Ormitti F., Millischer A.E., Grevent D., Ville Y., Ghi T., Salomon L.J. Prenatal diagnosis and outcome of fetuses with isolated agenesis of septum pellucidum: cohort study and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2022;59(2):153–161. doi: 10.1002/uog.23759
34. M'Barek I.B., Tassin M., Guët A., Simon I., Mairovitz V., Mandelbrot L., Picone O. Antenatal diagnosis of absence of septum pellucidum. *Clin. Case Rep.* 2020;8(3):498–503. doi: 10.1002/ccr3.2666

Сведения об авторах:

Черданцева Светлана Юрьевна, ORCID: 0000-0002-7695-990X, e-mail: svetacherdanceva@mail.ru
Ольхова Елена Борисовна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-3757-8001, e-mail: elena-olchova@bk.ru
Черданцева Юлия Евгеньевна, ORCID: 0000-0002-4900-2926, e-mail: ylacherdanceva@mail.ru
Канайлова Ольга Павловна, ORCID: 0000-0001-9416-8469, e-mail: kanaylova@gmail.com
Горбачева Наталья Владимировна, ORCID: 0000-0002-5586-9796, e-mail: shashkevich2@mail.ru

Information about the authors:

Svetlana Yu. Cherdantseva, ORCID: 0000-0002-7695-990X, e-mail: svetacherdanceva@mail.ru
Elena B. Olkhova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-3757-8001, e-mail: elena-olchova@bk.ru
Yulia E. Cherdantseva, ORCID: 0000-0002-4900-2926, e-mail: ylacherdanceva@mail.ru
Ol'ga P. Kanailova, ORCID: 0000-0001-9416-8469, e-mail: kanaylova@gmail.com
Natal'ya V. Gorbacheva, ORCID: 0000-0002-5586-9796, e-mail: shashkevich2@mail.ru

Поступила в редакцию 10.04.2022
После доработки 28.06.2023
Принята к публикации 01.07.2023

Received 10.04.2022
Revision received 28.06.2023
Accepted 01.07.2023

Адаптивные особенности перестройки кардиогемодинамики и газообмена при тестирующей нагрузке у молодых уроженцев Севера различных поколений

И.В. Аверьянова¹, А.Л. Максимов^{1,2}

¹ НИЦ «Арктика» ДВО РАН

685000, г. Магадан, просп. Карла Маркса, 24

² Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН

167982, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50

Резюме

Целью нашего исследования явилось изучение перестройки показателей гемодинамики, газообмена и вариабельности сердечного ритма в ответ на нагрузочную пробу с дыханием в замкнутом пространстве (ререспирация) у различных поколений молодых уроженцев – европеоидов, постоянно проживающих в Магаданской области. **Материал и методы.** Выполнена оценка частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления, уровня кислорода и углекислого газа у 200 юношей-европеоидов Магаданской области в возрасте 18–21 года из числа мигрантов и уроженцев 1–3-го поколения, как в состоянии покоя, так и в процессе дыхания в замкнутом пространстве. Вариабельность кардиоритма определяли с помощью комплекса «Варикард», сопряженного с программным обеспечением «Иским-6», содержание газов в выдыхаемом воздухе – с использованием анализатора НПК «Карбоник», насыщение крови кислородом регистрировали пульсоксиметром, артериальное давление – электронным тонометром. **Результаты и их обсуждение.** В целом проведенный анализ показателей вариабельности кардиоритма как в состоянии покоя, так и в ответ на ререспирацию выявил более низкие показатели ВСР в группе юношей-мигрантов (0-е поколение), что указывает не только на уменьшение активности автономного контура регуляции, но и на дисбаланс в симпатической и парасимпатической регуляции кардиогемодинамики. Однако у лиц 3-го поколения как в состоянии покоя, так и при функциональной нагрузочной пробе с ререспирацией отмечается оптимальный и устойчивый баланс между звеньями вегетативной регуляции, что отражается в параметрах артериального давления и газообмена. При этом наиболее информативными являются не абсолютные величины изучаемых показателей, а разница между их фоновыми и нагрузочными значениями, которые позволяют судить о функциональных резервах изучаемых систем организма уроженцев различных поколений, постоянно проживающих в экстремальных условиях Севера. Установлено, что увеличение парасимпатической активности и ее влияния на сердечный ритм как в состоянии покоя, так и при ответе на дыхательную пробу наиболее ярко проявляется в группе уроженцев 3-го поколения, что отражает более глубокую степень их адаптированности к северным условиям. По всей видимости, это служит проявлением общей стратегии функциональной перестройки регуляторных систем организма, направленной на формирование оптимальных компенсаторно-приспособительных перестроек газового гомеостаза при увеличении срока проживания на Севере.

Ключевые слова: Север, ререспирация, вариабельность сердечного ритма, поколения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена за счет бюджетного финансирования НИЦ «Арктика» ДВО РАН в рамках выполнения темы «Изучение межсистемных и внутрисистемных механизмов реакций в формировании функциональных адаптивных резервов организма человека «северного типа» на разных этапах онтогенеза лиц, проживающих в дискомфортных и экстремальных условиях с определением интегральных информативных индексов здоровья» (рег. № АААА-А21-121010690002-2).

Автор для переписки: Аверьянова И.В., e-mail: Inessa1382@mail.ru

Для цитирования: Аверьянова И.В., Максимов А.Л. Адаптивные особенности перестройки кардиогемодинамики и газообмена при тестирующей нагрузке у молодых уроженцев Севера различных поколений. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(4):55–64. doi: 10.18699/SSMJ20230405

The adaptive features of cardiohemodynamic and gas exchange readjustment under test load in young northern natives of different generations

I.V. Averyanova¹, A.L. Maksimov^{1,2}

¹ Scientific Research Center "Arctica" of FEB of RAS
685000, Magadan, Karla Marksa ave., 24

² Institute of Physiology of Komi Science Centre of UB of RAS
167982, Syktyvkar, Pervomayskaya st., 50

Abstract

The research aimed to study the restructuring of hemodynamics, gas exchange, and heart rate variability parameters in response to the stress test with breathing in confined space in different generations of young Caucasoid natives permanently residing in Russia's Magadan region. **Material and methods.** Two hundred 18–21 year old male migrants and those born to them in 1–3 generations, all Caucasians by origin, participated in the Magadan city survey. During the resting and confined space rebreathing sessions we registered subjective heart rate, blood pressure, oxygen and carbon dioxide level. The heart rate variability was recorded by the Varicard complex coupled with the Iskim-6 software. The exhaled gas level was determined by the Karbonik analyzer. The blood oxygen saturation was measured by a pulse oximeter. An electronic tonometer was used for the blood pressure control. **Results and discussion.** Both resting and rebreathing tests revealed lower HRV rates in the group of migrants (zero generation): not only did they exhibit a decrease in the activity of the autonomic regulation contour – they also reported an imbalance in the sympathetic and parasympathetic regulation of cardiac hemodynamics. However, the 3rd generation subjects showed an optimal and stable balance between the links of autonomic regulation, both at rest and during functional exercise with rebreathing, which is reflected in the parameters of arterial pressure and gas exchange. Interestingly, the most informative indicators of adaptation are not the absolute values of the studied indicators but the difference between their background and testing values, which to a greater extent hold information on the body functional reserves of those born in the North in different generations constantly living in the extreme conditions of the North. It was found that the increase in parasympathetic activity and its influence on the cardiac rhythm both at rest and in response to a breathing test was most pronounced in the group of natives of the 3rd generation, which reflects a deeper degree of their adaptation to the northern conditions. Apparently, this is a manifestation of the general strategy of functional restructuring of the body's regulatory systems aimed at the formation of optimal compensatory-adaptive restructuring of gas homeostasis during an increased period of residence in the North.

Key words: North, rebreathing, heart rate variability, generations.

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

Financing. The work has been fulfilled with Arktika Scientific Research Center, Far East Branch of the Russian Academy of Sciences, under the financial support of the Russian Federation budget within the framework of the project "Study of intersystem and intrasystem mechanisms involved in developing functional and adaptive reserves of the northern type man at different stages of ontogenesis under discomfort and extreme conditions of residence with the determination of health integral informative indices" (reg. № AAAA-A21-121010690002-2).

Correspondence author: Averyanova I.V., e-mail: Inessa1382@mail.ru

Citation: Averyanova I.V., Maksimov A.L. The adaptive features of cardiohemodynamic and gas exchange readjustment under test load in young northern natives of different generations. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(4):55–64. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230405

Введение

Вегетативная нервная система состоит из двух основных ветвей: симпатической системы, связанной с мобилизацией энергии, и парасимпатической системы, связанной с вегетативными и восстановительными функциями [1]. Обычно эти две ветви действуют в динамическом балансе и могут быстро модулироваться в ответ на меняющиеся требования окружающей среды. Напро-

тив, вегетативный дисбаланс, характеризующийся гиперактивацией симпатической системы и/или притуплением тонуса блуждающего нерва, связан с повышенной заболеваемостью и смертностью от множества состояний и заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания [2].

В целом применение метода оценки вариабельности сердечного ритма (BCP) позволяет регистрировать количественное изменение веге-

тативного баланса в сторону преобладания симпатических либо парасимпатических влияний на сердечно-сосудистую систему, а также прогнозировать и оценивать степень ее адаптационных возможностей и организма в целом [3, 4]. Практическое применение ВСП в настоящее время хорошо зарекомендовало себя, учитывая, что показатели ВСП используются в качестве индикатора стресса, а также для оценки регуляторных механизмов и функциональных резервов сердечно-сосудистой системы при воздействии различных экзогенных и эндогенных факторов, включая особые условия среды проживания [5].

В медицинской практике, ориентированной по большей части на профилактику, ВСП рассматривается как возможный показатель здоровья [6]. По выражению уровня регулирующих механизмов можно судить о функциональных резервах сердечно-сосудистой системы и возможностях адаптации всего организма [7]. В условиях относительного покоя экономичность функций организма и биоэнергетических процессов связана с повышением парасимпатической регуляции и наоборот, чем выше исходный уровень симпатикотонии, тем в более напряженном состоянии находится система, тем меньший адаптационный диапазон реакций возможен при действии возмущающих факторов [8]. Показано, что более высокие значения ВСП указывают на оптимальное функционирование вегетативного контроля сердца, а также на высокую способность к саморегуляции, адаптивности и жизнестойкости [9] и в целом являются признаками эффективных вегетативных механизмов [6]. В то же время известно, что наиболее информативные результаты по оценке функциональных резервов организма и особенности адаптивных перестроек можно получить не в состоянии покоя, а при использовании различных нагрузочных проб и тестов [10–12].

Учитывая, что в условиях Севера у человека развивается тканевая гипоксия, играющая значительную роль в синдроме полярного напряжения [13, 14], одним из проявлений которого является одышка, снижение физической работоспособности, формирование гипертонии малого круга [15–17], нами проанализирован ряд системных адаптивных перестроек укорененных уроженцев – европеоидов, постоянных жителей Севера, на фоне нагрузки в виде пробы с ререспирацией [18, 19].

Целью настоящего исследования явилось изучение перестроек показателей гемодинамики, газообмена и ВСП в ответ на нагрузочную пробу с дыханием в замкнутом пространстве (ререспирация) у различных поколений молодых уроженцев – европеоидов, постоянно проживающих в Магаданской области.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 200 уроженцев – европеоидов Магаданской области в возрасте 18–21 лет, при этом 31, 63, 76 и 30 обследуемых представляли соответственно 0-е (мигранты), 1-е, 2-е и 3-е поколение (табл. 1). Мигранты прибывали на Северо-Восток России во второй половине XX столетия, где у них родились дети (1-е поколение), которые, в свою очередь, дали начало следующим поколениям, обозначаемым нами как укорененные жители относительно популяции аборигенов [18–20].

Ограничением настоящего исследования является возрастной диапазон обследуемых (от 17 до 21 года, юношеский период онтогенеза).

Для оценки устойчивости к сочетанному действию гипоксии и гиперкапнии в качестве нагрузочного теста использовалась проба с возвратным дыханием (ререспирация) без поглощения CO_2 с одинаковым временем ее выполнения и объемом воздуха, равным трем жизненным емкостям легких. Непосредственно перед проведением пробы у обследуемых с использованием портативного газоанализатора производства ООО НПК «Карбоник» определялось содержание CO_2 и O_2 в выдыхаемом ими воздухе. Для проведения пробы обследуемому необходимо было сделать три глубоких выдоха в пластиковый герметичный мешок (типа Дугласа), каждый выдох должен быть не менее жизненной емкости легких обследуемого. В дальнейшем дыхание, общая продолжительность которого составляла 3 мин, проводилось только из мешка, при этом нос закрывался зажимом. После завершения пробы с возвратным дыханием в оставшейся в герметичном мешке газовой смеси с помощью того же прибора определяли содержание CO_2 и O_2 [18, 20].

В состоянии покоя сидя в течение 5 мин перед выполнением пробы (фон) и в процессе трехминутной ререспирации производилась запись кардиоритмограммы на основе методических рекомендаций группы российских и иностранных экспертов с использованием прибора «Варикард» с дальнейшим анализом ВСП на основе программного обеспечения VARICARD-KARDi [21, 22]. Исследовали следующие показатели: Мо (мс) – мода, АМо (%) – амплитуда моды, МхDMn (мс) – вариационный размах, RMSSD (мс) – квадратный корень из среднего значения квадратов разностей величин последовательных интервалов R–R, SDNN (мс) – стандартное отклонение R–R интервалов, SI ($1/\text{с}^2$) – стресс-индекс, IC – индекс централизации, TP (мс^2) – общая спектральная мощность, составляющие спектра (мс^2) (HF – высокочастотная, VLF – очень низкочастотная, LF – низкочастотная).

Таблица 1. Антропометрические показатели, показатели сердечно-сосудистой системы, газообмена и оксигенации крови в состоянии покоя и при выполнении пробы с ререспирацией у юношей различных поколений Магаданской области

Table 1. Anthropometric characteristics, indicators of the cardiovascular system, gas exchange and blood oxygenation at rest and when performing a re-respiration test in young men of different generations of the Magadan region, $M \pm m$

Показатель	Поколение			
	0-е	1-е	2-е	3-е
Возраст, лет	18,2 ± 0,16	18,1 ± 0,04	18,0 ± 0,05	18,2 ± 0,14
Длина тела, см	179,4 ± 0,8	178,8 ± 0,4	178,5 ± 0,3	180,8 ± 0,9
Масса тела, кг	69,1 ± 1,3	68,1 ± 0,4	67,7 ± 0,4	70,1 ± 0,5
Фон				
САД, мм рт. ст.	125,5 ± 0,6	124,3 ± 0,8	123,7 ± 0,8 [#]	121,3 ± 0,9 ^{##}
ДАД, мм рт. ст.	76,1 ± 0,7	74,3 ± 0,9	74,1 ± 0,8 [#]	72,5 ± 1,3 ^{##,^}
ЧСС, уд./мин	73,2 ± 0,8	73,1 ± 0,7	71,8 ± 0,8	68,1 ± 1,3 ^{###,§}
Концентрация CO ₂ в выдыхаемом воздухе, %	3,65 ± 0,06	3,72 ± 0,05	3,77 ± 0,05	3,96 ± 0,06 ^{###,§}
Концентрация O ₂ в выдыхаемом воздухе, %	16,43 ± 0,07	16,37 ± 0,05	16,29 ± 0,05	16,14 ± 0,06 ^{###,§}
Содержание HbO ₂ , %	98,52 ± 0,06	98,42 ± 0,06	98,55 ± 0,05	98,69 ± 0,06 [#]
Ререспирация				
САД, мм рт. ст.	132,1 ± 1,4 [*]	131,6 ± 1,3 [*]	130,0 ± 0,9 [*]	126,2 ± 0,5 ^{###,§§}
ДАД, мм рт. ст.	90,1 ± 1,3 [*]	88,6 ± 1,4 [*]	86,1 ± 1,2 ^{*,#}	83,4 ± 1,3 ^{###,^,§}
ЧСС, уд./мин	80,5 ± 0,8 [*]	77,8 ± 0,9 ^{*,#}	75,3 ± 0,8 ^{*,###,^^}	71,4 ± 0,5 ^{###,^^,§§§}
Концентрация CO ₂ в выдыхаемом воздухе, %	7,05 ± 0,07 [*]	7,14 ± 0,08 [*]	7,09 ± 0,07 [*]	6,91 ± 0,05 ^{#,^^,§}
Концентрация O ₂ в выдыхаемом воздухе, %	12,47 ± 0,09 [*]	12,35 ± 0,09 [*]	12,42 ± 0,08 [*]	12,59 ± 0,06 ^{^^}
Содержание HbO ₂ , %	96,30 ± 0,14 [*]	96,35 ± 0,16 [*]	96,41 ± 0,14 [*]	96,69 ± 0,14 [#]

Примечание: Обозначены статистически значимые отличия от величин фонового значения (* – при $p < 0,05$) соответствующих показателей 0-го поколения (# – при $p < 0,05$, ## – при $p < 0,01$, ### – при $p < 0,001$), 1-го поколения (^ – при $p < 0,05$, ^^ – при $p < 0,01$, ^^ – при $p < 0,001$), 2-го поколения (§ – при $p < 0,05$, §§ – при $p < 0,01$, §§§ – при $p < 0,001$).

Систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление определяли с использованием автоматического тонометра Nissei DS-1862 (Nihon Seimitsu Sokki Co, Япония) как в состоянии покоя (фон), так и на пике нагрузочной пробы (конец 3-й минуты), с одновременной регистрацией в эти же периоды уровня оксигемоглобина (HbO₂, %) с помощью пульсоксиметра Nellcor NPB 40 (Soma Tech Intl, США).

Обследования проводились в осенние периоды с 2015 по 2020 г. на занятиях физической культурой до проведения нагрузок, что подразумевает наличие медицинского допуска и отсутствие хронических заболеваний в стадии обострения и жалоб на состояние здоровья. Все обследования выполнялись в помещении с комфортной температурой 19–21 °С в первой половине дня. Критерии включения в исследование: мужской пол; возраст от 17 лет до 21 года включительно; I–II группа здоровья с рекомендациями приказов в соответствии со справками 086/у; отсутствие острых (в течение 1 мес. до начала этапа эксперимента) заболеваний; обычный режим двигатель-

ной активности, подразумевающий занятие физической культурой лишь в рамках образовательной программы; жизненная емкость легких не менее 3200 мл. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, протокол его проведения одобрен комиссией по биоэтике ФГБУН Институт биологических проблем Севера ДВО РАН (№ 001/019 от 29.03.2019 г.), у всех обследуемых получено письменное информированное согласие на участие в исследованиях.

Проверка на нормальность распределения измеренных переменных осуществлялась на основе теста Шапиро – Уилка. Переменные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического и ошибки среднего ($M \pm m$), при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы и межквартильных интервалов (Me [25 %; 75 %]), для оценки различий применяли соответственно t-критерий Стьюдента и критерий Уилкоксона. При множественном сравнении для выборок с нормальным распределением использовали параметрический однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), для выявления

статистически значимых различий между отдельными группами применяли апостериорный анализ (тест для множественных сравнений Шеффе). При множественном сравнении выборок с распределением, отличающимся от нормального, использовали ранговый дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса. Критический уровень значимости (p) принимали равным 0,05, 0,01 и 0,001 [23].

Результаты

В приведенных в табл. 1 данных видно, что в ряду от 0-го поколения к группе представителей 3-го поколения отмечается значимое уменьшение ЧСС и показателей артериального давления в со-

стоянии покоя. Так, у молодых людей – представителей 0-го и 1-го поколения северян, концентрация CO_2 в выдыхаемом воздухе и сатурация артериальной крови кислородом были статистически значимо меньше, а содержание O_2 – достоверно больше, чем в выборке лиц 3-го поколения.

В ответ на ререспирацию у представителей всех анализируемых групп отмечено значимое увеличение RMSSD, SDNN с одновременным уменьшением Mo , AMo на фоне отсутствия статистически значимой динамики относительно показателей MxDMn и SI (табл. 2), а также повышение TP и HF во всех группах обследуемых и уменьшение VLF и LF во всех группах, кроме юношей 3-го поколения. Анализ фоновых ве-

Таблица 2. Показатели ВСР в состоянии покоя и при ререспирации у юношей Магаданской области – уроженцев различных поколений, Me [25 %; 75 %]

Table 2. Indicators of heart rate variability at rest and during respiration in young men of the Magadan region natives of different generations, Me [25 %; 75 %]

Показатель	Поколение			
	0-е	1-е	2-е	3-е
Фон				
MxDMn , мс	322,0 [268,5; 416,3]	358,0 [297,0; 439,0]	368,5 [303,1; 449,5] #	368,2 [316,5; 482,9] #
RMSSD, мс	41,2 [32,4; 52,4]	44,6 [34,1; 66,4]	44,0 [36,5; 68,9]	42,2 [33,6; 64,5]
SDNN, мс	59,1 [46,1; 79,8]	67,7 [53,8; 84,4]	67,3 [54,2; 82,0]	66,3 [54,2; 93,3]
Mo , мс	822,3 [724,1; 900,3]	823,8 [727,1; 923,6]	823,1 [726,2; 954,2]	926,2 [774,4; 979,3] #,^,\$
AMo , мс	34,4 [28,5; 45,0]	31,1 [26,1; 39,6]	30,1 [24,5; 38,1]	29,6 [27,3; 41,6]
SI , усл. ед.	67,7 [34,9; 95,1]	49,3 [31,1; 90,0]	48,2 [30,4; 79,2] #	52,2 [35,4; 68,8]
TP , мс^2	2401,2 [1546,7; 3982,4]	2798,9 [1694,3; 4012,4]	2902,4 [1724,2; 3988,4] #	2980,2 [1958,2; 4212,1] #
HF , мс^2	674,6 [345,1; 1016,3]	827,5 [476,9; 1676,8]	858,1 [492,1; 1738,2] #	995,6 [839,5; 3147,2] #,^
LF , мс^2	1178,0 [747,8; 2884,0]	1341,9 [926,8; 1628,3]	1341,7 [945,2; 1688,1]	1295,3 [822,9; 1557,1]
VLF , мс^2	522,5 [315,5; 691,4]	594,7 [378,4; 874,3]	646,8 [409,2; 932,3]	650,2 [440,5; 613,7] #
LF/HF , усл. ед.	2,5 [1,2; 3,8]	1,6 [1,0; 2,6]	1,5 [0,9; 2,6] #	1,3 [0,8; 1,9] #,^
IC , усл. ед.	3,0 [1,9; 5,4]	2,3 [1,6; 4,1]	2,2 [1,4; 3,8] #	1,9 [1,3; 2,3] #,^
Ререспирация				
MxDMn , мс	367,0 [297,4; 409,1]	347,0 [287,2; 514,5]	366,1 [291,2; 525,1]	342,3 [281,3; 522,1]
RMSSD, мс	52,5 [43,5; 66,7] *	57,9 [39,9; 78,3] *	60,4 [42,4; 87,2] *	67,2 [40,5; 76,7] #,^,^
SDNN, мс	72,2 [61,0; 85,7] *	71,2 [55,6; 97,6] *	75,2 [58,3; 104,5] #,^	75,5 [60,7; 99,1] *
Mo , мс	728,9 [628,7; 849,2] *	732,4 [678,2; 824,3] *	774,2 [711,3; 875,0] *	827,12 [776,1; 920,3] #,^,^,^
AMo , мс	29,2 [22,6; 32,8] *	28,7 [23,7; 33,8] *	27,9 [22,4; 32,5] *	25,9 [21,7; 35,9] *
SI , усл. ед.	50,8 [37,5; 73,0]	48,3 [32,1; 83,5]	47,2 [27,5; 80,4] #	52,3 [22,8; 77,2] *
TP , мс^2	2780,1 [1556,2; 3146,4] *	3597,6 [2325,6; 5386,7] *	3780,9 [2206,2; 5217,5] *	3958,5 [2970,2; 6132,5] #,^
HF , мс^2	1313,5 [757,5; 2607,8] *	2060,2 [1008,9; 3629,2] #,^	2180,3 [1035,6; 3772,5] #,^	2336,8 [878,5; 3475,4] #,^
LF , мс^2	1003,4 [749,9; 1652,8] *	1111,5 [548,5; 1673,1] *	1062,0 [562,2; 1782,5] *	1162,3 [822,3; 1557,1]
VLF , мс^2	413,5 [264,9; 661,2] *	426,5 [170,2; 748,3] *	446,2 [205,6; 724,2] *	548,4 [403,0; 608,5] #,^,^
LF/HF , усл. ед.	0,8 [0,4; 1,7] *	0,5 [0,3; 0,8] #,^	0,5 [0,3; 0,9] #,^	0,5 [0,3; 1,3] #,^
IC , усл. ед.	1,4 [0,6; 2,3] *	0,7 [0,4; 1,3] #,^	0,7 [0,4; 1,2] #,^	0,7 [0,4; 1,7] #,^

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин фонового значения (*) соответствующих показателей 0-го поколения (#), 1-го поколения (^), 2-го поколения (\$).

личин показателей ВСР выявил значимо более низкую величину $MxDMn$ и TP в группе 0-го поколения, что отражает уменьшение активации парасимпатической составляющей. Значимо более высокие показатели VLF в состоянии покоя были характерны для юношей 3-го поколения. Необходимо отметить, что наиболее высокие показатели IS отмечены у представителей 0-го поколения, свидетельствуя о преобладании центрального контура управления над автономным и в определенной степени указывая на централизацию управления ритмом сердца, что отличает группу мигрантов от уроженцев-северян 1–3-го поколения. Наименьшие показатели HF -волн в состоянии покоя зафиксированы у представителей этой же группы.

Обсуждение

Из приведенных данных видно, что в ряду от 0-го поколения к группе представителей 3-го поколения отмечается значимое уменьшение ЧСС и АД в состоянии покоя, что свидетельствует об оптимизации и экономизации в работе системы кровообращения при увеличении срока проживания в условиях Севера. Также отметим динамику содержания кислорода и углекислого газа в выдыхаемом воздухе в состоянии покоя в зависимости от обследованных поколений, при этом установлено значимое повышение уровня CO_2 на фоне значимого снижения концентрации O_2 в выдыхаемом воздухе у юношей в ряду от 0-го к 3-му поколению. Полученные результаты подтверж-

дают ранее полученные нами и рядом других исследователей данные об уменьшении чувствительности дыхательного центра к высокому содержанию CO_2 при адаптации к условиям Севера [24], а также о более эффективном использовании кислорода из вдыхаемого воздуха [25].

Проведенный нами сравнительный анализ ряда характеристик сердечно-сосудистой системы, сатурации артериальной крови и концентрации CO_2 и O_2 в выдыхаемом воздухе в ответ на ререспирацию показал разнонаправленность наблюдаемых перестроек и межгрупповых особенностей. Так, в ответ на пробу мы не выявили различий САД и ДАД у юношей 0-го, 1-го и 2-го поколений, тогда как в группе юношей 3-го поколения после ререспирации отмечены статистически значимо более низкие величины как САД, так и ДАД. В ответ на пробу с ререспирацией мы отметили значимое увеличение ЧСС у обследуемых всех групп, при этом самые высокие значения зафиксированы в группе представителей 0-го поколения со снижением в каждой последующей группе. Отметим, что увеличение ЧСС и АД в ответ на возмущающий фактор – это, несомненно, типичные приспособительные реакции организма, при этом степень их реактивности имела ряд особенностей в зависимости от обследуемых поколений. Так, в группе юношей 0-го поколения в ответ на пробу с ререспирацией САД увеличивалась на 5 %, ДАД – на 18 %, ЧСС – на 10 %, что в целом составило 33 % реактивности сердечно-сосудистой системы. В группе представителей 1-го

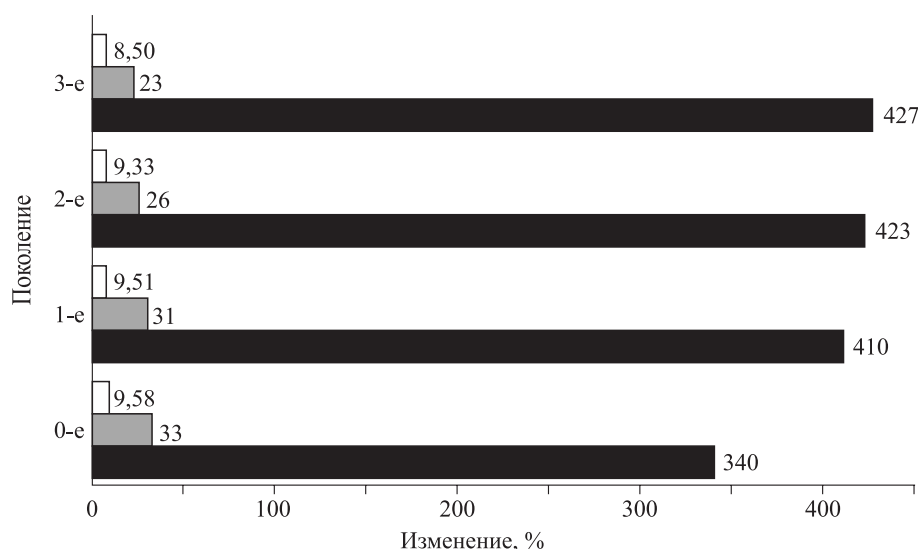


Рис. 1. Изменение основных показателей газообмена (белые столбики), сердечно-сосудистой системы (серые столбики) и характеристик ВСР (черные столбики) в ответ на пробу с ререспирацией относительно фоновых значений у юношей различных поколений

Fig. 1. Change of the main indicators of gas exchange (white bars), cardiovascular system (grey bars) and heart rate variability characteristics (black bars) in response to a sample with respiration relative to background values in young men of different generations

поколения величины соответствующих показателей повышались на 6, 19, 6 и 31 %, в группе обследуемых 2-го поколения – на 5, 16, 5 и 26 %, у юношей 3-го поколения – на 4, 15, 4 и 23 % (рис. 1).

Естественно, что в ответ на пробу с возвратным дыханием в мешке происходит значимое увеличение содержания CO_2 с одновременным снижением уровня O_2 , при этом максимальные изменения отмечалось у обследуемых 0-го поколения (рис. 2).

Представленные результаты по содержанию в выдыхаемом воздухе O_2 , CO_2 и сатурации крови кислородом указывают, что различия между величинами данных показателей пробы и фона могут выступать достаточно информативным маркером метаболических процессов при длительном проживании человека на Севере и характеризовать степень его адаптированности к условиям окружающей среды. Отметим, что использование пробы с ререспирацией позволяет наряду с адаптивными перестройками гемодинамики и газообмена оценить у юношей различных поколений и состояние вегетативной нервной регуляции на основе анализа variability кардиоритма (см. табл. 2). Оказалось, что в состоянии фона статистически значимых различий между значениями ВСП у юношей 0-го и 1-го, 1-го и 2-го, 2-го и 3-го поколений нет, и только у 3-го поколения относительно 0-го и 1-го наблюдаются отличия как по статистическим, так и по спектрально-волновым показателям структуры кардиоритма. Практически аналогичная картина значимости различий по показателям variability кардиоритма наблюдается между поколениями и при выполнении пробы с ререспирацией. Однако как в состоянии покоя, так и при ререспирации активность автономного контура в ряду от 0-го к 3-му поколению нарастает при неизменной активности центрального контура. На это указывает статистически значимое увеличение значений высокочастотной составляющей HF при отсутствии значимости по низкочастотному компоненту LF. Так, в состоянии покоя величина HF у лиц 3-го поколения на 47 % больше, чем у представителей 0-го поколения, а при ререспирации – на 77 %, но при этом значимой динамики LF не отмечалось.

Имеются литературные данные, что HF с учетом частоты и структуры сердечных сокращений связан с показателями оптимального обеспечения перфузии и концентрации газов в крови в процессе газообмена при дыхании [26, 27]. Исходя из этого, мы полагаем, что столь выраженное увеличение высокочастотного компонента спектра ВСП у обследуемых лиц в ряду от 0-го к 3-му поколению

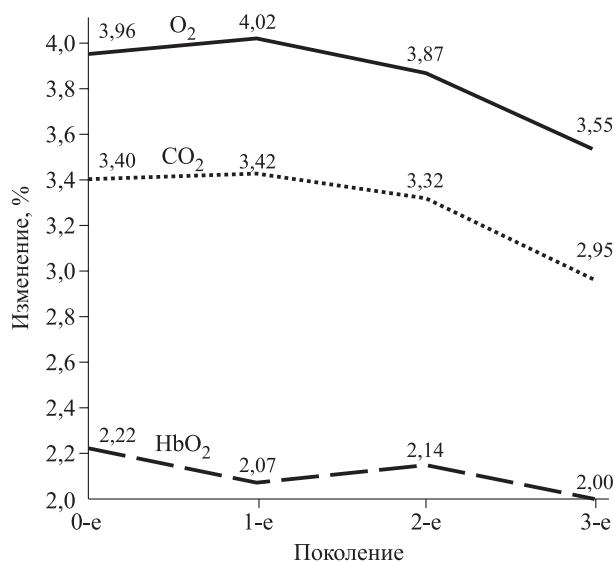


Рис. 2. Изменение содержания кислорода, углекислого газа, сатурации артериальной крови на пике выполнения пробы относительно фоновых значений у юношей различных поколений

Fig. 2. Change of oxygen, carbon dioxide content, arterial blood saturation at the peak of the test relative to background values in young men of different generations

направлено на повышение скорости газообмена в альвеолах и может свидетельствовать о более эффективном использовании кислорода, что подтверждается динамикой значений разницы величин проба-фон показателей ΔO_2 , ΔCO_2 , ΔHbO_2 .

Относительно динамики VLF у обследуемых юношей отметим тенденцию к увеличению его величины, достигающему статистической значимости при сравнении показателей 0-го и 3-го поколения. Показано, что VLF характеризует церебральные эрготропные влияния на нижележащие уровни управления кардиоритмом, отражая взаимосвязь сегментарных структур регуляции кровоснабжения с надсегментарными, включая гипоталамический и корковый уровни, и в этой связи может выступать индикатором управления метаболическими процессами [28–31]. С учетом этих литературных данных можно полагать, что в нашем случае статистически значимое увеличение VLF у лиц 3-го поколения отражает хороший баланс взаимосвязей всех регуляторных уровней вегетативной и центральной нервной системы. На это указывает и изменение реактивности показателей ВСП при выполнении ререспирации: так, в целом, просуммировав выраженность ответных реакций ВСП при выполнении ререспирации (без учета знака снижения или повышения), мы установили, что для группы 0-го поколения она составила 340 %, а для юношей 1-го и 3-го поколений достигала 427 % (см. рис. 1).

Закключение

Анализ перестройки показателей кардиоритма, гемодинамики и газообмена у различных поколений молодых укорененных уроженцев Магаданской области как в состоянии покоя, так и в ответ на гипоксически-гиперкапническую пробу свидетельствует о нарастающей активации парасимпатического звена вегетативной регуляции и формировании более устойчивого баланса между автономным и центральным контурами регуляции кардиогемодинамики. Это отражается в увеличении не только прямых статистических значений показателей размаха длительности кардиоинтервалов (MxDMn) и значения моды (Mo), но и высокочастотной составляющей спектра (HF). В целом проведенный анализ показателей variability кардиоритма как в состоянии покоя, так и в ответ на ререспирацию вывил более низкие значения показателей ВСР в группе юношей-мигрантов (0-е поколение), что указывает не только на снижение активности автономного контура регуляции, но и на дисбаланс симпатической и парасимпатической регуляции кардиогемодинамики. Подчеркнем, что у лиц 3-го поколения как в состоянии покоя, так и при функциональной нагрузочной пробе с дыханием в замкнутом пространстве отмечается достаточно оптимальный и устойчивый баланс между звеньями вегетативной регуляции, что отражается в показателях артериального давления и газообмена. При этом наиболее информативными показателями адаптации выступают не абсолютные величины изучаемых параметров, а разница между их фоновыми и нагрузочными значениями, которые в большей степени отражают состояние функциональных резервов систем организма уроженцев различных поколений лиц, постоянно проживающих в экстремальных условиях Севера.

Список литературы

1. Ноздрачев А.Д. Физиология вегетативной нервной системы. Л.: Медицина, 1983. 296 с.
2. Thayer J.F., Yamamoto S.S., Brosschot J.F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int. J. Cardiol.* 2010;141(2):122–131. doi: 10.1016/j.ij-card.2009.09.543
3. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997. 256 с.
4. Santos M.A.A., Sousa A.C.S., Reis F.P., Santos T.R., Lima S.O., Barreto-Filho J.A. Does the aging process significantly modify the Mean Heart Rate? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2013;101(5):388–398. doi: 10.5935/abc.20130188

5. Баевский Р.М., Максимов А.Л., Берсенева А.П. Основы экологической валеологии человека. Магадан: СВНЦ ДВО РАН, 2001. 267 с.
6. Sammito S., Böckelmann I. New reference values of heart rate variability during ordinary daily activity. *Heart Rhythm.* 2017;14(2): 304–307. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.12.016
7. Ziemssen T., Siepmann T. The investigation of the cardiovascular and sudomotor autonomic nervous system review. *Front. Neurol.* 2019;10:53. doi: 10.3389/fneur.2019.00053
8. Шлык Н.И., Сапожникова Е.Н., Кириллова Т.Г., Семенов В.Г. Типологические особенности функционального состояния регуляторных систем у школьников и юных спортсменов (по данным анализа variability сердечного ритма). *Физиол. человека.* 2009;35(6):85–93.
9. Reyes del Paso G.A., Langewitz W., Mulder L.J.M., van Roon A., Duschek S. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology.* 2013;50(5):477–487. doi: 10.1111/psyp.12027
10. Сергиенко И.В., Ежов М.В., Аншелес А.А., Попова А.Б., Чубыкина У.В. Функциональные нагрузочные пробы в кардиологии. Москва: ФГБУ «НМИЦК», 2021. 54 с.
11. Бектешева А.Л., Рылова Н.В., Самойлов А.С. Применение кардиореспираторного нагрузочного теста в спортивной медицине. *Практ. мед.* 2014;79(3):50–53.
12. Astrorino T.A., Whlte A.C. Assessment of anaerobic power to verify VO₂max attainment. *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* 2010;30(4):294–300. doi: 10.1111/j.1475-097x.2010.00940.x
13. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации. Новосибирск: Наука, 1980. 192 с.
14. Хаснулин В.И., Вильгельм В.Д., Воевода М.И., Зырянов Б.Н., Селятицкая В.Г., Куликов В.Ю., Хаснулин П.В., Егорова Г.М. Медико-экологические основы формирования, лечения и профилактики заболеваний у коренного населения Ханты-Мансийского автономного округа. Новосибирск: СО РАН, 2004. 316 с.
15. Милованов А.П. Адаптация малого круга кровообращения человека в условиях севера. Новосибирск: Наука, 1981. 170 с.
16. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П. Патология человека на Севере. М.: Медицина, 1985. 415 с.
17. Тимофеев Д.С., Тимофеева А.Н. Холодовая гипертензия в малом круге кровообращения в организме человека в природных условиях Якутии. *Международ. ж. эксперим. образ.* 2015;(5-1):13–15.
18. Максимов А.Л. Современные эколого-социальные аспекты биомедицинских исследований по адаптации человека на Северо-Востоке России. В кн. *Север: арктический вектор социально-*

экологических исследований. Сыктывкар: Коми науч. центр УрО РАН, 2008. С. 109–118.

19. Суханова И.В., Максимов А.Л., Вдовенко С.И. Особенности адаптации у юношей Магаданской области: морфофункциональные перестройки (сообщение 1). *Экол. человека*. 2013;(8):3–10.

20. Максимов А.Л., Аверьянова И.В. Перестройки variability кардиоритма у лиц с различными исходными типами вегетативной регуляции в процессе ререспирации. *Рос. физиол. ж.* 2016;102(5):606–617.

21. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В., Гаврилушкин А.П., Довгалецкий П.Я., Кукушкин Ю.А., Миронова Т.Ф., Прилуцкий Д.А., Семенов А.В., Федоров В.Ф., Флейшман А.Н., Медведев М.М. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестн. аритмол.* 2001;(24):65–83.

22. Malliani A., Pagani M., Lombardi F. Importance of appropriate spectral methodology to assess heart rate variability in the frequency domain. *Hypertension*. 1994;24(1):140–141. doi: 10.1161/01.hyp.24.1.140

23. Боровиков В.П. *Statistica. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов (2-е изд.)*. СПб.: Питер, 2003. 688 с.

24. Якименко М.А., Симонова Т.Г., Пичкуров А.М., Татауров Ю.А. Влияние адаптации к холоду на показатели внешнего дыхания при гиперкапнии. *Физиол. человека*. 1989;15(5):148–155.

25. Куликов В.Ю., Ким Л.Б. Кислородный режим при адаптации человека на Крайнем Севере. Новосибирск: Наука, 1987. 160 с.

26. Grossman P., Taylor E.W. Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biol. Psychol.* 2007;74(2):263–285. doi: 10.1016/j.biopsycho.2005.11.014

27. Shamailov B.T., Paton J. Evaluating the physiological significance of respiratory sinus arrhythmia: looking beyond ventilation-perfusion efficiency. *J. Physiol.* 2012;590(8):1989–2008. doi: 10.1113/jphysiol.2011.222422

28. Fallen E.L., Kamath M.V., Chista D.N., Fitchelt D. Spectral analysis of heart rate variability following human of heart transplantation: evidence for functional enervation. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1988;23(3):199–206. doi: 10.1016/0165-1838(88)90094-x

29. Karemaker J.M. Analysis of blood pressure and heart rate variability: theoretical consideration and clinical applicability. In: *Clinical autonomic disorders*. Boston: Little, Brown and Company, 1993. P. 315–329.

30. Stein P.K., Bosner M., Kleiger R.E., Conger E.M. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am. Heart. J.* 1994;127(5):1376–1381. doi: 10.1016/0002-8703(94)90059-0

31. Takabatake N., Nakamura H., Abe S., Inage M., Inoue S., Kagaya S.A. Novel pathophysiological phenomenon in cachexic patients with chronic obstructive

pulmonary disease: the relationship between the circadian rhythm of circulation leptin and very low frequency component of heart rate variability. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163(6):1314–1319. doi: 10.1164/ajrccm.163.6.2004175

References

1. Nozdrachev A.D. Physiology of the autonomic nervous system. Leningrad: Medicine, 1983. 296 p. [In Russian].

2. Thayer J.F., Yamamoto S.S., Brosschot J.F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int. J. Cardiol.* 2010;141(2):122–131. doi: 10.1016/j.ij-card.2009.09.543

3. Baevsky P.M., Berseneva A.P. Assessment of the adaptive capabilities of the body and the risk of developing diseases. Moscow: Medicine, 1997. 256 p. [In Russian].

4. Santos M.A.A., Sousa A.C.S., Reis F.P., Santos T.R., Lima S.O., Barreto-Filho J.A. Does the aging process significantly modify the Mean Heart Rate? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2013;101(5):388–398. doi: 10.5935/abc.20130188

5. Baevsky R.M., Maksimov A.L., Berseneva A.P. Fundamentals of human ecological valeology. Magadan: SVNTS FEB RAS, 2001. 267 p. [In Russian].

6. Sammito S., Böckelmann I. New reference values of heart rate variability during ordinary daily activity. *Heart Rhythm*. 2017;14(2): 304–307. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.12.016

7. Ziemssen T., Siepmann T. The investigation of the cardiovascular and sudomotor autonomic nervous system review. *Front. Neurol.* 2019;10:53. doi: 10.3389/fneur.2019.00053

8. Shlyk N.I., Sapozhnikova E.N., Kirillova T.G., Semenov V.G. Typological characteristics of the functional state of regulatory systems in schoolchildren and young athletes (according to heart rate variability data). *Fiziologiya cheloveka = Human Physiology*. 2009;35:330–338. In Russian]. doi: 10.1134/S0362119709060103

9. Reyes del Paso G.A., Langewitz W., Mulder L.J.M., van Roon A., Duschek S. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology*. 2013;50(5):477–487. doi: 10.1111/psyp.12027

10. Sergienko I.V., Yezhov M.V., Ansheles A.A., Popova A.B., Chubykina U.V. Functional stress tests in cardiology. Moscow: NMITSK, 2021. 54 c. [In Russian].

11. Bektешева A.L., Rylova N.V., Samoilov A.S. Application of cardiorespiratory exercise testing in sports medicine. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2014;79(3):50–53. [In Russian].

12. Astrorino T.A., Whlte A.C. Assessment of anaerobic power to verify VO₂max attainment. *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. 2010;30(4):294–300. doi: 10.1111/j.1475-097x.2010.00940.x

13. Kaznacheev V.P. Modern aspects of adaptation. Novosibirsk: Nauka, 1980. 192 p. [In Russian].
14. Khasnulin V.I., Wilhelm V.D., Voevoda M.I., Zyryanov B.N., Selyatitskaya V.G., Kulikov V.Yu., Khasnulin P.V., Egorova G.M. Medical and ecological foundations of the formation, treatment and prevention of diseases in the indigenous population of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug. Novosibirsk: SB RAS, 2004. 316 p. [In Russian].
15. Milovanov A.P. Adaptation of the small circle of human circulation in the conditions of the North. Novosibirsk: Nauka, 1981. 170 p. [In Russian].
16. Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Marachev A.G., Milovanov A.P. Human pathology in the North. Moscow: Medicine, 1985. 415 p. [In Russian].
17. Timofeev D.S., Timofeeva A.N. Cold hypertension in the small circle of blood circulation in the human body in the natural conditions of Yakutia. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya = International Journal of Experiential Education*. 2015;(5-1):13–15. [In Russian].
18. Maksimov A.L. Modern ecological and social aspects of biomedical research on human adaptation in the North-East of Russia. In: *North: the Arctic vector of socio-ecological research*. Syktyvkar: Komi Scientific Center of UB of RAS, 2008. P. 109–118 [In Russian].
19. Sukhanova I.V., Maksimov A.L., Vdovenko S.I. Peculiarities of adaptation observed in young male residents of magadan region: morphofunctional changes (report 1). *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2013;(8):3–10. [In Russian].
20. Maximov A.L., Averyanova I.V. Heart rate variability changes demonstrated by individuals with different vegetative regulation types in origin under re-respiration session. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal imeni Ivana Mikhaylovicha Sechenova = Russian Journal of Physiology*. 2016;102(5):606–617. [In Russian].
21. Baevskiy R.M., Ivanov G.G., Chireykin L.V., Gavrilushkin A.P., Dovgalevskiy P.Ja., Kukushkin Ju.A., Mironova T.F., Priluckij D.A., Semenov A.V., Fedorov V.F., Flejshman A.N., Medvedev M.M. Heart rate variability analysis at using different electrocardiographic systems (methodical recommendations). *Vestnik aritmologii = Journal of Arrhythmology*. 2001;(24):65–83. [In Russian].
22. Malliani A., Pagani M., Lombardi F. Importance of appropriate spectral methodology to assess heart rate variability in the frequency domain. *Hypertension*. 1994;24(1):140–141. doi: 10.1161/01.hyp.24.1.140
23. Borovikov V.P. Statistica. The art of analyzing data on a computer: for professionals. Saint Petersburg: Piter, 2003. 688 p. [In Russian].
24. Yakimenko M.A., Simonova T.G., Pichkurov A.M., Tataurov Yu.A. The effect of adaptation to cold on the indicators of external respiration during hypercapnia. *Fiziologiya cheloveka = Human Physiology*. 1989;15(5):148–155. [In Russian].
25. Kulikov V.Yu., Kim L.B. Oxygen regime during human adaptation in the Far North. Novosibirsk: Nauka, 1987. 160 p. [In Russian].
26. Grossman P., Taylor E.W. Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biol. Psychol.* 2007;74(2):263–285. doi: 10.1016/j.biopsycho.2005.11.014
27. Shamailov B.T., Paton J. Evaluating the physiological significance of respiratory sinus arrhythmia: looking beyond ventilation-perfusion efficiency. *J. Physiol.* 2012;590(8):1989–2008. doi: 10.1113/jphysiol.2011.222422
28. Fallen E.L., Kamath M.V., Chista D.N., Fitchelt D. Spectral analysis of heart rate variability following human of heart transplantation: evidence for functional enervation. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1988;23(3):199–206. doi: 10.1016/0165-1838(88)90094-x
29. Karemaker J.M. Analysis of blood pressure and heart rate variability: theoretical consideration and clinical applicability. In: *Clinical autonomic disorders*. Boston: Little, Brown and Company, 1993. P. 315–329.
30. Stein P.K., Bosner M., Kleiger R.E., Conger E.M. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am. Heart J.* 1994;127(5):1376–1381. doi: 10.1016/0002-8703(94)90059-0
31. Takabatake N., Nakamura H., Abe S., Inage M., Inoue S., Kagaya S.A. Novel pathophysiological phenomenon in cachexic patients with chronic obstructive pulmonary disease: the relationship between the circadian rhythm of circulation leptin and very low frequency component of heart rate variability. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;163(6):1314–1319. doi: 10.1164/ajrcm.163.6.2004175

Сведения об авторах:

Аверьянова Инесса Владиславовна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-4511-6782, e-mail: Inessa1382@mail.ru

Максимов Аркадий Леонидович, чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0003-1089-4266, e-mail: arktika@online.magadan.su

Information about the authors:

Inessa V. Averyanova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-4511-6782, e-mail: Inessa1382@mail.ru

Arkady L. Maksimov, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0003-1089-4266, e-mail: arktika@online.magadan.su

Поступила в редакцию 10.02.2023

После доработки 30.03.2023

Принята к публикации 14.04.2023

Received 10.02.2023

Revision received 30.03.2023

Accepted 14.04.2023

Морфометрический анализ структур черепа по данным компьютерной томографии у детей в норме и при долихоцефалии

С.С.-Х. Гаибов^{1,2}, Е.В. Захарчук^{1,2}, Д.П. Воробьев^{1,2}

¹ Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России
625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54

² Областная клиническая больница № 2
625039, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 75

Резюме

Отмечается повышенный интерес к проблеме оказания помощи детям с деформациями черепа, которые возникают из-за преждевременного закрытия черепных швов и развития краниосиносто́за. Оценка краниального дисморфизма при деформациях черепа часто бывает субъективной и остается сложной задачей. Морфометрические исследования при этом – значительный раздел, плохо освещенный в современной научно-практической и справочной медицинской литературе. **Материал и методы.** Выполнен анализ данных краниометрических измерений, цефалического индекса (CI) по результатам КТ у 24 детей с долихоцефалией (14 мальчиков, 10 девочек) в возрасте $7,4 \pm 3,2$ мес. (2–12 мес.) и в контрольной группе из 25 детей (15 мальчиков, 9 девочек) в возрасте $7,2 \pm 4,8$ мес. (2–12 мес.). **Результаты.** Полученные данные продемонстрировали существенные различия у детей при долихоцефалии и в норме. CI хорошо показывает соотношение линейных размеров черепа в норме и при долихоцефалии. Наиболее значимые различия выявлены при оценке расстояний G-Op, CG-TS, CG-MAI, MAI-MAI, Zg-Zg, Ec-Ec, Br-Ba, при этом при долихоцефалии параметры CG-TS, CG-MAI, MAI-MAI, Br-Ba отражают деформацию основания черепа, а Zg-Zg, Ec-Ec – лицевого скелета. **Заключение.** Проведенный комплексный морфометрический анализ структур и черепа, основанный на измерениях по точным анатомическим ориентирам, продемонстрировал существенные объективные различия в морфологии черепа у детей в норме и при долихоцефалии. Полученные данные говорят о важности комплексной оценки изменений черепа при всех его формах. Выполнение такого анализа важно для понимания всей полноты морфологических изменений черепа в норме и при патологии.

Ключевые слова: лучевая диагностика, долихоцефалия, краниосиносто́з, краниометрия, компьютерная томография.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Гаибов С.С.-Х., e-mail: s-stavros@mail.ru

Для цитирования: Гаибов С.С.-Х., Захарчук Е.В., Воробьев Д.П. Морфометрический анализ структур черепа по данным компьютерной томографии у детей в норме и при долихоцефалии. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(4):65–69. doi: 10.18699/SSMJ20230406

Morphometric analysis of the structures of the skull according to computed tomography data in children in norm and in dolichocephaly

S.S. Gaibov^{1,2}, E.V. Zakharchuk^{1,2}, D.P. Vorobjov^{1,2}

¹Tyumen State Medical University of Minzdrav of Russia
625023, Tyumen, Odesskaya st., 54

²Regional Clinical Hospital N 2
625039, Tyumen, Melnikaite st., 75

Abstract

There is an increased interest in the problem of helping children with skull deformities that occur due to premature closure of cranial sutures and the development of craniosynostosis. Assessment of cranial dysmorphism in skull deformities is often subjective and remains a challenge. Morphometric studies are a significant section that is poorly covered in modern scientific, practical and reference medical literature. **Material and methods.** The analysis of the data of craniometric measurements, of cephalic index (CI) according to the results of computed tomography in 24 children with dolichocephaly (14 boys, 10 girls) at the age of 7.4 ± 3.2 months (2–12 months) and in the control group of 25 children (15 boys, 9 girls) at the age of 7.2 ± 4.8 months (2–12 months). **Results.** The data showed significant differences in children in norm and in dolichocephaly. CI shows the ratio of the linear dimensions of the skull in normal and dolichocephaly. The most significant differences were revealed when assessing the distances G-Op, CG-TS, CG-MAI, MAI-MAI, Zg-Zg, Ec-Ec, Br-Ba. CG-TS, CG-MAI, MAI-MAI, Br-Ba reflect deformation of the skull base, and Zg-Zg, Ec-Ec – deformation of the facial skeleton in dolichocephaly. **Conclusions.** A comprehensive morphometric analysis of the skull structures based on precise anatomical landmarks demonstrated objective differences in the morphology of the skull in children with normal conditions and with dolichocephaly. The data indicate the importance of a comprehensive assessment of changes in the skull for all forms of the skull. Carrying out such an analysis is important for understanding all morphological changes in the skull in health and disease.

Key words: radiation diagnostics, dolichocephaly, craniosynostosis, craniometry, computed tomography.

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

Correspondence author: Gaibov S.S., e-mail: s-stavros@mail.ru

Citation: Gaibov S.S., Zakharchuk E.V., Vorobjov D.P. Morphometric analysis of the structures of the skull according to computed tomography data in children in norm and in dolichocephaly. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(4):65–69. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230406

Введение

В последнее время отмечается повышенный интерес к проблеме оказания помощи детям с деформациями черепа, которые возникают из-за преждевременного закрытия черепных швов и развития краниосиносто́за [1]. При этом оценка краниального дисморфизма при деформациях черепа часто бывает субъективной и остается сложной задачей [2].

Хирургическая коррекция черепных аномалий, включая краниосиносто́зы, требует знания нормальной анатомии черепа, чтобы иметь возможность оценки всех морфологических особенностей его строения в норме и при данной патологии. Несмотря на то что такие исследования представляют практический интерес для специалистов, которые занимаются лечением детей с данной патологией, морфометрические измерения головы у детей – значительный раздел, плохо освещенный в современной научно-практической и справочной медицинской литературе [3].

Долихоцефалия является самым частым проявлением наиболее распространенного сагиттального краниосиносто́за. При этом она встречается у детей и в норме без поражения черепного шва. Вопросы, посвященные морфометрическим особенностям черепа у детей при несинототических деформациях черепа, остаются открытыми в литературе.

Цель исследования – провести сравнительный комплексный морфометрический анализ различных структур у детей при долихоцефалии и в норме по

результатам КТ и выявить критерии, которые наиболее полно отражают различия между ними.

Материал и методы

Выполнен анализ данных краниометрических измерений, цефалического индекса (CI, %) по результатам КТ (табл. 1, рисунок) у 24 детей с долихоцефалией (14 мальчиков, 10 девочек) в возрасте $7,4 \pm 3,2$ мес. (2–12 мес.). Расчет CI выполнен по формуле:

$$CI = (Eu-Eu/G-Op) \times 100 \%,$$

где Eu-Eu – расстояние между точками euryon (Eu), G-Op – между точками glabella (G) и opisthokranion (Op) [4]. Для сравнения краниометрических показателей у детей с долихоцефалией и в норме проанализирована контрольная группа из 25 детей (15 мальчиков, 9 девочек) в возрасте $7,2 \pm 4,8$ мес. (2–12 мес.). В обеих группах КТ была проведена для исключения черепно-мозговой травмы в период 2018–2021 гг. КТ и соответствующие измерения выполнялись на томографе Revolution CT на 256 срезах (GE Healthcare, США).

Для описания количественных данных использованы среднее значение изучаемого показателя (M) и среднееквадратическое отклонение (SD), а также минимальное и максимальное значения (Min-Max). Различия между двумя независимыми выборками оценивали с помощью критерия Манна – Уитни, критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Таблица 1. Краниометрические точки и измеряемые расстояния между ними

Table 1. Craniometric points and measured distances between them

Точки	Измеряемые расстояния и углы
G-Op	Glabella (G) – Opisthokranion (Op)
CG-TS	Crista galli (CG) – Tuberculum Sellae (TS)
CG-MAI	CG – Meatus Acusticus Internus (MAI)
MAI-MAI	MAI – MAI
FO-FO	Foramen Ovale (FO) – FO
Zg-Zg	Zygoma (Zg) – Zg
Ec-Ec	Ectonormion (Ec) – Ec
Eu-Eu	Euryon (Eu) – Eu
Br-Ba	Bregma (Br) – Basion (Ba)
Угол Na-TS-Ba	угол Nasion (Na) – Tuberculum Sellae (TS) – Ba

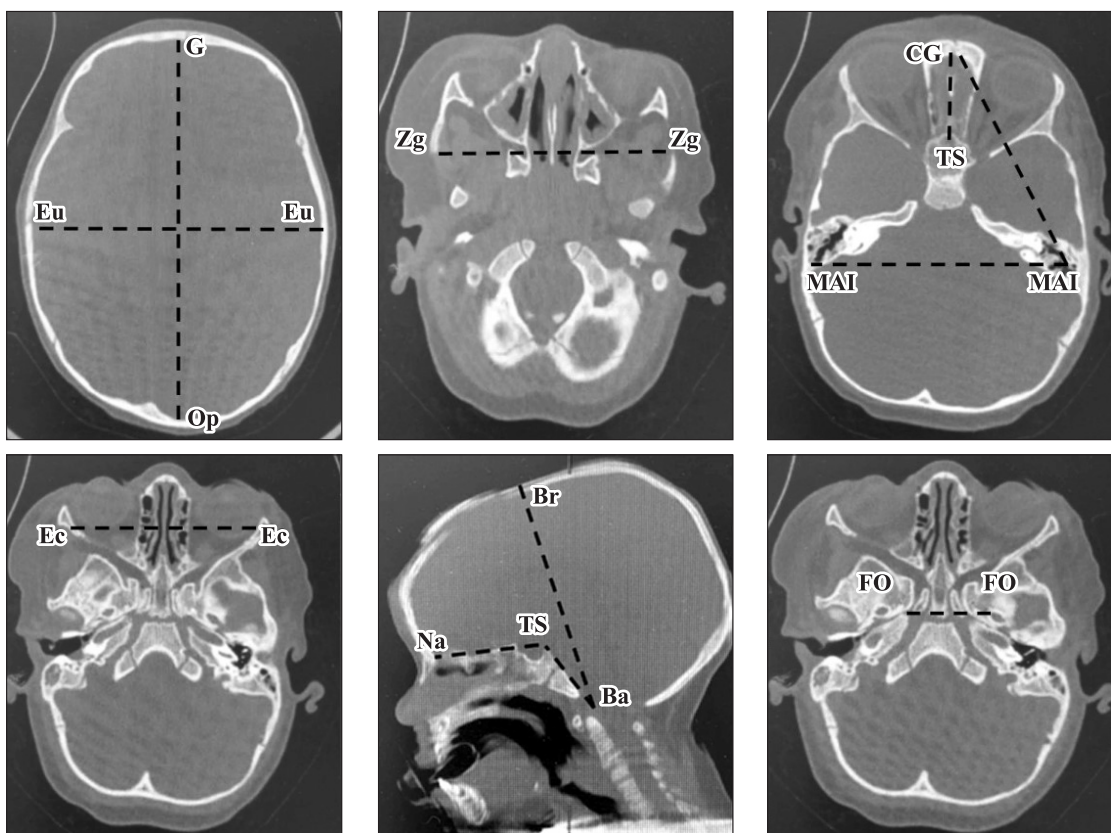
Результаты

Установлены статистически значимые различия СИ в исследованных группах, который составил $80,2 \% \pm 4,9 \%$ ($71,5 \% - 91,3 \%$) и $68,9 \% \pm 4,9 \%$ ($61,1 \% - 81,2 \%$) ($p < 0,01$) соответственно

у детей в норме и при долихоцефалии. Данные, полученные при сравнительной морфометрической оценке черепа в норме и при долихоцефалии, также продемонстрировали существенные различия (табл. 2). Наиболее значимые достоверные отличия были выявлены в группе детей с долихоцефалией при оценке расстояний G-Op ($155,7 \pm 15,1$ мм), CG-TS ($35,7 \pm 3,4$ мм), CG-MAI ($64,6 \pm 5,7$ мм), MAI-MAI ($40,9 \pm 4,4$ мм), Zg-Zg ($87,5 \pm 6,3$ мм), Ec-Ec ($78,3 \pm 5,2$ мм), Br-Ba ($121,5 \pm 11,7$ мм), также среди них получены большие значения угла основания черепа Na-TS-Ba ($158,2^\circ \pm 6,9^\circ$). Во всех случаях средние, максимальные и минимальные значения данных показателей были больше среди детей с долихоцефалией.

Обсуждение

При анализе формы черепа, особенно у детей раннего возраста, следует учитывать ее изменения, не связанные с патологией. Так, например, преждевременное закрытие сагиттального шва считается основополагающим в этиологии наиболее распространенного сагиттального краниосиностаза, который приводит к долихоцефалии. При этом показано, что выраженная долихоце-



Основные краниометрические точки, по которым проводился морфометрический анализ черепа. Обозначения на рисунках соответствуют данным из табл. 1

The main craniometric points, which were used for morphometric analysis of the skull. Figure notations correspond to the data from table 1

Таблица 2. Морфометрический анализ черепа в норме и при долихоцефалии, $M \pm SD$ (Min–Max)Table 2. Morphometric analysis of the skull in normal conditions and in dolichocephaly, $M \pm SD$ (Min–Max)

Точки	Долихоцефалия	Норма	p
Eu-Eu, мм	107,3 $\pm$ 8,8 (90,1–122,8)	108,7 $\pm$ 9,1 (92,3–126,5)	> 0,05
G-Op, мм	155,7 $\pm$ 15,1 (127,4–190,6)	135,7 $\pm$ 9,3 (115,8–149,4)	< 0,01
CG-TS, мм	35,7 $\pm$ 3,4 (29,4–40,7)	28,7 $\pm$ 4,5 (21,8–38,5)	< 0,01
CG-MAI, мм	64,6 $\pm$ 5,7 (55,7–78,3)	56,8 $\pm$ 11,9 (30,1–100,7)	< 0,01
MAI-MAI, мм	40,9 $\pm$ 4,4 (33,7–50,6)	37,4 $\pm$ 4,7 (29,0–47,6)	< 0,05
FO-FO, мм	38,1 $\pm$ 4,4 (24,3–44,7)	36,9 $\pm$ 3,9 (26,8–43,8)	> 0,05
Na-TS-Ba, град	158,2 $\pm$ 6,9 (145–173)	154,9 $\pm$ 6,2 (142–166)	> 0,05
Zg-Zg, мм	87,5 $\pm$ 6,3 (74,4–98,7)	80,3 $\pm$ 7,3 (62,6–94,9)	< 0,01
Ec-Ec, мм	78,3 $\pm$ 5,2 (68,9–88,7)	71,9 $\pm$ 6,2 (61,7–83,8)	< 0,01
Br-Ba, мм	121,5 $\pm$ 11,7 (104,2–145,3)	106,2 $\pm$ 7,9 (88,3–121,7)	< 0,01

фа́лия у ребенка может быть и без поражения черепного шва [5], в этом случае долихоцефалия (несиноотическая) рассматривается как одна из форм черепа и также представляет интерес с позиций ее влияния на растущий головной мозг ребенка [6, 7].

Современные антропометрические методы не позволяют адекватно оценить трехмерную форму черепа и серьезно ограничивают морфометрические исследования [8]. Данные комплексного анализа морфометрических особенностей строения черепа у детей по данным КТ могут быть использованы для предоперационного хирургического планирования и послеоперационного наблюдения за детьми, объективной оценки результатов операции по поводу сагиттального краниосиностаза [9].

КТ предоставила новейшие инструменты для медицинских исследований, в том числе при диагностике черепно-лицевых аномалий, и играет важную роль в подтверждении диагноза, хирургическом планировании и послеоперационном наблюдении [10, 11]. Измерения, выполненные по данным КТ, носят более объективный характер [12]. Использование КТ в данной работе позволило получить более точные и надежные результаты исследования, в отличие от традиционного применения рутинной краниометрии, когда выполнение определенных измерений просто невозможно.

Проведенный анализ показал, что CI хорошо демонстрирует соотношение линейных размеров черепа в норме и при долихоцефалии. Данные, полученные при сравнительном морфометрическом анализе, отражают изменения черепа, которые происходят при долихоцефалии. Так, изменение расстояний G-Op, CG-TS, CG-MAI, MAI-MAI, Zg-Zg, Ec-Ec, Br-Ba связано с укорочением размеров передней черепной ямки при долихоцефалии, а расстояния CG-TS, CG-MAI,

MAI-MAI подтверждают вовлечение в процесс структур средней и задней черепных ямок и отражают деформацию основания черепа; деформация лицевого скелета подтверждается увеличением расстояния Zg-Zg и Ec-Ec. Полученные данные подтверждают, что при долихоцефалии изменения продольных размеров свода черепа приводят к деформации основания черепа. Этому также соответствуют большие значения угла основания черепа (Na-TS-Ba) в группе детей с долихоцефалией, несмотря на то что эти данные статистически не значимы. При внешнем осмотре данным фактом (уменьшение эктокраниального угла) объясняется гиперротация затылочной кости, которая всегда бывает у детей, особенно при выраженной долихоцефалии. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о нарушении краниocereбрального комплаенса у детей с долихоцефалией, что может привести к изменениям кровоснабжения, компрессии головного мозга. Объективизация функциональных нарушений выходит за рамки цели данной работы, однако нужно подчеркнуть важность таких исследований, особенно у детей первого года жизни, когда наблюдается наиболее интенсивный рост головного мозга ребенка.

Заключение

Проведенный комплексный морфометрический анализ структур черепа, основанный на измерениях по точным анатомическим ориентирам, продемонстрировал существенные объективные различия в морфологии черепа у детей в норме и при долихоцефалии. Полученные данные говорят о важности комплексной оценки изменений черепа при всех его формах. Проведение такого анализа важно для понимания всей полноты морфологических изменений черепа в норме и патологии.

Список литературы / References

1. Thiele-Nygaard A.E., Foss-Skiftesvik J., Juhler M. Intracranial pressure, brain morphology and cognitive outcome in children with sagittal craniosynostosis. *Childs Nerv. Syst.* 2020;36(4):689–695. doi: 10.1007/s00381-020-04502-z
2. Lloyd M.S., Buchanan E.P., Khechoyan D.Y. Review of quantitative outcome analysis of cranial morphology in craniosynostosis. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2016;69(11):1464–1468. doi: 10.1016/j.bjps.2016.08.006
3. Malde O., Cross C., Lim C.L., Marghoub A., Cunningham M.L., Hopper R.A., Moazen M. Predicting calvarial morphology in sagittal craniosynostosis. *Sci. Rep.* 2020;10(1):3. doi: 10.1038/s41598-019-55224-5
4. Yagain V.K., Pai S.R., Kalthur S.G., Chethan P., Hemalatha I. Study of cephalic index in Indian students. *Int. J. Morphol.* 2012;30(1):125–129.
5. Beckett J.S., Pfaff M.J., Diluna M., Steinbacher D.M. Dolichocephaly without sagittal craniosynostosis. *J. Craniofac. Surg.* 2013;24(5):1713–1715. doi: 10.1097/SCS.0b013e3182a12ece
6. Mewes A.J., Zöllei L., Hüppi P.S., Als H., McNulty G.B., Inder T.E., Wells W.M., Warfield S.K. Displacement of brain regions in preterm infants with non-synostotic dolichocephaly investigated by MRI. *Neuroimage.* 2007;36(4):1074–1085. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.04.011
7. Kochuvareed M.T., Tomy M.G., Chandramohan N., Velayutham M., Sheth J., Sheth F., Janaki V. Prenatal dolichocephaly: sign of trouble? A variant of Miller–Dieker syndrome. *Fetal Pediatr. Pathol.* 2013;32(4):308–311. doi: 10.3109/15513815.2012.754529
8. Marcus J.R., Domeshek L.F., Loyd A.M., Schoenleber J.M., Das R.R., Nightingale R.W., Mukundan S. Use of a three-dimensional, normative database of pediatric craniofacial morphology for modern anthropometric analysis. *Plast. Reconstr. Surg.* 2009;124(6):2076–2084. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181bf7e1b
9. Delye H., Clijmans T., Mommaerts M.Y., Sloten J.V., Goffin J. Creating a normative database of age-specific 3D geometrical data, bone density, and bone thickness of the developing skull: a pilot study. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2015;16(6):687–702. doi: 10.3171/2015.4.PEDS1493
10. Elzaki M.M., Ayad C.E., Hassan H.A., Abdalla E.A. Anthropometric computed tomography study of certain craniofacial parameters: cephalic length and cranial width, nasal height, width and index of adult Sudanese. *Glob. Adv. Res. J. Med. Med. Sci.* 2015;4:467–472.
11. Massimi L., Bianchi F., Frassanito P., Calandrelli R., Tamburrini G., Caldarelli M. Imaging in craniosynostosis: when and what? *Childs Nerv. Syst.* 2019;35(11):2055–2069. doi: 10.1007/s00381-019-04278-x
12. Hong B.Y., Ho E.S., Zellner E., Phillips J.H., Forrest C.R. Comparing cephalic index and midsagittal vector analysis in assessing morphology in sagittal synostosis: A CT-based morphometric analysis. *Cleft. Palate. Craniofac. J.* 2019;56(7):944–952. doi: 10.1177/1055665618815400

Сведения об авторах:

Гаилов Сайди Саит-Хусейнович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5554-4588, e-mail: s-stavros@mail.ru
Захарчук Екатерина Владимировна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-1317-5219, e-mail: katgor@yandex.ru
Воробьев Дмитрий Петрович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4967-6047, e-mail: ratr@rambler.ru

Information about the authors:

Saidi S. Gaibov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5554-4588, e-mail: s-stavros@mail.ru
Ekaterina V. Zacharchyk, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1317-5219, e-mail: katgor@yandex.ru
Dmitry P. Vorobyev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4967-6047, e-mail: ratr@rambler.ru

Поступила в редакцию 02.03.2023

После доработки 24.03.2023

Принята к публикации 08.04. 2023

Received 02.03.2023

Revision received 24.03.2023

Accepted 08.04. 2023

Сравнительный анализ структурной организации коры мозжечка человека в верхней и нижней полулунных долях в возрастном аспекте

А.А. Баландин

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

Резюме

Мозжечок – это не просто «координационный узел», а филогенетически наиболее древняя многокомпонентная, сложноустроенная система. Цель исследования – провести сравнительный анализ структурной организации коры мозжечка в верхней и нижней полулунных долях в возрастном аспекте. **Материал и методы.** Выполнен анализ данных секционного исследования мозжечка 196 мужчин и 180 женщин, которых разделили на две группы. В первой группе была изучена структурная организация коры мозжечка в области верхней полулунной доли, во второй – в области нижней полулунной доли. В первую группу включили 179 человек (93 мужчины и 86 женщин) в возрасте от 21 года до 88 лет, умерших в период 2016–2018 гг., во вторую – 197 человек (103 мужчины и 94 женщины) в возрасте от 22 до 88 лет, умерших в период 2019–2022 гг. Аутопсийный материал забирали из верхней и нижней полулунных долей в обоих полушариях мозжечка, фиксировали по стандартной методике и определяли толщину коры. **Результаты.** Толщина коры в обеих полулунных долях обоих полушарий мозжечка и у мужчин, и у женщин к старческому возрасту статистически значимо уменьшалась. Так, к старческому возрасту у мужчин кора истончилась на 19,5 и 22,5 % в верхней полулунной доле правого и левого полушария соответственно, у женщин – на 20,4 и 21,9 % соответственно. В нижней полулунной доле соответствующее уменьшение толщины коры у мужчин составило 21,5 и 21,9 %, у женщин – 23,7 и 21,9 %. Установлена прямая зависимость между толщиной коры верхней и нижней полулунных долей как в правом ($p = 0,887$, $p < 0,01$), так и в левом полушарии ($p = 0,792$, $p < 0,01$). **Заключение.** Результаты исследования могут стать отправными точками для понимания процессов возрастной нейродегенерации и явиться научной базой для дальнейших морфофункциональных, фундаментальных и клинических исследований.

Ключевые слова: кора мозжечка, молекулярный слой, зернистый слой, клетки Пуркинье, старение.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Баландин А.А., e-mail: balandinnauka@mail.ru

Для цитирования: Баландин А.А. Сравнительный анализ структурной организации коры мозжечка человека в верхней и нижней полулунных долях в возрастном аспекте. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(4):70–77. doi: 10.18699/SSMJ20230407

Comparative analysis of the structural organization of the human cerebellar cortex in the upper and lower semilunar lobes in the age aspect

A.A. Balandin

Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner of Minzdrav of Russia
614990, Perm, Petropavlovskaya st., 26

Abstract

The cerebellum is not just a “coordination node” but phylogenetically the most ancient, multicomponent, complex system. The aim of the study was to carry out a comparative analysis of the structural organization of the cerebellar cortex in the upper and lower semilunar lobes in the age aspect. **Material and methods.** The data of the sectional study of the cerebellum of 196 men and 180 women who were divided into two groups were analyzed. In the first group, the

structural organization of the cerebellar cortex in the area of the upper semilunar lobule and in the second group, in the area of the lower semilunar lobule was studied. The first group included 179 persons (93 men and 86 women) aged 21 to 88 years who died between 2016 and 2018; the second group included 197 persons (103 men and 94 women) aged 22 to 88 years who died between 2019 and 2022. Autopsy material was taken from the upper and lower semilunar lobes in both cerebellar hemispheres, was fixed according to the standard technique, and cortical thickness was determined.

Results. Cortical thickness in both upper and lower semilunar lobules of both cerebellar hemispheres in both men and women statistically significantly decreased by senile age. Thus, by senile age, males depleted their cortex by 19.5 and 22.5 % in the upper semilunar lobule of the right and left hemisphere, respectively, and females by 20.4 % and 21.9 %, respectively. In the inferior semilunar lobule the corresponding decrease in cortical thickness was 21.5 and 21.9 % in males and 23.7 and 21.9 % in females. A positive correlation between cortical thickness of the upper and lower semilunar lobes, both in the right and in the left hemisphere was established. **Conclusions.** The results of the study can become starting points for understanding the processes of age-related neurodegeneration and serve as a scientific basis for further morphofunctional, basic and clinical research.

Key words: cerebellar cortex, molecular layer, granular layer, Purkinje cells, aging.

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

Correspondence author: Balandin A.A., e-mail: balandinnauka@mail.ru

Citation: Balandin A.A. Comparative analysis of the structural organization of the human cerebellar cortex in the upper and lower semilunar lobes in the age aspect. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(4):70–77. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230407

Введение

Мозжечок является одним из важнейших органов, формирующих систему головного мозга. Это не просто «координационный узел», а фило-генетически наиболее древняя многокомпонентная, сложноустроенная система. Топографически мозжечок расположен в задней черепной ямке и обладает невероятным по диапазону функционалом. Он обеспечивает устойчивость тела не только при выполнении локомоторных движений, но и в контроле отдельных некропных мышц, например, при мелкой моторике кисти. Мозжечок обладает огромным количеством как эфферентных, так и афферентных связей с другими структурами головного мозга и непосредственно участвует в выполнении множества функций, совсем не связанных с движением тела, таких как поддержание циркадного ритма и обеспечение должного тонуса сосудистой стенки скелетной мускулатуры. В дополнение к этому в исследованиях последних лет доказано функциональное участие мозжечка в правильности работы таких эволюционно поздно сформированных сферах головного мозга, как когнитивной и речевой [1–5].

Важность мозжечка для ученых можно оценить по количеству научных публикаций, посвященных изучению диагностики, лечения и реабилитации пациентов с поражением этого органа, так как клиническая палитра проявления его повреждений крайне широка [6–8]. Однако наряду с интенсивными исследованиями патологии мозжечка крайне мало внимания уделено изучению возрастных изменений его тканей. Ведь именно пациентам старческой возрастной группы присущи характерные сложности в быто-

вой жизнедеятельности, связанные с функциями, за которые ответственен мозжечок: шаткость при ходьбе, приводящая к падениям, когнитивные нарушения различной выраженности, трудности в социальной адаптации и некачественный сон [9–11]. Эти особенности невозможно игнорировать, так как их дополнительное негативное влияние на качество жизни усложняет врачам различных специальностей ведение пожилых пациентов, у которых и без того снижена эффективность реабилитации и лечения, что также отражено в специализированной литературе [12–14].

Именно все вышеперечисленные факторы сформировали предмет нашего научного интереса – кора мозжечка и ее структурные изменения в возрастном аспекте. Цель исследования – провести сравнительный анализ структурной организации коры мозжечка в верхней и нижней полулунных долях в возрастном аспекте.

Материал и методы

Проведен анализ данных секционного исследования мозжечка 376 умерших (196 мужчин и 180 женщин), которых разделили на две группы. В первой группе была изучена структурная организация коры мозжечка в области верхней полулунной доли, во второй – в области нижней полулунной доли. В первую группу включили 179 человек (93 мужчины и 86 женщин) в возрасте от 21 года до 88 лет, умерших в период 2016–2018 гг., во вторую – 197 человек (103 мужчины и 94 женщины) в возрасте от 22 до 88 лет, умерших в период 2019–2022 гг. Внутри каждой группы были сформированы четыре подгруппы согласно возрастной классификации Академии педа-

Таблица 1. Распределение исследуемых лиц по подгруппам согласно возрастным периодам, $n = 376$ **Table 1.** Distribution of investigated persons by subgroups according to age periods, $n = 376$

Возрастной период	Пол		Всего
	Мужчины	Женщины	
Первый период среднего возраста, n (%)	49 (13,1)	45 (11,9)	94 (25)
Второй период среднего возраста, n (%)	53 (14,1)	48 (12,8)	101 (26,9)
Пожилой возраст, n (%)	53 (14,1)	43 (11,4)	96 (25,5)
Старческий возраст, n (%)	41 (10,9)	44 (11,7)	85 (22,6)
Всего, n (%)	196 (52,1)	180 (47,9)	376 (100)

гогических наук СССР от 1965 г. Первую группу составили 49 мужчин и 45 женщин 23–32 лет (первого периода среднего возраста), вторую – 53 мужчины и 48 женщин 36–55 лет (второго периода среднего возраста), третью – 53 мужчины и 43 женщины в возрасте от 60 лет до 71 года (пожилого возраста), четвертую – 41 мужчина и 44 женщины 75–88 лет (старческого возраста). Распределение исследуемого материала представлено в табл. 1.

Исследования выполнены с разрешения локального этического комитета Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера (протокол № 10 от 22.11.2017 и протокол № 10 от 27.11.2019).

Критерии включения умерших в исследование: причина смерти без каких-либо механических повреждений черепа; анамнестические данные, исключающие патологию центральной и периферической нервной системы, без наркотической и алкогольной зависимости; давность смерти, не превышающая 36 ч; отсутствие макроскопических признаков патологии мозжечка, выявляемых при заборе материала, мезокраны.

Аутопсийный материал забирали из верхней и нижней полулунных долек в обоих полушариях мозжечка и фиксировали по стандартной ме-

тодике. После его заливки в парафиновые блоки изготавливали гистологические срезы толщиной 4–6 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, толуидиновым синим.

Морфометрический анализ исследуемых гистологических образцов проводили с использованием программного пакета BioVision, version 4,0 (Австрия). Захват изображений обеспечивали использованием цифровой камеры для микроскопа CAM V200 (Vision, Австрия). Определяли толщину коры.

Результаты представили в виде значений средней арифметической величины (M), относительной ошибки (m), максимального и минимального значений, вариационного коэффициента, медианы. Достоверность различий средних параметров определяли, применяя параметрический t -критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при расчете статистических гипотез считали равным 0,05. Методом Пирсона определяли корреляционную взаимосвязь толщины коры обеих долек.

Результаты

При гистологическом исследовании коры как верхней, так и нижней полулунных долек выявили наличие трех слоев – наружного молекуляр-

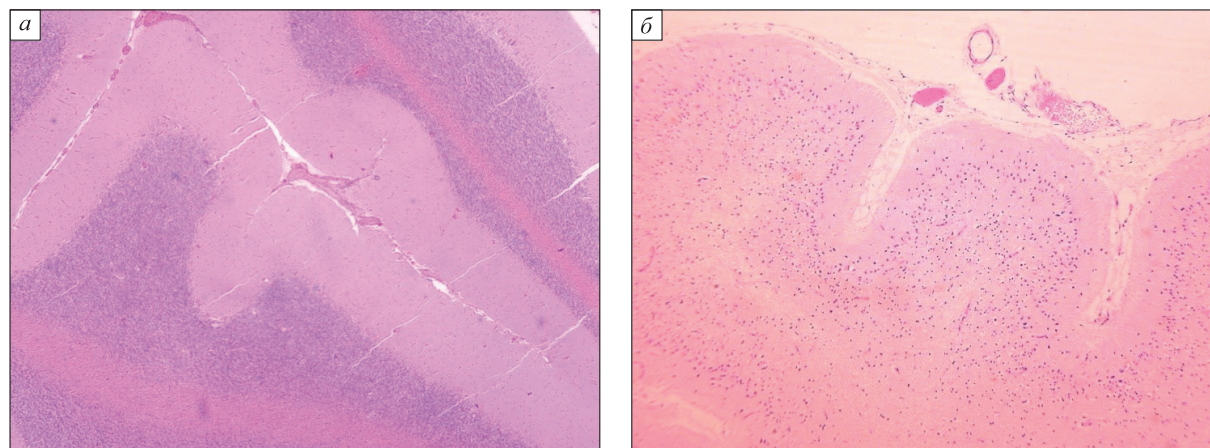


Рис. 1. Кора мозжечка, все слои, окраска гематоксилином и эозином, женщина 27 лет (а) и 82 лет (б). Ув. $\times 80$
Fig. 1. Cerebellar cortex, all layers, hematoxylin and eosin stain, woman 27 years old (a) and 82 years old. $\times 80$

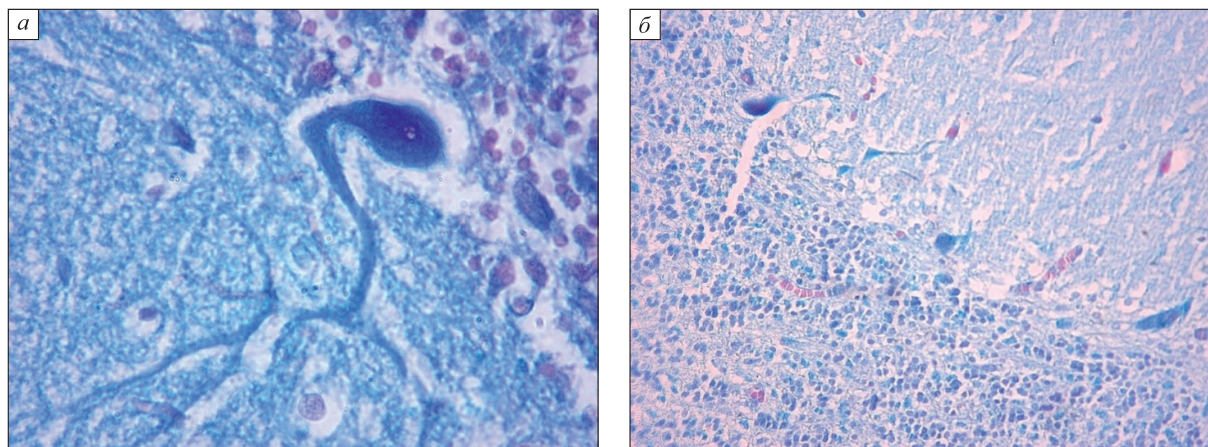


Рис. 2. Кора мозжечка, клетка Пуркинье, окраска толуидиновым синим, мужчина 25 лет (а, ув. $\times 400$) и 82 лет (б, ув. $\times 150$)

Fig. 2. Cerebellar cortex, Purkinje cell, toluidine blue stain, man 25 years old (a, $\times 400$) and 82 years old (б, $\times 150$)

ного, внутреннего зернистого и промежуточного, так называемого слоя клеток Пуркинье. Каждый слой четко визуализируется и имеет явные границы (рис. 1). Отдельно необходимо отметить, что эта стратификация отчетливо просматривается при всех видах окрашивания (рис. 1, 2).

В первом и втором периодах среднего возраста в обеих исследуемых долях мозжечка клетки Пуркинье в ткани коры формируют ровный ряд, их тела имеют четкие границы, во многих видны ядра. Многочисленные отростки этих нейронов уходят глубоко в молекулярный слой и про-

сматриваются на всем протяжении. В пожилом и старческом возрасте количество таких грушевидных нейронов становится гораздо меньше, расстояние между ними увеличивается, наряду с этим образуются «зоны выпадения», а многие клетки становятся меньше размером и теряют свою форму (см. рис. 2).

При визуальном осмотре стеклопрепаратов становится очевидным истончение молекулярного слоя коры мозжечка, в то время как зернистый слой изменений не претерпевает (см. рис. 1). Результаты морфометрического исследования толщины коры представлены в табл. 2, 3.

Таблица 2. Толщина коры у обследуемых лиц в правой полушарии мозжечка, мкм

Table 2. Cortical thicknesses in the right cerebellar hemisphere, μm

Возрастной период	Пол	$M \pm m$	Max	Min	σ	Cv	Me
Верхняя полулунная доля							
Первый период зрелого возраста ($n = 44$)	м	$666,45 \pm 16,72$	790,00	539,00	78,43	9,23	669,00
	ж	$659,86 \pm 16,33$	788,00	536,00	76,59	8,89	661,00
Второй период зрелого возраста ($n = 49$)	м	$623,09 \pm 15,51$	749,00	494,00	79,11	10,05	625,00
	ж	$615,74 \pm 18,13$	746,00	492,00	86,94	12,27	611,00
Пожилой возраст ($n = 46$)	м	$591,88 \pm 18,72$	738,00	443,00	93,58	14,80	584,00
	ж	$588,10 \pm 19,68$	734,00	441,00	90,17	13,83	585,00
Старческий возраст ($n = 40$)	м	$536,70 \pm 13,87$	631,00	434,00	62,02	7,17	538,00
	ж	$525,28 \pm 12,70$	629,00	433,00	56,81	6,14	538,50
Нижняя полулунная доля							
Первый период зрелого возраста ($n = 50$)	м	$682,25 \pm 14,22$	782,00	543,00	74,44	9,32	671,00
	ж	$667,26 \pm 16,01$	782,00	539,00	72,11	8,76	668,00
Второй период зрелого возраста ($n = 52$)	м	$619,79 \pm 11,85$	741,00	499,00	78,68	11,15	629,00
	ж	$611,34 \pm 14,24$	744,00	490,00	83,58	12,54	610,00
Пожилой возраст ($n = 50$)	м	$597,31 \pm 19,62$	742,00	449,00	93,32	12,80	589,00
	ж	$589,89 \pm 15,65$	738,00	448,00	91,43	11,13	590,00
Старческий возраст ($n = 45$)	м	$531,38 \pm 11,33$	630,00	432,00	62,76	8,27	532,00
	ж	$520,80 \pm 12,05$	632,00	430,00	57,64	6,10	531,00

Таблица 3. Толщина коры у обследуемых лиц в левом полушарии мозжечка, мкм

Table 3. Cortical thicknesses in the right cerebellar hemisphere, μm

Возрастной период	Пол	$M \pm m$	Max	Min	σ	Cv	Me
Верхняя полулунная доля							
Первый период зрелого возраста ($n = 44$)	м	$663,55 \pm 16,81$	784,00	535,00	78,84	9,37	668,50
	ж	$657,05 \pm 16,31$	782,00	533,00	76,48	8,90	662,00
Второй период зрелого возраста ($n = 49$)	м	$618,65 \pm 15,39$	740,00	486,00	78,49	9,96	623,50
	ж	$611,61 \pm 16,59$	739,00	485,00	79,57	10,35	607,00
Пожилой возраст ($n = 46$)	м	$588,76 \pm 18,66$	733,00	438,00	93,29	14,78	582,00
	ж	$584,10 \pm 19,69$	731,00	437,00	90,25	13,94	579,00
Старческий возраст ($n = 40$)	м	$533,35 \pm 13,84$	627,00	428,00	61,90	7,18	535,00
	ж	$521,17 \pm 12,62$	624,00	428,00	56,43	6,11	533,00
Нижняя полулунная доля							
Первый период зрелого возраста ($n = 50$)	м	$680,05 \pm 12,52$	781,00	540,00	74,34	9,30	667,00
	ж	$664,16 \pm 13,31$	777,00	537,00	71,01	8,41	662,00
Второй период зрелого возраста ($n = 52$)	м	$614,29 \pm 12,34$	741,50	495,00	78,54	10,25	627,00
	ж	$606,84 \pm 11,57$	741,00	484,00	81,52	11,84	610,00
Пожилой возраст ($n = 50$)	м	$594,30 \pm 14,11$	742,00	444,00	91,33	11,87	584,50
	ж	$588,71 \pm 16,55$	739,00	441,00	90,53	10,43	586,00
Старческий возраст ($n = 45$)	м	$530,89 \pm 10,43$	630,50	431,00	62,21	9,17	531,00
	ж	$518,80 \pm 13,15$	631,00	430,00	52,54	6,18	533,00

При сравнении толщины коры как в верхней, так и в нижней полулунной доле обоих полушарий мозжечка и у мужчин, и у женщин к старческому возрасту выявлено статистически достоверное снижение параметров. Так, к старческому возрасту у мужчин кора истончилась на 19,5 и 22,5 % в верхней полулунной доле правого и левого полушарий соответственно, у женщин – на 20,4 и 21,9 % соответственно. В нижней полулунной доле соответствующее уменьшение толщины коры у мужчин составило 21,5 и 21,9 %, у женщин – 23,7 и 21,9 %. Установлена прямая тесная корреляционная взаимосвязь между толщиной коры верхней и нижней полулунных долей как в правом ($r = 0,887$, $p < 0,01$), так и в левом полушарии ($r = 0,892$, $p < 0,01$).

Незначительное ($p > 0,05$) преобладание толщины коры в обеих долях в правом полушарии в каждом исследуемом возрастном периоде объясняется межполушарной функциональной асимметрией работы головного мозга, которая проявляется в особенностях строения не только мозга, но и других органов человека [15–18].

Процессы истончения коры преимущественно в молекулярном слое объясняются его филогенетически более поздним формированием, нежели зернистого слоя. Эти процессы возрастных изменений заложены генами и идут по определенным механизмам, таким как нарушение протеостаза, предопределенные сбои в работе митохондрий нейронов, а также снижение качества межклеточ-

ных коммуникаций [19, 20]. Не стоит забывать и о том, что мозг является ярко выраженным представителем гормонозависимых органов. Особенно активно на него воздействуют гормоны полового спектра, такие как тестостерон и эстроген. При этом, как показывает множество научных работ, это действие настолько многогранно и системно, что не ограничивается простым влиянием на поведение, а вносит повсеместные положительные изменения в физиологию нейронов, нейромедиаторную активность, гомеостатический баланс ткани центральной нервной системы и даже на механизмы нейрогенеза [21–24]. При наступлении периода постменопаузы и возрастного снижения синтеза половых гормонов организм теряет эту биохимическую «завесу» нейропротекции.

Что касается выявленных прямых тесных корреляционных взаимосвязей толщины коры в верхней и нижней полулунных долях в обоих полушариях, обращает на себя внимание ранее проведенное исследование на секционном материале [25]. В нем было установлено, что анатомическая конфигурация головного мозга, как органа, не претерпевает изменений с возрастом. Его отделы характеризуются устойчивыми пропорциями по отношению друг к другу на протяжении всей жизни человека, а их взаимоположение в постнатальном онтогенезе не изменяется. Мозг не просто сохраняет свою форму, но и выдерживает топографические взаимоотношения с черепом на протяжении жизни [25]. Наше исследова-

ние показало, что такая интересная особенность выявляется не только на макро-, но и на микроанатомическом уровне организации центральной нервной системы.

Заключение

Результаты исследования могут стать отправными точками для понимания процессов возрастной нейродегенерации и явиться научной базой для дальнейших морфофункциональных, фундаментальных и клинических исследований.

Список литературы

1. Mariën P., Borgatti R. Language and the cerebellum. *Handb. Clin. Neurol.* 2018;154:181–202. doi: 10.1016/B978-0-444-63956-1.00011-4
2. Schmahmann J.D. The cerebellum and cognition. *Neurosci. Lett.* 2019;688:62–75. doi: 10.1016/j.neulet.2018.07.005
3. Canto C.B., Onuki Y., Bruinsma B., van der Werf Y.D., de Zeeuw C.I. The sleeping cerebellum. *Trends Neurosci.* 2017;40(5):309–323. doi: 10.1016/j.tins.2017.03.001
4. van Overwalle F., Manto M., Cattaneo Z., Clausi S., Ferrari C., Gabrieli J.D.E., Guell X., Heleven E., Lupo M., Ma Q., ... Leggio M. Consensus paper: cerebellum and social cognition. *Cerebellum.* 2020;19(6):833–868. doi: 10.1007/s12311-020-01155-1
5. Starowicz-Filip A., Chrobak A.A., Moskała M., Krzyżewski R.M., Kwinta B., Kwiatkowski S., Milczarek O., Rajtar-Zembaty A., Przewoźnik D. The role of the cerebellum in the regulation of language functions. *Psychiatr. Pol.* 2017;51(4):661–671. doi: 10.12740/PP/68547
6. Кокуркина Р.Г., Менделевич Е.Г. Мальформация Киари I типа и когнитивные нарушения: фокус на мозжечок. *Неврол. вестн.* 2019;51(2):80–84.
7. Пальчик А.Б., Пашков А.Ю., Петрова Н.А., Савельева Н.А. Роль мозжечка в развитии и расстройствах когнитивных функций и поведения у детей. *Специальное образование.* 2021;(4):134–152. doi: 10.26170/1999-6993_2021_04_09
8. Mitoma H., Manto M., Hampe C.S. Immune-mediated cerebellar ataxias: practical guidelines and therapeutic challenges. *Curr. Neuropharmacol.* 2019;17(1):33–58. doi: 10.2174/1570159X16666180917105033
9. Натальская Н.Ю., Меринов А.В., Федотов И.А. К проблеме гериатрической деонтологии. *Клин. геронтол.* 2009;15(12):41–43.
10. Gazibara T., Kurtagic I., Kisić-Tepavčević D., Nurković S., Kovacević N., Gazibara T., Pekmezović 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
11. Дёмин А.В., Мороз Т.П., Грибанов А.В., Торшин В.И. Характеристика постурально-моторного контроля у женщин пожилого возраста с синдромом падений. *Экол. человека.* 2016;(5):30–35. doi: 10.33396/1728-0869-2016-5-30-35
12. 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
13. Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Горбатенко Е.А., Сапожников С.С., Зырянов И.П. Результаты чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в различных возрастных группах. *Сиб. науч. мед. ж.* 2021;41(2):56–65. doi: 10.18699/SSMJ20210208
14. 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
15. McCormick D.A., McGinley M.J., Salkoff D.B. Brain state dependent activity in the cortex and thalamus. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2015;(31):133–40. doi: 10.1016/j.conb.2014.10.003
16. Баландин А.А., Железнов Л.М., Баландина И.А. Сравнительная характеристика параметров таламусов человека в первом периоде зрелого возраста и в старческом возрасте у мезоцефалов. *Сиб. науч. мед. ж.* 2021;41(2):101–105 doi: 10.18699/SSMJ20210214
17. Баландин В.А., Баландина И.А. Ширина прецентральной извилины у мужчин-мезоцефалов по данным рентгеновской компьютерной томографии. *Морфология.* 2018;154(6):76–78
18. Катерлина И.Р., Изранов В.А., Соловьева И.Г., Рымар О.Д., Насонова Н.В., Абрамов В.В. Межполушарная асимметрия головного мозга и морфологическая асимметрия щитовидной железы. *Вестн. НГУ. Сер. Биол., клин. мед.* 2010;8(1):129–132.
19. Пальцын А.А., Комиссарова С.В. Возрастные изменения мозга. *Патол. физиол. и эксперим. терапия.* 2015;59(4):108–116.
20. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013;153(6):1194–1217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039
21. Jorgensen C., Wang Z. Hormonal regulation of mammalian adult neurogenesis: a multifaceted mechanism. *Biomolecules.* 2020;10(8):1151. doi: 10.3390/biom10081151
22. Cornil C.A., Ball G.F., Balthazart J. Functional significance of the rapid regulation of brain estrogens: Where do the estrogens come from?

Brain Res. 2006;1126(1):2–26. doi: 10.1016/j.brainres.2006.07.098

23. Pintana H., Pongkan W., Pratchayasakul W., Chattipakorn N., Chattipakorn S.C. Testosterone replacement attenuates cognitive decline in testosterone-deprived lean rats, but not in obese rats, by mitigating brain oxidative stress. *Age (Dordr)*. 2015;37(5):84. doi: 10.1007/s11357-015-9827-4

24. Spritzer M.D., Roy E.A. Testosterone and adult neurogenesis. *Biomolecules*. 2020;10(2):225. doi: 10.3390/biom10020225

25. Patra A., Singla R.K., Chaudhary P., Malhotra V. Morphometric analysis of the corpus callosum using cadaveric brain: an anatomical study. *Asian J. Neurosurg.* 2020;15(2):322–327. doi: 10.4103/ajns.AJNS_328_19

References

1. Mariën P., Borgatti R. Language and the cerebellum. *Handb. Clin. Neurol.* 2018;154:181–202. doi: 10.1016/B978-0-444-63956-1.00011-4

2. Schmahmann J.D. The cerebellum and cognition. *Neurosci. Lett.* 2019;688:62–75. doi: 10.1016/j.neulet.2018.07.005

3. Canto C.B., Onuki Y., Bruinsma B., van der Werf Y.D., de Zeeuw C.I. The sleeping cerebellum. *Trends Neurosci.* 2017;40(5):309–323. doi: 10.1016/j.tins.2017.03.001

4. van Overwalle F., Manto M., Cattaneo Z., Clausi S., Ferrari C., Gabrieli J.D.E., Guell X., Heleven E., Lupo M., Ma Q., ... Leggio M. Consensus paper: cerebellum and social cognition. *Cerebellum*. 2020;19(6):833–868. doi:10.1007/s12311-020-01155-1

5. Starowicz-Filip A., Chrobak A.A., Moskała M., Krzyżewski R.M., Kwinta B., Kwiatkowski S., Milczarek O., Rajtar-Zembaty A., Przewoźnik D. The role of the cerebellum in the regulation of language functions. *Psychiatr. Pol.* 2017;51(4):661–671. doi: 10.12740/PP/68547

6. Kokurkina R.G., Mendelevich E.G. Type 1 chiari malformation and cognitive impairment: focus on the cerebellum. *Nevrologicheskiy vestnik = Neurology Bulletin*. 2019;51(2):80–84. [In Russian].

7. Pal'chik A.B., Pashkov A.Y., Petrova N.A., Savel'eva N.A. The role of cerebellum in the development and disorders of cognitive functions and behaviour in children. *Spetsial'noe obrazovanie = Special Education*. 2021;(4):134–152. [In Russian]. doi: 10.26170/1999-6993_2021_04_09

8. Mitoma H., Manto M., Hampe C.S. Immune-mediated cerebellar ataxias: practical guidelines and therapeutic challenges. *Curr. Neuropharmacol.* 2019;17(1):33–58. doi: 10.2174/1570159X16666180917105033

9. Natal'skaya N.Yu., Merinov A.V., Fedotov I.A. To the issue of geriatric ethics. *Klinicheskaya geron-*

tologiya = Clinical Gerontology. 2009;15(12):41–43. [In Russian].

10. Gazibara T., Kurtagic I., Kisić-Tepavčević D., Nurković S., Kovacević N., Gazibara T., Pekmezović 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

11. Dyomin A.V., Moroz T.P., Gribanov A.V., Torshin V.I. Postural-motor control characteristics in older female fallers. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2016;(5):30–35. [In Russian]. doi: 10.33396/1728-0869-2016-5-30-35

12. 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

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

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

15. McCormick D.A., McGinley M.J., Salkoff D.B. Brain state dependent activity in the cortex and thalamus. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2015;31:133–140. doi: 10.1016/j.conb.2014.10.003

16. Balandin A.A., Zheleznov L.M., Balandina I.A. Comparative characteristics of human thalamus parameters in the first period of mature age and in senile age in mesocephals. *Sibirskiy nauchnyy medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(2):101–105. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210214

17. Balandin V.A., Balandina I.A. Precentral gyrus width in mesocephalic males according to X-ray computed tomography. *Morfologiya = Morphology*. 2018;154(6):76–78. [In Russian].

18. Katerlina I.R., Izranov V.A., Solovieva I.G., Rymar O.D., Nasonova N.V., Abramov V.V. Functional asymmetry of brain hemispheres and morphological asymmetry of thyroid gland. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina = Journal of the Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine*. 2010;8(1):129–132. [In Russian].

19. Pal'cyn A.A., Komissarova S.V. Age-related brain changes. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya = Pathological Physiol-*

ogy and Experimental Therapy. 2015;59(4):108–116 [In Russian].

20. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194–1217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039

21. Jorgensen C., Wang Z. Hormonal regulation of mammalian adult neurogenesis: a multifaceted mechanism. *Biomolecules*. 2020;10(8):1151. doi: 10.3390/biom10081151

22. Cornil C.A., Ball G.F., Balthazart J. Functional significance of the rapid regulation of brain estrogens: Where do the estrogens come from? *Brain Res*. 2006;1126(1):2–26. doi: 10.1016/j.brainres.2006.07.098

23. Pintana H., Pongkan W., Pratchayasakul W., Chattipakorn N., Chattipakorn S.C. Testosterone replacement attenuates cognitive decline in testosterone-deprived lean rats, but not in obese rats, by mitigating brain oxidative stress. *Age (Dordr)*. 2015;37(5):84. doi: 10.1007/s11357-015-9827-4

24. Spritzer M.D., Roy E.A. Testosterone and adult neurogenesis. *Biomolecules*. 2020;10(2):225. doi: 10.3390/biom10020225

25. Patra A., Singla R.K., Chaudhary P., Malhotra V. Morphometric analysis of the corpus callosum using cadaveric brain: an anatomical study. *Asian J. Neurosurg*. 2020;15(2):322–327. doi: 10.4103/ajns.AJNS_328_19

Сведения об авторе:

Баландин Анатолий Александрович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3152-8380, e-mail: balandinnauka@mail.ru

Information about the author:

Anatoly A. Balandin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3152-8380, e-mail: balandinnauka@mail.ru

Поступила в редакцию 10.02.2023

После доработки 05.03.2023

Принята к публикации 15.03.2023

Received 10.02.2023

Revision received 05.03.2023

Accepted 15.03.2023

Опыт разработки системы повторного протезирования клапанов сердца

Е.А. Овчаренко¹, К.Ю. Клышников¹, А.Н. Стасев¹, А.В. Евтушенко¹,
И.К. Халивопуло¹, Д.В. Борисенко¹, Т.В. Глушкова¹, А.В. Иванова¹, И.В. Двадцатов¹,
С.С. Крутицкий², Ю.А. Кудрявцева¹, О.Л. Барбараш¹, Л.С. Барбараш¹

¹ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6

² Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского
109004, г. Москва, ул. Яузская, 11

Резюме

Развивающаяся дисфункция биопротезов клапанов сердца, требующая повторного вмешательства для их замены, представляет собой серьезный недостаток, сужающий область применения таких изделий. Настоящее исследование демонстрирует экспериментальное обоснование медицинского устройства, предназначенного для частичного решения проблемы повторных вмешательств на клапанах сердца, прежде всего с акцентом на снижение длительности и травматичности таких процедур за счет бесшовного баллонного метода имплантации по типу «протез-в-протез». **Материал и методы.** В работе представлена серия экспериментов *in silico*, *in vitro* и *in vivo* для оценки различных аспектов разрабатываемого устройства. Численное моделирование придания конечной формы опорному каркасу протеза клапана сердца для выбора наиболее перспективной концепции при прототипировании осуществляли в среде Abaqus/CAE (Dassault Systèmes, Франция) на основе метода конечных элементов. Выбранную оптимальную модель опорного каркаса прототипировали в виде серии образцов протеза четырех типоразмеров для гидродинамического исследования количественных характеристик *in vitro*. Исследование осуществляли в установке Vivitro Labs (Vivitro Labs, Канада), имитируя физиологический режим работы сердца. Протезы исследовали для митральной позиции. Разработанные прототипы устройства дополняли сопутствующими изделиями, имплантационным держателем и баллонным катетером, после чего валидировали предложенный метод бесшовной фиксации в процедуре имплантации на модели бычьего сердца *in vitro* и серии хронических экспериментов на животных *in vivo* ($n = 3$). **Результаты.** В ходе численного моделирования показано, что в модели № 3 опорного каркаса протеза возникают наименьшие напряжения – амплитудой до 490 МПа. Для других концептов (моделей № 1 и № 2) данный показатель был значительно больше, соответственно 543 и 514 МПа. Прототипы, полученные на основе выбранной формы опорного каркаса, продемонстрировали удовлетворительные гидродинамические характеристики: эффективную площадь отверстия 190–261 мм², объем регургитации 6–9 мл/цикл, средний транспротезный градиент 4,4–6,4 мм рт. ст. в зависимости от типоразмера. Исследование технологии бесшовной баллонной имплантации в модели сердца *in vitro* и в последующем хроническом эксперименте на овцах подтвердили основную идею системы – возможность существенного сокращения длительности повторного протезирования. Показано, что время шовной имплантации «классического» каркасного протеза митрального клапана составляет 23–29 минут, с общим временем доступа 41–52 минуты. При имплантации экспериментального устройства непосредственно бесшовное протезирование заняло 4–6 минут, время доступа 24–29 минуты. При этом одномоментные результаты эхокардиографического исследования работы протеза продемонстрировали удовлетворительную гемодинамику. **Заключение.** В настоящей работе представлена последовательная серия тестов разрабатываемой системы повторного протезирования клапанов сердца, которая обосновывает некоторые конструктивные решения, подтверждает эффективность и состоятельность выбранного подхода к бесшовной малоинвазивной имплантации.

Ключевые слова: повторное протезирование, «протез-в-протез», бесшовная фиксация, численное моделирование, гидродинамические характеристики, исследование на животных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках Комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в области разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов

глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утв. Распоряжением Правительства РФ от 11 мая 2022 г. №1144-р).

Автор для переписки: Клышников К.Ю., e-mail: klyshku@kemcardio.ru

Для цитирования: Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Стасев А.Н., Евтушенко А.В., Халивопуло И.К., Борисенко Д.В., Глушкова Т.В., Иванова А.В., Двадцатов И.В., Крутицкий С.С., Кудрявцева Ю.А., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Опыт разработки системы повторного протезирования клапанов сердца. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(4):78–90. doi: 10.18699/SSMJ20230408

Experience in the development of a system for repeated prosthetic heart valves

E.A. Ovcharenko¹, K.Yu. Klyshnikov¹, A.N. Stasev¹, A.V. Evtushenko¹, I.K. Khalivopulo¹, D.V. Borisenko¹, T.V. Glushkova¹, A.V. Ivanova¹, I.V. Dvadsatov¹, S.S. Krutitsky², Yu.A. Kudryavtseva¹, O.L. Barbarash¹, L.S. Barbarash¹

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
650002, Kemerovo, Sosnovy blvd, 6

² City Clinical Hospital named after I.V. Davydovsky
109004, Moscow, Yauzskaya st., 11

Abstract

The failure of heart valve bioprostheses, requiring repeated intervention to replace them, is a serious drawback that narrows the scope of such devices. The present study demonstrates the experimental investigation of a medical device designed to partially solve the problem of repeated interventions on heart valves, primarily with an emphasis on reducing the duration and trauma of such procedures due to the sutureless balloon implantation method of the «valve-in-valve» method. **Material and methods.** The paper presents a series of *in silico*, *in vitro* and *in vivo* experiments to evaluate various aspects of the device under development. Numerical modeling of the final shape setting to the supporting frame of the heart valve prosthesis to select the most promising concept for prototyping was carried out in the Abaqus/CAE (Dassault Systèmes, France) based on the finite element method. The selected optimal support frame model was prototyped in the form of a series of prosthesis samples of four standard sizes for hydrodynamic studies of quantitative characteristics *in vitro*. The study was carried out in the Vivitro Labs unit (Vivitro Labs, Canada), imitating the physiological mode of the heart, the prostheses were examined for the mitral position. The developed prototypes of the device were supplemented with related products, an implant holder and a balloon catheter, after which the proposed method of sutureless fixation was validated in an *in vitro* implantation procedure on a bovine heart model and a series of *in vivo* ($n = 3$) chronic experiments on animals. **Results.** In the course of numerical simulation, it was shown that in Model No. 3 of the supporting frame of the prosthesis, the smallest stresses occur – with an amplitude of up to 490 MPa. For other concepts (Models No. 1 and No. 2), this indicator was significantly higher, 543 and 514 MPa, respectively. Prototypes obtained on the basis of the selected shape of the support frame demonstrated satisfactory hydrodynamic characteristics: effective hole area 190–261 mm², regurgitation volume 6–9 ml/cycle, average transprosthetic gradient 4.4–6.4 mmHg, depending on size. The study of the technology of sutureless balloon implantation in an *in vitro* model of the heart and the subsequent chronic experiment on sheep confirmed the main idea of the system – the possibility of a significant reduction in the duration of repeated prosthetics. It has been shown that the time of suture implantation of the “classic” frame prosthesis of the mitral valve is 23–29 minutes, with a total access time of 41–52 minutes. When implanting the experimental device, the sutureless prosthesis itself took 4–6 minutes, access time 24–29 minutes. At the same time, one-month results of an echocardiographic study of the operation of the prosthesis demonstrated satisfactory hemodynamics. **Conclusions.** This work demonstrates a consistent series of tests of the system being developed for repeated heart valve replacement, which substantiates some design solutions, confirms the effectiveness and viability of the chosen approach to sutureless minimally invasive implantation.

Key words: reoperation, «valve-in-valve», sutureless fixation, numerical simulation, hydrodynamic characteristics, animal research.

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

Financing: The study was carried out within the framework of the comprehensive scientific and technical program of the full innovation cycle “Development and implementation of a complex of technologies in the field of exploration and production of solid minerals, ensuring industrial safety, bioremediation, creation of new products of deep processing

from coal raw materials while consistently reducing the environmental impact on the environment and risks to the life of the population” (approved by Order of the Government of the Russian Federation dated May 11, 2022 No. 1144-r).

Correspondence author: Klyshnikov K.Yu., e-mail: klyshku@kemcardio.ru

Citation: Ovcharenko E.A., Klyshnikov K.Yu., Stasev A.N., Evtushenko A.V., Khalivopulo I.K., Borisenko D.V., Glushkova T.V., Ivanova A.V., Dvadsatov I.V., Krutitsky S.S., Kudryavtseva Yu.A., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Experience in the development of a system for repeated prosthetic heart valves. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(4):78–90. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230408

Введение

Биопротезы клапанов сердца зарекомендовали себя в качестве эффективных медицинских изделий для хирургического лечения клапанных пороков сердца. Ежегодно в Российской Федерации хирургически имплантируют более 2,5 тысяч таких устройств [1]. Однако основной их недостаток – развивающаяся структурная дисфункция в 50 % случаев в срок 10–15 лет – не позволяет биопротезам стать доминирующим видом заменителей клапанов сердца, а также применяться у пациентов молодого возраста [2, 3]. Исследователи всего мира предлагают различные стратегии борьбы с данным недостатком: дополнительные модификации материалов [4, 5], оптимизацию геометрии и свойств отдельных компонентов биопротезов; а также более радикальные варианты – например, использование биосовместимых синтетических полимеров [6, 7]. Однако на сегодняшний день данные методы только отодвигают срок дегенерации створчатого аппарата биопротезов, но не способны полностью избавить их от данного недостатка. Кроме того, возникает прикладная клиническая проблема – необходимость проводить повторные вмешательства на биопротезах с дисфункцией, которые были имплантированы 10–15 лет назад, и к сегодняшнему дню выходят «из строя». Учитывая, что пациенты с такими состояниями попадают на повторное вмешательство в более старшем возрасте, отягощенные сопутствующими заболеваниями (артериальная гипертензия, хроническая сердечно-сосудистая недостаточность и т.д.), риски проведения повторного хирургического вмешательства возрастают значимо, что выражается количественно в более высокой госпитальной летальности таких операций (4,6–16,7 %) [8–10]. Именно поэтому вторым аспектом развития направления лечения клапанных пороков сердца является разработка малоинвазивных устройств для повторного протезирования, применение которых минимизирует время и объем оперативного вмешательства, прямо пропорционально связанных с летальностью [11, 12]. Одним из наиболее распространенных подходов для повторного протезирования является имплантация нового устройства по типу «протез-в-протез», при котором биопротез с дис-

функцией удаляют не полностью, снижая таким образом объем операционной травмы и время искусственного кровообращения [13–17]. Дополнительным фактором, укорачивающим длительность процедуры, является использование бесшовного способа фиксации, который исключает необходимость наложения П-образных швов, используемых при «классическом» клапанном протезировании.

В настоящей статье мы продемонстрируем собственный опыт по разработке и исследованию малоинвазивного устройства для бесшовного повторного протезирования, начиная от этапов анализа *in silico* до хронического эксперимента на модели крупного животного *in vivo*. Основная концепция устройства заключается в использовании стентоподобного опорного каркаса, на котором смонтированы створки из материала биологического происхождения. Такая компоновка позволяет сжимать протез до малых диаметров, вводить в просвет первичного биопротеза (с дисфункцией) и с помощью имплантационного баллона увеличивать диаметр устройства, фиксируя его таким образом в просвете по методу «протез-в-протез». Стоит уточнить, что в текущем виде оно предназначено для имплантации открытым хирургическим способом, что, несмотря на остающуюся необходимость использования искусственного кровообращения, позволяет значительно уменьшить объем и время вмешательства по сравнению с полным репротезированием. С другой стороны, открытая операция обеспечивает более качественную по сравнению с транскатетерной процедурой санацию области имплантации – удаление кальциевых конгломератов и паннуса. Кроме того, открытый бесшовный способ репротезирования дает доступ ко всем клапанным позициям (аортальной и обеим атриовентрикулярным), чего чрезвычайно сложно добиться для транскатетерных процедур.

Материал и методы

Процесс разработки и доказательства эффективности и безопасности настоящего медицинского изделия представлен широким перечнем исследований, регламентированным Росздравнадзором и стандартами ГОСТ. Однако в насто-

ящей рукописи мы приведем только наиболее показательные и информативные эксперименты, демонстрирующие основные этапы разработки и обоснование ключевых характеристик системы для повторного протезирования клапанов сердца по типу «протез-в-протез».

Концептуализация

Начальный этап разработки заключался в итеративном проектировании и исследовании основного компонента устройства – стентоподобного опорного каркаса. На основе литературных данных и анализа существующих схожих бесшовных конструкций в системе автоматизированного проектирования SolidWorks (Dassault Systèmes, Франция) создали три исходные модели опорных каркасов, выполненные из сочетания балочных элементов (рис. 1). Данные концепты за счет своей стентовой конструкции способны обеспечить реализацию двух основных требований к опорному каркасу – сжиматься до малых диаметров для введения в просвет протеза с дисфункцией и увеличивать свой диаметр для придания имплантированной геометрии.

Представленные концепты, реализованные в виде моделей формата Parasolid (x_t), численно исследовали в среде инженерного анализа Abaqus/CAE (Dassault Systèmes, Франция) в тесте придания рабочей формы, оценивая напряженно-деформированное состояние, симметрию и качество раскрытия. Для этого на основе данных моделей строили сетку конечных элементов C3D8-типа в количестве 15 000 штук. В качестве инструмента придания рабочей формы использовали упрощенную модель баллонного катетера в виде цилиндрической поверхности из C2D-элементов, изменяющую свой диаметр от 14 до 28 мм. Взаимодействие между сетками опорных каркасов и баллоном описывали моделью трения Колумба с коэффициентами нормальной и тан-

генциальной компонент 0,2. Для модели материала, описывающей поведение опорного каркаса, выбирали литературные данные медицинской нержавеющей стали сплава SS316LVM: модуль упругости 187 500 МПа, предел пластичности 302 МПа, предел прочности 596 МПа [18]. По итогам исследования находили оптимальную модель опорного каркаса, обеспечивающую симметричное цилиндрическое раскрытие без разрушения отдельных элементов.

Прототипирование

Для дальнейших стадий разработки все компоненты настоящего устройства выполняли в виде отдельных элементов и объединяли в серию готовых прототипов. Опорный каркас изготавливали на основе трехмерной модели, выбранной на первом этапе методом прецизионной лазерной резки трубки из нержавеющей стали сплава SS314LVM с толщиной стенки 0,5 мм и диаметром 15 мм, с последующей электро- и химической полировкой. Компоненты створчатого аппарата, облицовку и манжету, спроектированные для соответствия опорному каркасу, производили методом лазерного раскроя соответствующих материалов: створчатый аппарат – из ксеноперикарда крупного рогатого скота, стабилизированного диглицидиловым эфиром этиленгликоля (ЗАО «НеоКор», Россия), облицовку и герметизирующую манжету – из полимерного биосовместимого плетеного тканого полотна, применяемого для производства биопротезов клапанов сердца (ООО «Чарко», Беларусь). Кроме того, были спроектированы дополнительные материалы и компоненты изделия: катетер баллонный – из полимера РЕВАХ по известным технологиям формирования баллонов для придания конечной формы устройству во время процедуры имплантации, держатель имплантационный – мелкосерийной отливкой из медицинского полипропилена, пред-

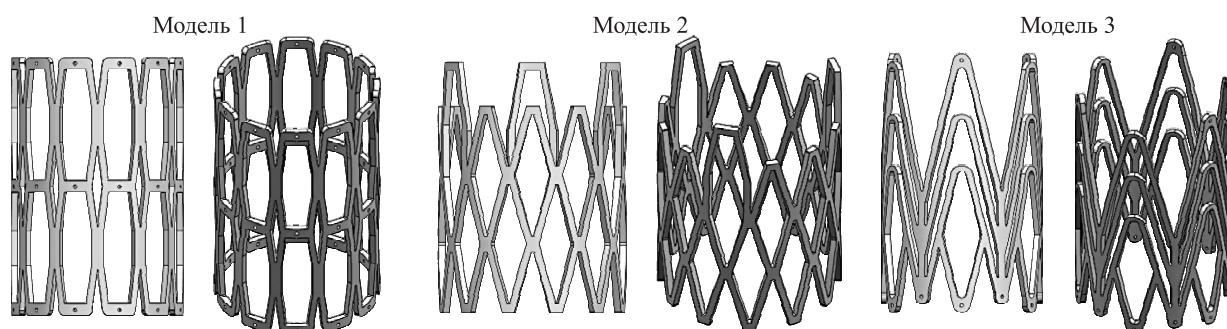


Рис. 1. Трехмерные модели исследованных концептов опорных каркасов разрабатываемого протеза. Для наглядности все модели представлены попарно в боковой проекции и изометрии

Fig. 1. Three-dimensional models of the main concepts of the supporting frames. For visualization, all models are presented in pairs in lateral and isometric projections

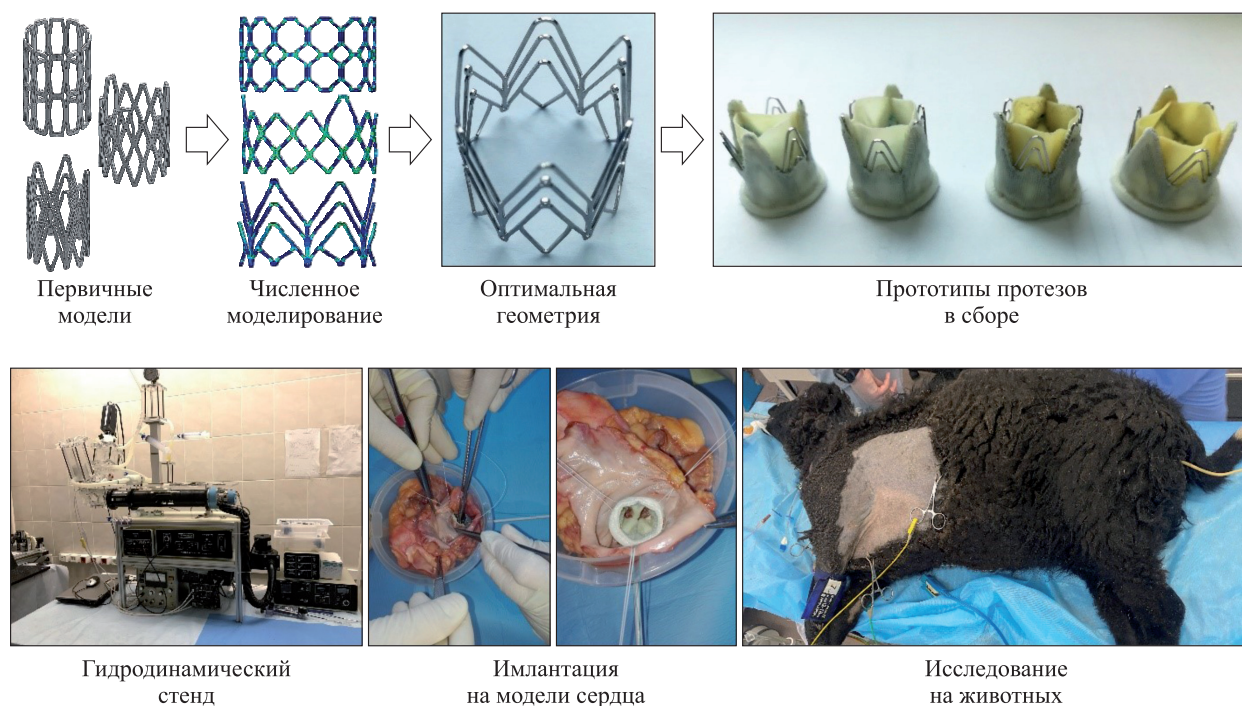


Рис. 2. Краткий дизайн проведенных исследований, начиная от этапа концептуализации до исследования на животных (пояснения в тексте)

Fig. 2. Brief design of the studies, beginning from the stage of conceptualization to animal studies (explanations in the text)

назначенного для изготовления вспомогательных элементов имплантируемых изделий.

Таким образом, была сформирована серия опытных образцов типоразмеров 23, 25, 27 и 29 мм, предназначенных для повторного протезирования в атриовентрикулярной позиции (рис. 2).

Гидродинамические испытания

Для оценки ключевых показателей эффективности работы опытных образцов в условиях гидродинамического стенда Vivitro Labs (Vivitro Labs, Канада) измеряли эффективную площадь отверстия, средний и максимальный транспротезные градиенты, объем регургитации. В качестве режима исследования протезов имитировали физиологический поток, характерный для нормальной работы сердца в атриовентрикулярной позиции: минутный объем 5 л/мин, давление «желудочка» 120 мм рт. ст., ударный объем 70 мл. Всего исследовали четыре экспериментальных образца типоразмеров 23, 25, 27 и 29 мм. Учитывая особое назначение разрабатываемого изделия – фиксацию по типу «протез-в-протез» (рис. 3, а), предварительно все опытные образцы «имплантировали» внутрь биопротезов «ЮниЛайн» (использованы в качестве контроля, рис. 3, б) соответствующих типоразмеров, с помощью баллонного способа (рис. 3, в, г). Полученные таким образом комплексы «протез-внутри-протеза»

(рис. 3, д) устанавливали в испытательный стенд. Все количественные характеристики измеряли в течение 10 циклов работы в установившемся режиме, после чего вычисляли их среднее арифметическое и стандартное отклонение.

Имплантация на модели сердца *in vitro*

Оценку основных эргономических и манипуляторных характеристик, а также валидацию работы всей системы повторного протезирования осуществляли в натурном эксперименте имплантации на модели трупного сердца быка. Имитировали всю последовательность процедуры повторного протезирования для атриовентрикулярной позиции. Для этого обеспечивали доступ к нативному клапану, вшивали «классическим» способом биопротез «ЮниЛайн» 30 типоразмера (митральный), после чего имплантировали по типу «протез-в-протез» предложенную бесшовную конструкцию с помощью прототипов баллонной системы. Исходя из оценки внутреннего просвета данного протеза, для работы использовали экспериментальное устройство с диаметром 27 мм. В исследовании оценивали состоятельность подхода с учетом особенностей анатомического расположения (доступа) к клапану, время имплантации в сравнении с «классическим» шовным способом, наличие дефектов и асимметрий раскрытия

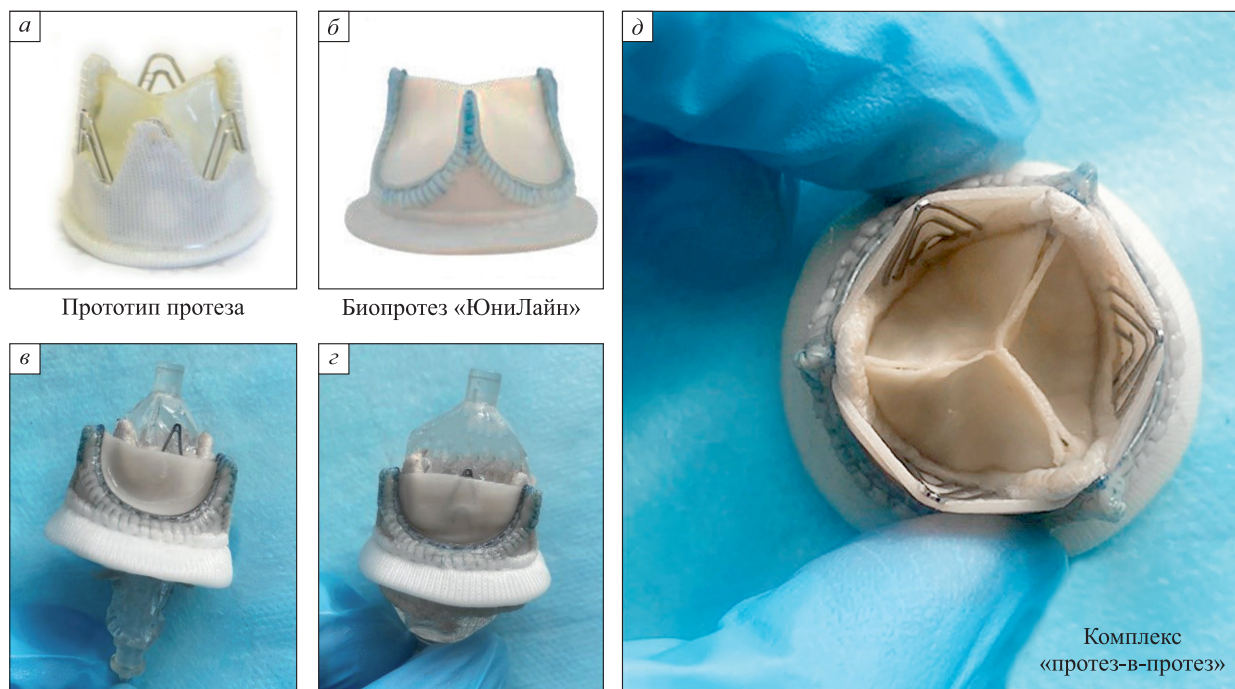


Рис. 3. Визуализация принципа «протез-в-протез», использованная при гидродинамических исследованиях: а – прототип экспериментального протеза; б – клинический биопротез «ЮниЛайн»; в – введение экспериментального протеза в просвет каркасного протеза; г – раздувание баллонного катетера, фиксация экспериментального протеза; д – пример сформированного итогового комплекса «протез-в-протез», который исследовали в гидродинамическом стенде

Fig. 3. Visualization of the «valve-in-valve» concept used in hydrodynamic studies: а – experimental prosthesis prototype; б – UniLine clinical bioprosthesis; в – placing of the experimental prosthesis into the lumen of the frame prosthesis; г – inflation of the balloon catheter; fixation of the experimental prosthesis; д – an example of the formed final «valve-in-valve» complex, which was examined in a hydrodynamic stand

протеза; запирательную функцию створчатого аппарата.

Имплантация крупным животным

Итоговым исследованием, доказывающим состоятельность системы, ее безопасность и эффективность, явилась серия имплантаций разрабатываемого протеза в хроническом эксперименте *in vivo*. В качестве экспериментальных животных использовали беспородных овец весом 45–55 кг ($n = 3$), которым воспроизводили процедуру повторного протезирования митрального клапана в двухэтапной постановке. На первом этапе в условиях эндотрахеального газового наркоза, искусственного кровообращения (нормотермическое) и кровяной кардиopleгии имплантировали биопротез «ЮниЛайн» типоразмера 26 мм. Хирургический доступ осуществляли через левостороннюю торакотомию в четвертом межреберье. На втором этапе спустя четыре недели выполняли в аналогичных условиях повторное протезирование митрального клапана по типу «протез-в-протез» с использованием разрабатываемой конструкции диаметром 23 мм. Для этого устройство

монтировали на имплантационном баллоне, вводили в просвет протеза, имитирующего дисфункцию (первый этап), и, придавая баллону давление 4 атмосферы, осуществляли его раскрытие. Вспомогательные компоненты (держатель имплантационный, ручка, баллон) системы протезирования удаляли из операционного поля и завершали процедуру по стандартному сценарию. Первичная точка наблюдения животных составила 1 месяц, по итогам которого выполняли трансторакальное эхокардиографическое исследование на аппарате ESAOTE (S.p.A., Италия) с секторным датчиком 2–4 МГц, с оценкой ключевых показателей: площади митрального клапана, максимального и среднего транспротезных градиентов, линейной скорости кровотока.

Результаты

Концептуализация

В ходе численного моделирования показано, что модели достигают разного напряжения по Мизесу в процессе придания конечной формы. Так, наилучшие результаты, т.е. наименьшее

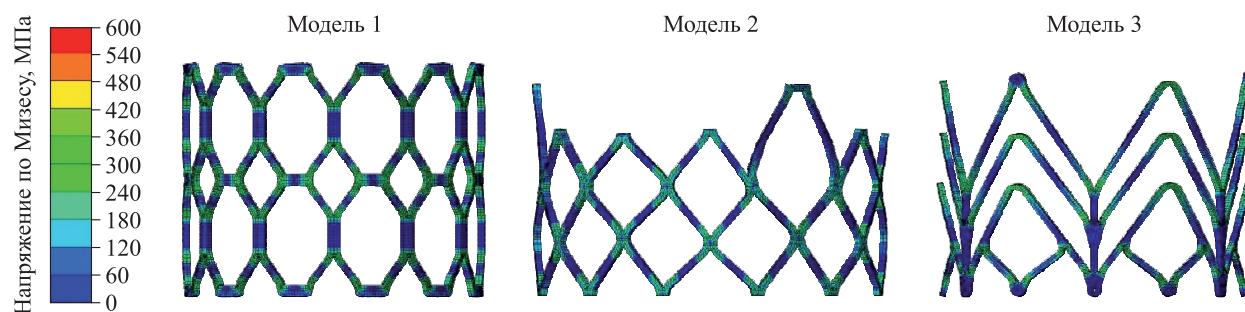


Рис. 4. Эпюры напряжения по Мизесу для исследованных концептов опорных каркасов при придании конечной формы (28 мм). Все результаты представлены в единой шкале 0–600 МПа

Fig. 4. Diagrams of von Mises stress for the studied concepts of support frames during shape setting (28 mm). All results are presented in a unified scale 0–600 Mpa

напряжение, продемонстрировала модель № 3 (490 МПа). Модель № 1 достигла 543 МПа, а модель № 2 – 514 МПа (рис. 4). При этом предел прочности материала (нержавеющая сталь сплава SS316LVM) равен 596 МПа. Стоит отметить, что для всех моделей наблюдали переход материала в область пластической деформации, т.е. закрепление конечной формы, однако возникающая в ходе данного процесса релаксация эластической компоненты напряжения различалась. Выражена данная характеристика в виде показателя рекойла: падения диаметра каркаса после снятия нагрузки. Для модели № 1 данный показатель составил 1,1 мм (3,9 % от диаметра), для модели № 2 – 0,9 мм (3,2 %), для модели № 3 – 1,2 мм (4,3 %). Полученные результаты свидетельствуют о преимуществах модели № 3 с позиции наименьших амплитуд напряжения, т.е. минимального риска разрушения элементов опорного каркаса в результате придания конечной формы. Именно

данная модель и была использована для прототипирования серии опытных образцов.

Гидродинамические испытания

Экспериментальные образцы разрабатываемого протеза обладают удовлетворительными гидродинамическими характеристиками с позиций эффективной площади отверстия, объема регургитации и среднего транспротезного градиента (падение давления), в том числе относительно контрольных протезов «ЮниЛайн» (табл. 1). Качественный анализ работы створчатого аппарата имплантации продемонстрировал симметричное, равномерное открытие.

Имплантация на модели сердца *in vitro*

В ходе эксперимента показано, что система обладает состоятельностью и позволяет успешно осуществить процедуру репротезирования (рис. 5). Время первичной шовной имплантации «ЮниЛайн» составило 11 минут, в то время как время имплантации по типу «протез-в-протез» – 4 минуты. Общая итоговая высота получившегося комплекса из двух устройств составила 20 мм, что стоит считать удовлетворительным, прежде всего с позиции риска обструкции выводного отдела левого желудочка. При соблюдении рекомендованного сайзинга и достаточного давления в баллоне протез обеспечивает симметричное цилиндрическое раскрытие без формирования парапротезной фистулы по итогам гидравлической пробы.

Визуальный анализ не выявил деформаций опорного каркаса или створчатого аппарата экспериментального протеза, манжета полностью закрывала область контакта двух устройств без выраженного зазора, что должно предотвращать формирование парапротезной фистулы. Все компоненты системы (катетер баллонный, держатель имплантационный и протез клапана) не оказали негативного влияния на удобство манипулирования.

Таблица 1. Гидродинамические характеристики экспериментальных и контрольных образцов

Table 1. Hydrodynamic performance of experimental and control samples (clinical valves “UniLine”)

Протез	Эффективная площадь отверстия, мм ²	Объем регургитации, мл/цикл	Падение давления, мм рт. ст.
«ЮниЛайн», типоразмер			
26 мм	205	5	3,2
28 мм	248	11	4,5
30 мм	250	8	6,2
32 мм	287	6	4,6
Опытный образец, типоразмер			
23 мм	190	6	5,1
25 мм	211	9	4,8
27 мм	234	4	4,4
29 мм	261	7	6,1

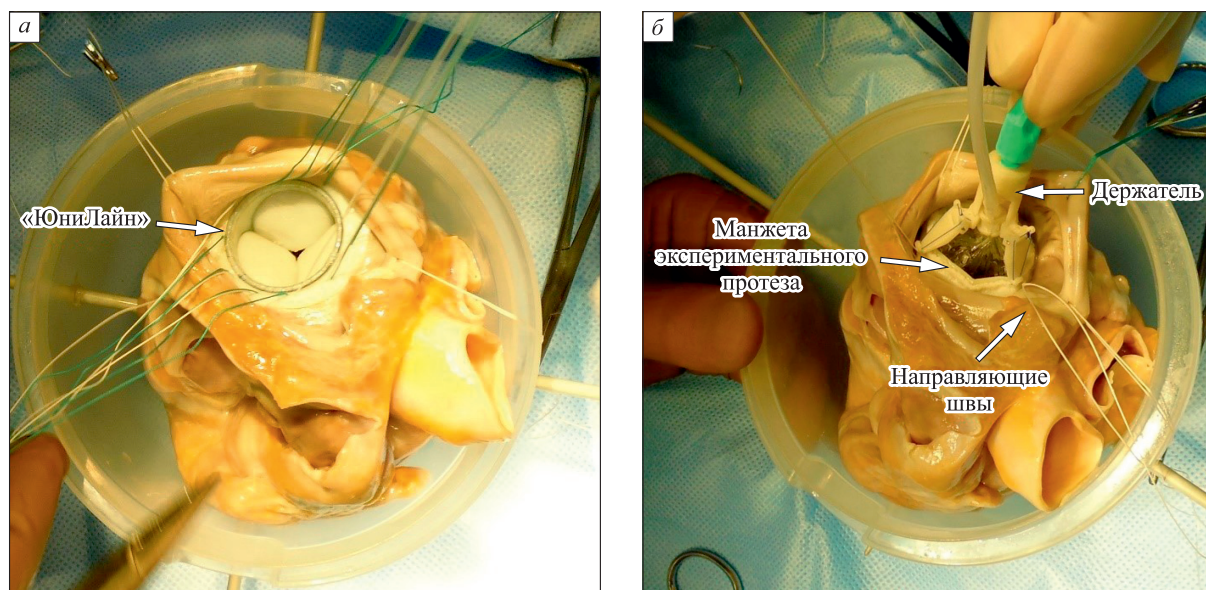


Рис. 5. Визуализация этапов имплантации экспериментального протеза на модели сердца *in vitro*: а – имитация первичного протезирования митрального клапана; б – введение системы повторного протезирования в просвет каркасного образца «ЮниЛайн». Визуализация основных элементов системы

Fig. 5. Visualization of the stages of experimental prosthesis implantation on the *in vitro* model of the heart: а – imitation of primary mitral valve replacement; б – introduction of the prosthetics system into the lumen of the «Uni-Line». Visualization of the main elements of the system

Имплантация крупным животным

Суммарное время имплантации первичного биопротеза «ЮниЛайн» (первый этап), включающее наложение 11 П-образных швов для прошивания манжеты в области фиброзного кольца митрального клапана, достигало 23–29 минут, общее время доступа к клапану – 41–52 минуты. При имплантации экспериментального устройства, выполненной через 4 недели после первого этапа, время доступа составило 24–29 минут, время самой бесшовной малоинвазивной имплантации – 4–6 минут. Таким образом, в условиях данной модели повторного протезирования удалось сократить процедуру на 19–23 минуты. Непосредственно при имплантации разрабатываемого биопротеза не наблюдали технических сложностей и дислокаций (рис. 6).

Количественной оценкой эффективности проведенной процедуры репротезирования стало эхокардиографическое исследование гемодинамики *in vivo* (табл. 2). Спустя один месяц функционирования экспериментальных биопротезов выявлены различия гемодинамики, прежде всего выраженные в увеличении транспротезного градиента (максимального и среднего) по сравнению с контрольными значениями. Ассоциированная с таким изменением линейная скорость кровотока также возросла.

Обсуждение

Учитывая комплексность представленной разработки системы повторного протезирования клапанов сердца, сперва рассмотрим аспекты проектирования и тестирования подобных устройств в контексте отдельных экспериментальных методов, после чего обобщим полученные результаты.

Наиболее ранний этап проектирования, продемонстрированный в настоящем исследовании, – создание цифровых концептов и численное моделирование с последующей «выбраковкой» несостоятельных геометрий – наглядно демонстрирует современный уровень и инструментарий разработчика медицинских изделий [19, 20]. Возможность анализировать и количественно оценивать *in silico* эффективность и безопасность конструкций еще до этапа натурного прототипирования и изготовления опытных образцов значительно ускоряет и оптимизирует разработку [21]. Безусловно, численное моделирование не способно детально учесть все особенности работы медицинского устройства и является упрощением. Однако проводя простые тесты в сравнительном аспекте, можно выделить те формы и геометрии, которые демонстрируют лучшие количественные характеристики [22]. Именно такую концепцию мы продемонстрировали наглядно в настоящем случае: три исходных концепта подвергали численному моделированию воздействия основной

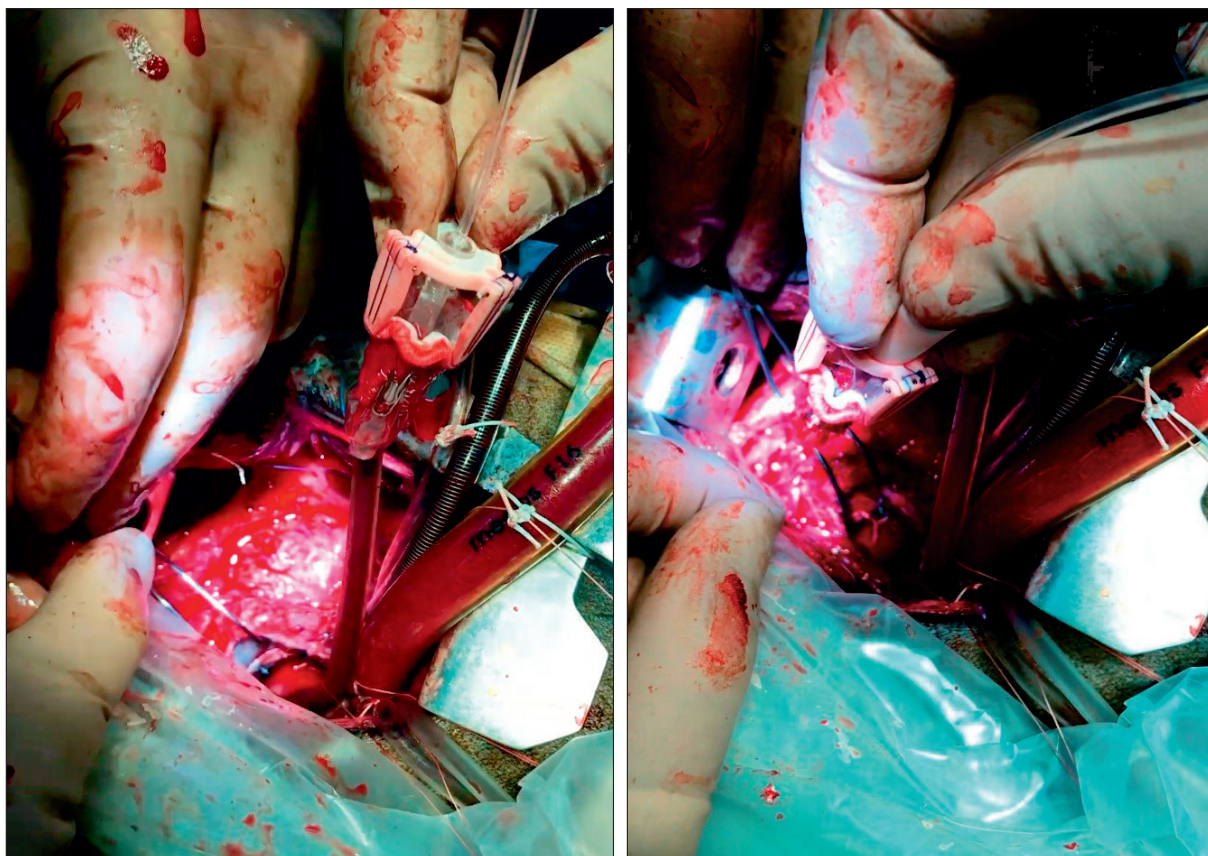


Рис. 6. Примеры имплантации экспериментального протеза клапана в условиях эксперимента *in vivo* на этапе введение системы из соединенных вместе протеза, баллонного катетера, имплантационного держателя

Fig. 6. Examples of implantation of an experimental valve prosthesis during *in vivo* experiment at the stage of introducing a system of a prosthesis connected together, a balloon catheter, an implant holder

нагрузки на опорный каркас протеза – придание конечной формы, при котором диаметр стенто-вого компонента увеличивается значительно (в 2 раза). Благодаря такому тесту удалось показать, что все концепты успешно справляются с данной трансформацией геометрии, однако модель № 3

обладает большей перспективностью для дальнейших натурных испытаний, так как формирует минимальные амплитуды напряжения в своих узлах, что повышает «запас прочности» при такой нагрузке. Действительно, если для достижения предела прочности, т.е. разрушения, моде-

Таблица 2. Показатели гемодинамики биопротезов в модели повторного протезирования *in vivo* (модель овцы) после одного месяца функционирования

Table 2. Hemodynamic parameters of bioprostheses of the *in vivo* model (ovine) after one month

Показатель	Животное № 1		Животное № 2		Животное № 3	
	«Юни-Лайн»	Экспериментальный протез	«Юни-Лайн»	Экспериментальный протез	«Юни-Лайн»	Экспериментальный протез
Геометрическая площадь отверстия, см ²	2,63	2,53	2,82	2,12	2,30	1,96
Максимальный градиент, мм рт. ст.	1,7	23,6 ↑↑	5,9	21,6 ↑↑	8,2	11,1 ↑
Средний градиент, мм рт. ст.	1,0	7,4 ↑↑	2,8	9,1 ↑↑	4,6	6,1 ↑
Средняя линейная скорость кровотока, м/с	0,55	1,43 ↑↑	0,92	1,41 ↑↑	0,82	1,32 ↑↑
Фракция выброса левого желудочка, %	66	68	72	57	71	61

ли опорного каркаса № 1 «требуется» 53 МПа, модели № 2 – 82 МПа, то выбранной в качестве оптимальной (модель № 3) – 106 МПа. Таким образом, стоит ожидать, что если в случае неучтенных при моделировании эффектов в реальном прототипе напряжение окажется больше, то модель № 3 с меньшей вероятностью разрушится, превысив порог прочности.

Однако опорный каркас является только одним из компонентов данного устройства. Оценить эффективность основного функционального элемента – створчатого аппарата – позволили гидродинамические испытания *in vitro*, являющиеся типичным методом исследования подобных устройств [23]. Проектирование створчатого аппарата и его оптимизация представляют собой итеративный процесс, в рамках которого последовательно, путем количественной оценки в стендовых условиях, определяют конечную форму створок. В данном исследовании мы сознательно опускаем длительный процесс оптимизации, представляя только результаты оценки эффективности данного компонента для уже итоговой геометрии. Показано, что по производительности разработанный протез с позиций гидродинамических характеристик не уступает клиническому коммерческому биопротезу «ЮниЛайн», выступившему в качестве контроля. Однако, безусловно, мы наблюдали падение гидродинамической эффективности по сравнению с данной моделью. Причина тому – особенности имплантации по типу «протез-в-протез», при которой экспериментальный протез устанавливается внутрь каркасного (в настоящем случае – «ЮниЛайн»). Возникающий комплекс из двух устройств вызывает искусственный стеноз, проявляющийся уменьшением площади отверстия и увеличением транспротезного градиента. Данный эффект наблюдается и в стендовых испытаниях [23], и в клинической практике повторного протезирования с использованием транскатетерных устройств [24, 25], поэтому ожидаем и вполне приемлем. Во-первых, методика такой имплантации подразумевает, что первичный протез обладает серьезной дисфункцией и заведомо не обеспечивает высокую производительность вследствие своего стеноза или недостаточности; во-вторых, такое снижение гидродинамических показателей компенсировано значительно меньшей травматичностью и длительностью всей процедуры репротезирования, которые напрямую ассоциированы с частотой послеоперационных осложнений.

Итоговым исследованием, валидирующим всю разработку, стала серия имплантаций на модели животного (овцы), в рамках которой были

подтверждены основные результаты экспериментов *in vitro*: гемодинамическая эффективность, эргономика системы, надежность выбранного баллонного способа бесшовной фиксации, био- и гемосовместимость компонентов протеза. Такая практика – исследование прототипа медицинского изделия на модели крупного животного – является общепринятой и с ростом компетенций, развитием вивариев и усложнением устройств достаточно активно внедряется в России [26, 27]. Однако в настоящей работе мы демонстрируем уникальный опыт: двухэтапное протезирование митрального клапана. Первый этап – «классическая» шовная имплантация клинического протеза («ЮниЛайн») и проведенный через 4 недели второй этап – повторное протезирование экспериментальным устройством по типу «протез-в-протез». Безусловно, такой подход значительно сложнее с хирургической точки зрения вследствие массивного спайкообразования и необходимости обеспечить второй раз доступ к митральной позиции. При этом хирург должен повторно протезировать митральный клапан устройством, техника имплантации которого еще не отработана, но была исследована только в условиях трупного сердца *in vitro*.

Несмотря на это, результаты, полученные при эхокардиографическом исследовании после имплантации разрабатываемого устройства спустя месяц функционирования, подтверждают состоятельность и безопасность разработанной системы. Протез не дислоцирован, отсутствует характерная для подобных устройств парапротезная регургитация. Безусловно, стоит отметить, что в этих экспериментах, так же как и при оценке гидродинамики *in vitro*, мы наблюдаем искусственный стенозирующий эффект, вызванный имплантацией нового протеза внутрь первичного, и ассоциированные с этим неоптимальные показатели гемодинамики – более высокий, по сравнению с контролем, транспротезный градиент, высокую линейную скорость. Однако даже такие результаты стоит признать удовлетворительными: средний транспротезный градиент не превышал 9,1 мм рт. ст., что согласуется с клинической результативностью повторных транскатетерных вмешательств по типу «протез-в-протез». Например, в работе [25] спустя год после протезирования авторы демонстрируют средний градиент $7,2 \pm 2,7$ мм рт. ст. (количество пациентов 62). Опыт российских коллег демонстрирует схожие результаты: средний транспротезный градиент 6,7 мм рт. ст. [16], линейная скорость кровотока после повторного протезирования митрального клапана 1,12 [16] и 6–8 мм рт. ст. [28].

Заключение

Настоящее исследование демонстрирует обоснованность и эффективность представленной системы повторного протезирования клапанов сердца на примере серии тестов *in silico*, *in vitro* и *in vivo* на различной стадии разработки – от ранних концептуализаций до эксперимента на животных. Основная идея, реализованная в устройстве, – использование методики повторного вмешательства по типу «протез-в-протез» бесшовным баллонным способом, сокращающей время интраоперационного этапа в сочетании с обеспечением удовлетворительной гидро- и гемодинамики.

Список литературы / References

1. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Кудзоева З.Ф., Прянишников В.В., Скопин А.И., Юрлов И.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2018. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2019. 270 с.
2. Bokeriya L.A., Milievskaia E.B., Kudzoeva Z.F., Pryanishnikov V.V., Skopin A.I., Yurlov I.A. Cardiovascular surgery – 2018. Diseases and congenital abnormalities of circulatory system. Moscow: NMITsSSKh im. A.N. Bakuleva; 2019. 270 p. [In Russian].
3. Костюнин А.Е., Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю. Современное понимание механизмов структурной дегенерации биопротезов клапанов сердца. *Рос. кардиол. ж.* 2018;23(11):145–152. doi: 10.15829/1560-4071-2018-11-145-152
4. Kostyunin A.E., Ovcharenko E.A., Klyshnikov K.Yu. Modern understanding of mechanisms of bioprosthetic valve structural degeneration: a literature review. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;(11):145–152. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-11-145-152
5. Костюнин А.Е., Резцова М.А. Роль остаточных ксеноантигенов в дегенерации ксеногенных биопротезов клапанов сердца. *Иммунология*. 2019;40(4):56–63. doi: 10.24411/0206-4952-2019-14005
6. Kostyunin A.E., Rezvova M.A. The role of residual xenoantigens in the degeneration of xenogenic bioprosthetic heart valves. *Immunologiya = Immunology*. 2019;40(4):56–63. [In Russian]. doi: 10.24411/0206-4952-2019-14005
7. Zhuravleva I.Y., Karpova E.V., Oparina L.A., Poveschenko O.V., Surovtseva M.A., Titov A.T., Ksenofontov A.L., Vasilieva M.B., Kuznetsova E.V., Bogachev-Prokophiev A.V., Trofimov B.A. Cross-linking method using pentaepoxide for improving bovine and porcine bioprosthetic pericardium: A multiparametric assessment study. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Bio. Appl.* 2021;118:111473. doi: 10.1016/j.msec.2020.111473
8. Danilov V.V., Klyshnikov K.Y., Gerget O.M., Skirnevsky I.P., Kutikhin A.G., Shilov A.A., Ganyukov V.I., Ovcharenko E.A. Aortography keypoint tracking for transcatheter aortic valve implantation based on multi-task learning. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;(8):699. doi: 10.3389/fcvm.2021.697737
9. Rezvova M.A., Yuzhalin A.E., Glushkova T.V., Makarevich M.I., Nikishau P.A., Kostjuk S.V., Klyshnikov K.Y., Matveeva V.G., Khanova M.Y., Ovcharenko E.A. Biocompatible nanocomposites based on poly(styrene-block-isobutylene-block-styrene) and carbon nanotubes for biomedical application. *Polymers (Basel)*. 2020;12(9):2158. doi: 10.3390/polym12092158
10. Motta S.E., Falk V., Hoerstrup S.P., Emmert M.Y. Polymeric valves appearing on the transcatheter horizon. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2021;59(5):1057–1058. doi: 10.1093/ejcts/ezab089
11. Balsam L.B., Grossi E.A., Greenhouse D.G., Ursomanno P., Deanda A., Ribakove G.H., Culliford A.T., Galloway A.C. Reoperative valve surgery in the elderly: Predictors of risk and long-term survival. *Ann. Thorac. Surg.* 2010;90(4):1195–1200. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.04.057
12. Караськов А.М., Железнев С.И., Назаров В.М., Лавинюков С.О., Ларионов П.М., Богачев-Прокофьев А.В., Глотова Н.И., Матюгин М.П. Клинико-морфологические изменения при дисфункциях биологических протезов сердца. *Патол. кровообращения и кардиохирургия*. 2006;(2):21–26.
13. Karaskov A.M., Zheleznev S.I., Nazarov V.M., Lavinyukov S.O., Larionov P.M., Bogachev-Prokofiev A.V., Glotova N.I., Matyugin M.P. Clinical and morphological changes in dysfunctions of biological heart prostheses. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2006;(2):21–26. [In Russian].
14. Kaneko T., Vassileva C.M., Englum B., Kim S., Yammine M., Brennan M., Suri R.M., Thourani V.H., Jacobs J.P., Aranki S. Contemporary outcomes of repeat aortic valve replacement: A benchmark for transcatheter valve-in-valve procedures. *Ann. Thorac. Surg.* 2015;100(4):1298–1304. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.04.062
15. Скопин И.И., Отаров А.М., Какхкцян П.В., Асатрян Т.В., Курбанов Ш.М., Паронян Х.В. Протезирование аортального клапана у больных пожилого и старческого возраста: анализ предоперационных факторов риска. *Комплекс. пробл. серд.-сосуд. забол.* 2019;7(4S):24–35. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-24-35
16. Skopin I.I., Otarov A.M., Kakhktsyan P.V., Asatryan T.V., Kurbanov Sh.M., Paronyan K.V. Aortic valve replacement in elderly and advanced age patients: analysis of preoperative risk factors. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(4S):24–35. [In Russian]. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-24-35
17. Отаров А.М. Влияние предоперационных факторов риска на результаты протезирования

аортального клапана у больных пожилого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2018.

Otarov A.M. Influence of preoperative risk factors on the results of aortic valve replacement in elderly patients: abstract of thesis ... cand. med. sciences. Moscow, 2018. [In Russian].

13. Santarpino G., Pfeiffer S., Concistrè G., Fischlein T. REDO aortic valve replacement: the sutureless approach. *J. Heart Valve Dis.* 2013;22(5) 615–620.

14. Соколов В.В., Ковалев А.И., Владимиров В.В., Иванов И.В., Бикбова Н.М. Использование бесшовного протеза «Perceval S» при репротезировании аортального клапана. *Неотлож. мед. помощь.* 2019;8(1):87–92. doi: 10.23934/2223-9022-2019-8-1-87-92

Sokolov V.V., Kovalyov A.I., Vladimirov V.V., Ivanov I.V., Bikbova N.M. Perceval S sutureless prosthesis in aortic valve replacement. *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch' = Emergency Medical Care.* 2019;8(1):87–92. [In Russian]. doi: 10.23934/2223-9022-2019-8-1-87-92

15. Тарасов Р.С., Имаев Т.Э., Ганюков В.И., Рутковская Н.В., Одаренко Ю.Н., Барбараш Л.С. Транскатетерная реимплантация биопротеза клапана сердца пациенту с критической аортальной недостаточностью спустя 32 года после первичного протезирования. *Груд. и сер.-сосуд. хирургия.* 2018;60(2):160–166. doi: 10.24022/0236-2791-2018-60-2-160-166

Tarasov R.S., Imaev T.E., Ganyukov V.I., Rutkovskaya N.V., Odarenko Yu.N., Barbarash L.S. Transcatheter reimplantation of bioprosthesis of the heart valve to a patient with critical aortal insufficiency later for 32 years after primary prosthetics. *Grudnaya i ser-dechno-sosudistaya khirurgiya = Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2018;60(2):160–166. [In Russian]. doi: 10.24022/0236-2791-2018-60-2-160-166

16. Ганюков В.И., Шлойдо Е.А., Тарасов Р.С., Рогулина Н.В., Халивопуло И.К., Ганюков И.В., Кочергина А.М., Сизова И.Н., Барбараш Л.С. Трансептальная транскатетерная имплантация биопротеза по методике «клапан-в-клапан» при дисфункции биологического протеза в митральной позиции: первый опыт. *Патол. кровообращения и кардиохирургия.* 2020;24(1):94–103. doi: 10.21688/1681-3472-2020-1-94-103

Ganyukov V.I., Shloido E.A., Tarasov R.S., Rogulina N.V., Khalivopulo I.K., Ganyukov I.V., Kochergina A.M., Sizova I.N., Barbarash L.S. Transseptal transcatheter valve-in-valve implantation for failed surgical mitral bioprosthesis: the first clinical experience. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2020;24(1):94–103. [In Russian]. doi: 10.21688/1681-3472-2020-1-94-103

17. Wernly B., Zappe A.-K., Unbehaun A., Sinning J.-M., Jung C., Kim W.-K., Fichtlscherer S., Lichtenauer M., Hoppe U.C., Alushi B., ... Lauten A. Tran-

scatheter valve-in-valve implantation (VinV-TAVR) for failed surgical aortic bioprosthesis valves. *Clinical Research in Cardiology.* 2019;108(1):83–92. doi: 10.1007/s00392-018-1326-z

18. Dziubińska A., Surdacki P., Winiarski G., Bulzak T., Majerski K., Piasta M. Analysis of the new forming process of medical screws with a cylindrical head of 316 LVM steel. *Materials (Basel).* 2021;14(4):710. doi: 10.3390/ma14040710

19. Cicciù M. Bioengineering methods of analysis and medical devices: A current trends and state of the art. *Materials.* 2020;13(3):797. doi: 10.3390/ma13030797

20. Shaukat A., Tajti P., Sandoval Y., Stanberry L., Garberich R., Nicholas Burke M., Gössl M., Henry T., Mooney M., Sorajja P., ... Brilakis E.S. Incidence, predictors, management and outcomes of coronary perforations. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2019;93(1):48–56. doi: 10.1002/ccd.27706

21. Ginestra P.S., Ceretti E., Fiorentino A. Potential of modeling and simulations of bioengineered devices: Endoprostheses, prostheses and orthoses. *Proc. Inst. Mech. Eng. H.* 2016;230(7):607–638. doi: 10.1177/0954411916643343

22. Russ J.B., Li R.L., Herschman A.R., Waisman H., Vedula V., Kysar J.W., Kalfa D. Design optimization of a cardiovascular stent with application to a balloon expandable prosthetic heart valve. *Mater. Des.* 2021;209:109977. doi: 10.1016/j.matdes.2021.109977

23. Sedaghat A., Sinning J.-M., Utzenrath M., Ghalati P.F., Schmitz C., Werner N., Nickenig G., Grube E., Ensinger S., Steinseifer U., Kuetting M. Hydrodynamic performance of the Medtronic CoreValve and the Edwards SAPIEN XT transcatheter heart valve in surgical bioprostheses: an *in vitro* valve-in-valve model. *Ann. Thorac. Surg.* 2016;101(1):118–124. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.06.047

24. Harloff M.T., Chowdhury M., Hirji S.A., Percy E.D., Yazdchi F., Shim H., Malarczyk A.A., Sobieszczek P.S., Sabe A.A., Shah P.B., Kaneko T. A step-by-step guide to transseptal valve-in-valve transcatheter mitral valve replacement. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2021;10(1):113–121. doi: 10.21037/acs-2020-mv-104

25. Kamioka N., Babaliaros V., Morse M.A., Frisoli T., Lerakis S., Iturbe J.M., Binongo J., Corrigan F., Yousef A., Gleason P., ... Greenbaum A. Comparison of clinical and echocardiographic outcomes after surgical redo mitral valve replacement and transcatheter mitral valve-in-valve therapy. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2018;11(12):1131–1138. doi: 10.1016/j.jcin.2018.03.011

26. Шаданов А.А., Ляшенко М.М., Журавлева И.Ю., Требушат Д.В., Козырь К.В., Васильева М.Б., Зыков И.С., Жульков М.О., Сирота Д.А., Чернявский А.М. Экспериментальная оценка гибридного протеза грудного отдела аорты на модели свиньи. *Сиб. ж. клин. и эксперим. мед.* 2021;36(1):141–149. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-1-141-149

Shadanov A.A., Lyashenko M.M., Zhuravleva I.Yu., Trebushat D.V., Kozyr K.V., Vasilyeva M.B., Zykov I.S., Zhulkov M.O., Sirota D.A., Chernyavskiy A.M. Experimental evaluation of a hybrid thoracic aortic prosthesis in a pig model. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny = Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(1):141–149. [In Russian]. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-1-141-149

27. Шарифулин Р.М., Богачев-Прокофьев А.В., Журавлева И.Ю., Тимченко Т.П., Зыков И.С., Бояркин Е.В., Овчаров М.А., Караськов А.М. Испытание системы доставки для транскатетерного протезирования митрального клапана. *Патол. кровообращения и кардиохирургия*. 2018;22(4):80–87. doi: 10.21688/1681-3472-2018-4-80-87

Sharifulin R.M., Bogachev-Prokophiev A.V., Zhuravleva I.Yu., Timchenko T.P., Zykov I.S., Boyarkin E.V., Ovcharov M.A., Karaskov A.M. Testing of delivery system for transcatheter mitral valve implantation. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhiru-*

rgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery. 2018;22(4):80–87. [In Russian]. doi: 10.21688/1681-3472-2018-4-80-87

28. Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Ромакина В.В., Лепилин П.М., Макеев М.И., Колегаев А.С., Марголина А.А., Сапельников О.В., Федотенков И.С., Саидова М.А., Акчурин Р.С. Транскатетерная имплантация биопротеза по методу “клапан-в-клапан” у пациентов с дисфункцией ранее установленного биопротеза трикуспидального клапана (первый опыт в России). *Рос. кардиол. ж.* 2019;(2):31–37. doi: 10.15829/1560-4071-2019-2-31-37

Imaev T.E., Komlev A.E., Romakina V.V., Lepilin P.M., Makeev M.I., Kolegaev A.S., Margolina A.A., Sapelnikov O.V., Fedotenkov I.S., Saidova M.A., Akchurin R.S. Transcatheter “valve-in-valve” implantation of bioprosthesis in failed surgical tricuspid bioprosthesis (first experience in Russia). *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2019;(2):31–37. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2019-2-31-37

Сведения об авторах:

Овчаренко Евгений Андреевич, к.т.н., ORCID: 0000-0001-7477-3979, e-mail: ovchea@kemcardio.ru
Клышников Кирилл Юрьевич, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3211-1250, e-mail: klyshku@kemcardio.ru
Стасев Александр Николаевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6134-7468, e-mail: stasan@kemcardio.ru
Евтушенко Алексей Валерьевич, д.м.н., ORCID: 0000-0001-8475-4667, e-mail: AVE@kemcardio.ru
Халивопуло Иван Константинович, ORCID: 0000-0002-0661-4076, e-mail: haliik@kemcardio.ru
Борисенко Дмитрий Викторович, ORCID: 0000-0001-7906-862X, e-mail: boridv@kemcardio.ru
Глушкова Татьяна Владимировна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-4890-0393, e-mail: glushtv@kemcardio.ru
Иванова Анна Валерьевна, ORCID: 0000-0001-7993-5789, e-mail: ivanav@kemcardio.ru
Двадцатов Иван Викторович, ORCID: 0000-0002-8876-005X, e-mail: dvadiv@kemcardio.ru
Крутицкий Сергей Сергеевич, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5378-7466, e-mail: kss911@mail.ru
Кудрявцева Юлия Александровна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-6134-7468, e-mail: kudrua@kemcardio.ru
Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0002-4642-3610, e-mail: barbol@kemcardio.ru
Барбараш Леонид Семенович, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0001-6981-9661, e-mail: director@kemcardio.ru

Information about the authors:

Evgeny A. Ovcharenko, candidate of technical sciences, ORCID 0000-0001-7477-3979, e-mail: ovchea@kemcardio.ru
Kirill Yu. Klyshnikov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3211-1250, e-mail: klyshku@kemcardio.ru
Alexander N. Stasev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6134-7468, e-mail: stasan@kemcardio.ru
Alexey V. Evtushenko, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8475-4667, e-mail: AVE@kemcardio.ru
Ivan K. Khalivopulo, ORCID: 0000-0002-0661-4076, e-mail: haliik@kemcardio.ru
Dmitry V. Borisenko, ORCID: 0000-0001-7906-862X, e-mail: boridv@kemcardio.ru
Tatyana V. Glushkova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-4890-0393, e-mail: glushtv@kemcardio.ru
Anna V. Ivanova, ORCID: 0000-0001-7993-5789, e-mail: ivanav@kemcardio.ru
Ivan V. Dvadsatov, ORCID: 0000-0002-8876-005X, e-mail: dvadiv@kemcardio.ru
Sergey S. Krutitsky, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5378-7466, e-mail: kss911@mail.ru
Yulia A. Kudryavtseva, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-6134-7468, e-mail: kudrua@kemcardio.ru
Olga L. Barbarash, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0002-4642-3610, e-mail: barbol@kemcardio.ru
Leonid S. Barbarash, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0001-6981-9661, e-mail: director@kemcardio.ru

Поступила в редакцию 19.04.2023

После доработки 17.05.2023

Принята к публикации 15.06.2023

Received 19.04.2023

Revision received 17.05.2023

Accepted 15.06.2023

Применение аполипопротеина А-I в качестве транспортной формы гена зеленого флуоресцирующего белка GFP в гепатоциты крыс

Л.М. Поляков¹, Д.В. Суменкова², М.В. Котова¹, Н.В. Трифонова¹, Р.А. Князев¹

¹ *ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины*

630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² *Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России*

630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Резюме

Целью настоящего исследования явилось изучение возможности использования аполипопротеина А-I (апо А-I) в качестве транспортной формы гена зеленого флуоресцирующего белка (GFP) в гепатоциты крыс. **Материал и методы.** В качестве модели использовали культуру выделенных гепатоцитов крыс. Конъюгат апо А-I с флуоресцеина изотиоцианатом (ФИТЦ) получали путем инкубирования белка апо А-I с ФИТЦ в карбонатном буфере pH 9,5 в соотношении 12,5 мкг ФИТЦ на 1 мг белка. Плазмиды для трансфекции pE-GAG со встроенным геном *GFP* обогащали в промоторной части цис-элементами типа CC(GCC)3-5 для усиления комплексообразования с апо А-I. Для визуального анализа флуоресценции клеток использовали инвертированный флуоресцентный микроскоп. **Результаты и их обсуждение.** В работе представлены доказательства проникновения путем рецептор-опосредованного эндоцитоза ФИТЦ-меченного апо А-I в цитоплазму и ядра гепатоцитов крыс. На этом основании предложена попытка использовать апо А-I в качестве средства адресной доставки плазмидной ДНК со встроенным геном белка GFP в клетку. Согласно результатам флуоресцентной микроскопии, использование апо А-I в качестве трансфицирующего агента плазмидной ДНК приводило к накоплению белка GFP в цитоплазме гепатоцитов. Экспрессии гена *GFP* и накопления флуоресцирующего белка в отсутствие апо А-I не наблюдалось. **Заключение.** Полученный результат может свидетельствовать о доставке гена *GFP* в ядерный аппарат клетки, его экспрессии и синтезе белка GFP.

Ключевые слова: аполипопротеин А-I, плазмидная ДНК, ген белка GFP, гепатоциты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена в рамках выполнения государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (регистрационный номер 1021050400914-1-1.6.4.) с использованием оборудования ЦКП «Спектрометрические измерения» и ЦКП «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

Автор для переписки: Поляков Л.М., e-mail: plm@niibch.ru

Для цитирования: Поляков Л.М., Суменкова Д.В., Котова М.В., Трифонова Н.В., Князев Р.А. Применение аполипопротеина А-I в качестве транспортной формы гена зеленого флуоресцирующего белка GFP в гепатоциты крыс. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(4):91–96. doi: 10.18699/SSMJ20230409

The use of apolipoprotein A-I as a transport form of the green fluorescent protein GFP gene in rat hepatocytes

L.M. Polyakov¹, D.V. Sumenkova², M.V. Kotova¹, N.V. Trifonova¹, R.A. Knyazev¹

¹ *Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine*

630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

² *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia*

630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

Abstract

The aim of this study was to investigate the possibility of using apolipoprotein A-I (apo A-I) as a transport form of the green fluorescent protein (GFP) gene into rat hepatocytes. **Material and methods.** A culture of isolated rat hepatocytes was used as a model. Apo A-I conjugate with fluorescein isothiocyanate (FITC) was obtained by incubation of apo A-I protein with FITC in carbonate buffer pH 9.5 at a ratio of 12.5 µg FITC per 1 mg of protein. Plasmids for pE-GAG transfection with an integrated *GFP* gene were enriched in the promoter part with cis-elements of the CC(GCC)3-5 type to enhance complex formation with apo A-I. An inverted fluorescence microscope was used for visual analysis of cell fluorescence. **Results and discussion.** The paper presents evidence of FITC-labeled apo A-I penetration into the cytoplasm and nuclei of rat hepatocytes by receptor-mediated endocytosis. On this basis, it is proposed an attempt to use apo A-I as a means of targeted delivery of plasmid DNA with an integrated GFP gene into the cell. According to the results of fluorescence microscopy, the use of apo A-I as a plasmid DNA transfection agent led to the accumulation of the GFP protein in the cytoplasm of hepatocytes. No fluorescent protein was observed in the absence of apo A-I. **Conclusions.** The result obtained may indicate the delivery of the GFP gene to the nuclear apparatus of the cell, its expression and GFP protein synthesis.

Key words: apolipoprotein A-I, plasmid DNA, *GFP* gene, hepatocytes.

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

Financing: The study was conducted within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (registration number 1021050400914-1-1.6.4.) using the equipment of the Common Use Centers “Spectrometric Measurements” and “Proteomic Analysis”, supported by funding of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement number 075-15-2021-691).

Correspondence author: Polyakov L.M., e-mail: plm@niibch.ru

Citation: Polyakov L.M., Sumenkova D.V., Kotova M.V., Trifonova N.B., Knyasev R.A. The use of apolipoprotein A-I as a transport form of the green fluorescent protein GFP gene in rat hepatocytes. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(4):91–96. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230409

Введение

Проблема транспорта генетического материала в ядра клеток и поиск переносчиков продолжает оставаться актуальной. Хотя в последние годы и произошли заметные улучшения в технологиях доставки генов на основе катионных липидов и вирусных векторов, эти стратегии ограничены с точки зрения безопасности, иммуногенности, специфичности, токсичности и, конечно, стоимости [1, 2]. Невирусные системы включают методы переноса генов на основе белков, которые обладают такими преимуществами по сравнению с вирусными, как простота использования и производства, отсутствие ограничений на размер и тип нуклеиновой кислоты [3, 4]. В качестве одной из транспортных форм генетического материала в клетки эукариот могут выступать липопротеины плазмы крови, а также их белковые компоненты – аполипопротеины. Химическая природа липопротеинов, а также способность проникать в клетки путем рецептор-обусловленного эндцитоза обуславливают их преимущества в качестве естественных переносчиков биологически активных соединений [5]. Нами с использованием флуоресцентных красителей показана ДНК-связывающая способность различных классов липопротеинов плазмы крови. Оказалось, что не менее 12 % внеклеточной ДНК циркулирует в плазме крови в составе комплексов с липопротеи-

нами, из них около 8 % – с фракцией липопротеинов высокой плотности и их основного структурного компонента аполипопротеина А-I (апо А-I) [6]. В других работах показана способность апо А-I транспортировать малые интерферирующие РНК против вирусного гепатита С в гепатоциты мыши посредством скэвенджер-рецепторов [7, 8]. Отмечено также непосредственное участие апо А-I в переносе олигонуклеотидов через гематоэнцефалический барьер [9]. На основании вышесказанного целью настоящего исследования явилось изучение возможности применения апо А-I в качестве трансфицирующего агента гена зеленого флуоресцирующего белка (GFP) в гепатоциты крыс.

Материал и методы

Исследование проводили на самцах крыс линии Вистар массой 180–200 г. Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу МЗ СССР от 12.08.1977 № 755).

При наркотизировании животного и проведении перфузии печени следовали общепринятой технике и рекомендациям, описанным в литературе. Ввод перфузата осуществляли через пред-

сердие, отток – через v. portae. Перед экстирпацией печени и проведением рециркуляторной ферментативной перфузии v. cava inf. перевязывали проксимальнее сосудистой ножки правой почки. В качестве среды выделения клеток на этапе декальцинации использовали сбалансированный солевой раствор Хенкса без Ca^{2+} и Mg^{2+} , содержащий 1,5 мМ ЭДТА- Na_2 (pH 7,4). Раствор пропускали со скоростью 15 мл/мин в течение 7–10 мин.

Гепатоциты выделяли методом рециркуляторной ферментативной перфузии печени крыс с использованием 0,03%-го раствора коллагеназы (ICN Biomedicals, США). Жизнеспособность клеток, оцениваемая методом исключения трипанового синего (Serva, Германия), составляла не менее 90 %. Полученные клетки ресуспендировали в среде RPMI-1640 («Биолот», Россия), pH 7,4, содержащей 20 мМ HEPES (ICN Biomedicals), 10 % эмбриональной сыворотки коров (Serva, Германия), 2 мМ L-глутамина («Вектор», Россия), 100 ед/мл пенициллина, 50 мкг/мл гентамицина, 5,6 мМ глюкозы, 10 нМ инсулина (Serva, Германия). Клетки культивировали в CO_2 -инкубаторе «Cole-Parmer» (США) в атмосфере, содержащей 5 % CO_2 и 95 % воздуха, при температуре 37 °C, используя 6-луночные планшеты (Orange Scientific, США), покрытые коллагеном. Плотность клеток в первичной монослойной культуре составляла 800 клеток/мм².

Выделение и очистку апо А-I из плазмы крови проводили по методике, описанной в работе [10]. Анализ чистоты белков выполняли в полиакриламидном геле в денатурирующих условиях по Лэмбли.

Конъюгат апо А-I с флуоресцеина изотиоцианатом (ФИТЦ) получали путем инкубирования белка апо А-I с ФИТЦ в течение ночи в карбонатном буфере pH 9,5 в соотношении 12,5 мкг ФИТЦ на 1 мг белка. Конъюгат от непрореагировавшего ФИТЦ отделяли с помощью гель-фильтрации на Sephadex G 25 (1 мг белка на 10 мл смолы, колонка 1×10 см). Профиль элюции регистрировали на УФ-детекторе 2151 (LKB, Швеция) при длине волны 280 нм. Концентрацию белков ($\lambda = 280$ нм) и плазмидной ДНК (пДНК) (при $\lambda = 260$ нм) измеряли на спектрофотометре Evolution 300 (Thermo Fisher Scientific, США) (ЦКП «Спектрометрические измерения», НИИ биохимии ФИЦ ФТМ). Образование конъюгата в полученных хроматографических фракциях подтверждали анализом на спектрофлуориметре RF-5301PC (Shimadzu, Япония) на наличие характерных для ФИТЦ пиков возбуждения (490 нм) и эмиссии (520 нм).

Плазмиды для трансфекции pE-GAG (4793 п.н.) со встроенным геном белка GFP

Aequorea victoria обогащали в промоторной части цис-элементами типа CC(GCC)3-5 для усиления комплексообразования с апо А-I. Плазмиды нарабатывали в клетках *E. coli*, штамм *recA*–NovaXGF (Novagen, США) – в среде LB в присутствии 30 мкг/мл канамицина. Качество плазмид и анализ фрагментов ДНК осуществляли методом электрофореза в 0,8–1,2%-м агарозном геле с последующим окрашиванием ДНК бромистым этидием. Плазмиды синтезированы и наработаны в лаборатории генной инженерии НИИ биохимии ФИЦ ФТМ под руководством профессора А.Б. Беклемишева. Связывание апо А-I с вектором показано спектрофлуориметрическим методом тушения триптофановой флуоресценции. Добавление вектора к белку приводило к изменению спектральных характеристик флуоресценции апо А-I с выраженным сдвигом максимума флуоресценции в коротковолновую область, с 340 до 297 нм. Указанные изменения свидетельствовали об образовании комплекса между апо А-I и вектором.

В качестве клеточной модели использовали культуру выделенных гепатоцитов крыс. Инкубирование клеток с комплексами апо А-I-ФИТЦ и апо А-I-GFP проводили после достижения культурой клеток конфлюентности на уровне 50–60 % в среде RPMI-1640 («Биолот»), pH 7,4, содержащей 10 % эмбриональной сыворотки коров, 50 ед/мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина, в 12-луночных планшетах (Orange Scientific), в CO_2 -инкубаторе EW-39200-15 (Cole-Parmer, США), в атмосфере, содержащей 5 % CO_2 , при температуре 37 °C, в течение 30 мин.

За основу метода трансфекции взят протокол, прилагаемый фирмой-производителем Lipofectamine 2000 («Invitrogen:LifeTechnologies», США). На одну лунку использовали от 0,1 до 1,5 мкг ДНК и от 5 до 100 мкг апо А-I. Смесь инкубировали в фосфатно-солевом буфере при комнатной температуре в течение 20–30 минут и добавляли в лунки планшета. На следующие сутки инкубационную среду заменяли на свежую, не содержащую трансфицирующих реагентов.

Для визуального анализа флуоресценции клеток использовали инвертированный флуоресцентный микроскоп Axiovert 40 CFL (Zeiss AG, Германия). Уровень трансфекции оценивали как долю количества флуоресцирующих клеток от общего числа клеток, наблюдаемых в микроскопическом поле (не менее 20 полей для каждого образца).

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с

помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Ранее методом иммуноферментного анализа с использованием специфических антител нами обнаружена апо А-I-иммунореактивность в составе ядерных структур гепатоцитов крыс. Апо А-I в ядрах был представлен двумя белками. Один белок с молекулярной массой 28 кДа соответствовал зрелой форме апо А-I и обнаруживался в транскрипционно активном хроматине и ядерном матриксе, другой, с молекулярной массой 14 кДа, являлся продуктом ограниченного протеолиза апо А-I и находился только в транскрипционно неактивном хроматине [11].

С целью доказательства проникновения апо А-I в клетку нами получен конъюгат апо А-I-ФИТЦ. Флуоресцентная микроскопия изолированных гепатоцитов, инкубированных в присутствии апо А-I-ФИТЦ в течение 30 мин при 37 °С, показала наличие выраженного специфического свечения в клетках (рис. 1). Отмечалась равномерная флуоресценция цитоплазмы и ядер. Полученные результаты позволили предполагать, что меченый белок посредством мембранных рецепторов захватывался и попадал в цитоплазму и ядерные структуры гепатоцитов.

Как известно, при 4 °С взаимодействие типа «рецептор – лиганд» на поверхности клеточной мембраны ограничивается только связыванием с рецепторами без последующей интернализации в клетку. В нашем исследовании инкубирование гепатоцитов при 4 °С в течение 30 мин показало связывание апо А-I-ФИТЦ с рецепторами клеточной мембраной без интернализации, что выражалось в равномерном флуоресцентном свечении всей поверхности наружной клеточной мембраны гепатоцитов (данные не приведены). Другим доказательством рецептор-опосредованного взаимодействия апо А-I-ФИТЦ с наружной клеточной мембраной явилось практически полное отсутствие в поле зрения флуоресцирующих клеток после трипсинизации клеток (предварительной обработки 0,25%-м раствором трипсина).

Обнаруженная нами способность ФИТЦ-меченого апо А-I попадать в цитоплазму гепатоцитов и накапливаться в ядрах клетки позволила предполагать возможность использования данного белка в качестве транспортного средства для адресной доставки генетического материала непосредственно в клетку. С этой целью выбрана пДНК с геном *GFP*, в промоторную часть которого были встроены цис-элементы типа CC(GCC) n для повышения его взаимодействия с апо А-I [12].

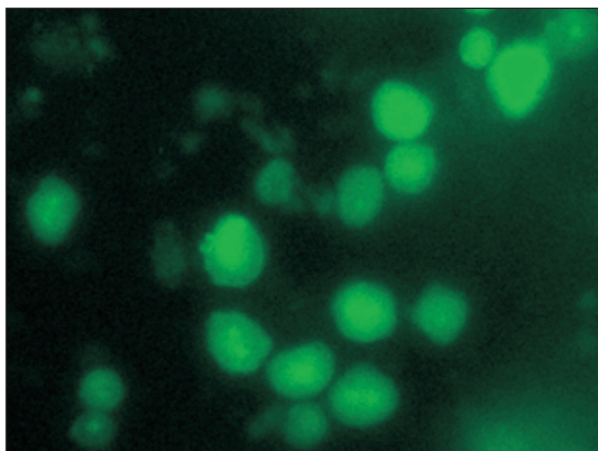


Рис. 1. Поглощение апо А-I-ФИТЦ изолированными гепатоцитами крыс через 30 мин инкубирования при 37 °С (ув. $\times 200$)

Fig. 1. Uptake of apoA-I-FITC by isolated rat hepatocytes after 30 min of incubation at 37 °C ($\times 200$)

Следует указать, что в настоящее время белок GFP – один из самых изучаемых и широко используемых в качестве репортера экспрессии в клеточной биологии белков [13].

Применение апо А-I в качестве трансфицирующего средства доставки пДНК с геном *GFP* оценивали по интенсивности ее экспрессии, выражающейся в накоплении белка GFP. Гепатоциты инкубировали в среде, содержащей 1,25 мкг/мл пДНК и 100 мкг/мл апо А-I, в течение 3 ч при 37 °С, затем выполняли флуоресцентную микроскопию при длине волны возбуждения 380 нм и длине волны эмиссии 440 нм (рис. 2). Использование апо А-I в качестве трансфицирующего агента пДНК приводило к накоплению белка GFP в цитоплазматическом компартменте (рис. 2, а). Экспрессии пДНК и накопления флуоресцирующего белка в отсутствие в качестве переносчика апо А-I не наблюдалось (рис. 2, б). Полученный результат может свидетельствовать о доставке гена *GFP* в ядерный аппарат клеток, последующей его экспрессии и синтезе на основе мРНК зеленого флуоресцирующего белка GFP в цитоплазме гепатоцитов.

Последующий спектрофлуориметрический анализ лизатов гепатоцитов после инкубирования с пДНК показал значительно более выраженную интенсивность флуоресценции при использовании апо А-I в качестве трансфицирующего агента ($120,0 \pm 24,3$ у. е.) по сравнению с контролем без апо А-I ($20,0 \pm 4,3$ у. е.) ($p < 0,05$). Следует отметить, что лизаты гепатоцитов также флуоресцировали, что, скорее всего, было обусловлено не наработкой белка GFP, а наличием флуоресцирующих в исследуемом спектре естественных

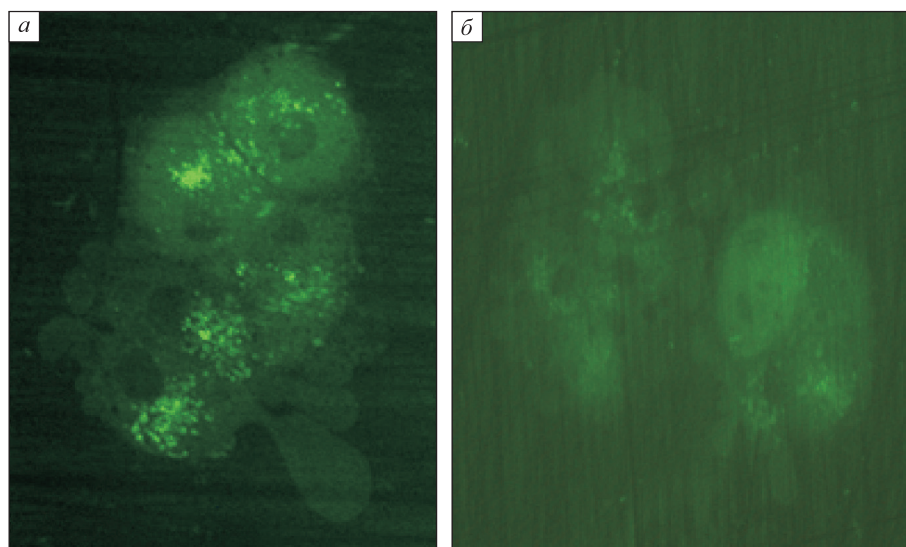


Рис. 2. Флуоресценция изолированных гепатоцитов крыс после инкубации с пДНК, содержащей ген белка GFP, с использованием апо А-I в качестве трансфицирующего агента (а) и без него (б) (ув. $\times 400$)

Fig. 2. Fluorescence of isolated rat hepatocytes after incubation with plasmid DNA, containing GFP gene, using apoA-I as a transfecting agent (a) and without it (b) ($\times 400$)

клеточных метаболитов и продуктов перекисного окисления липидов [14]. Поэтому данный уровень флуоресценции можно принять как фоновый.

Заключение

На культуре гепатоцитов крыс посредством рецепторного захвата показана способность меченного флуоресцентной меткой апо А-I попадать в цитоплазму и ядра клетки и возможность применения апо А-I в качестве трансфицирующего средства пДНК, содержащей ген белка GFP.

Список литературы / References

1. Kouraklis G. Gene therapy for cancer: From the laboratory to the patient. *Dig. Dis. Sci.* 2000;45(6):1045–1052. doi: 10.1023/a:1005592309466
2. Felgner P.L., Gadek T.R., Holm M., Roman R., Chan H.W., Wenz M., Northrop J.P., Ringold G.M., Danielsen M. Lipofection: A highly efficient, lipid-mediated DNA-transfection procedure. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1987;84(21):7413–7417. doi: 10.1073/pnas.84.21.7413
3. Balicki D., Beutler E. Gene therapy of human disease. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(1):69–86. doi: 10.1097/00005792-200201000-00005
4. Jung H.J., Hwang D.S., Wei Q.D., Cha H.J. Carassius auratus – originated recombinant histone H1 C-terminal peptide as gene delivery material. *Biotechnol. Prog.* 2008;24(1):17–22. doi: 10.1021/bp070069b
5. Поляков Л.М., Панин Л.Е. Липопротеины высокой плотности и аполипопротеин А-I: регуляторная роль и новые терапевтические стратегии лечения атеросклероза. *Атеросклероз*. 2013;9(1):42–53.
6. Polyakov L.M., Panin L.E. High-density lipoprotein, and apolipoprotein A-I: a regulatory role and novel therapeutic strategies for the treatment atherosclerosis. *Ateroskleroz = Atherosclerosis*. 2013;9(1):42–53. [In Russian].
7. Суменкова Д.В., Поляков Л.М., Панин Л.Е. Липопротеины как транспортная форма внеклеточной ДНК. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2012;154(11):577–579.
8. Sumenkova D.V., Polyakov L.M., Panin L.E. Plasma lipoproteins as a transport form of extracellular DNA. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013;154(11):622–623. doi: 10.1007/s10517-013-2014-7
9. Kim S.I., Shin D., Lee H., Ahn B.Y., Yoon Y., Kim M. Targeted delivery of siRNA against hepatitis C virus by apolipoprotein A-I-bound cationic liposomes. *J. Hepatol.* 2009;50(3):479–488. doi: 10.1016/j.jhep.2008.10.029
10. Michell D.L., Vickers K.C. Lipoprotein carriers of microRNAs. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016;(12 Pt B): 2069–2074. doi: 10.1016/j.bbailip.2016.01.011
11. Kratzer I., Werning K., Panzenboeck U., Bernhart E., Reicher H., Wronski R., Windisch M., Hammer A., Malle E., Zimmer A., Sattler W. Apolipoprotein A-I coating of protamine-oligonucleotide nanoparticles increases particle uptake and transcytosis in an in vitro model of the blood-brain barrier. *J. Control. Release*. 2007;117(3):301–311. doi: 10.1016/j.jconrel.2006.11.020
12. Поляков Л.М., Суменкова Д.В., Князев Р.А., Панин Л.Е. Анализ взаимодействия липопротеинов

со стероидными гормонами. *Биомед. химия*. 2011;57(3):308–313. doi:10.18097/pbmc20115703308

Polyakov L.M., Sumenkova D.V., Knyazev R.A., Panin L.E. The analysis of the interaction of lipoproteins and steroid hormones. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry*. 2011;57(3):308–313. [In Russian]. doi: 10.18097/pbmc20115703308

11. Panin L.E., Russkikh G.S., Polyakov L.M. Detection of apolipoprotein A-I, B, and E immunoreactivity in the nuclei of various rat tissue cells. *Biochemistry (Mosc.)*. 2000;65(12):1419–1423. doi: 10.1023/a:1002861008363

12. Panin L., Gimautdinova O., Kuznetsov P., Tuzikov F. The mechanism of interacting biologically active complexes dehydroepiandrosterone- or tetrahydrocortisol-apolipoprotein A-I with DNA and their role in enhancement of gene expression and protein biosynthe-

sis in hepatocytes. *Curr. Chem. Biol.* 2011;5(1):9–16. doi: 10.2174/2212796811105010009

13. Степаненко О.В., Верхуша В.В., Кузнецова И.М., Туроверов К.К. Флуоресцентные белки: физико-химические свойства и использование в клеточной биологии. *Цитология*. 2007;49(5):395–420.

Stepanenko O.V., Verkhusha V.V., Kuznetsova I.M., Turoverov K.K. Fluorescent proteins: physicochemical properties and use in cell biology. *Tsitologiya = Cell and Tissue Biology*. 2007;49(5):395–420. [In Russian].

14. Zhang H., Forman H.J. Signaling by 4-hydroxy-2-nonenal: Exposure protocols, target selectivity and degradation. *Arch. Biochem. Biophys.* 2017;617:145–154. doi: 10.1016/j.abb.2016.11.003

Сведения об авторах:

Поляков Лев Михайлович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5905-8969, e-mail: polyakov47@yandex.ru

Суменкова Дина Валерьевна, д.б.н., e-mail: dinasumenkova@mail.ru

Котова Мария Владимировна, ORCID: 0000-0001-6276-9630, e-mail: zerokiri@mail.ru

Трифоновна Наталия Викторовна, e-mail: ibch@niibch.ru

Князев Роман Александрович, к.б.н., ORCID: 0000-0003-2678-8783, e-mail: Knjazev_roman@mail.ru

Information about the authors:

Lev M. Polyakov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5905-8969, e-mail: polyakov47@yandex.ru

Dina V. Sumenkova, doctor of biological sciences, e-mail: dinasumenkova@mail.ru

Mariya V. Kotova, ORCID: 0000-0001-6276-9630, e-mail: zerokiri@mail.ru

Natalia V. Trifonova, e-mail: ibch@niibch.ru

Roman A. Knjazev, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2678-8783, e-mail: Knjazev_roman@mail.ru

Поступила в редакцию 09.02.2023

После доработки 11.05.2023

Принята к публикации 08.06.2023

Received 09.02.2023

Revision received 11.05.2023

Accepted 08.06.2023

Анализ полиморфизма генов рецепторов врожденного иммунитета у пациентов с коронарным атеросклерозом и в популяционной выборке г. Новосибирска

С.В. Михайлова¹, Д.Е. Иванощук¹, П.С. Орлов¹, Л.Д. Латынцева², Е.В. Каштанова², Я.В. Полонская², Ю.И. Рагино², Е.В. Шахтшнейдер^{1,2}

¹ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН

630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10

² НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Резюме

Понимание молекулярных механизмов атеросклеротического повреждения сосудов необходимо как для оценки рисков сердечно-сосудистых заболеваний, так и для поиска подходов к их терапии. Задача остается актуальной несмотря на большое число проведенных исследований, так как существуют различия в факторах генетической предрасположенности к атеросклерозу и его осложнениям между представителями различных этнотерриториальных групп. Целью данного исследования был поиск генетических вариантов паттерн-распознающих рецепторов, ассоциированных с нарушениями липидного обмена, которые могут приводить к развитию коронарного атеросклероза. **Материал и методы.** Выполнен анализ последовательностей экзонов и прилежащих сайтов сплайсинга генов паттерн-распознающих рецепторов у пациентов с коронарным атеросклерозом (30 мужчин), а затем генотипирование популяционной выборки г. Новосибирска ($n = 1441$) методом ПЦР в реальном времени по отобранному rs113706342 гена *TLR1* и анализ ассоциации его носительства с показателями липидного обмена. **Результаты и их обсуждение.** Частота минорного аллеля rs113706342 С гена *TLR1* в выборке жителей г. Новосибирска составила $0,0114 \pm 0,0062$, носительство этого варианта было ассоциировано с повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности как у женщин, так и у мужчин ($p = 0,009$ и $p = 0,019$ соответственно). Носительницы минорного аллеля С rs113706342 имели также статистически значимое увеличение содержания общего холестерина сыворотки ($p = 0,013$) по сравнению с гомозиготами ТТ. Для проверки роли этого варианта в развитии коронарного атеросклероза необходимо генотипирование расширенной выборки пациентов. У одного из обследованных с коронарным атеросклерозом найден ранее не описанный однонуклеотидный вариант chr16:3614637 G/C, приводящий к замене Leu101Val в гене *NLRC3*, для оценки его функциональной значимости необходим сегрегационный анализ. **Заключение.** Показана ассоциация rs113706342 С гена *TLR1* с нарушением липидного обмена в российской популяции.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, секвенирование нового поколения, паттерн-распознающие рецепторы, однонуклеотидный вариант, ген *TLR1*, ген *NLRC3*, rs113706342.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного бюджетного проекта FWNR-2022-0021.

Благодарности: Секвенирование ДНК выполняли с использованием оборудования ЦКП и «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

Автор для переписки: Михайлова С.В., e-mail: mikhail@bionet.nsc.ru

Для цитирования: Михайлова С.В., Иванощук Д.Е., Орлов П.С., Латынцева Л.Д., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Рагино Ю.И., Шахтшнейдер Е.В. Анализ полиморфизма генов рецепторов врожденного иммунитета у пациентов с коронарным атеросклерозом и в популяционной выборке г. Новосибирска. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(4):97–109. doi: 10.18699/SSMJ20230410

Analysis of polymorphism of innate immunity receptor genes in patients with coronary atherosclerosis and in a population sample from Novosibirsk

S.V. Mikhailova¹, D.E. Ivanoshchuk¹, P.S. Orlov¹, L.D. Latyntseva², E.V. Kashtanova²,
Ya.V. Polonskaya², Yu.I. Ragino², E.V. Shakhtshneider^{1,2}

¹ Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS

630090, Novosibirsk, Akademika Lavrentieva ave., 10

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine –

Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS

630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova st., 175/1

Abstract

Understanding the molecular mechanisms of atherosclerotic vascular lesions formation is necessary both for assessing the risks of cardiovascular diseases and for finding approaches to their therapy. The task remains relevant, despite the large number of studies carried out, because there are differences in the factors of genetic predisposition to atherosclerosis and its complications between different ethno-territorial groups. The aim of this study was to search for genetic variants of pattern recognition receptors associated with lipid metabolism disorders that can lead to the development of coronary atherosclerosis (CA). **Material and methods.** Analysis of exons and adjacent splicing sites of pattern recognition receptors genes in patients with CA (30 men), and then genotyping of a population sample from Novosibirsk ($n = 1441$) by real-time PCR for selected rs113706342 of the *TLR1* gene and analysis of associations of its carriage with lipid metabolism were performed. **Results and discussion.** The frequency of the minor allele rs113706342 C of the *TLR1* gene in the sample of residents of Novosibirsk was 0.0114 ± 0.0062 , the carriage of this variant was associated with an increased level of low-density lipoprotein cholesterol in both women and men ($p = 0.009$ and $p = 0.019$, respectively). Women carriers of the minor allele C for rs113706342 also had a statistically significant increase in total serum cholesterol ($p = 0.013$) compared with TT homozygotes. To test the role of this variant in the development of CA, genotyping of an extended sample of patients is required. In one of the patients with CA, a previously undescribed single nucleotide variant chr16:3614637 G/C was found, leading to the Leu101Val substitution in the *NLRC3* gene; segregation analysis is required to assess its functional significance. **Conclusions.** The association of rs113706342 C of the *TLR1* gene with lipid metabolism disorders in the Russian population is shown.

Key words: coronary atherosclerosis, ischemic heart disease, next generation sequencing, pattern recognition receptors, single nucleotide variant, *TLR1* gene, *NLRC3* gene, rs113706342.

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

Financing. This study was supported by Russian State Budget program FWNR-2022-0021.

Acknowledgements. DNA sequencing was performed using the technique of the Research Equipment Sharing Center “Proteomic Analysis” supported by the Russian Ministry of Education and Science (Agreement No. 075-15-2021-691).

Correspondence author: Mikhailova S.V., e-mail: mikhail@bionet.nsc.ru

Citation: Mikhailova S.V., Ivanoshchuk D.E., Orlov P.S., Latyntseva L.D., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Ragino Yu.I., Shakhtshneider E.V. Analysis of polymorphism of innate immunity receptor genes in patients with coronary atherosclerosis and in a population sample from Novosibirsk. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(4):97–109. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230410

Введение

Атеросклероз коронарных сосудов является одной из основных причин ишемической болезни сердца (ИБС). Атеросклеротические бляшки перекрывают просвет артерий сердца, а также провоцируют тромбообразование, тем самым нарушая кровоснабжение сердечных мышц. Формирование бляшек начинается с накопления липопротеинов, особенно их окисленных форм, в артериальной стенке, это приводит к аккумуля-

ции моноцитов, их дифференцировке в макрофаги и образованию в сосудистой стенке очагов воспаления, состоящих из пенных клеток и волокон внеклеточного матрикса. На поздних стадиях происходит миграция в очаг гладкомышечных клеток и прорастание кровеносных сосудов в бляшку, внеклеточное отложение липидов и обызвествление [1]. Выявление молекулярных механизмов атерогенеза остается актуальной задачей в связи с высокой частотой сердечно-сосудистых

заболеваний (ССЗ) и их лидирующей роли среди причин смертности в развитых странах.

Среди генетических факторов предрасположенности к атеросклерозу выделяют варианты, ассоциированные с дислипидемиями, варианты генов ферментов окислительно-восстановительных реакций, регуляторов клеточного цикла, клеточной адгезии и миграции [2], а также генов врожденного иммунитета, отвечающих за индукцию воспалительной реакции, так как воспаление служит одной из патогенетических причин атеросклероза и его осложнений [3–6]. Сигнальный путь NF-κB является основным в регуляции генов воспалительного ответа (провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии), он опосредует выживание клеток, клеточную дифференцировку и пролиферацию, а также образование внеклеточного матрикса; показано его участие в патологических процессах большинства ССЗ [7–9]. Запуск этого сигнального каскада инициируется связыванием паттерн-распознающих рецепторов с их специфическими внеклеточными или внутриклеточными лигандами: компонентами клеточных стенок бактерий, оболочек вирусов, простейших и грибов, нуклеиновыми кислотами, кристаллами холестерина и другими сигналами инфекции либо нарушенного метаболизма собственных клеток.

Для нескольких классов белков врожденного иммунитета показана ассоциация с ожирением как на животных моделях, так и у человека [10]. В их число входит ряд паттерн-распознающих рецепторов (ППР): Toll-подобные рецепторы (TLR), их ко-рецептор CD14, NOD-подобные рецепторы (NLR), рецепторы свободных жирных кислот (FFAR) и цитозольный сенсор нуклеиновых кислот (LRRFIP1). Ожирение является независимым фактором риска развития атеросклероза, так как оно, с одной стороны, связано с изменением липидного профиля, а с другой – вызывает хронический воспалительный процесс в жировой ткани, который может влиять на воспалительные ответы организма в целом [11].

Рецепторы TLR1-9 после связывания с лигандами запускают сигнальные пути NF-κB и AP-1 [12]. Сведения о функциях TLR10 различаются, предполагается, что он является регуляторным [13]. У человека показана ассоциация нескольких однонуклеотидных полиморфных вариантов (ОНВ) в генах *TLR2*, 4 и 5 с ожирением [10]. NLR – цитозольные ППР, которые индуцируют либо ингибируют врожденный иммунный ответ. Наиболее изучены белки, формирующие инфламасому и приводящие к активации провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-18 и последующему разрушению клетки путем пироптоза [14]. Для одного из них, *NLRP3* (NOD-like receptor protein 3), показана активация сигнального пути

NF-κB после связывания окисленных форм липидов [15]. *NLRC3* (NLR family CARD domain-containing 3) – один из регуляторных NLR, ингибирующий сигнальный путь NF-κB [16]. Для rs758747 в гене *NLRC3* показана ассоциация с ожирением, а для rs10754558 гена *NLRP3* – протективный эффект против него [10]. *LRRFIP1* (LRR-binding FLN-interacting protein 1) – цитозольный сенсор нуклеиновых кислот. Его связывание с лигандами индуцирует синтез интерферона типа 1 и провоспалительных цитокинов посредством активации NF-κB [17]. Для восьми ОНВ гена *LRRFIP1* показана ассоциация с ожирением [18]. Рецепторы жирных кислот экспрессируются макрофагами и адипоцитами и модулируют иммунный ответ. *FFAR4* ингибирует провоспалительные сигнальные пути NF-κB и JNK [19]. ОНВ rs116454156 этого гена связан с повышенным риском ожирения [20].

Таким образом, ряд ППР может оказывать влияние одновременно на два фактора риска развития атеросклероза – ожирение и воспаление, что повышает вероятность обнаружить в этих генах варианты, ассоциированные с ИБС. Для многих вышеупомянутых ОНВ в паттерн-распознающих рецепторах найденная связь с ожирением этноспецифична. Генетические факторы, определяющие повышенный риск развития ССЗ в целом, также этноспецифичны, например, набор ОНВ, ассоциированных с изменением уровня липопротеинов, различается в популяциях разного происхождения [21]. Поэтому актуальны независимые исследования связей между генетическими вариантами и отдельными факторами риска ССЗ и в целом с этими заболеваниями для различных этнотерриториальных групп.

В данном исследовании проанализированы последовательности некоторых ППР и их адаптерных белков в полноэкзомных сиквенсах 30 пациентов мужского пола из г. Новосибирска с коронарным атеросклерозом, в результате чего для дальнейшего анализа был отобран rs113706342 гена *TLR1*.

Материал и методы

Пациенты с коронарным атеросклерозом

Образцы венозной крови получены от пациентов ФГБУ НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России. Исследование проведено в рамках Программы совместных научно-исследовательских работ НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (НИИТГПМ – филиал ИЦиГ СО РАН) (научный руководитель работы – д.м.н., чл.-корр. РАН Ю.И. Рагино) и ФГБУ

НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России (научный руководитель работы – д.м.н., проф. А.М. Чернявский). В исследование, на участие в котором получено информированное согласие у всех обследованных, включены 30 мужчин 40–70 лет (возраст $53,0 \pm 3,8$ года; 97 % европеоидов) с коронароангиографически верифицированным коронарным атеросклерозом, без острого коронарного синдрома, со стабильной стенокардией напряжения II–IV ФК. Длительность ИБС составляла от 1 до 20 лет, индекс массы тела – $30,5 \pm 2,2$ кг/м², все пациенты получали липид-снижающую терапию препаратами группы статинов. Пациенты поступали в клинику ФГБУ НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России на операцию коронарного шунтирования из разных населенных пунктов Сибири и Дальнего Востока, для каждого из них заполнен протокол исследования и выполнен забор крови. Критериями исключения пациентов из исследования были инфаркт миокарда давностью менее 6 месяцев, острые воспалительные заболевания, обострение хронических воспалительных заболеваний, активные заболевания печени, почечная недостаточность, онкологические заболевания.

Популяционная выборка жителей г. Новосибирска

В Новосибирске (Западная Сибирь, Россия) ранее выполнено одномоментное эпидемиологическое исследование взрослого населения. Из жителей Новосибирска, обследованных в 2007–2008 гг. в рамках проекта «Здоровье, алкоголь и психосоциальные факторы в Восточной Европе» (НАРИЕЕ) [22], с помощью таблицы случайных чисел сформирована основная репрезентативная выборка (9360 человек в возрасте 45–69 лет, средний возраст $53,8 \pm 7,0$ года, 95 % европеоидного происхождения). Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (разрешение № 7 от 22 июня 2008 г.). Каждый участник дал письменное информированное согласие на обследование и забор крови. Программа диспансеризации включала в себя сбор социально-демографических данных, диспансеризацию, стандартный опрос о табакокурении, антропометрические измерения (рост, масса тела, окружность талии), измерение артериального давления, определение биохимических показателей в сыворотке крови (содержание общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой (ХС ЛПНП) и высокой (ХС ЛПВП) плотности, триглицеридов и глюкозы натощак). Кровь забирали из срединной локтевой вены утром после 12-часового ночного голодания. Параметры липидного профиля крови определяли фермента-

тивным методом с использованием стандартных наборов (Biocon Fluitest, Германия) на биохимическом анализаторе FP-901 (Labsystem, Финляндия). Для проведения молекулярно-генетического анализа из основной репрезентативной выборки методом случайных чисел отобран 1441 человек (692 мужчины, 749 женщин).

Популяционная выборка народности алтай-кижи (южные алтайцы)

В работе использовалась случайная выборка коренных жителей Республики Горный Алтай азиатского происхождения, состоящая из 83 человек, собранная в НИИТПМ – филиале ИЦиГ СО РАН. Критерии включения: наличие письменного информированного согласия обследуемых, наличие алтайцев в родословной в трех поколениях по материнской линии и не менее чем в одном поколении по отцовской линии. Для полноэкзомного секвенирования случайным образом отобраны 18 человек (8 мужчин, 10 женщин, возраст 20–66 лет, средний возраст 53 года). ИБС по данным клинического обследования выявлена у трех женщин 58, 59 и 60 лет.

Выделение ДНК

ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции [23]. Количество и качество ДНК оценивали на спектрофотометре для микропланшетов Epoch (BioTek, США).

Приготовление библиотек и полноэкзомное секвенирование

Секвенирование ДНК группы алтайцев проводили на платформе Ion GeneStudio S5 Systems (все приборы и реагенты производства Thermo Fisher Scientific, США) с использованием чипа Ion 540. Библиотеки подготовлены с использованием системы Ion Chef в соответствии с инструкциями производителя из 50 нг ДНК на образец с использованием наборов Ion AmpliSeq™ Exome RDY Kit 1x8 и Ion AmpliSeq™ Library Kit Plus. Для создания библиотек секвенирования использовали набор адаптеров Ion Xpress™ Barcode Adapters 1-16 Kit. Количественную оценку библиотек проводили на приборе QuantStudio 5 Real-Time PCR System с использованием набора Ion Library TaqMan™ Quantitation Kit. Клональную амплификацию библиотек выполняли методом эмульсионной ПЦР с последующим нанесением подготовленных библиотек на чип с использованием набора Ion 540 kit–Chef Kit. Биоинформатический анализ полученных данных проведен с использованием программного обеспечения Ion Reporter v.5.6 после выравнивания с эталонным геномом человека версии GRCh37(hg19).

Секвенирование экзома пациентов с ИБС выполняли на 50 нг ДНК с использованием протокола целевого обогащения мишеней SureSelect QXT для библиотек мультиплексного секвенирования Illumina с парными концами (Agilent Technologies, США) в соответствии с инструкцией производителя. Приготовление библиотек проводили с помощью набора SureSelect Exome V6+UTR (Agilent Technologies). Полученные библиотеки секвенировали на платформе NextSeq-500 (Illumina, США), данные выравнивали на референсный геном человека GRCh37(hg19) с использованием программного обеспечения Burrow–Wheeler Alignment tool (BWA v.0.7.17) (режим доступа: <http://bio-bwa.sourceforge.net/>). Последующий биоинформационный анализ включал удаление ПЦР-дубликатов, поиск ОНВ с помощью Genome Analysis Toolkit v.3.3 (режим доступа: <https://gatk.broadinstitute.org/hc/en-us>) и их аннотацию с использованием программы ANNOVAR (режим доступа: <https://annovar.openbioinformatics.org/en/latest/>). Также использовали данные баз gnomAD (режим доступа: <https://gnomad.broadinstitute.org/>), версия 2.1.1 (для европейцев не финского происхождения) и ClinVar (режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>).

Анализ полиморфных сайтов

Для анализа найденных вариантов использовали существующие данные о клинической значимости аннотированных ОНВ (Лейденская открытая база данных вариаций (режим доступа: <https://www.lovd.nl/>), ClinVar (режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)) и литературные данные. Возможные функциональные и значимые эффекты ОНВ оценивали с помощью инструментов прогнозирования *in silico* (SIFT (режим доступа: <https://sift.bii.a-star.edu.sg/>), PolyPhen2 (режим доступа: <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), PROVEAN (режим доступа: <https://www.jcvi.org/research/provean>), MutationTaster (режим доступа: <https://www.mutationtaster.org/>), SpliceAI (режим доступа: <https://spliceailookup.broadinstitute.org/>)), а также данных о частотах этих вариантов в популяции согласно gnomAD и RUSeq (режим доступа: <http://ruseq.ru/#/>). Варианты, описанные в ClinVar или предсказанные *in silico* как доброкачественные или вероятные доброкачественные, а также варианты с частотой минорных аллелей выше 0,05 согласно базам данных, из дальнейшего анализа исключали.

Анализ распространенности аллелей и генотипов по rs113706342

Анализ проводили в выборке населения г. Новосибирска с использованием технологии

TaqMan. Амплификацию участка геномной ДНК, которая содержала изучаемый вариант, выполняли методом ПЦР в режиме реального времени на приборе LightCycler® 96 Instrument (Roche Diagnostics, Швейцария). Фланкирующие олигонуклеотиды и TaqMan-зонды подбирали с помощью программы Primer-Blast (режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>). Подобранные следующие фланкирующие олигонуклеотиды и комплементарные зонды, меченные красителями FAM, HEX, и гаситель флуоресценции BHQ1:

rs113706342-F-5'-
TCCAGCAAGATCAGGATTAAGC-3',
rs113706342-R-5'-
GAATGGTGCCATTATGAACTCTAC-3',
rs113706342-5'-[FAM]TTGCCCATCACAATCTCTTTCATGA[BHQ1]-3',
rs113706342-5'-[HEX]TTGCCCATCACAATCTCTTTCCTGA[BHQ1]-3'.

Реакцию ПЦР проводили в объеме 25 мкл с использованием 15 нг ДНК, по 100 нМ прямого и обратного фланкирующих праймеров, 50 нМ каждого из двух зондов и мастер микса БиоМастер HS-qPCR Hi-ROX (2×) (Биолабмикс, Россия) согласно протоколу производителя. Режим амплификации начинался со 180 с при 95 °С, затем 40 циклов: 95 °С – 30 с, 60 °С – 60 с.

Секвенирование по Сэнгеру

Секвенирование по Сэнгеру фрагмента гена *NLR3*, содержащего ранее не описанный вариант chr16:3614637 G/C, проводили с использованием праймеров 5'-CTCTGTCCCGCAGACTCAAG-3' и 5'-TCCTTCTTTGGGTCCGTGC-3' (дизайн олигонуклеотидов выполнен в программе Primer-Blast, режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>) на приборе ABI 3500 (Thermo Fisher Scientific) с помощью набора BigDye Terminator v 3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific). Последовательности анализировали в программе Vector NTI® Advance (Thermo Fisher Scientific). Версия hg19 человеческого генома служила референсной последовательностью для выравнивания.

Статистический анализ

Статистическую значимость различий частот аллелей между исследуемыми подгруппами и соответствие равновесию Харди – Вайнберга определяли с помощью критерия χ^2 . Для всех количественных показателей выполнена проверка на нормальность распределения с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Оценку различий средних непрерывных переменных между раз-

личными генотипами проводили после поправки на пол, возраст и индекс массы тела с помощью обобщенной линейной модели в программе SPSS для Windows.

Результаты

В данных полноэкзомного секвенирования пациентов с коронарным атеросклерозом проанализированы миссенс-варианты, варианты, приводящие к появлению сайта преждевременной терминирования трансляции и к сдвигу рамки считывания в генах, кодирующих ряд рецепторов врожденного иммунитета (Toll-подобные рецепторы: TLR1-10; NOD-подобные рецепторы: NLRP, NLRC, NAIP; рецепторы свободных жирных кислот FFAR2 и FFAR4; цитозольный сенсор нуклеиновых кислот LRRFIP1), для которых показана ассоциация с ожирением, а также адаптерных белков этих рецепторов (TIRAP, TRAM, TRIF, MyD88). Для дальнейшего анализа отобраны генетические варианты, которые встречались среди европеоидов не финского происхождения согласно базе данных gnomAD (версия 2.1.1) с частотой

не более 0,05, а также более распространенные варианты, для которых ранее показана ассоциация с ожирением или ССЗ. В результате выявлены ОНВ в экзонах генов Toll-подобных рецепторов *TLR1*, *TLR2*, *TLR4*, *TLR5*, *TLR6* и *TLR10*, NOD-подобных рецепторов *NLRC3* и *NLRP3*, рецептора свободных жирных кислот *FFAR4* (*GPR120*), сенсора нуклеиновых кислот *LRRFIP1* и гена, кодирующего адаптерный белок TIRAP, передающий сигнал с TLR1, TLR2, TLR4 и TLR6. В исследованной выборке у 11 пациентов обнаружены генетические варианты, для которых ранее показана ассоциация с ожирением и ССЗ в различных популяциях: rs116454156 гена *FFAR4* [20], ко-сегрегирующие варианты rs4986790+rs4986791 гена *TLR4* [24], rs5743708 гена *TLR2* [25], rs11680012 и rs3213869 гена *LRRFIP1* [18, 26], а также rs35829419 гена *NLRP3* [27]. Для rs5744168, встретившейся у двух пациентов в сочетании с rs45528236 в гене *TLR5*, ранее обнаружено протективное действие в отношении ожирения [28]. Обнаруженные генетические варианты, отобранные согласно вышеописанным критериям, представлены в табл. 1.

Таблица 1. Обнаруженные ОНВ, их частота у пациентов с коронарным атеросклерозом и в базе данных gnomAD (v2.1.1), ассоциации с клиническим фенотипом и/или данные функциональных исследований согласно данным литературы

Table 1. Detected single nucleotide variants, their frequency among patients with coronary atherosclerosis and in the gnomAD (v2.1.1) database, associations with the clinical phenotype and/or data from functional studies according to the literature (n – number of alleles found)

Ген	ОНВ	(Транскрипт) замена в кДНК (белковая последовательность) замена аминокислоты	n	Частота аллеля у пациентов	Частота аллеля в gnomAd (v2.1.1)	Ассоциации с клиническим фенотипом, данные функциональных исследований
1	2	3	4	5	6	7
<i>TLR1</i>	rs113706342	(NM_003263.4) c.2159A>C (NP_003254.2) p.His720Pro	2	0,033 ± 0,023	0,009189	<i>In vitro</i> сниженная активация NF-κB [29]
	rs76600635	(NM_003263.4) c.130T>C (NP_003254.2) p.Ser44Pro	3	0,05 ± 0,028	0,0005204	
	rs150138583	(NM_003263.4) c.893C>T (NP_003254.2) p.Ser298Phe	1	0,017 ± 0,017	0,001299	
	rs756776247	(NM_003263.4) c.2104_2105dup (NP_003254.2) p. Gln703SerfsTer25	1	0,017 ± 0,017	0,0004259	
	rs3923647	(NM_003263.4) c.914A>T (NP_003254.2) p. His305Leu	1	0,017 ± 0,017	0,03084	<i>In vitro</i> повышенный уровень IL-6 в ответ на стимуляцию [30]

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7
TLR1	rs145135062	(NM_003263.4) c.171A>G (NP_003254.2) p.Ile57Met	1	0,017 ± 0,017	0,004541	
	rs770320905	(NM_003263.4) c.1184C>T (NP_003254.2) p.Thr395 Ile	1	0,017 ± 0,017	0,00006219	
TLR2	rs5743704	(NM_001318789.2) (c.1892C>A) (NP_001305718.1) p. Pro631His	3	0,050 ± 0,028	0,03944	<i>In vitro</i> снижен- ная активация NF-κB [29]
	rs5743708	(NM_001318789.2) (c.2258G>A) (NP_001305718.1) p. Arg753Gln	2	0,033 ± 0,023	0,02896	Ожирение [25], <i>in vitro</i> снижен- ная активация NF-κB [29]
	rs150388453	(NM_001318789.2) (c.798G>C) (NP_001305718.1) p. Leu266Phe	1	0,017 ± 0,017	0,001672	
	rs61735278	(NM_001318789.2) (c.2186A>G) (NP_001305718.1) p. Asn729Ser	1	0,017 ± 0,017	0,0002634	
TLR4	rs4986790, rs4986791	(NM_138554.5) (c.896A>G) (NP_612564.1) p. Asp299Gly; (NM_138554.5) (c.1196C>T) (NP_612564.1) p. Thr399Ile	5	0,100 ± 0,039 rs4986790; 0,083 ± 0,036 rs4986791	0,05575 + 0,05863	Ожирение [24]
	rs4986790		1			<i>In vitro</i> снижен- ная активация NF-κB [31]
TLR5	rs764535	(NM_003268.6) (c.245C>T) (NP_003259.2) p. Thr82Ile	1	0,017 ± 0,017	0,006762	
	rs5744168, rs45528236	(NM_003268.6) (c.1174C>T) (NP_003259.2) p. Arg392Ter (NM_003268.6) (c.541C>A) (NP_003259.2) p. Gln181Lys	3	0,050 ± 0,028	0,06090 0,06085	Протективный эффект в отно- шении ожире- ния [28]
TLR6	rs3796508, rs5743808	(NM_006068.5) (c.2249A>G) (NP_006059.2) p. Val327Met (NM_006068.5) (c.359T>C) (NP_006059.2) p. Ile120Thr	1	0,017 ± 0,017	0,002589 0,002866	
TLR10	rs765764230	(NM_030956.4) (c.2249A>G) (NP_112218.2) p. Glu750Gly	1	0,017 ± 0,017	0,00001550	

1	2	3	4	5	6	7
<i>TLR10</i>	rs138645932	(NM_030956.4) (c.287A>G) (NP_112218.2) p. Lys96Arg	2	0,033 ± 0,023	0,006537	
	rs11466658	(NM_030956.4) (c.1573C>A) (NP_112218.2) p. Arg525Trp	2	0,033 ± 0,023	0,03127	
	rs11466653, rs11466651, rs11466649	(NM_030956.4) (c.359T>C) (NP_112218.2) p. Met326Thr,	2	0,033 ± 0,023	0,03173	
		(NM_030956.4) (c.892G>A) (NP_112218.2) p. Val298Ile			0,03210	
		(NM_030956.4) (c.487G>T) (NP_112218.2) p. Ala163Ser			0,03257	
	rs4129008	(NM_030956.4) (c.2396G>A) (NP_112218.2) p. Arg799Gln	1	0,017 ± 0,017	0,005224	
<i>LRRFIP1</i>	rs11680012	(NM_001137550.2) (c.1394A>G) (NP_001131022.1) p. Arg690Thr	1	0,017 ± 0,017	0,04583	Ожирение [18]
	rs201910589	(NM_001137550.2) (c.488G>T) (NP_001131022.1) p. Arg163Leu	1	0,017 ± 0,017	0,01285	
	rs3213869	(NM_001137550.2) (c.1394A>G) (NP_001131022.1) p. Gln275Arg	2	0,033 ± 0,023	0,04565	Инфаркт миокарда [26]
<i>FFAR4</i>	rs116454156	(NM_001195755.2) (c.761G>A) (NP_001182684.1) p. Arg270His	1	0,017 ± 0,017	0,02054	Ожирение [20]
<i>NLRC3</i>	rs74760019	(NM_178844.4) (c.2785G>A) (NP_849172.2) p. Ala975Thr	1	0,017 ± 0,017	0,01778	
<i>NLRC3</i>	Новая	(NM_178844.4) (c.724C>G) (NP_849172.2) p. Leu101Val	1		—	
<i>NLRP3</i>	rs35829419	(NM_001243133.2) (c.2107C>A) (NP_001230062.1) p. Gln705Lys	1	0,017 ± 0,017	0,05100	ИБС [27]
<i>TIRAP</i>	rs8177399	(NM_001318777.2) (c.37C>T) (NP_001305706.1) p.Arg13Trp	1	0,017 ± 0,017	0,01965	
	rs3802813	(NM_001318777.2) (c.164G>A) (NP_001305706.1) p. Ser55Asn	2	0,033 ± 0,023	0,04154	

Примечание: n – число найденных аллелей.

Помимо вышеуказанных вариантов с доказанной ассоциацией с заболеваниями, для трех ОНВ в генах *TLR1* и *TLR2* показаны снижение активации сигнального пути NF-κB и повышенная экспрессия IL-6 в ответ на стимуляцию *in vitro* [29, 30] (см. табл. 1). Редкие варианты (частота менее 0,005 в популяции) – rs150138583, rs756776247 и rs145135062 гена *TLR1*, rs61735278 гена *TLR2* и rs3796508+ rs5743808- гена *TLR6* были обнаружены в выборке однократно. ОНВ rs4986790 гена *TLR4*, для которого показана ассоциация с ожирением в сочетании с rs4986791 и функциональная значимость *in vitro*, при этом данные о связи с ССЗ и атеросклерозом противоречивы [24, 30, 32–35], встретился в выборке пациентов с ИБС с частотой $0,100 \pm 0,039$, которая превышала частоту, описанную в gnomAD (0,05575). Однако данные RUSeq о частоте этого ОНВ в разных регионах России различаются (0,0452–0,0825). Два полиморфных варианта гена *TLR1* имели повышенную частоту в обследованной выборке: встретившиеся трижды rs76600635 (гомозигота и гетерозигота) и rs113706342 (встретившаяся оба раза вместе с rs11466653, rs11466651 и rs11466649 гена *TLR10*, лежащего в том же генном кластере). Первая из вышеупомянутых замен была предсказана как нейтральная, а для второй, расположенной в TIR-домене белка, ранее показана функциональная значимость *in vitro* на линии человеческих эмбриональных клеток почки НЕК 293Т [29]. При этом частота минорного аллеля rs76600635 повышена (0,1017) в восточно-азиатских популяциях относительно европеоидных (gnomAD).

С целью оценки частоты rs76600635 в соседних с г. Новосибирском азиатских популяциях

проанализированы результаты полноэкзомного сиквенса 18 представителей народности алтай-кижи. Замена в этом сайте найдена трижды ($0,083 \pm 0,046$), что подтвердило ее высокую распространенность в Азии. При этом минорный аллель по rs76600635 обнаружен у двух женщин (в гомо- и гетерозиготном состоянии) из трех с диагнозом ИБС в данной выборке. Во всех трех случаях этот ОНВ встретился вместе с вариантом rs4833095, как было ранее показано в китайских выборках [36]. Частота rs113706342, напротив, снижена во всех азиатских популяциях относительно европеоидных (gnomAD), поэтому ее повышение в выборке пациентов относительно частот в базах данных gnomAD и RUSeq не могло быть связано с метисацией.

С целью оценки ассоциации rs113706342 с показателями липидного обмена выполнен анализ частоты этого ОНВ в выборке населения г. Новосибирска ($n = 1441$). Частота минорного аллеля в популяционной выборке у мужчин и женщин статистически значимо не различалась ($p = 0,487$, $\chi^2 = 0,569$) и составила $0,0114 \pm 0,0062$. Результаты сравнения содержания общего холестерина сыворотки, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, а также триглицеридов (ковариаты: пол, индекс массы тела, возраст) у носителей разных генотипов по rs113706342 представлены в табл. 2.

Носительницы минорного аллеля С по rs113706342 гена *TLR1* имели статистически значимое повышение содержания общего холестерина сыворотки ($p = 0,013$) и ХС ЛПНП ($p = 0,009$) по сравнению с гомозиготами ТТ. При этом у мужчин наблюдалась статистически значимая ас-

Таблица 2. Содержание липидов в сыворотке крови жителей г. Новосибирска в зависимости от генотипа по rs113706342 гена *TLR1*

Table 1. Level of total serum cholesterol, triglyceride, high and low density lipoprotein cholesterol depending on the rs113706342 genotype of the *TLR1* gene in the population sample of Novosibirsk

Генотип (число носителей)	Содержание общего холестерина, мг/дл	Содержание триглицеридов, мг/дл	Содержание ХС ЛПВП, мг/дл	Содержание ХС ЛПНП, мг/дл
Мужчины (n)				
ТТ (674)	$248,5 \pm 58,1$	$145 \pm 86,6$	$59,1 \pm 15,7$	$124,1 \pm 50,4$
ТС (18)	$249,6 \pm 71,3$	$132,3 \pm 66,8$	$59,7 \pm 11,5$	$130,4 \pm 55,3$
p	0,269	0,173	0,354	0,019
Женщины (n)				
ТТ (734)	$268,4 \pm 65,5$	$147,9 \pm 91,8$	$61,9 \pm 14,6$	$139,7 \pm 53,0$
ТС (15)	$307,5 \pm 93,9$	$156,1 \pm 73,9$	$63,9 \pm 14,3$	$173,3 \pm 80,1$
p	0,013	0,685	0,597	0,009
В целом (n)				
ТТ (1408)	$258,9 \pm 62,8$	$146,5 \pm 89,5$	$60,6 \pm 15,2$	$132,2 \pm 52,3$
ТС (33)	$275,9 \pm 87,1$	$143,1 \pm 70,0$	$61,6 \pm 12,8$	$149,9 \pm 70,0$
p	0,073	0,752	0,554	0,026

социация носительства аллеля С с концентрацией ХС ЛПНП ($p = 0,019$), в суммарной выборке статистическая значимость сохранялась для ХС ЛПНП ($p = 0,026$).

У одного пациента с коронарным атеросклерозом обнаружена ранее не описанная мутация в гене NOD-подобного рецептора *NLRC3* chr16:3614637 G/C (NM_178844.4 c.724C>G), приводящая к замене Leu101Val (см. табл.1). Наличие данного полиморфного сайта подтверждено секвенированием по Сэнгеру (рисунок).

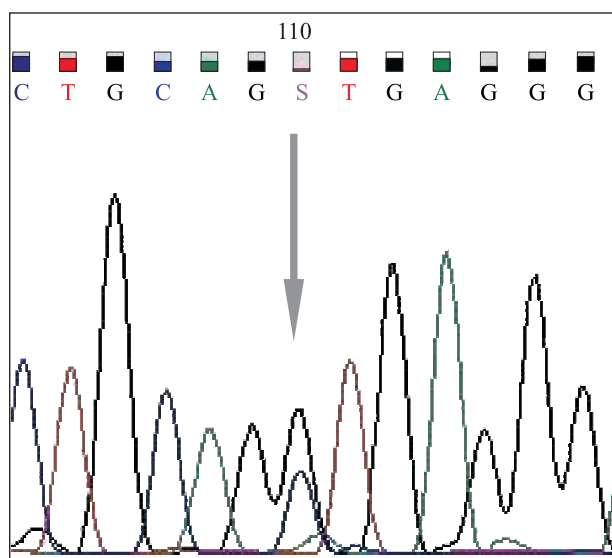
При оценке потенциальной значимости данная замена была определена как нейтральная с коэффициентами 0,104 в PolyPhen2, 32 в MutationTaster, -0,175 в PROVEAN и 0,22 в SIFT. SpliceAI не показал влияния данной замены на сплайсинг.

Обсуждение

В фокусе данного исследования находились гены врожденного иммунитета, кодирующие ПРР и их адаптерные белки. Было предположено, что вероятность обнаружить ассоциацию с атеросклерозом выше среди генов ПРР, для которых существует ассоциация с ожирением, так как ожирение и нарушение воспалительного ответа являются независимыми факторами риска развития ИБС. Показано, что многие хронические инфекции, включая вызванные *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, а также вирусами гепатита С, Эпштейна – Барр, ВИЧ, герпеса типа 1 и 2, цитомегаловирусом, могут провоци-

ровать развитие атеросклероза [37]. Кроме этого воспалительная реакция, наблюдаемая при ожирении, определяет вероятность развития его осложнений, в том числе атеросклероза и сахарного диабета типа 2 [9, 38]. В результате в экзумах 30 пациентов с коронарным атеросклерозом найдено шесть вариантов в генах ПРР, предрасполагающих, согласно литературным данным, к ожирению, инфаркту миокарда и ИБС, а также два протективных ОНВ, однако различий в их частотах между обследованной выборкой и популяционными данными не найдено. Возможно, это связано с тем, что влияние данных мутаций на вероятность развития атеросклероза и ИБС относительно невелико и становится заметным на больших по размеру выборках [2]. Нами выявлены два ОНВ гена *TLR1*, частота которых была повышена в выборке пациентов с коронарным атеросклерозом относительно описанной в базах данных для европеоидного населения. Для этого гена ранее не обнаружена связь с ожирением у человека, однако экспрессия гена *TLR1* повышена в адипоцитах мышей с индуцированным диетой ожирением [39] и в атеросклеротических бляшках у человека [40]. Для ОНВ rs5743551, расположенного в зоне до 2000 н.п. от 5'-конца гена *TLR1*, показана ассоциация со сниженным риском ИБС (отношение шансов 0,41, 95%-й доверительный интервал 0,14–0,82) в российской популяции [41].

Редкий вариант rs76600635 С в гене *TLR1* встретился в исследованной выборке трижды при частоте у европейцев 0,0005 согласно gnomAD. Обусловленная им замена серина на пролин в позиции 44 соответствующего белка предсказана *in silico* как нейтральная, однако в некоторых азиатских популяциях показано расположение rs76600635 в гаплотипическом блоке с вариантами, определяющими предрасположенность к туберкулезу и побочным реакциям на препараты против него [36, 42], а также ассоциация минорного варианта rs76600635 с повышенной смертностью от миелоидоза среди тайцев [43]. Частота варианта rs76600635 С существенно выше в Восточной Азии (0,1017), поэтому ее увеличение среди пациентов могло быть связано с азиатским происхождением предков, носителей этого варианта, в исследованной нами выборке. Оценка частоты его встречаемости в выборке жителей центрально-азиатской популяции алтай-кижи также показала повышенную относительно европейцев частоту минорного варианта rs76600635, что может говорить о ее более высокой частоте относительно европейской и в Центральной Азии. Для оценки возможной роли rs76600635 гена *TLR1* в патогенезе атеросклероза требуется его гаплотипический анализ в российской популяции, а так-



Электрофореграмма участка ДНК гена *NLRC3*, содержащего ранее не описанный вариант chr16:3614637 G/C

Electrophoregram of a DNA region of the *NLRC3* gene containing a previously undescribed variant chr16:3614637 G/C

же генотипирование расширенной выборки пациентов с ИБС азиатского происхождения. Еще один вариант гена *TLR1*, частота которого была повышена ($0,033 \pm 0,023$) среди пациентов с ИБС относительно данных gnomAD, – rs113706342. В исследованной нами выборке населения г. Новосибирска его частота составила $0,0114 \pm 0,0062$. Минорный аллель этого ОНВ определяет аминокислотную замену His720Pro в TIR-домене белка, который отвечает за связывание белков TLR между собой при образовании димеров и с адаптерными белками для передачи сигнала. В результате исследования ассоциации генотипов по этому ОНВ с показателями липидного обмена в популяционной выборке г. Новосибирска выявлена статистически значимая ассоциация минорного аллеля С с уровнем ХС ЛПНП у мужчин ($p = 0,019$) и женщин ($p = 0,009$), при этом у женщин он также был связан с увеличением уровня ОХС ($p = 0,013$). Это может свидетельствовать о вкладе rs113706342 в предрасположенность к атеросклерозу и ИБС в европеоидных популяциях Севера Евразии, где его частота выше, чем в Европейской части.

Найденный нами ранее не описанный вариант в гене *NLRC3*, вызывающий замену аминокислоты Leu101Val, был оценен *in silico* как нейтральный, однако для его полного описания требуется проведение сегрегационного анализа.

Заключение

Нами выявлена ассоциация минорного варианта rs113706342 С гена *TLR1* с повышенным уровнем ХС ЛПНП ($p = 0,026$) в выборке населения г. Новосибирска, а у женщин из этой выборки – также с содержанием общего холестерина в сыворотке крови ($p = 0,009$), оба показателя являются факторами риска развития атеросклероза. Для оценки вклада данного ОНВ в заболеваемость ИБС требуется исследование расширенной выборки пациентов.

Список литературы / References

1. Baker R.G., Hayden M.S., Ghosh S. NF- κ B, inflammation, and metabolic disease. *Cell. Metab.* 2011;13(1):11–22. doi: 10.1016/j.cmet.2010.12.008
2. Tibaut M., Caprnda M., Kubatka P., Sinković A., Valentova V., Filipova S., Gazdikova K., Gaspar L., Mozos I., Egom E.E., ... Petrovic D. Markers of atherosclerosis: Part 2 – Genetic and imaging markers. *Heart. Lung. Circ.* 2019;28(5):678–689. doi: 10.1016/j.hlc.2018.09.006
3. Forgo B., Medda E., Hernyes A., Szalontai L., Tarnoki D.L., Tarnoki A.D. Carotid artery atherosclerosis: a review on heritability and genetics. *Twin*

Res. Hum. Genet. 2018;21(5):333–346. doi: 10.1017/thg.2018.45

4. Posadas-Sánchez R., Vargas-Alarcón G. Innate immunity in coronary disease. The role of Interleukin-12 cytokine family in atherosclerosis. *Rev. Invest. Clin.* 2018;70(1):5–17. doi: 10.24875/RIC.17002335

5. Chyu K.Y., Dimayuga P.C., Shah P.K. Immunogenetics of atherosclerosis-link between lipids, immunity, and genes. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2020;22(10):53. doi: 10.1007/s11883-020-00874-4

6. Jaén R.I., Val-Blasco A., Prieto P., Gil-Fernández M., Smani T., López-Sendón J.L., Delgado C., Boscá L., Fernández-Velasco M. Innate immune receptors, key actors in cardiovascular diseases. *JACC Basic Transl. Sci.* 2020;5(7):735–749. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.03.015

7. Fiordelisi A., Iaccarino G., Morisco C., Coscioni E., Sorriento D. NF κ B is a key player in the crosstalk between inflammation and cardiovascular diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(7):1599. doi: 10.3390/ijms20071599

8. Cheng W., Cui C., Liu G., Ye C., Shao F., Bagchi A.K., Mehta J.L., Wang X. NF- κ B, a potential therapeutic target in cardiovascular diseases. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2022. doi: 10.1007/s10557-022-07362-8

9. Hernandez R., Zhou C. Recent advances in understanding the role of IKK β in cardiometabolic diseases. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:752337. doi: 10.3389/fcvm.2021.752337

10. Mikhailova S.V., Ivanoshchuk D.E. Innate-immunity genes in obesity. *J. Pers. Med.* 2021;11(11):1201. doi: 10.3390/jpm11111201

11. Hotamisligil G.S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature.* 2017;542(7640):177–185. doi: 10.1038/nature21363

12. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat. Immunol.* 2010;11(5):373–384. doi: 10.1038/ni.1863

13. Fore F., Budipranama M., Destiawan R.A. TLR10 and its role in immunity. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2022;276:161–174. doi: 10.1007/164_2021_541

14. Coutermarsh-Ott S., Eden K., Allen I.C. Beyond the inflammasome: Regulatory NOD-like receptor modulation of the host immune response following virus exposure. *J. Gen. Virol.* 2016;97:825–838. doi: 10.1099/jgv.0.000401

15. Barra N.G., Henriksbo B.D., Anhê F.F., Schertzer J.D. The NLRP3 inflammasome regulates adipose tissue metabolism. *Biochem. J.* 2020;477(6):1089–1107. doi: 10.1042/BCJ20190472

16. Lupfer C., Kanneganti T.D. Unsolved mysteries in NLR biology. *Front. Immunol.* 2013;4:285. doi: 10.3389/fimmu.2013.00285

17. Takimoto M. Multidisciplinary roles of LR-FIP1/GCF2 in human biological systems and diseases. *Cells.* 2019;8:108. doi: 10.3390/cells8020108

18. Plourde M., Vohl M.C., Bellis C., Carless M., Dyer T., Dolley G., Marette A., Després J.P., Bouchard C., Blangero J., Pérusse L. A variant in the LR-RFIP1 gene is associated with adiposity and inflammation. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(1):185–192. doi: 10.1002/oby.20242
19. Kimura I., Ichimura A., Ohue-Kitano R., Igarashi M. Free fatty acid receptors in health and disease. *Physiol. Rev.* 2020;100(1):171–210. doi: 10.1152/physrev.00041.2018
20. Ichimura A., Hirasawa A., Poulain-Godefroy O., Bonnefond A., Hara T., Yengo L., Kimura I., Leloire A., Liu N., Iida K., ... Froguel P. Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human. *Nature*. 2012;483(7389):350–354. doi: 10.1038/nature10798
21. Wang Z., Manichukal A., Goff D.C. Jr., Mora S., Ordovas J.M., Pajewski N.M., Post W.S., Rotter J.I., Sale M.M., Santorico S.A., ... Frazier-Wood A.C. Genetic associations with lipoprotein subfraction measures differ by ethnicity in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Hum. Genet.* 2017;136(6):715–726. doi: 10.1007/s00439-017-1782-y
22. Peasey A., Bobak M., Kubinova R., Malyutina S., Pajak A., Tamosiunas A., Pikhart H., Nicholson A., Marmot M. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health*. 2006;6:255. doi: 10.1186/1471-2458-6-255
23. Sambrook J., Russell D.W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. *CSH Protoc.* 2006;2006(1):pdb.prot4455. doi: 10.1101/pdb.prot4455
24. Weyrich P., Staiger H., Stančáková A., Machicao F., Machann J., Schick F., Stefan N., Kuusisto J., Laakso M., Schäfer S., Fritsche A., Häring H.U. The D299G/T399I Toll-like receptor 4 variant associates with body and liver fat: results from the TULIP and METSIM Studies. *PLoS One*. 2010;5(11):e13980. doi: 10.1371/journal.pone.0013980
25. Soydas T., Karaman O., Arkan H., Yenmis G., Ilhan M.M., Tombulturk K., Tasan E., Kanigur Sultuybek G. The correlation of increased CRP levels with NFKB1 and TLR2 polymorphisms in the case of morbid obesity. *Scand. J. Immunol.* 2016;84(5):278–283. doi: 10.1111/sji.12471
26. Goodall A.H., Burns P., Salles I., Macaulay I.C., Jones C.I., Ardisson D., de Bono B., Bray S.L., Deckmyn H., Dudbridge F., ... Bloodomics Consortium. Transcription profiling in human platelets reveals LRRFIP1 as a novel protein regulating platelet function. *Blood*. 2010;116(22):4646–4656. doi: 10.1182/blood-2010-04-280925
27. Zhou D., Wang X., Chen T., Wen W., Liu Y., Wu Y., Yuan Z. The NLRP3 rs10754558 polymorphism is associated with the occurrence and prognosis of coronary artery disease in the Chinese han population. *Biomed. Res. Int.* 2016;2016:3185397. doi: 10.1155/2016/3185397
28. Al-Daghri N.M., Clerici M., Al-Attas O., Forini D., Alokail M.S., Alkharfy K.M., Sabico S., Mohammed A.K., Cagliani R., Sironi M. A nonsense polymorphism (R392X) in TLR5 protects from obesity but predisposes to diabetes. *J. Immunol.* 2013;190(7):3716–3720. doi: 10.4049/jimmunol.1202936
29. Ben-Ali M., Corre B., Manry J., Barreiro L.B., Quach H., Boniotto M., Pellegrini S., Quintana-Murci L. Functional characterization of naturally occurring genetic variants in the human TLR1-2-6 gene family. *Hum. Mutat.* 2011;32(6):643–652. doi: 10.1002/humu.21486
30. Smith L.M., Weissenburger-Moser L.A., Heires A.J., Bailey K.L., Romberger D.J., LeVan T.D. Epistatic effect of TLR-1, -6 and -10 polymorphisms on organic dust-mediated cytokine response. *Genes Immun.* 2017;18(2):67–74. doi: 10.1038/gene.2016.51
31. Long H., O'Connor B.P., Zemans R.L., Zhou X., Yang I.V., Schwartz D.A. The Toll-like receptor 4 polymorphism Asp299Gly but not Thr399Ile influences TLR4 signaling and function. *PLoS One*. 2014;9(4):e93550. doi: 10.1371/journal.pone.0093550
32. Balistreri C.R., Candore G., Colonna-Romano G., Lio D., Caruso M., Hoffmann E., Franceschi C., Caruso C. Role of Toll-like receptor 4 in acute myocardial infarction and longevity. *JAMA*. 2004;292(19):2339–2340. doi: 10.1001/jama.292.19.2339
33. Yin Y.W., Sun Q.Q., Hu A.M., Liu H.L., Wang Q., Zhang B.B. Toll-like receptor 4 gene Asp299Gly polymorphism in myocardial infarction: a meta-analysis of 15,148 subjects. *Hum. Immunol.* 2014;75(2):163–169. doi: 10.1016/j.humimm.2013.11.005
34. Netea M.G., Hijmans A., van Wissen S., Smilde T.J., Trip M.D., Kullberg B.J., de Boo T., van der Meer J.W., Kastelein J.J., Stalenhoef A.F. Toll-like receptor-4 Asp299Gly polymorphism does not influence progression of atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolaemia. *Eur. J. Clin. Invest.* 2004 Feb;34(2):94–99. doi: 10.1111/j.1365-2362.2004.01303.x
35. Kiechl S., Lorenz E., Reindl M., Wiedermann C.J., Oberhollenzer F., Bonora E., Willeit J., Schwartz D.A. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis. *N. Engl. J. Med.* 2002;347(3):185–192. doi: 10.1056/NEJMoa012673
36. Peng W., Chen H., Zhao Z., Hu X., Zhou Y., Li Y., Yang L., Wang X., Song J., Liu T., ... Ying B. TLR1 polymorphisms are significantly associated with the occurrence, presentation and drug-adverse reactions of tuberculosis in Western Chinese adults. *Oncotarget*. 2017;9(2):1691–1704. doi: 10.18632/oncotarget.23067
37. Li B., Xia Y., Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways. *Cell. Mol. Life Sci.* 2020;77(14):2751–2769. doi: 10.1007/s00018-020-03453-7

38. Gregor M.F., Hotamisligil G.S. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu. Rev. Immunol.* 2011;29:415-445. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322
39. Kim S.J., Choi Y., Choi Y.H., Park T. Obesity activates toll-like receptor-mediated proinflammatory signaling cascades in the adipose tissue of mice. *J. Nutr. Biochem.* 2012;23(2):113-122. doi: 10.1016/j.jnutbio.2010.10.012
40. Edfeldt K., Swedenborg J., Hansson G.K., Yan Z.Q. Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation. *Circulation.* 2002;105(10):1158-1161.
41. Golovkin A.S., Ponasenko A.V., Khutornaya M.V., Kutikhin A.G., Salakhov R.R., Yuzhalin A.E., Zhidkova I.I., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Association of TLR and TREM-1 gene polymorphisms with risk of coronary artery disease in a Russian population. *Gene.* 2014;550(1):101-109. doi: 10.1016/j.gene.2014.08.022
42. Zhang M., Tang X., Wang Y., Wu S., Wang M., Liu Q., Sandford A.J., He J.Q. Variants of TLR1 associated with tuberculosis susceptibility in the Chinese Tibetan population but not in Han Chinese. *Infect. Genet. Evol.* 2018;61:53-59. doi: 10.1016/j.meegid.2018.02.021
43. Wright S.W., Emond M.J., Lovelace-Macon L., Ducken D., Kashima J., Hantrakun V., Chierakul W., Teparrukkul P., Chantratita N., Limmathurotsakul D., West T.E. Exonic sequencing identifies TLR1 genetic variation associated with mortality in Thais with melioidosis. *Emerg. Microbes Infect.* 2019;8(1):282-290. doi: 10.1080/22221751.2019.1575172

Сведения об авторах:

Михайлова Светлана Владимировна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-0897-5473, e-mail: mikhail@bionet.nsc.ru
Иванощук Динара Евгеньевна, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru
Орлов Павел Сергеевич, ORCID: 0000-0001-9371-2178, e-mail: ops86@bionet.nsc.ru
Латынцева Людмила Дмитриевна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1913-5231, e-mail: latyntsevald@bionet.nsc.ru
Каштанова Елена Владимировна, д.б.н., ORCID: 0000-0003-2268-4186, e-mail: elekstanova@yandex.ru
Полонская Яна Владимировна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-3538-0280, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru
Рагино Юлия Игоревна, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: raginoyi@bionet.nsc.ru, ragino@mail.ru
Шахтшнейдер Елена Владимировна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: 2117409@mail.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Mikhailova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-0897-5473, e-mail: mikhail@bionet.nsc.ru
Dinara E. Ivanoshchuk, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru
Pavel S. Orlov, ORCID: 0000-0001-9371-2178, e-mail: ops86@bionet.nsc.ru
Lyudmila D. Latyntseva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1913-5231, e-mail: latyntsevald@bionet.nsc.ru
Elena V. Kashtanova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2268-4186, e-mail: elekstanova@yandex.ru
Yana V. Polonskaya, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-3538-0280, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru
Yuliya I. Ragino, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: raginoyi@bionet.nsc.ru, ragino@mail.ru
Elena V. Shakhtshneider, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: 2117409@mail.ru

Поступила в редакцию 13.02.2023
После доработки 21.04.2023
Принята к публикации 30.04.2023

Received 13.02.2023
Revision received 21.04.2023
Accepted 30.04.2023

Изучение иммуотропной активности валинсодержащего нейропептидного соединения глипролинового ряда в условиях «социального» стресса

А.Л. Ясенявская¹, А.А. Цибизова¹, Л.А. Андреева², Н.Ф. Мясоедов², М.А. Самотруева¹

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

² Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
123182, г. Москва, пл. Академика Курчатова, 2

Резюме

Цель исследования – изучение иммуотропной активности нейропептидного соединения Pro-Gly-Pro-Val в условиях «социального» стресса. **Материал и методы.** Исследование проведено на 6-месячных нелинейных крысах-самцах в условиях «социального» стресса, который моделировался путем формирования субмиссивного и агрессивного типов поведения животных при постоянном их проживании в условиях сенсорного контакта. Крысы были разделены на группы: животные, получавшие внутрибрюшинно воду для инъекций (контроль); стрессированные животные с агрессивным и субмиссивным типами поведения; стрессированные крысы, которым внутрибрюшинно вводили Pro-Gly-Pro-Val в дозе 100 мкг/кг/сут; стрессированные крысы, которым внутрибрюшинно вводили препарат сравнения имунофан (Arg-Asp-Lys-Val-Tyr-Arg) в средней терапевтической дозе 0,7 мкг/кг/сут. Оценку иммуотропных свойств нейропептидных соединений проводили по следующим показателям: индекс реакции гиперчувствительности замедленного типа, титр антител реакции прямой гемагглютинации, фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови, показатели лейкоцитарной формулы. **Результаты.** Введение изучаемого соединения Pro-Gly-Pro-Val приводит к коррекции нарушений со стороны иммунной системы, возникающих на фоне воздействия «социального» стресса, а именно к повышению индекса реакции гиперчувствительности замедленного типа и уровня антиэритроцитарных антител, увеличению общего количества лейкоцитов и восстановлению процентного соотношения форменных элементов лейкоцитарной формулы. Полученные данные соотносятся с результатами изучения эффектов зарегистрированного иммуномодулятора имунофана в качестве препарата сравнения в условиях «социального» стресса. **Заключение.** Результаты изучения иммуотропного действия нейропептидного соединения Pro-Gly-Pro-Val в условиях «социального» стресса свидетельствуют о наличии иммунокорригирующей активности, что проявляется восстановлением показателей клеточных и гуморальных реакций, а также форменных элементов лейкоцитарного роста.

Ключевые слова: нейропептиды, иммуотропность, «социальный» стресс, иммунокоррекция, гуморальный иммунитет, клеточный иммунитет, фагоцитоз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Для цитирования: Ясенявская А.Л., Цибизова А.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф., Самотруева М.А. Изучение иммуотропной активности валинсодержащего нейропептидного соединения глипролинового ряда в условиях «социального» стресса. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(4):110–115. doi: 10.18699/SSMJ20230411

Study of immunotropic activity of the valine-containing neuropeptide compound of the glyprolin series under “social” stress

A.L. Yaseniyavskaya¹, A.A. Tsibizova¹, L.A. Andreeva², N.F. Myasoedov², M.A. Samotrueva¹

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

² National Research Center Kurchatov Institute
123182, Moscow, Akademika Kurchatova sq., 2

Abstract

Aim of the study was to investigate the immunotropic activity of neuropeptide compound Pro-Gly-Pro-Val under “social” stress. **Material and methods.** The study was conducted on nonlinear male rats (6 months old) under conditions of “social” stress, modeled by formation of submissive and aggressive types of animal behavior under conditions of constant sensory contact. The rats were divided into groups: Control I, animals housed alone in a cage and receiving water for injection in an equivalent volume; Control II, groups of stressed animals with aggressive and submissive types of behavior; III groups of stressed rats to which Pro-Gly-Pro-Val at a dose of 100 µg/kg/day; IV groups of stressed rats to which immunofan (Arg-Asp-Lys-Val-Tyr-Arg) at an average therapeutic dose of 0.7 µg/kg/day were administered intraperitoneally. The immunotropic properties of the neuropeptide compounds were evaluated according to the following indices: delayed-type hypersensitivity reaction index, direct hemagglutination reaction antibody titer and leukocytic formula values. **Results.** Injection of the tested compound Pro-Gly-Pro-Val under study leads to correction of the immune changes occurring against the background of “social” stress, namely, to an increase in the delayed-type hypersensitivity reaction index and the level of anti-erythrocytic antibodies, to an enhancement in the total leukocyte count and a restoration of the percentage ratio between the form elements of the leukocytic formula. Obtained results correlate with the results of studying the immunotropic action of the comparison preparation immunofan under the conditions of “social” stress. **Conclusions.** The results of the study of the immunotropic action of the neuropeptide compound Pro-Gly-Pro-Val under “social” stress indicate the presence of its immunocorrective activity, which is manifested by the restoration of indices of cellular and humoral reactions and white blood cells.

Key words: neuropeptides, immunotropy, “social” stress, immunocorrection, humoral immunity, cellular immunity, phagocytosis.

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

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

Citation: Yasyenyavskaya A.L., Tsimbizova A.A., Andreeva L.A., Myasoedov N.F., Samotruyeva M.A. Study of immunotropic activity of the valine-containing neuropeptide compound of the glyprolin series under “social” stress. *Sibirskiy nauchnyy medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(4):110–115. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230411

Введение

В настоящее время не оставляет сомнений тот факт, что воздействие стрессовых факторов способствует развитию дисфункциональных изменений иммунной системы [1, 2]. Доказано, что стресс хронического характера воздействует на иммунный ответ посредством изменения секреции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, приводя к таким модификациям иммуносупрессорной направленности, как снижение цитотоксичности естественных клеток-киллеров, увеличение производства провоспалительных цитокинов, снижение процессов фагоцитоза и лейкогенеза и др. [3]. Все вышеперечисленное определяет актуальность поиска средств коррекции иммунопатологических состояний, основным патогенетическим механизмом развития которых является стрессогенное воздействие [4–7].

Особое внимание в качестве перспективных иммунокорректоров уделяется нейропептидным соединениям глипролинового ряда, которые обладают тропностью к различным системам, в том числе иммунной [8, 9]. Одним из перспективных является регуляторный валинсодержащий нейропептид глипролинового ряда Pro-Gly-Pro-Val, синтезированный в Национальном исследовательском центре «Курчатовский институт».

Следует отметить, что валин наряду с другими аминокислотами участвует в регуляторных механизмах врожденных и адаптивных иммунных ответов, способствует усилению иммунитета за счет увеличения экспрессии Р-дефензина, стимулирующего регуляторную функцию провоспалительных цитокинов и угнетающего действие противовоспалительных цитокинов [10].

Цель настоящего исследования – изучение иммуотропной активности нейропептидного соединения Pro-Gly-Pro-Val в условиях «социального» стресса.

Материал и методы

Исследование проведено на 6-месячных нелинейных крысах-самцах (70 особей). Животные содержались в стандартных условиях в соответствии с руководством по содержанию и уходу за лабораторными животными и требованиями Директивы Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях (2010/63/EU), и одобрены локальным этическим комитетом Астраханского государственного медицинского университета (протокол заключения № 8 от 24.10.2015). Исследования проводились с использованием модели «социального» стресса, основанной на обеспечении постоянного проживания животных в

условиях сенсорного контакта, в результате чего формировался субмиссивный и агрессивный типы поведения. Крыс помещали в клетки по две особи, которые были отделены друг от друга перегородкой с отверстиями. В таких условиях самцы могли видеть, слышать и воспринимать запахи друг друга, но не имели возможности физически взаимодействовать. Ежедневно перегородку снимали, и в течение 10 минут животные могли взаимодействовать друг с другом, в результате чего между ними наблюдались конфронтации. Моделирование «социального» стресса продолжалось в течение 20 дней. После этого были сформированы группы с субмиссивным (жертвы) (30 особей) и агрессивным (агрессор) типами поведения (30 особей).

Все животные были разделены на группы по 10 особей в каждой: животные, получавшие внутрибрюшинно воду для инъекций (контроль); стрессированные животные с агрессивным и субмиссивным типами поведения; стрессированные крысы, которым внутрибрюшинно вводили Pro-Gly-Pro-Val в дозе 100 мкг/кг/сут в течение 20 дней с 1-го дня стресс-индуцированного воздействия; стрессированные крысы, которым внутрибрюшинно вводили препарат сравнения имунофан (Arg-Asp-Lys-Val-Tyr-Arg) в средней терапевтической дозе 0,7 мкг/кг/сут в течение 20 дней с 1-го дня стресс-индуцированного воздействия.

Исследование иммунотропных свойств нейропептидного соединения осуществляли согласно руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств по следующим показателям: индекс реакции гиперчувстви-

тельности замедленного типа (РГЗТ); титр анти-тел реакции прямой гемагглютинации (РПГА); фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови (латексный тест), фагоцитарное число и фагоцитарный индекс; показатели лейкоцитарной формулы. При постановке РГЗТ и РПГА в качестве антигена применяли эритроциты барана.

Статистическую обработку данных осуществляли, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с учетом нормальности распределения рядов, используя критерий Стьюдента и постоянно выбранный уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Моделирование «социального» стресса в течение 20 дней у животных с агрессивным типом поведения способствовало снижению индекса РГЗТ на 46 % ($p < 0,01$) в сравнении с контролем; данный показатель увеличился на 52 % ($p < 0,05$) при введении изучаемого соединения Pro-Gly-Pro-Val и на 77 % ($p < 0,01$) – при введении имунофана по отношению к группе стрессированных животных. У животных с субмиссивным типом поведения в группе «социальный» стресс наблюдалось уменьшение индекса РГЗТ на 33 % ($p < 0,05$) по отношению к контролю; введение Pro-Gly-Pro-Val и имунофана привело к повышению данного показателя в сравнении с группой «социальный» стресс на 26 % ($p > 0,05$) и 44 % ($p < 0,05$) соответственно (табл. 1).

Таблица 1. Влияние нейропептидов на индекс РГЗТ, титр антител РПГА и фагоцитарную активность нейтрофилов в условиях «социального» стресса

Table 1. Effects of neuropeptides on the delayed hypersensitivity reaction index, on the antibody titer of the direct hemagglutination and on neutrophil phagocytic activity under conditions of “social stress”

Показатель	Контроль	«Социальный» стресс	Имунофан + «социальный» стресс	Pro-Gly-Pro-Val + «социальный» стресс
Животные с агрессивным типом поведения				
Индекс РГЗТ, %	30,83±3,52	16,57±1,75**	29,25±3,53 ^{##}	27,23±2,57 ^{##}
Титр антител в РПГА, log2	224,77±23,27	40,46±5,81***	223,21±23,54 ^{###}	181,45±21,27 ^{###}
Фагоцитарное число	16,7±1,54	22,8±1,85*	16,0±1,13 [#]	16,7±1,17 [#]
Фагоцитарный индекс, %	52,1±3,52	84,3±7,37**	55,2±3,45	59,3±4,54 [#]
Животные с субмиссивным типом поведения				
Индекс РГЗТ, %	30,83±3,52	20,78±2,54*	29,86±2,74 [#]	27,57±2,15 [#]
Титр антител в РПГА, log2	224,77±23,27	103,55±11,64***	211,21±21,47 ^{##}	181,51±23,27 ^{##}
Фагоцитарное число	16,7±1,54	23,8±1,72*	16,5±0,97 [#]	18,7±1,73
Фагоцитарный индекс, %	52,1±3,52	72,7±5,72*	51,6±4,13 [#]	55,6±4,43

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$) и группы «социальный» стресс ([#] – при $p < 0,05$, ^{##} – при $p < 0,01$, ^{###} – при $p < 0,001$).

В группе «социальный» стресс у животных с агрессивным типом поведения отмечалось значительное снижение титра антител в РПГА по отношению к контролю (на 82 %, $p < 0,001$); при введении нейропептидного соединения Pro-Gly-Pro-Val и имунофана наблюдалось повышение данного показателя в сравнении со стрессированными животными в 3,8 и 5,5 раза соответственно ($p < 0,001$). У крыс с субмиссивным типом поведения стрессирование привело к уменьшению титра антител по отношению к контролю на 54 % ($p < 0,001$); изучаемое соединение и имунофан способствовали увеличению данного показателя по отношению к группе «социальный» стресс на 53 % ($p < 0,05$) и в 2 раза ($p < 0,01$) соответственно (см. табл. 1).

Моделирование «социального» стресса привело к повышению фагоцитарного числа у животных-агрессоров в сравнении с контролем на 37 % ($p < 0,05$); введение соединения Pro-Gly-Pro-Val способствовало незначительному снижению данного показателя на 22 % ($p > 0,05$) в сравнении с параметрами группы стрессированных животных, под действием имунофана фагоцитарное число уменьшалось на 30 % ($p < 0,05$). В группе животных-жертв «социальный» стресс привел к увеличению фагоцитарного числа на 43 % ($p < 0,05$) по отношению к контролю; на фоне соединения Pro-Gly-Pro-Val изучаемый показатель изменился незначительно по отношению к группе «социальный» стресс (на 19 %, $p > 0,05$), имунофан снизил его на 31 % ($p < 0,05$) (см. табл. 1).

В условиях стресса количество нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, повысилось у животных с агрессивным типом поведения на 62 % ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой; введение нейропептидного соединения способствовало статистически незначимому уменьшению данного показателя по отношению к группе «социальный» стресс (на 25 %, $p > 0,05$), препарата сравнения – снижению на 35 % ($p < 0,05$). У животных с субмиссивным типом поведения моделирование «социального» стресса привело к увеличению изучаемого показателя на 42 % ($p < 0,05$) в сравнении с контролем; соединение Pro-Gly-Pro-Val не способствовало достоверному снижению фагоцитарного индекса по отношению к значениям в группе стрессированных животных (на 17 %, $p > 0,05$), а имунофан уменьшил данный показатель на 30 % ($p < 0,05$) (табл. 2).

Развитие «социального» стресса у животных-агрессоров способствовало снижению общего количества лейкоцитов на 44 % ($p < 0,001$) по отношению к контрольной группе; на фоне введения нейропептидного соединения и имунофана отмечено увеличение данного показателя по сравнению со стрессированными животными на 51 % ($p < 0,01$) и 76 % ($p < 0,05$) соответственно (см. табл. 2). У животных с субмиссивным типом поведения «социальный» стресс спровоцировал уменьшение общего количества лейкоцитов на 51 % ($p < 0,001$) по отношению к контролю; введение соединения Pro-Gly-Pro-Val и имунофана привело к повышению изучаемого показателя на

Таблица 2. Влияние нейропептидов на показатели лейкоцитарной формулы в условиях «социального» стресса

Table 2. Effects of neuropeptides on leukocyte formula parameters under conditions of “social” stress

Показатель	Контроль	«Социальный» стресс	Имунофан + «социальный» стресс	Pro-Gly-Pro-Val + «социальный» стресс
Животные с агрессивным типом поведения				
Общее количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	12,7 $\pm$ 0,93	7,1 $\pm$ 0,82 ***	12,5 $\pm$ 1,04 ^{##}	10,7 $\pm$ 1,07 [#]
Эозинофилы, %	2,8 $\pm$ 0,33	2,0 $\pm$ 0,21*	2,7 $\pm$ 0,24 ^{##}	2,4 $\pm$ 0,30
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,2 $\pm$ 0,23	3,4 $\pm$ 0,25**	2,3 $\pm$ 0,30 [#]	2,7 $\pm$ 0,42
Сегментоядерные нейтрофилы, %	12,7 $\pm$ 1,59	26,7 $\pm$ 1,81***	13,7 $\pm$ 1,61 ^{###}	15,1 $\pm$ 1,48 ^{###}
Лимфоциты, %	81,5 $\pm$ 5,94	67,1 $\pm$ 4,27	80,8 $\pm$ 4,9	87,0 $\pm$ 3,71
Моноциты, %	0,83 $\pm$ 0,15	0,71 $\pm$ 0,10	0,82 $\pm$ 0,10	0,78 $\pm$ 0,10
Животные с субмиссивным типом поведения				
Общее количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	12,7 $\pm$ 0,93	6,2 $\pm$ 0,77***	11,9 $\pm$ 0,98 ^{###}	10,2 $\pm$ 1,03 ^{##}
Эозинофилы, %	2,8 $\pm$ 0,33	1,6 $\pm$ 0,11**	2,6 $\pm$ 0,23 ^{##}	2,3 $\pm$ 0,20 ^{##}
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,2 $\pm$ 0,23	4,1 $\pm$ 0,40**	2,4 $\pm$ 0,30 ^{##}	2,7 $\pm$ 0,32 [#]
Сегментоядерные нейтрофилы, %	12,7 $\pm$ 1,59	27,1 $\pm$ 2,11***	14,1 $\pm$ 1,52 ^{##}	17,8 $\pm$ 1,52 ^{##}
Лимфоциты, %	81,5 $\pm$ 5,95	66,4 $\pm$ 4,77	82,1 $\pm$ 5,74	90,2 $\pm$ 5,61
Моноциты, %	0,83 $\pm$ 0,15	0,69 $\pm$ 0,12	0,82 $\pm$ 0,14	0,80 $\pm$ 0,12

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$) и группы «социальный» стресс (# – при $p < 0,05$, ## – при $p < 0,01$, ### – при $p < 0,001$).

65 % ($p < 0,001$) и 92 % ($p < 0,01$) соответственно в сравнении с параметрами в группе «социальный» стресс.

На фоне развившегося «социального» стресса у животных-агрессоров снизилось количество эозинофилов, лимфоцитов и моноцитов на 29 % ($p < 0,05$), 18 % и 15 % ($p > 0,05$) соответственно в сравнении с контролем, при этом увеличилось количество палочко- и сегментоядерных нейтрофилов на 55 % ($p < 0,01$) и 110 % ($p < 0,001$) соответственно (см. табл. 2). Такая же тенденция отмечалась у животных-жертв: количество эозинофилов и лимфоцитов уменьшилось на 43 % ($p < 0,01$) и 19 % ($p > 0,05$) соответственно, а число палочко- и сегментоядерных нейтрофилов увеличилось на 86 % ($p < 0,01$) и 110 % ($p < 0,001$) соответственно в сравнении с контрольными животными. Введение Pro-Gly-Pro-Val способствовало снижению у агрессивных животных числа сегментоядерных нейтрофилов на 43 % ($p < 0,001$) по отношению к животным с «социальным» стрессом; введение имунофана привело к увеличению уровня эозинофилов на 35 % ($p < 0,01$) и снижению количества палочко- и сегментоядерных нейтрофилов на 32 % ($p < 0,05$) и 49 % ($p < 0,001$) соответственно. У животных с субмиссивным типом поведения отмечались однонаправленные изменения в сравнении со стрессированными животными: Pro-Gly-Pro-Val и имунофан способствовали увеличению количества эозинофилов на 44 и 63 % ($p < 0,01$) и снижению числа палочко- и сегментоядерных нейтрофилов на 34, 34, 42 и 48 % ($p < 0,01$) соответственно по отношению к «социальному» стрессу (см. табл. 2).

Анализ полученных результатов показал, что введение изучаемого валинсодержащего нейропептидного соединения глипролинового ряда Pro-Gly-Pro-Val приводит к восстановлению до контрольных показателей иммунных показателей, изменяющихся на фоне воздействия «социального» стресса, а именно к повышению индекса РГЗТ и уровня антиэритроцитарных антител, повышению общего количества лейкоцитов и восстановлению процентного соотношения их субтипов. Полученные результаты соотносятся с результатами изучения иммуностропного действия препарата сравнения имунофана в условиях «социального» стресса и подтверждаются результатами проведенных нами ранее исследований, в которых установлена такая же тенденция при изучении нейропептидных соединений глипролинового ряда АКГГ_{4,7}-Pro-Gly-Pro и АКГГ_{6,9}-Pro-Gly-Pro на фоне экспериментальной депрессии – доказано их иммунокорректирующее действие на клеточные (индекс РГЗТ) и гуморальные (титр антител реакции прямой гемагглю-

тинации) показатели иммунитета, а также лейкоцитарный росток кроветворения [11, 12].

Предположительно, установленная тенденция в проявлении иммунокорректирующего действия Pro-Gly-Pro-Val, АКГГ_{4,7}-Pro-Gly-Pro и АКГГ_{6,9}-Pro-Gly-Pro определена наличием в их структуре последовательности Pro-Gly-Pro. В опытах на мышах показано, что валин стимулирует антителогенез и фагоцитоз [10]. Иммуностропную активность нейропептидных соединений некоторые авторы связывают с их взаимодействием со специфическими рецепторами на поверхности макрофагов и лимфоцитов с последующей активацией цАМФ-зависимого сигнального пути, в результате чего активируются циклические нуклеотидные ионные каналы, играющие важную роль в процессах хемотаксиса [13]. На сегодняшний день семейство нейропептидов глипролинового ряда активно изучается с позиций влияния на иммунные реакции, что позволяет считать их перспективными фармакологическими агентами при коррекции патологических процессов в иммунной системе и продолжать поиск оптимальных аминокислотных последовательностей. При этом нейропептиды глипролинового ряда, в частности Pro-Gly-Pro-Val, наряду с доказанным иммуностропным действием обладают нейротропными, стресс-протекторными свойствами, что в условиях «социального» стресса определяет их преимущества перед иммуномодуляторами, в частности имунофаном.

Заключение

Изучение иммуностропной активности валинсодержащего нейропептидного соединения глипролинового ряда Pro-Gly-Pro-Val показало наличие у вещества иммунокорректирующего действия в отношении клеточного (РГЗТ) и гуморального (РПА) звеньев иммунитета и форменных элементов лейкоцитарного ростка, что актуализирует необходимость дальнейшего детального изучения иммунных механизмов указанного соединения.

Список литературы / References

1. Bekhbat M., Neigh G.N. Sex differences in the neuroimmune effects of stress: focus on depression and anxiety. *Brain Behav. Immun.* 2018;67:1–12. doi: 10.1016/j.bbi.2017.02.006
2. So J.S. The role of endoplasmic reticulum stress in immune responses. *Mol. Cells.* 2018;41(8):705–716. doi: 10.14348/molcells.2018.0241
3. Antoni M.H., Dhabhar F.S. Effects of psychosocial stress and stress management on immune responses in cancer patients. *Cancer.* 2019;125(9):1417–1431. doi: 10.1002/cncr.31943

4. Takahashi A., Flanigan M.E., McEwen B.S., Russo S.J. Aggression, social stress, and the immune system in human and animal models. *Front. Behav. Neurosci.* 2018;(12):56. doi: 10.3389/fnbeh.2018.00056
5. Gao X., Cao C., Cheng Y., Zhao D., Wang Z., Yang X., Yang Y., Wu Q., You L., Wang Y., Lin Y., ... Yang Y. Chronic stress contributes to colitis by disrupting gut microbiota and triggering immune system response. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018;115(13):2960–2969. doi: 10.1073/pnas.1720696115
6. 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
7. Li C., Kim K. Neuropeptides. In: *WormBook: An online review of the biology of C. elegans* [Internet]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK116087/>
8. Puri S., Kenyon B.M., Hamrah P. Immunomodulatory role of neuropeptides in the cornea. *Biomedicines.* 2022;10(8):1985. doi: 10.3390/biomedicines10081985
9. Mehta D., Granstein R.D. Immunoregulatory effects of neuropeptides on endothelial cells: relevance to dermatological disorders. *Dermatology.* 2019;235(3):175–186. doi: 10.1159/000496538
10. Еримбетов К.Т., Обвинцева О.В., Софронова О.В. Физиологическое значение и метаболические функции лейцина, изолейцина и валина у животных. *Проблемы биологии продуктивных животных.* 2021;(4):40–50. doi: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2021.4.40-50
11. Ясенявская А.Л., Мурталиева В.Х., Андреева Л.А., Самотруева М.А., Мясоедов Н.Ф. Влияние нейропептидов АКГГ (4-7)-Pro-Gly-Pro и АКГГ (6-9)-Pro-Gly-Pro на состояние иммунной системы крыс при экспериментальной депрессии. *Астрах. мед. ж.* 2019;14(3):94–103. doi: 10.17021/2019.14.3.94.103
12. Ясенявская А.Л., Мурталиева В.Х., Андреева Л.А., Самотруева М.А., Мясоедов Н.Ф. Влияние нейропептидов АКГГ (4-7)-Pro-Gly-Pro и АКГГ (6-9)-Pro-Gly-Pro на состояние иммунной системы крыс при экспериментальной депрессии. *Астрах. мед. ж.* 2019;14(3):94–103. [In Russian]. doi: 10.17021/2019.14.3.94.103
13. Ясенявская А.Л., Самотруева М.А., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А. Стресс-протекторное и иммуномодулирующее действие Семакса в условиях экспериментального информационного стресса. *Человек и его здоровье.* 2019;(2):57–65. doi: 10.21626/vestnik/2019-2/06
14. Ясенявская А.Л., Самотруева М.А., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А. Стресс-протекторное и иммуномодулирующее действие Семакса в условиях экспериментального информационного стресса. *Человек и его здоровье.* 2019;(2):57–65. [In Russian]. doi: 10.21626/vestnik/2019-2/06
15. Hiasa S., Fujimori T., Aki S., Ueda H., Tsuboi T., Kitaguchi T. Development of cAMP indicators based on green fluorescent protein to cover a wide range of cAMP concentrations. *RSC Adv.* 2023;13(23):15514–15520. doi: 10.1039/D3RA01390A

Сведения об авторах:

Ясенявская Анна Леонидовна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2998-2864, e-mail: yasen_9@mail.ru
Цибизова Александра Александровна, к.фарм.н., ORCID: 0000-0002-9994-4751, e-mail: sasha3633@yandex.ru
Андреева Людмила Александровна, 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:

Anna L. Yasyenyavskaya, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2998-2864, e-mail: yasen_9@mail.ru
Alexandra A. Tsibizova, candidate of pharmaceutical sciences, ORCID: 0000-0002-9994-4751, e-mail: sasha3633@yandex.ru
Lyudmila A. Andreeva, ORCID: 0000-0002-3927-8590, e-mail: landr@img.ras.ru
Nikolai F. Myasoedov, doctor of chemical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0003-1294-102X, e-mail: nfm@img.ras.ru
Marina A. Samotrueva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

Поступила в редакцию 12.12.2022
После доработки 05.06.2023
Принята к публикации 15.06.2023

Received 12.12.2022
Revision received 05.06.2023
Accepted 15.06.2023

Содержание супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы у детей с сахарным диабетом 1 типа

Ю.В. Быков^{1,2}, В.А. Батурин¹

¹ Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310

² Детская городская клиническая больница им. Г.К. Филиппского
355002, г. Ставрополь, ул. Пономарева, 5

Резюме

Сахарный диабет (СД) 1 типа – одно из частых заболеваний в детском возрасте. Окислительный стресс (ОС) рассматривается как один из возможных механизмов его развития и возникновения осложнений. Цель исследования – проанализировать содержание ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ) супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП) и его взаимосвязь с клиническими характеристиками на этапе с удовлетворительным уровнем глюкозы при СД 1 типа у детей и подростков. **Материал и методы.** Обследовано 58 детей, из них 34 ребенка с СД 1 типа (группа исследования) и 24 условно здоровых ребенка (контрольная группа). Определяли содержание гликированного гемоглобина, глюкозы плазмы крови в течение суток, постпрандиальной глюкозы, общего белка, креатинина и мочевины общепринятыми методами, а также уровень СОД и ГП в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа. **Результаты и их обсуждение.** Обнаружено достоверное снижение содержания обоих ферментов у пациентов с СД 1 типа по сравнению с условно здоровыми детьми. При хронической форме заболевания уровень СОД и ГП был статистически значимо меньше, чем при впервые выявленной форме СД 1 типа. Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем ферментов АОЗ, с одной стороны, и возрастом, длительностью заболевания и количеством эпизодов с неудовлетворительным уровнем глюкозы в анамнезе – с другой. Уменьшение концентрации СОД и ГП было сопряжено с увеличением содержания гликированного гемоглобина и глюкозы плазмы крови в течение суток у пациентов с хронической формой СД 1 типа. Обнаруженные нарушения свидетельствуют о снижении АОЗ как проявлении ОС при СД 1 типа на стадии с удовлетворительным уровнем глюкозы. **Заключение.** Содержание антиоксидантных ферментов у детей с СД 1 типа является важным критерием для выявления проявлений ОС при данной патологии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, антиоксидантная защита, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Быков Ю.В., e-mail: yubykov@gmail.com

Для цитирования: Быков Ю.В., Батурин В.А. Содержание супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы у детей с сахарным диабетом 1 типа. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(4):116–122. doi: 10.18699/SSMJ20230412

Superoxide dismutase and glutathione peroxidase content in children with type 1 diabetes mellitus

Yu.V. Bykov^{1,2}, V.A. Baturin¹

¹ Stavropol State Medical University of Minzdrav of Russia
355017, Stavropol, Mira st., 310

² Children's City Clinical Hospital named after G.K. Filippsky
355002, Stavropol, Ponomareva st., 5

Abstract

Type 1 diabetes mellitus (T1D) is one of the most frequently diagnosed chronic diseases of childhood. Oxidative stress (OS) is considered as one of the possible mechanisms of its development and complications. The aim of the study was to analyze the content of the antioxidant enzymes superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GP) in children and adolescents with adequately controlled T1D. **Material and methods.** A total of 58 children were examined, including 34 children with type 1 diabetes (study group) and 24 conditionally healthy children (control group). The content of glycated hemoglobin, blood plasma glucose per day, post-prandial glucose, total protein, creatinine and urea were determined by conventional methods, as well as the level of SOD and GP in the blood serum by ELISA. **Results and discussion.** A significant decrease in the content of both enzymes was found in type 1 DM patients compared to conditionally healthy children. In patients with the chronic form of the disease, SOD and GP level was significantly lower than in patients with incident T1D. An inverse correlation was revealed between the antioxidant enzymes level on the one hand and age, duration of the disease, and the number of episodes with a poor glucose history on the other hand. The decrease in SOD and GP concentration was associated with an increase in glycated hemoglobin and plasma glucose level over a 24-hour period in patients with chronic type SD 1. The decrease in SOD concentrations was associated with an increase in glycated hemoglobin in patients with T1D chronic type. The discovered abnormalities indicate that decreased antioxidant enzyme level represent a manifestation of OS in patients with adequately controlled type 1 DM. **Conclusions.** Content of antioxidant enzymes in children with T1D provides an important criterion for the assessment of OS manifestations in this disease.

Key words: type 1 diabetes mellitus, antioxidant defense, superoxide dismutase, glutathione peroxidase.

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

Correspondence author: Bykov Yu.V., e-mail: yubykov@gmail.com

Citation: Bykov Yu.V., Baturin V.A. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase content in children with type 1 diabetes mellitus. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(4):116–122. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230412

Введение

Сахарный диабет (СД) 1 типа является одним из распространенных заболеваний у детей и подростков [1]. Частота его встречаемости увеличивается по всему миру, что уже создает масштабы эпидемии [2]. СД 1 типа в первую очередь характеризуется недостаточной выработкой инсулина вследствие аутоиммунного разрушения β -клеток поджелудочной железы [3]. Несмотря на доказанную вовлеченность в патогенез СД 1 типа в детском возрасте аутоиммунных процессов, вопросы патофизиологии этого заболевания на сегодняшний день остаются не полностью разрешенными [4]. Одним из возможных механизмов, участвующих в развитии СД 1 типа и его осложнений, рассматривается окислительный стресс (ОС) [5, 6].

ОС характеризуется дисбалансом между образованием свободных радикалов и антиоксидантной защитой (АОЗ) организма (глутатионпероксидаза (ГП), супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КАТ), витамины и др.) [6–8]. СОД ингибирует супероксидный анион-радикал, тем самым ограничивая потенциальную токсичность образующихся с его участием других активных форм кислорода и азота и контролируя широкие аспекты клеточной жизни [9]. Известно, что СОД обеспечивает первую линию защиты от чрезмерной выработки активных форм кислорода и повреждения β -клеток поджелудочной железы от

ОС [10]. ГП, повсеместно и обильно экспрессируемый антиоксидантный фермент, катализирует восстановление пероксидов (H_2O_2 , гидроперекиси липидов, пероксинитрит), используя глутатион в качестве кофактора [11]. Работая параллельно с СОД, ГП защищает клеточные белки и мембраны от окислительного повреждения, в том числе при СД [12].

ОС усиливается при СД 1 типа на фоне хронической гипергликемии различными путями, включая повышенную продукцию активных форм кислорода в митохондриях, аутоокисление глюкозы и образование конечных продуктов неферментативного гликирования [8]. ОС способствует повреждению ДНК, белков, липидов, что приводит к апоптозу и изменению метаболической активности клеток, которые утяжеляют течение СД и прогрессирование его осложнений [5]. Также показано, что хроническая гипергликемия и гиперпродукция активных форм кислорода при СД 1 типа могут угнетать АОЗ, что в свою очередь может усугублять тяжесть течения заболевания [13]. При СД 1 типа содержание основных антиоксидантных ферментов (СОД, каталазы, ГП и др.) в β -клетках поджелудочной железы уменьшается, что повышает их уязвимость к деструктивному действию ОС [14].

Ранее нами показано, что содержание некоторых маркеров ОС (содержание 8-ОН-

дезоксигуанозина и 8-изопростана) повышено при СД 1 типа у детей [15]. В данной работе нам представилось интересным оценить уровень двух ферментов АОЗ организма, СОД и ГП, при СД 1 типа на этапе с удовлетворительным уровнем глюкозы, а также корреляционные зависимости между их содержанием и клиническими характеристиками заболевания.

Цель исследования – проанализировать уровень ферментов АОЗ, СОД и ГП, и его взаимосвязь с клиническими характеристиками на этапе с удовлетворительным уровнем глюкозы при СД 1 типа у детей и подростков.

Материал и методы

В слепое контролируемое исследование, выполненное на базе Ставропольской детской городской больницы им. Г. К. Филиппского, вошли 58 детей в возрасте от трех до 17 лет (средний возраст $10,1 \pm 0,4$ года), 28 девочек и 30 мальчиков. Группу исследования составили 34 ребенка с СД 1 типа (14 девочек и 20 мальчиков, средний возраст $10,4 \pm 0,5$ года), в зависимости от длительности заболевания она была разделена на две подгруппы: подгруппа 1 – 14 пациентов (6 девочек и 8 мальчиков, средний возраст $12,1 \pm 0,5$ года) с впервые выявленной формой СД 1 типа (дебют заболевания), и подгруппа 2 – 20 пациентов (8 девочек и 12 мальчиков, средний возраст $9,5 \pm 0,4$ года) с хроническим течением СД 1 типа. Общая продолжительность заболевания в подгруппе 2 варьировала от 3 до 11 лет (в среднем $4,8 \pm 0,6$ года). У лиц подгруппы 2 ретроспективно оценивали среднее число госпитализаций в палаты реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ) с проявлениями диабетического кетоацидоза (ДКА) в экстренном порядке в анамнезе (эпизоды с неудовлетворительным уровнем глюкозы), которое составило $3,4 \pm 0,4$. У всех детей из группы исследования определяли уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), концентрацию глюкозы плазмы крови в течение суток, постпрандиальной глюкозы, общего белка, креатинина и мочевины, которые составили $8,09 \pm 0,90$ %, $8,51 \pm 0,73$ ммоль/л, $12,30 \pm 1,12$ ммоль/л, $72,6 \pm 0,8$ г/л, $50,1 \pm 1,21$ мкмоль/л и $4,76 \pm 0,12$ ммоль/л соответственно.

Дети из подгруппы 1 (впервые выявленная форма) были экстренно госпитализированы в ПРИТ с проявлением ДКА, после купирования которого (через 2–3 дня) их переводили в эндокринологическое отделение для продолжения лечения и подбора дозы экзогенных инсулинсодержащих препаратов. Пациентов из подгруппы 2 (хроническое течение заболевания) госпитализи-

ровали в эндокринологическое отделение в плановом порядке, с удовлетворительным уровнем глюкозы, с целью коррекции дозировки инсулинсодержащих препаратов. Все дети из основной группы получали плановую инсулинотерапию: инсулины ультракороткого (хумалог лизпро или аспарт + никотинамид) и пролонгированного действия (гларгин 300 и деглюдек). Дозы препаратов и схема их введения подбирались индивидуально для каждого пациента исходя из возраста, профиля действия инсулина, индивидуальной переносимости, а также на основании данных гликемического контроля (уровня глюкозы и HbA1c в крови).

В контрольную группу вошли 24 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет (14 девочек и 10 мальчиков, средний возраст $9,3 \pm 0,8$ года), которые были госпитализированы в стационар по поводу планового грыжесечения (условно здоровые дети).

Критерии включения в группу исследования: диагноз СД 1 типа, подтвержденный лабораторными критериями; возраст от 3 до 17 лет; стадия с удовлетворительным уровнем глюкозы (минимальная потребность в экзогенном инсулине, при которой его среднесуточная доза не превышает 1–1,5 ЕД/кг массы тела). Критерии исключения из группы исследования: стадия с неудовлетворительным уровнем глюкозы по основному заболеванию (СД 1 типа), с проявлениями ДКА и неконтролируемой гипергликемии; любая сопутствующая хроническая патология (соматическая, неврологическая или дополнительная эндокринная).

Критерии включения в контрольную группу: отсутствие любых сопутствующих хронических соматических, неврологических и эндокринных заболеваний (в том числе СД); возраст от 3 до 17 лет. Критерии исключения из контрольной группы: любая сопутствующая соматическая, неврологическая или эндокринная патология; отказ родителей или их законных представителей от участия в исследовании.

Содержание HbA1c, глюкозы плазмы крови и других биохимических показателей измеряли по общепринятым методикам в лаборатории детской городской больницы им. Г.К. Филиппского. Пробы венозной крови для определения концентрации ГП и СОД брали в разное время в зависимости от подгруппы исследования: у лиц подгруппы 1 с СД 1 типа – на 8–9-е сутки нахождения в стационаре, в утренние часы после полного купирования ДКА и формирования стадии с удовлетворительным уровнем глюкозы, у детей подгруппы 2 с СД 1 типа и контрольной группы – в утренние часы в день планового поступления в клинику. Содержание ферментов определяли при

Таблица 1. Содержание маркеров АОЗ у пациентов с СД и условно здоровых детей, нг/мл

Table 1. Antioxidant enzyme content in patients with DM and apparently healthy children, ng/ml

Группа детей	Содержание СОД, нг/мл	Содержание ГП, нг/мл
Группа исследования ($n = 34$)	14,51 [12,67–16,47]*#	65,16 [42,60–89,30]*#
Подгруппа 1 ($n = 14$)	16,31 [13,56–18,53]	69,76 [43,21–86,35]
Подгруппа 2 ($n = 20$)	14,74 [12,47–15,99]*.^	49,91 [24,76–63,22]*.^
Контрольная группа ($n = 24$)	16,42 [13,37–19,94]	84,70 [52,49–144,50]

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей группы контроля (* – согласно критерию Манна – Уитни, # – согласно критерию Краскела – Уоллиса) и подгруппы 1 (^).

помощи конкурентного ИФА с использованием моноклональных антител, специфичных к определяемым антигенам (Cloud-Clone Corp., США) [16]. Исследования проводились слепым методом на базе ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии» (научный руководитель проф. В.А. Батулин). За показатели «условной нормы» принимали концентрацию ГП и СОД в крови детей контрольной группы.

Родители или официальные представители детей оформляли добровольное информированное согласие на участие в исследовании, его соответствие Хельсинкской декларации в редакции 2013 г. и российскому законодательству о правовых и этических принципах проведения научных исследований с участием человека подтверждено решением Локального этического комитета Ставропольского государственного медицинского университета (протокол № 100 от 17.06.2021).

С помощью критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова оценивали нормальность распределения. В зависимости от полученного результата данные представлены в виде среднего арифметического и ошибки средней ($M \pm m$) или в виде медианы и межквартильного размаха (Me [25–75 %], содержание СОД и ГП). Для оценки различия двух несвязанных выборок применяли

критерий Манна – Уитни, трех выборок – критерий Краскела – Уоллиса. Для изучения взаимосвязей рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Уровень статистической значимости был принят $< 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У детей с СД 1 типа на этапе с удовлетворительным уровнем глюкозы по сравнению с контролем содержание СОД и ГП снижено (табл. 1). Дальнейший сравнительный анализ в двух подгруппах исследования показал достоверные изменения (в сторону снижения) уровня СОД и ГП в зависимости от длительности заболевания СД 1 типа. Так, минимальная концентрация как СОД, так и ГП обнаружена именно у пациентов с СД 1 типа при хроническом течении на этапе с удовлетворительным уровнем глюкозы, в то время как у детей с впервые выявленной формой заболевания на этапе с удовлетворительным уровнем глюкозы величины данных показателей были достоверно больше и даже приближены к значениям «условной нормы» детей из контрольной группы (см. табл. 1). Это говорит о том, что на начальном этапе СД 1 типа уровень СОД и ГП еще не изменен.

Таблица 2. Корреляционные связи между анамнестическими критериями и маркерами АОЗ у детей с хроническим течением СД 1 типа на этапе с удовлетворительным уровнем глюкозы ($n = 20$)

Table 2. Correlations between anamnestic criteria and markers of antioxidant defense in children with chronic type 1 diabetes, at the stage with a satisfactory glucose level ($n = 20$)

Параметр	Возраст	Длительность заболевания	Количество поступлений в ПРИТ с ДКА в анамнезе	Содержание СОД	Содержание ГП
Возраст	1,000000	0,970654	0,813987	–0,798602	–0,361314
Длительность заболевания		1,000000	0,830400	–0,777746	–0,449855
Количество поступлений в ПРИТ с ДКА в анамнезе			1,000000	–0,682817	–0,528058
Содержание СОД				1,000000	0,150132
Содержание ГП					1,000000

Примечание. Выделены статистически значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции.

Корреляционный анализ выявил достоверную отрицательную связь между содержанием двух ферментов АОЗ и некоторыми анамнестическими критериями: между концентрацией СОД и возрастом, длительностью заболевания и количеством экстренных поступлений с ДКА в ПРИТ в анамнезе, между уровнем ГП и количеством экстренных поступлений с ДКА в ПРИТ в анамнезе. Таким образом, с увеличением длительности заболевания и количеством обострений (ДКА в анамнезе) ослабевает АОЗ организма за счет уменьшения содержания СОД и ГП. Также тесная положительная корреляционная связь зафиксирована между возрастом пациентов и стажем заболевания, количеством экстренных госпитализаций в ПРИТ в анамнезе с ДКА, что вполне логично и согласуется с клиническим течением СД 1 типа в детском возрасте (табл. 2).

Также у пациентов с СД 1 типа выявлены статистически значимые корреляционные связи между некоторыми общими лабораторными показателями и содержанием исследуемых ферментов АОЗ: между концентрацией HbA1c и СОД (негативная), между среднесуточным уровнем глюкозы крови и содержанием ГП (негативная), между концентрацией общего белка и СОД (позитивная) (табл. 3).

Таким образом, анализ полученных данных указывает на нарушение АОЗ у детей с СД 1 типа на этапе с удовлетворительным уровнем глюкозы. Зафиксированное нами снижение АОЗ организма может рассматриваться как важное проявление ОС, которому отводится ключевая роль в возникновении как самого СД 1 типа, так и его осложнений [4, 5], и отмечено другими авторами [6, 12, 17]. В работе Л.А. Литвиненко и соавт. показано, что у детей в дебюте СД 1 типа наблюдалась тенденция к снижению активности СОД эритроцитов, в то время как в группе детей на этапе с компенсированным уровнем глюкозы она была выше, даже по сравнению с контролем [17]. Л.Н. Щербачевой и соавт. также обнаружено увеличение активности СОД и ГП в эритроцитах детей с СД 1 типа на стадии с удовлетворительным контролем глюкозы, что, по мнению авторов, имело компенсаторный характер [18]. А. Likidilid et al. отмечают, что снижение активности ГП у детей с данным заболеванием может быть связано с более высокой скоростью потребления глутатиона под действием инсулина, что приводит к уменьшению рециркуляции ГП [19].

Несмотря на то что идея измерения уровня и активности антиоксидантных ферментов в дебюте и при хроническом течении заболевания у детей с СД 1 типа не нова, нами получены новые результаты, не отмеченные до этого ранее. На-

Таблица 3. Корреляционные связи между лабораторными показателями и маркерами АОЗ у детей с хроническими течением СД 1 типа на этапе с удовлетворительным уровнем глюкозы ($n = 20$)

Table 3. Correlations between laboratory parameters and markers of antioxidant defense in children with chronic type 1 diabetes at the stage with a satisfactory glucose level ($n = 20$)

Параметр	Содержание HbA1c	Содержание глюкозы плазмы в течение суток	Постпрандиальный уровень глюкозы	Содержание общего белка	Содержание креатинина	Содержание мочевины	Содержание СОД	Содержание ГП
Содержание HbA1c	1,000000	0,070358	-0,293685	0,043066	0,090696	0,225974	-0,722497	-0,149971
Содержание глюкозы плазмы в течение суток		1,000000	0,102547	-0,041747	0,123214	-0,007713	0,063123	-0,486111
Постпрандиальный уровень глюкозы			1,000000	-0,279950	-0,238718	-0,046330	0,049119	-0,091963
Содержание общего белка				1,000000	-0,147012	0,219814	0,488088	0,048511
Содержание креатинина					1,000000	0,466938	-0,039318	0,219246
Содержание мочевины						1,000000	-0,071435	-0,121628
Содержание СОД							1,000000	0,325554
Содержание ГП								1,000000

Примечание. Выделены статистически значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции.

пример, показано снижение содержания СОД на этапе с удовлетворительным уровнем глюкозы, что не было ранее освещено в научной литературе. Также выявлена корреляционная связь между выраженностью нарушения АОЗ, длительностью заболевания и количеством эпизодов с неудовлетворительным уровнем глюкозы, что говорит в пользу того, что проявления ОС нарастают по ходу хронизации заболевания. Помимо этого уменьшение концентрации СОД и ГП было сопряжено с увеличением содержания гликированного гемоглобина и глюкозы плазмы крови в течение суток у пациентов с хронической формой СД 1 типа, что может быть обусловлено ослаблением АОЗ.

Важно отметить, что уменьшение содержания антиоксидантных ферментов выявлено нами именно на стадии с удовлетворительным уровнем глюкозы, которое считается эндокринологами относительно благополучным периодом для такого хронического заболевания, как СД. Данное проявление ОС может являться основанием для назначения антиоксидантной терапии, позволяющей уменьшить его выраженность, снизить риск развития диабетических осложнений и улучшить качество жизни пациентов.

Заключение

Несмотря на высокую распространенность СД 1 типа у детей, патогенетические аспекты этого заболевания далеки от полной ясности. ОС рассматривается как один из возможных патофизиологических механизмов развития СД 1 типа и его осложнений в детском возрасте. Антиоксидантные ферменты – важный компонент защиты от окислительного повреждения клеток, которая при СД 1 типа может нарушаться за счет снижения содержания или активности СОД и ГП даже на этапе с удовлетворительным уровнем глюкозы. Анализ уровня ферментов АОЗ при СД 1 типа у детей и подростков практически оправдан, поскольку может способствовать своевременному выявлению развития ОС. Максимально раннее обнаружение дисфункции АОЗ у данного контингента пациентов может послужить основанием для назначения антиоксидантов, что улучшит качество оказания помощи у детей с СД 1 типа.

Список литературы / References

1. Coolen M., Broadley M., Hendrickx C., Chatwin H., Clowes M., Heller S., de Galan B.E., Speight J., Pouwer F., Hypo-RESOLVE Consortium. The impact of hypoglycemia on quality of life and related outcomes in children and adolescents with type 1 diabetes:

A systematic review. *PLoS One*. 2021;16(12):0260896. doi:10.1371/journal.pone.0260896

2. Janner M., Saner C. Impact of type 1 diabetes mellitus on bone health in children. *Horm. Res. Paediatr*. 2022;95(3):205–214. doi: 10.1159/000521627

3. Green A., Hede S.M., Patterson C.C., Wild S.H., Imperatore G., Roglic G., Beran D. Type 1 diabetes in 2017: global estimates of incident and prevalent cases in children and adults. *Diabetologia*. 2021;64(12):2741–2750. doi: 10.1007/s00125-021-05571-8

4. Быков Ю.В. Роль оксидативного стресса в развитии осложнений при сахарном диабете. *Мед. вестн. Сев. Кавказа*. 2022;(3):322–327. doi:10.14300/mnnc.2022.17080

Bykov Yu.V. The role of oxidative stress in the development of complications in diabetes mellitus. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of the North Caucasus*. 2022;(3):322–327. [In Russian]. doi: 10.14300/mnnc.2022.17080

5. Быков Ю.В., Батуринов В.А. Роль оксидативного стресса в патофизиологии сахарного диабета 1-го типа. *Патогенез*. 2022;20(4):35–39. doi: 10.25557/2310-0435.2022.04.35-39

Bykov Yu.V., Baturin V.A. The role of oxidative stress in the pathophysiology of type 1 diabetes mellitus. *Patogenez = Pathogenesis*. 2022;20(4):35–39. [In Russian]. doi: 10.25557/2310-0435.2022.04.35-39

6. Abdel-Moneim A., El-Senousy W.M., Abdel-Latif M., Khalil R.G. Association between antioxidant enzyme activities and enterovirus-infected type 1 diabetic children. *Med. Princ. Pract*. 2018;27(1):86–91. doi: 10.1159/000486718

7. Kostopoulou E., Livada I., Partsalaki I., Lamari F., Skiadopoulou S., Rojas Gil A.P., Spiliotis B.E. The role of carbohydrate counting in glycemic control and oxidative stress in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Hormones (Athens)*. 2020;19(3):433–438. doi: 10.1007/s42000-020-00189-8

8. El Amrousy D., El-Afify D., Shabana A. Relationship between bone turnover markers and oxidative stress in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr. Res*. 2021;89(4):878–881. doi: 10.1038/s41390-020-01197-5

9. Wang Y., Branicky R., Noë A., Hekimi S. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *J. Cell. Biol*. 2018;217(6):1915–1928. doi: 10.1083/jcb.201708007

10. Asmat U., Abad K., Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress – A concise review. *Saudi Pharm. J*. 2016;24(5):547–553. doi: 10.1016/j.jsps.2015.03.013

11. Zhao Y., Wang H., Zhou J., Shao Q. Glutathione Peroxidase GPX1 and Its Dichotomous Roles in Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(10):2560. doi: 10.3390/cancers14102560

12. Mohammadi K., Patente T.A., Bellili-Muñoz N., Driss F., Nagard H.L., Fumeron F., Roussel R., Hadjadj S., Corrêa-Giannella M.L., Marre M., Velho G. Glutathione peroxidase-1 gene (GPX1) variants, oxidative

stress and risk of kidney complications in people with type 1 diabetes. *Metabolism*. 2016;65(2):12–19. doi: 10.1016/j.metabol.2015.10.004

13. Li J., Shen X. Leptin concentration and oxidative stress in diabetic ketoacidosis. *Eur. J. Clin. Invest.* 2018;48(10):e13006. doi: 10.1111/eci.13006

14. Dinić S., Grdović N., Uskoković A., Đorđević M., Mihailović M., Jovanović J.A., Poznanović G., Vidaković M. CXCL12 protects pancreatic β -cells from oxidative stress by a Nrf2-induced increase in catalase expression and activity. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* 2016;92(9):436–454. doi: 10.2183/pjab.92.436

15. Быков Ю.В., Батурин В.А., Воробьева А.П., Вартанян А.А. Оценка оксидативного статуса у детей с сахарным диабетом 1-го типа. *Медицина*. 2022;10(4):31–41.

Bykov Yu.V., Baturin V.A., Vorobyeva A.P., Vartanyan A.A. Assessment of the oxidative status in children with type 1 diabetes mellitus. *Medsina = Medicine*. 2022;10(4):31–41. [In Russian].

16. Kueakhai P., Chaithirayanon K., Chaiwichien A., Samrit T., Osotprasit S., Suksomboon P., Jai-kua W., Sobhon P., Changklungmoa N. Monoclonal antibody against *Fasciola gigantica* glutathione peroxidase and their immunodiagnosis potential for fasciolosis. *Vet. Parasitol.* 2019;(276):108979. doi: 10.1016/j.vetpar.2019.108979

17. Литвиненко Л.А., Чайка Н.А., Данилова Л.А. Особенности антиоксидантного статуса у детей с сахарным диабетом. *Мед.: теория и прак.* 2019;4(S):315–316.

Litvinenko L.A., Chaika N.A., Danilova L.A. Features of antioxidant status in children with diabetes mellitus. *Medsina: teoriya i praktika = Medicine: Theory and Practice*. 2019;4(S):315–316. [In Russian].

18. Щербачева Л.Н., Лебедев Н.Б., Князева А.П., Мищенко Б.П. Активность ферментов антиоксидантной защиты при инсулинзависимом сахарном диабете у детей. *Пробл. эндокринолог.* 1994;(5):7–9. doi: 10.14341/probl12155

Shcherbacheva L.N., Lebedev N.B., Knyazeva A.P., Mishchenko B.P. Activities of antioxidant defense enzymes in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 1994;(5):7–9. [In Russian]. doi: 10.14341/probl12155

19. Likidlilid A., Patchanans N., Poldee S., Peparatdit T. Glutathione and glutathione peroxidase in type 1 diabetic patients. *J. Med. Assoc. Thai.* 2007;90(9):1759–1767.

Сведения об авторах:

Быков Юрий Витальевич, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4705-3823, e-mail: yubikov@gmail.com

Батурин Владимир Александрович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-6892-3552, e-mail: prof.baturin@gmail.com

Information about the authors:

Yuri V. Bykov, candidate of medicine sciences, ORCID: 0000-0003-4705-3823, e-mail: yubikov@gmail.com

Vladimir A. Baturin, doctor of medicine sciences, professor, ORCID: 0000-0002-6892-3552, e-mail: prof.baturin@gmail.com

Поступила в редакцию 16.02.2023

После доработки 11.04.2023

Принята к публикации 11.04.2023

Received 16.02.2023

Revision received 11.04.2023

Accepted 11.04.2023

Расстройства депрессивного характера при метаболическом синдроме у мигрантов Крайнего Севера с артериальной гипертонией

Р.А. Яскевич^{1,2}, Э.В. Каспаров¹, Н.Г. Гоголашвили^{1,2}

¹ НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН»

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г

² Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Резюме

Имеющиеся данные убедительно показывают наличие множественных патофизиологических связей, которые объясняют высокую вероятность развития метаболического синдрома (МС) у пациентов с аффективными расстройствами, а сам МС был предложен в качестве преморбидного состояния у пациентов с депрессией при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете 2 типа. Целью исследования было изучение ассоциации депрессивных расстройств с МС и его компонентами у мигрантов Крайнего Севера с артериальной гипертензией (АГ) после переезда в новые климатогеографические условия проживания. **Материал и методы.** Обследовано 267 пациентов обоего пола с АГ, прибывших из районов Крайнего Севера на постоянное место жительства в Центральную Сибирь. Верификация МС проведена в соответствии с клиническими рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (2009). Для выявления и оценки степени тяжести депрессивных расстройств применялась госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS. **Результаты и их обсуждение.** Среди мигрантов Крайнего Севера с АГ симптомы депрессии и депрессивные расстройства клинически выраженного характера встречались чаще (соответственно в 36,3 и 14,1 % случаев) по сравнению с лицами, постоянно проживающими в г. Красноярске (соответственно 21,4 и 6,1 % случаев, $p = 0,001$ и $p = 0,011$). Бывшие жители Крайнего Севера с признаками депрессии значительно чаще имели трех- и четырехкомпонентные комбинации МС. Мигранты Крайнего Севера с МС, страдающие депрессивными расстройствами, характеризуются наибольшей частотой пятикомпонентного кластера МС. **Заключение.** Среди мигрантов Крайнего Севера с АГ частота депрессии в целом, и особенно клинически выраженного характера, статистически значимо выше по сравнению с пациентами, постоянно проживающими в г. Красноярске; при повышении у них уровня депрессии увеличивается встречаемость трех- и четырехкомпонентных комбинаций МС. Результаты корреляционного анализа позволяют говорить о существовании взаимосвязей между уровнем депрессии и показателями липидного обмена у мигрантов Крайнего Севера.

Ключевые слова: мигранты, Крайний Север, артериальная гипертензия, метаболический синдром, депрессия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Яскевич Р.А., e-mail: cardio@imprn.ru

Для цитирования: Яскевич Р.А., Каспаров Э.В., Гоголашвили Н.Г. Расстройства депрессивного характера при метаболическом синдроме у мигрантов Крайнего Севера с артериальной гипертонией. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(4):123–131. doi: 10.18699/SSMJ20230413

Disorders of depressive nature in migrants of the Far North with metabolic syndrome and arterial hypertension

R.A. Yaskevich^{1,2}, E.V. Kasparov¹, N.G. Gogolashvili^{1,2}

¹ Research Institute of Medical Problems of the North of Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 3g

² Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of Minzdrav of Russia

660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 1

Abstract

The available data convincingly show the presence of multiple pathophysiological links that explain the high probability of developing metabolic syndrome (MetS) in patients with affective disorders, and MetS itself has been proposed as a premorbid condition in patients with depression in cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. The aim of the study was to investigate the association of depressive disorders with MetS and its components in migrants of the Far North with arterial hypertension after moving to new climatic and geographical living conditions. **Material and methods.** 267 patients of both sexes with arterial hypertension who arrived from the regions of the Far North for permanent residence in Central Siberia were examined. MetS verification was carried out in accordance with the clinical recommendations of the All-Russian Scientific Society of Cardiology (2009). To identify and assess the severity of depressive disorders, the hospital scale of anxiety and depression HADS was used. **Results and discussion.** Among migrants of the Far North with hypertension symptoms of depression and depressive disorders of a clinically pronounced nature occurred more frequently (36.3 and 14.1 %, respectively) compared to persons permanently residing in Krasnoyarsk (21.4 and 6.1 %, respectively, $p = 0.001$ and $p = 0.011$). Former residents of the Far North with signs of depression were much more likely to have three- and four-component combinations of MetS. Migrants of the Far North with MetS suffering from depressive disorders are characterized by the highest frequency of the five-component cluster of MetS. **Conclusions.** Among migrants of the Far North with hypertension, the incidence of depression in general, and especially of a clinically pronounced nature, is significantly higher compared to patients permanently residing in Krasnoyarsk; when their depression level rises, three- and four-component MC combinations become more common. The results of the correlation analysis suggest the existence of relationships between the level of depression and lipid metabolism in migrants of the Far North.

Key words: migrants, the Far North, arterial hypertension, metabolic syndrome, depression.

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

Correspondence author: Yaskevich R.A., e-mail: cardio@imprn.ru

Citation: Yaskevich R.A., Kasparov E.V., Gogolashvili N.G. Disorders of depressive nature in migrants of the Far North with metabolic syndrome and arterial hypertension. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(4):123–131. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230413

Введение

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс кардиометаболических факторов риска, в состав которого входят нарушения метаболизма глюкозы, дислипидемия, абдоминальное ожирение (АО) и повышенное артериальное давление (АД). Особое внимание, уделяемое МС, связано с его высокой распространенностью среди населения во всем мире и безусловной ролью в прогрессировании сердечно-сосудистой патологии [1–4]. Среди пациентов с МС отмечается утроенный риск развития сердечно-сосудистых событий и/или инсульта и удвоенный риск сердечно-сосудистой смертности по сравнению с лицами без МС [4, 5], а также высокая смертность от всех причин среди населения в общей популяции [4]. Особую актуальность эта проблема приобретает в суровых условиях Сибири и Крайнего Севера [3, 6–9].

Аффективные расстройства становятся все более распространенными среди населения земного шара [10]. По данным ВОЗ, пограничные психические расстройства, такие как депрессия и тревога, составляют 35 % всех психических расстройств [10]. Значительный объем фактических данных указывает на то, что депрессия является независимым фактором риска развития сердечно-

сосудистых заболеваний [10], а также предиктором высокой сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин [11]. Поскольку наряду с МС аффективные расстройства создают значительные проблемы для общественного здравоохранения, в настоящее время внимание большинства исследователей привлекает взаимосвязь между этими двумя состояниями [12–15]. Аффективные расстройства встречаются значительно чаще при МС, чем в общей популяции [11, 12]. Имеющиеся экспериментальные и клинические данные убедительно свидетельствуют о наличии множественных патофизиологических связей, которые объясняют высокую вероятность развития МС у пациентов с аффективными расстройствами [14, 16], а сам МС был предложен в качестве преморбидного состояния у лиц с депрессией при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете 2 типа [10]. Выявленные у таких больных пограничные аффективные расстройства следует рассматривать в качестве предикторов сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний, требующих изменения образа жизни, поведенческой психотерапии и, в случае необходимости, – фармакологической коррекции.

Цель исследования – изучение ассоциации депрессивных расстройств с МС и его компонен-

тами у мигрантов Крайнего Севера с артериальной гипертензией (АГ) после переезда в новые климатогеографические условия проживания.

Материал и методы

Обследовано 267 пациентов пришлого населения (европеоидов) обоего пола с АГ II–III стадии (по рекомендациям Российского кардиологического общества, 2020) [17], ранее проживавших на Крайнем Севере (г. Норильск, 69°21.21' с.ш.) и переехавших на постоянное место жительства в Центральную Сибирь (г. Красноярск, 56°1.1034' с.ш.). Группу сравнения составили 267 мужчин и женщин с АГ, постоянно проживающих в г. Красноярске. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами проведения исследований с участием человека Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, пересмотр 2013 г. Все пациенты давали письменное информированное согласие.

АД измерялось в положении сидя после 10-минутного отдыха двукратно ртутным сфигмоманометром Riester (Германия) со стандартной (14 см) манжетой на правом плече с интервалом 5 минут. Результаты первого и второго измерений записывались в анкету, и вычислялось среднее арифметическое. В работе использована классификация АГ в соответствии с действующими национальными рекомендациями [17].

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}).$$

Масса тела считалась нормальной при значениях ИМТ 20–24,9 кг/м², избыточной – при ИМТ 25–29,9 кг/м², значение ИМТ 30 кг/м² и более расценивалось как ожирение. Окружность талии (ОТ) измеряли с помощью сантиметровой ленты. АО определяли при ОТ ≥102 см для мужчин и ≥88 см для женщин. Лабораторные биохимические анализы выполнены в клинике НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН». Базовую оценку липидного спектра крови проводили на автоанализаторе стандартными методами с определением уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов, ХС липопротеинов высокой (ХС ЛПВП) и низкой (ХС ЛПНП) плотности, подсчитанного с использованием формулы Фридвальда или прямым методом.

МС верифицировали согласно клиническим рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (2009). Принятые в 2007 г. и скорректированные в 2009 г. критерии МС, по мнению российских экспертов, вполне обоснованы и корректны с учетом их патогенеза, а также особенностей системы здравоохранения [2]. Для

выявления и оценки степени тяжести депрессивных расстройств применялась госпитальная шкала тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression scale, HADS). При интерпретации результатов учитывался суммарный показатель по субшкале «депрессия»: 0–7 баллов – «норма» (отсутствие достоверных симптомов депрессии); 8–10 баллов – «субклинически выраженная депрессия (СВД)»; 11 баллов и выше – «клинически выраженная депрессия (КВД)». Суммарный показатель (СВД+КВД) по субшкале «депрессия» 8 баллов и более свидетельствует о наличии признаков депрессии.

Соответствие вида распределения закону нормального распределения определяли при помощи критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Поскольку характер распределения изучаемых количественных признаков отличался от нормального, их дальнейший анализ проводили, применяя U-тест Манна – Уитни. Значения непрерывных количественных признаков представлены медианой (Me) и межквартильным интервалом [Q₁; Q₃]. Частоты бинарных качественных признаков сравнивали с помощью критерия χ^2 . Связь признаков оценивали с использованием корреляционного анализа с расчетом корреляции по методу Спирмена. При проверке нулевой гипотезы критический уровень статистической значимости принимали при $p = 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по возрасту. Среди мигрантов Крайнего Севера с АГ симптомы депрессии и депрессивные расстройства субклинически выраженного характера отмечались чаще, чем у пациентов, постоянно проживающих в г. Красноярске (табл. 1). Высокий уровень негативного психоэмоционального напряжения у мигрантов Крайнего Севера, возможно, сопряжен с рядом психофизиологических и биоритмологических особенностей организма, приводящих к снижению его адаптивных возможностей и формированию патологической чувствительности к климатометеорологическим и гелиогеофизическим факторам Крайнего Севера. В исследовании А.А. Говорухиной и соавт. установлено, что частота тревожно-депрессивных состояний имеет тесную связь с длительностью проживания в северных регионах [18]. Показано, что у пришлых жителей достоверно увеличивается частота депрессий в первые годы проживания на Крайнем Севере. По мнению авторов, экстремальные климатогеографические условия Крайнего Севера вызывают у некоренных

Таблица 1. Клиническая характеристика мигрантов Крайнего Севера с АГ и лиц, постоянно проживающих в г. Красноярске**Table 1.** Clinical characteristics of Far North migrants with hypertension and persons permanently residing in Krasnoyarsk

Параметр	Мигранты (n = 267)	Красноярск (n = 267)	p
Возраст, лет	64,0 [59,0; 73,0]	65,0 [59,0; 74,0]	0,454
Метаболический синдром, %	203 (76 %)	174 (65,2 %)	0,005
Депрессия, баллы	5,5 [2,0; 9,0]	5,0 [3,0; 7,0]	0,437
Депрессия, n (%)	90 (36,3)	35 (21,4)	0,001
Субклинически выраженная депрессия, n (%)	55 (22,2)	25 (15,3)	0,087
Клинически выраженная депрессия, n (%)	35 (14,1)	10 (6,1)	0,011
Систолическое АД, мм рт. ст.	150,0 [140,0; 164,0]	150,0 [140,0; 160,0]	0,612
Диастолическое АД, мм рт. ст.	90,0 [85,0; 90,0]	90,0 [80,0; 90,0]	0,327
ЧСС, уд. / мин	69,0 [65,0; 77,0]	72,0 [64,0; 78,0]	0,619
Масса тела, кг	80,0 [68,3; 88,8]	83,0 [70,0; 95,0]	0,011
ИМТ, кг/м ²	29,6 [26,0; 33,4]	30,5 [26,9; 34,5]	0,059
Окружность талии, см	99,0 [90,0; 109,0]	99,0 [90,0; 109,0]	0,330
Содержание глюкозы, ммоль/л	5,2 [4,5; 5,6]	5,0 [4,3; 5,8]	0,192
Содержание ОХС, ммоль/л	5,5 [4,8; 6,2]	5,5 [4,7; 6,6]	0,712
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,4]	1,3 [1,1; 1,6]	0,001
Содержание триглицеридов, ммоль/л	1,4 [1,0; 1,9]	1,5 [1,1; 2,0]	0,071
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	3,6 [3,0; 4,3]	3,5 [2,7; 4,3]	0,169
Длительность АГ, лет	15,0 [9,0; 22,0]	15,0 [9,0; 21,0]	0,770

жителей экологически обусловленный стресс, проявляющийся в нарушениях адаптации [18]. А.Н. Савостьянов и соавт. при сравнении психологических показателей у пришлого и коренного населения Якутии установили, что степень выраженности депрессии у мигрантов статистически значимо выше, чем у коренного населения, и положительно коррелирует с уровнем стресса [19].

Далее мы оценили частоту и выраженность депрессивных расстройств в зависимости от наличия МС и проанализировали взаимосвязи с его компонентами. При сравнении пациентов с МС установлено, что среди мигрантов Крайнего Севера с МС частота повышенного уровня депрессии статистически значимо превышала аналогичный показатель у лиц с МС, постоянно проживающих в г. Красноярске (табл. 2). При этом лица, имеющие клинически выраженную депрессию, в 2 раза чаще, на уровне статистической тенденции, встречались среди мигрантов с МС (см. табл. 2).

Полученные данные о высокой частоте депрессивных расстройств у мигрантов Крайнего Севера с МС согласуются с полученными ранее результатами ряда российских и зарубежных

исследований, где было убедительно показано, что тревожно-депрессивные расстройства значительно чаще встречаются у пациентов с МС, чем у лиц общей популяции [1, 11, 12, 20]. Так, проведенный Y. Moradi et al. крупный метаанализ, включающий 31 перекрестное и 18 когортных исследований, показал выраженную взаимосвязь между депрессией и МС [11]. При анализе коморбидности депрессивных расстройств и МС в общей популяции г. Красноярска Р.Д. Песковец и соавт. установили, что среди пациентов с МС частота повышенного уровня депрессии статистически значимо выше в сравнении с лицами без МС, а доли пациентов с клинически выраженной депрессией среди лиц с МС и без МС были статистически сопоставимы [12].

Анализ зависимости показателей депрессии от количества компонентов МС показал, что среди мигрантов Крайнего Севера, имеющих признаки депрессии, статистически значимо чаще встречались пациенты с МС, имеющие трех- и четырехкомпонентные его сочетания (табл. 3). У лиц с повышенным уровнем депрессии, постоянно проживающих в г. Красноярске, несколько

Таблица 2. Частота различных уровней депрессии в зависимости от наличия МС у мигрантов Крайнего Севера с АГ и лиц, постоянно проживающих в г. Красноярске, n (%)

Table 2. The frequency of different levels of depression depending on the presence of MetS in Far North migrants with hypertension and persons permanently residing in Krasnoyarsk, n (%)

Показатель	Мигранты		Красноярск		p
	1. МС–	2. МС+	3. МС–	4. МС+	
Норма	42 (72,4 %)	116 (61,1 %)	51 (79,7 %)	77 (77,8 %)	$p_{1-2} = 0,115$; $p_{3-4} = 0,772$; $p_{1-3} = 0,346$; $p_{2-4} = 0,004$
Субклинически выраженная депрессия (СВД)	11 (19,0 %)	44 (23,2 %)	11 (17,2 %)	14 (14,1 %)	$p_{1-2} = 0,501$; $p_{3-4} = 0,598$; $p_{1-3} = 0,799$; $p_{2-4} = 0,069$
Клинически выраженная депрессия (КВД)	5 (8,6 %)	30 (15,8 %)	2 (3,1 %)	8 (8,1 %)	$p_{1-2} = 0,170$; $p_{3-4} = 0,198$; $p_{1-3} = 0,192$; $p_{2-4} = 0,066$
Наличие признаков депрессии (СВД+КВД)	17 (27,6 %)	74 (38,9 %)	13 (20,3 %)	22 (22,2 %)	$p_{1-2} = 0,158$; $p_{3-4} = 0,772$; $p_{1-3} = 0,373$; $p_{2-4} = 0,004$

Примечание. «МС–» – отсутствие МС; «МС+» – наличие МС.

чаще выявлялось четырехкомпонентное сочетание МС. Среди пациентов с МС, не имеющих депрессивных расстройств, как среди мигрантов, так и среди лиц, постоянно проживающих в г. Красноярске, преобладало трехкомпонентное сочетание МС. Однако выявленные различия не имели статистической значимости (см. табл. 3).

Далее мы оценили частоту различных кластеров МС среди обследованных групп (табл. 4). Независимо от наличия или отсутствия депрессивных расстройств как среди мигрантов, так и

среди постоянно проживающих в г. Красноярске чаще встречалось трехкомпонентное сочетание МС, включающее АО, АГ и липидные нарушения, характеризующиеся высоким уровнем ХС ЛПНП (см. табл. 4). Отмечались различия по частоте данного кластера среди мигрантов и постоянно проживающих в г. Красноярске, однако они не имели статистической значимости. На основании корреляционного анализа установлено, что у мигрантов Крайнего Севера существуют положительные и отрицательные статистически

Таблица 3. Частота сочетаний трех, четырех и пяти компонентов МС у мигрантов Крайнего Севера с АГ и лиц, постоянно проживающих в г. Красноярске, в зависимости от уровня депрессии, n (%)

Table 3. Frequency of combinations of three, four and five components of MetS in Far North migrants with hypertension and persons permanently residing in Krasnoyarsk, depending on the level of depression, n (%)

Показатель		3 компонента	4 компонента	≥ 5 компонентов	p
Мигранты	Норма	45 (38,8)	40 (34,5)	31 (26,7)	$p_{3-4} = 0,496$; $p_{3-5} = 0,052$; $p_{4-5} = 0,199$
	Депрессия	31 (42,5)	29 (39,7)	13 (17,8)	$p_{3-4} = 0,737$; $p_{3-5} = 0,001$; $p_{4-5} = 0,003$
	p	0,616	0,466	0,158	
Красноярск	Норма	29 (37,7)	25 (32,5)	23 (29,9)	$p_{3-4} = 0,499$; $p_{3-5} = 0,307$; $p_{4-5} = 0,728$
	Депрессия	7 (31,8)	10 (45,5)	5 (22,7)	$p_{3-4} = 0,353$; $p_{3-5} = 0,498$; $p_{4-5} = 0,112$
	p	0,615	0,261	0,512	
p		$p_{н-н} = 0,874$; $p_{л-л} = 0,371$	$p_{н-н} = 0,772$; $p_{л-л} = 0,632$	$p_{н-н} = 0,633$; $p_{л-л} = 0,606$	

Таблица 4. Частота различных кластеров МС у мигрантов Крайнего Севера с АГ и лиц, постоянно проживающих в г. Красноярске, в зависимости от уровня депрессии, n (%)**Table 4.** Frequency of various clusters of MetS in Far North migrants with hypertension and persons permanently residing in Krasnoyarsk, depending on the level of depression, n (%)

Кластеры МС	Мигранты		Красноярск		p
	1. Д–	2. Д+	3. Д–	4. Д+	
АО, АГ, НУО	3 (2,6)	1 (1,4)	2 (2,6)	1 (4,5)	$p_{1-2} = 0,563; p_{3-4} = 0,638;$ $p_{1-3} = 0,996; p_{2-4} = 0,357$
АО, АГ, ГТГ	8 (6,9)	3 (4,1)	5 (6,5)	2 (9,1)	$p_{1-2} = 0,413; p_{3-4} = 0,675;$ $p_{1-3} = 0,913; p_{2-4} = 0,351$
АО, АГ, гипоХС ЛПВП	6 (5,2)	6 (8,1)	3 (3,9)	0 (0)	$p_{1-2} = 0,417; p_{3-4} = 0,347;$ $p_{1-3} = 0,681; p_{2-4} = 0,168$
АО, АГ, гиперХС ЛПНП	28 (24,1)	22 (29,7)	19 (24,7)	4 (18,2)	$p_{1-2} = 0,393; p_{3-4} = 0,525;$ $p_{1-3} = 0,932; p_{2-4} = 0,285$
АО, АГ, НУО, ГТГ	1 (0,9)	0 (0)	2 (2,6)	2 (9,1)	$p_{1-2} = 0,423; p_{3-4} = 0,173;$ $p_{1-3} = 0,340; p_{2-4} = 0,009$
АО, АГ, НУО, гипоХС ЛПВП	0 (0)	6 (8,1)	3 (3,9)	0 (0,0)	$p_{1-2} = 0,002; p_{3-4} = 0,347;$ $p_{1-3} = 0,032; p_{2-4} = 0,168$
АО, АГ, НУО, гиперХС ЛПНП	6 (5,2)	2 (2,7)	1 (1,3)	1 (4,5)	$p_{1-2} = 0,409; p_{3-4} = 0,340;$ $p_{1-3} = 0,159; p_{2-4} = 0,663$
АО, АГ, ГТГ, гипоХС ЛПВП	3 (2,6)	1 (1,4)	2 (2,6)	0 (0)	$p_{1-2} = 0,563; p_{3-4} = 0,445;$ $p_{1-3} = 0,996; p_{2-4} = 0,584$
АО, АГ, ГТГ, гиперХС ЛПНП	12 (10,3)	5 (6,8)	13 (16,9)	5 (22,7)	$p_{1-2} = 0,398; p_{3-4} = 0,531;$ $p_{1-3} = 0,185; p_{2-4} = 0,031$
АО, АГ, гипоХС ЛПВП, гиперХС ЛПНП	18 (15,5)	15 (20,3)	4 (5,2)	2 (9,1)	$p_{1-2} = 0,399; p_{3-4} = 0,499;$ $p_{1-3} = 0,027; p_{2-4} = 0,228$
АО, АГ, НУО, ГТГ, гипоХС ЛПВП	2 (1,7)	0 (0)	2 (2,6)	1 (4,5)	$p_{1-2} = 0,256; p_{3-4} = 0,638;$ $p_{1-3} = 0,677; p_{2-4} = 0,065$
АО, АГ, НУО, ГТГ, гиперХС ЛПНП	3 (2,6)	1 (1,4)	10 (13,0)	0 (0)	$p_{1-2} = 0,563; p_{3-4} = 0,075;$ $p_{1-3} = 0,005; p_{2-4} = 0,584$
АО, АГ, НУО, гипоХС ЛПВП, гиперХС ЛПНП	3 (2,6)	7 (9,5)	0 (0 %)	0 (0)	$p_{1-2} = 0,039; p_{3-4} = 1,000;$ $p_{1-3} = 0,155; p_{2-4} = 0,134$
АО, АГ, ГТГ, гипоХС ЛПВП, гиперХС ЛПНП	16 (13,8)	2 (2,7)	9 (11,7)	4 (18,2)	$p_{1-2} = 0,011; p_{3-4} = 0,426;$ $p_{1-3} = 0,670; p_{2-4} = 0,009$
АО, АГ, НУО, ГТГ, гипоХС ЛПВП, гиперХС ЛПНП	7 (6,0)	3 (4,1)	2 (2,6)	0 (0)	$p_{1-2} = 0,551; p_{3-4} = 0,445;$ $p_{1-3} = 0,268; p_{2-4} = 0,337$

Примечание: «Д–» – отсутствие депрессии; «Д+» – наличие депрессии; НУО – нарушения углеводного обмена; ГТГ – гипертриглицеридемия; гипоХС ЛПВП – липидные нарушения, характеризующиеся низким уровнем ХС ЛПВП; гиперХС ЛПНП – липидные нарушения, характеризующиеся высоким уровнем ХС ЛПНП.

значимые корреляционные связи между уровнем депрессии и показателями липидного обмена: содержанием ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП (табл. 5). У лиц, постоянно проживающих в г. Красноярске, выявлена положительная корреляционная связь с величиной ОТ. Похожие результаты получены

Е.В. Акимовой и соавт. в г. Тюмени. При использовании ранговой корреляции Спирмена авторами определена прямая связь между депрессией и АО, гипоХС ЛПВП [1]. Таким образом, полученные нами данные позволяют говорить о существовании корреляционных взаимосвязей между

Таблица 5. Взаимосвязи между уровнем депрессии по шкале HADS и компонентами MC у мигрантов Крайнего Севера с АГ и лиц, постоянно проживающих в г. Красноярске**Table 5.** The relationship between depression level (HADS scale) and MetS components in Far North migrants and permanently residing in Krasnoyarsk

Показатель 1	Показатель 2	Мигранты				Красноярск			
		МС–		МС+		МС–		МС+	
		<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Уровень депрессии	САД	0,01	0,899	0,07	0,714	–0,08	0,541	–0,21	0,570
	ДАД	0,00	0,978	0,24	0,212	0,09	0,527	–0,07	0,855
	ОТ	0,01	0,929	0,09	0,644	–0,15	0,255	0,64	0,048
	Содержание глюкозы	0,11	0,287	–0,31	0,109	–0,02	0,903	–0,27	0,459
	Содержание ОХС	–0,08	0,446	0,39	0,041	0,12	0,361	0,23	0,529
	Содержание ХС ЛПВП	–0,05	0,626	–0,54	0,003	0,03	0,828	–0,43	0,214
	Содержание триглицеридов	–0,06	0,554	0,02	0,905	–0,02	0,883	0,59	0,074
	Содержание ХС ЛПНП	–0,05	0,630	0,44	0,021	0,16	0,224	0,31	0,386

Примечание: *r* – коэффициент корреляции Спирмена; выделены статистически значимые коэффициенты.

уровнем депрессии и содержанием ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП у мигрантов Крайнего Севера и величиной ОТ у лиц, постоянно проживающих в г. Красноярске.

Заключение

Среди мигрантов Крайнего Севера с АГ частота депрессии в целом, и особенно клинически выраженного характера, статистически значимо выше в сравнении с пациентами, постоянно проживающими в г. Красноярске. У мигрантов Крайнего Севера, имеющих признаки депрессии, достоверно чаще встречались трех- и четырехкомпонентные сочетания МС. Для мигрантов Крайнего Севера с МС, имеющих депрессивные расстройства, характерна наибольшая частота пятикомпонентного кластера МС, включающего в себя АО, АГ, НУО, гипоХС ЛПВП и гиперХС ЛПНП. Результаты корреляционного анализа позволяют говорить о существовании взаимосвязей между уровнем депрессии и содержанием ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП у мигрантов Крайнего Севера и величиной ОТ у лиц, постоянно проживающих в г. Красноярске.

Список литературы

1. Акимов Е.В., Акимов М.Ю., Гакова Е.И., Фролова Е.Ю., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Кластеры и компоненты метаболического синдрома – ассоциации с распространенностью депрессии среди мужчин открытой городской популяции. *Кардио-*

васкуляр. терапия и профилактика. 2018;17(5):53–58. doi: 10.15829/1728-8800-2018-5-53-58

2. Ахмеджанов Н.М., Бутрова С.А., Дедов И.И., Звенигородская Л.А., Кисляк О.А., Кошельская О.А., Кузнецова И.В., Кухарчук В.В., Литвин А.Ю., Медведева И.В., ... Шубина А.Т. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2010;9(5):4–11.

3. Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Руф Р.Р., Шальнова С.А. Распространенность метаболического синдрома в популяции Красноярского края и особенности его ассоциации с гиперурикемией. *Рос. кардиол. ж.* 2020;25(6):3852. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3852

4. Saklayen M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.* 2018;20(2):12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z

5. Яскевич Р.А., Каспаров Э.В., Гоголашвили Н.Г. Влияние северного стажа на частоту метаболического синдрома и его компонентов у мигрантов Крайнего Севера после переезда в новые климатогеографические условия проживания. *Якут. мед. ж.* 2021;(3):80–84. doi: 10.25789/YMJ.2021.75.21

6. Климова Т.М., Егорова А.Г., Захарова Р.Н., Аммосова Е.П., Балтахинова М.Е., Федоров А.И., Романова А.Н. Метаболический синдром среди коренной женской популяции Якутии. *Якут. мед. ж.* 2019;(3):66–69. doi: 10.25789/YMJ.2019.67.19

7. Романова А.Н., Воевода М.И., Максимов В.Н. Генетические маркеры метаболического синдрома и

коронарного атеросклероза у жителей Якутии. *Рос. кардиол. ж.* 2017;(10):66–75. doi: 10.15829/1560-4071-2017-10-66-75

8. Воевода М.И., Ковалькова Н.А., Рагино Ю.И., Травникова Н.Ю., Денисова Д.В. Распространенность метаболического синдрома у жителей Новосибирска в возрасте от 25 до 45 лет. *Терапевт. арх.* 2016;88(10):51–56. doi:10.17116/terarkh2016881051-56

9. Симонова Г.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д., Щербакова Л.В., Никитенко Т.М., Бобак М., Малютина С.К. Метаболический синдром, риск общей и сердечно-сосудистой смертности по данным четырнадцатилетнего проспективного когортного исследования в Сибири. *Рос. кардиол. ж.* 2020;25(6):3821. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3821

10. World Health Organization. Depression and other common mental disorders. Global health estimates. Geneva, 2017. 24 p.

11. Moradi Y., Albatineh A.N., Mahmoodi H., Gheshlagh R.G. The relationship between depression and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. *Clin. Diabetes Endocrinol.* 2021;7(1):4. doi: 10.1186/s40842-021-00117-8

12. Песковец Р.Д., Штарик С.Ю., Евсюков А.А. Коморбидность аффективных расстройств и метаболического синдрома среди взрослого населения города Красноярск. *Сиб. ж. клин. и эксперим. мед.* 2016;31(4):65–68. doi: 10.29001/2073-8552-2016-31-4-65-68

13. Dregan A., Rayner L., Davis K.A.S., Bakolis I., Arias de la Torre J., Das-Munshi J., Hatch S.L., Stewart R., Hotopf M. Associations between depression, arterial stiffness, and metabolic syndrome among adults in the UK biobank population study: A mediation analysis. *JAMA Psychiatry.* 2020;77(6):598–606. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.4712

14. Zhang M., Chen J., Yin Z., Wang L., Peng L. The association between depression and metabolic syndrome and its components: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Transl. Psychiatry.* 2021;11(1):633. doi: 10.1038/s41398-021-01759-z

15. Limon V.M., Lee M., Gonzalez B., Choh A.C., Czerwinski S.A. The impact of metabolic syndrome on mental health-related quality of life and depressive symptoms. *Qual. Life Res.* 2020;29(8):2063–2072. doi: 10.1007/s11136-020-02479-5

16. Wu Q., Hua Y.Y., Ma Q.H., Xu Y., Chen X., Pan C.W. Depressive symptoms and 5-year incident metabolic syndrome among older adults. *Sci. Rep.* 2021;11(1):14842. doi: 10.1038/s41598-021-94503-y

17. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллевалде С.В., ... Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. ж.* 2020; 25(3):3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786

18. Говорухина А.А., Щербакова А.Э., Попова М.А. Тревожно-депрессивные расстройства педагогов различного возраста в северном регионе. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2013;(2):525.

19. Савостьянов А.Н., Борисова Н.В., Таможников С.С., Карпова А.Г., Афанасьева Е.Б. Психологические маркеры риска развития депрессии у коренного населения и мигрантов в Республике Саха (Якутия). *Якут. мед. ж.* 2021;(1):83–87. doi: 10.25789/YMJ.2021.73.23

20. Mattei G., Padula M.S., Rioli G., Arginelli L., Bursi R., Bursi S., Epifani A.M., Pingani L., Rigatelli M., Rosato F.M., Sacchetti A., Galeazzi G.M., Ferrari S. Metabolic syndrome, anxiety and depression in a sample of Italian primary care patients. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2018;206(5):316–324. doi: 10.1097/NMD.0000000000000807

References

1. Akimova E.V., Akimov M.Yu., Gakova E.I., Frolova E.Yu., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A. Clusters and components of the metabolic syndrome are associations with the prevalence of depression in open urban male population. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(5):53–58. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2018-5-53-58

2. Akhmedzhanov N.M., Butrova S.A., Dedov I.I., Zvenigorodskaya L.A., Kislyak O.A., Koshelskaya O.A., Kuznetsova I.V., Kukharchuk V.V., Litvin A.Yu., Medvedeva I.V., ... Shubina A.T. Russian experts' consensus on metabolic syndrome problem in the Russian Federation: definition, diagnostic criteria, primary prevention, and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2010;9(5):4–11. [In Russian].

3. Grinshtein Yu.I., Shabalin V.V., Ruf R.R., Shalnova S.A. The prevalence of metabolic syndrome in the Krasnoyarsk Krai population and the features of its association with hyperuricemia. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(6):3852. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3852

4. Saklayen M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.* 2018;20(2):12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z

5. Yaskevich R.A., Kasparov E.V., Gogolashvili N.G. Influence of northern experience on the frequency of metabolic syndrome and its components in migrants of the Far North after moving to new climatic and geographic living conditions. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal = Yakut Medical Journal.* 2021;(3):80–84. [In Russian]. doi: 10.25789/YMJ.2021.75.21

6. Klimova T.M., Egorova A.G., Zakharova R.N., Ammosova E.P., Baltakhinova M.E., Fedorov A.I., Romanova A.N. Metabolic syndrome among Yakutia's indigenous female population. *Yakutskiy meditsinskiy*

- zhurnal = Yakut Medical Journal. 2019;(3):66-69. [In Russian]. doi: 10.25789/YMJ.2019.67.19
7. Romanova A.N., Voevoda M.I., Maksimov V.N. Genetic markers of metabolic syndrome and coronary atherosclerosis in Yakutia inhabitants. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2017;(10):66-75. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-10-66-75
 8. Voevoda M.I., Kovalkova N.A., Ragino Yu.I., Travnikova N.Yu., Denisova D.V. Prevalence of metabolic syndrome in 25-45-year-old Novosibirsk dwellers. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2016;88(10):51-56. [In Russian]. doi:10.17116/terarkh2016881051-56
 9. Simonova G.I., Mustafina S.V., Rymar O.D., Shcherbakova L.V., Nikitenko T.M., Bobak M., Malyutina S.K. Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular and all-cause mortality: data of 14-year prospective cohort study in Siberia. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3821. [In Russian]. doi:10.15829/1560-4071-2020-3821
 10. World Health Organization. Depression and other common mental disorders. Global health estimates. Geneva, 2017. 24 p.
 11. Moradi Y., Albatineh A.N., Mahmoodi H., Gheshlagh R.G. The relationship between depression and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. *Clin. Diabetes Endocrinol*. 2021;7(1):4. doi: 10.1186/s40842-021-00117-8
 12. Peskovets R.D., Shtarik S.Yu., Evsyukov A.A. Comorbidity of affective disorders and metabolic syndrome among adult population of Krasnoyarsk. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny = Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2016;31(4):65-68. [In Russian]. doi: 10.29001/2073-8552-2016-31-4-65-68
 13. Dregan A., Rayner L., Davis K.A.S., Bakolis I., Arias de la Torre J., Das-Munshi J., Hatch S.L., Stewart R., Hotopf M. Associations between depression, arterial stiffness, and metabolic syndrome among adults in the UK biobank population study: A mediation analysis. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(6):598-606. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.4712
 14. Zhang M., Chen J., Yin Z., Wang L., Peng L. The association between depression and metabolic syndrome and its components: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Transl. Psychiatry*. 2021;11(1):633. doi: 10.1038/s41398-021-01759-z
 15. Limon V.M., Lee M., Gonzalez B., Choh A.C., Czerwinski S.A. The impact of metabolic syndrome on mental health-related quality of life and depressive symptoms. *Qual. Life Res*. 2020;29(8):2063-2072. doi: 10.1007/s11136-020-02479-5
 16. Wu Q., Hua Y.Y., Ma Q.H., Xu Y., Chen X., Pan C.W. Depressive symptoms and 5-year incident metabolic syndrome among older adults. *Sci. Rep*. 2021;11(1):14842. doi: 10.1038/s41598-021-94503-y
 17. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L., Boitsov S.A., Vavilova T.V., Villevalde S.V., ...Yanishevsky S.N. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
 18. Govorukhina A., Shcherbakova A., Popova M. Anxiety-depressive disorder teachers different ages in the northern region. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2013;(2):525. [In Russian].
 19. Savostyanov A.N., Borisova N.V., Tamozhnikov S.S., Karpova A.G., Afanasyeva E.B. Psychological markers of the risk of depression in the indigenous population and migrants in the republic of Sakha (Yakutia). *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal = Yakut Medical Journal*. 2021;(1):83-87. [In Russian]. doi: 10.25789/YMJ.2021.73.23
 20. Mattei G., Padula M.S., Rioli G., Arginelli L., Bursi R., Bursi S., Epifani A.M., Pingani L., Rigatelli M., Rosato F.M., Sacchetti A., Galeazzi G.M., Ferrari S. Metabolic syndrome, anxiety and depression in a sample of Italian primary care patients. *J. Nerv. Ment. Dis*. 2018;206(5):316-324. doi: 10.1097/NMD.0000000000000807

Сведения об авторах:

Яскевич Роман Анатольевич, д.м.н., ORCID: 0000-0003-4033-3697, e-mail: cardio@impn.ru
Каспаров Эдуард Вильямович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-5988-1688, e-mail: impn@impn.ru
Гоголашвили Николай Гамлетович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-5328-0910, e-mail: gng1963@mail.ru

Information about the authors:

Roman A. Yaskevich, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4033-3697, e-mail: cardio@impn.ru
Eduard V. Kasparov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-5988-1688, e-mail: impn@impn.ru
Nikolai G. Gogolashvili, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5328-0910, e-mail: gng1963@mail.ru

Поступила в редакцию 27.02.2023
 После доработки 21.03.2023
 Принята к публикации 09.04.2023

Received 27.02.2023
 Revision received 21.03.2023
 Accepted 09.04.2023

Роль малоинвазивных технологий в диагностике и лечении непроходимости кишечника послеоперационного спаечного происхождения

И.А. Юсубов

*Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева
10012, г. Баку, Тбилисский просп., квартал 3165*

Резюме

Одним из серьезных внутрибрюшинных осложнений после операции является кишечная непроходимость спаечного происхождения (КНСП). Смертность при послеоперационной кишечной непроходимости составляет 16,2–52,5 %. Цель исследования – лапароскопическая диагностика КНСП в раннем послеоперационном периоде и оптимизация адгезиолиза. **Материал и методы.** В раннем послеоперационном периоде обследовано и пролечено 70 пациентов с КНСП верхних отделов желудочно-кишечного тракта; 46 пациентам выполнена лапароскопическая операция (основная группа), 24 – открытый метод (лапаротомия, контрольная группа). **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что лапаротомии с верхним средним и нижним средним разрезом с большей вероятностью вызывают кишечную непроходимость. Чувствительность предоперационной ультразвуковой диагностики подвижных висцеропариетальных спаек петель тонкой кишки составляет 94,6 %, а чувствительность лапароскопической диагностики – 99,2 %. При использовании малоинвазивной технологии по сравнению с лапаротомией уменьшаются частота интраоперационных (соответственно 4 (8,7 %) и 8 (33,3 %), $p < 0,05$) и послеоперационных осложнений (5 (10,9 %) и 13 (54,1 %), $p < 0,05$), смертность (0 и 4 (16,6 %), $p < 0,05$) и продолжительность пребывания в стационаре (5,7 (3,0–8,0) и 14,3 (10,0–17,0) дня), $p < 0,05$). **Заключение.** Использование лапароскопического адгезиолиза и антиадгезионного барьера целесообразно у пациентов со спаечным процессом I–II степени. В случаях, когда при лапароскопическом адгезиолизе возникают технические трудности, более патогенетически оправдано разделение спаек путем прохождения через мини-лапаротомный разрез. Если это невозможно, рекомендуется выполнить комплексные противоадгезионные мероприятия, включая перевод на лапаротомию и системную энзимотерапию после адгезиолиза.

Ключевые слова: лапароскопия, кишечная непроходимость спаечного происхождения, энзимотерапия, адгезиолиз.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Юсубов И.А., e-mail: med_avtor@mail.ru

Для цитирования: Юсубов И.А. Роль малоинвазивных технологий в диагностике и лечении непроходимости кишечника послеоперационного спаечного происхождения. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(4):132–138. doi: 10.18699/SSMJ20230414

The role of minimally invasive technologies in the diagnosis and treatment of adhesive intestinal obstruction

I.A. Yusubov

*Azerbaijan State Institute of Improvement of doctors named after A. Aliyev
10012, Baku, Tbilisi ave., District 3165*

Abstract

One of the serious intra-abdominal complications after surgery is intestinal obstruction of adhesion origin (IOAO). Mortality during postoperative intestinal obstruction is 16.2–52.5 %. Aim of the study – laparoscopic diagnosis of IOAO in the early postoperative period and optimization of adhesiolysis. **Material and methods.** In the early postoperative

period 70 patients with IOAO of upper gastrointestinal tract were examined and treated; laparoscopic operation was performed to 46 patients (the main group), an open method (laparotomy) – to 24 patients (the control group). **Results and discussion.** It was revealed that upper-middle and lower-middle incision laparotomies are more likely to cause intestinal obstruction. The sensitivity of preoperative ultrasound diagnosis of movable visceroparietal adhesions of small intestinal loops is 94.6 %, and the sensitivity of laparoscopic diagnosis is 99.2 %. When using minimally invasive technology, the frequency of intraoperative (4 (8.7 %) and 8 (33.3 %), respectively, $p < 0.05$) and postoperative complications (5 (10.9 %) and 13 (54.1 %), $p < 0.05$), mortality (0 and 4 (16.6 %), $p < 0.05$) and length of stay in hospital (5.7 (3–8) and 14.3 (10–17) days, $p < 0.05$) was less compared to laparotomy. **Conclusions.** Using of laparoscopic adhesiolysis and anti-adhesion barrier is appropriate in patients with I-II grade adhesion process. In cases where technical difficulties arise during laparoscopic adhesiolysis, it is more pathogenetically justified to separate adhesions by passing through a mini-laparotomy incision. If this is not possible, it is advisable to perform complex anti-adhesion measures, including conversion to laparotomy and systemic enzymotherapy after adhesiolysis.

Key words: laparoscopy, intestinal obstruction of adhesive origin, enzyme therapy, adhesiolysis.

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

Correspondence author: Yusubov I.A., e-mail: med_avtor@mail.ru

Citation: Yusubov I.A. The role of minimally invasive technologies in the diagnosis and treatment of adhesive intestinal obstruction. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(4):132–138. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230414

Введение

Одним из серьезных послеоперационных внутрибрюшинных осложнений является непроходимость кишечника спаечного происхождения (КНСП). Летальность при послеоперационной непроходимости кишечника составляет 16,2–52,5 % [1, 2]. К основным этапам операции при данной патологии относятся осмотр брюшной полости, выяснение причины непроходимости и ее устранение. Однако характер оперативного вмешательства отличается: разрезание и разделение спаек, устранение компрессии и деформации, коррекция скручивания, резекция анастомоза, установка не прямых анастомозов, удаление инородного тела [3, 4]. Операция завершается интубацией тонкой кишки по показаниям, санацией и, при необходимости, дренированием брюшной полости [5]. Открытие брюшной полости при лапаротомии сопровождается контактом брюшины с воздухом. Длительная эвентрация кишечника приводит к пересыханию брюшины, что считается еще одним этиологическим фактором образования спаек.

В настоящее время лапароскопический адгезиолиз также используется для лечения спаечной болезни. Хотя лапароскопические вмешательства широко используются в неотложной хирургии, данных о лапароскопическом подходе к непроходимости кишечника, вызванной спайками, мало [3, 6]. Отмечается, что этот метод достаточно эффективен при соблюдении определенных тактико-технических аспектов.

Целью исследования была лапароскопическая диагностика КНСП в раннем послеоперационном периоде и оптимизация адгезиолиза.

Материал и методы

В хирургических клиниках Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева (АзГИУВ им А. Алиева) проведено сравнительное исследование двух групп пациентов с клиникой кишечной непроходимости желудочно-кишечного тракта, оперированных в период 2019–2022 гг., его выполнение одобрено локальным этическим комитетом АзГИУВ им А. Алиева, протокол № 4 от 27.03.2023.

Для минимизации системной ошибки отбора пациентов с помощью метода стратификации групп по отдельным показателям с использованием случайных чисел ретроспективно были составлены две группы больных с острой КНСП, не имеющих существенных различий по времени поступления, количеству перенесенных хирургических вмешательств и возрасту. Критерием исключения для оперативного вмешательства было наличие распространенного перитонита, гангрены кишки, гигантской послеоперационной вентральной грыжи с острой спаечной кишечной непроходимостью, сердечно-легочной недостаточности. Все оперативные вмешательства выполнены по классификации О.Н. Блинова 1–3-й стадии, 4-я стадия в исследование не включена. Всем пациентам в послеоперационном периоде проведен стандартный комплекс лечения.

Через 6–12 часов после начала заболевания в клинику поступило 7 (15,2 %) больных с клиникой поздней стадии КНСП, ультразвуковыми и рентгенологическими признаками, а также с декомпенсацией жизненно важных функций и систем организма. Коррекция электролитных, белковых, гемодинамических нарушений прово-

Таблица 1. Место проведения хирургического вмешательства до осложнений у пациентов основной группы**Table 1.** The place of surgical intervention before complications in patients of the main group

Место хирургического вмешательства	Ранняя стадия	Поздняя стадия	Итого
Лапаротомия с верхнесредним разрезом	21 (45,6 %)	2 (4,4 %)	23 (50,0 %)
Лапаротомия с нижнесредним разрезом	13 (28,3 %)	1 (2,2 %)	14 (30,5 %)
Несколько операций	2 (4,4 %)	4 (8,6 %)	6 (13,0 %)
Аппендэктомия	3 (6,5 %)	0	3 (6,5 %)
Итого	39 (84,8 %)	7 (15,2 %)	46 (100 %)

дилась одновременно со стимуляцией кишечника в течение 4–5 часов после поступления больных в клинику.

В основную группу включено 46 пациентов, в контрольную – 24. В основной группе выполнено 46 лапароскопических операций по поводу непроходимости кишечника послеоперационного спаечного происхождения, из которых в 56,5 % случаев ($n = 26$) хирургическое вмешательство проводилось по экстренному показанию из-за неэффективности консервативного лечения (период до 6 часов – ранняя стадия) в наиболее интенсивный период боли, а в 43,5 % ($n = 20$) – после консервативного лечения кишечной непроходимости. Для устранения кишечной непроходимости послеоперационного спаечного происхождения у пациентов аналогичной категории, входящих в контрольную группу, был проведен открытый метод – лапаротомия.

В комплекс консервативных мероприятий в обеих группах входили назогастральное зондирование, инфузионная терапия, инъекции спазмолитиков, антихолинэстеразных препаратов, проведение гипертонических и очищающих клизм. Эффективность консервативного лечения оценивали по следующим критериям: регресс болевого синдрома и признаков интоксикации (клинической и лабораторной), восстановление опорожнения кишечника, значительное уменьшение объема живота, отсутствие секрета застойного кишечника назогастральным зондом. Отсутствие явно заметных признаков эндогенной интокси-

кации, характерные ультразвуковые и рентгенологические признаки позволили установить, что клиника заболевания в 39 (65,2 %) наблюдениях принадлежит КНСП. Продолжительность консервативного лечения и динамического наблюдения в условиях компенсированной и субкомпенсированной сопутствующих патологий не превышала 2–3 часов.

Непрерывные переменные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Me [Q1; Q3]), номинальные данные – в виде абсолютных величин и относительных частот объектов исследования (n , %), для оценки различий между группами использовали соответственно критерий Вилкоксона и точный критерий Фишера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

На основании проведенного анализа выявлено, что кишечную непроходимость чаще всего вызывают лапаротомии с верхнесредним и нижнесредним разрезами (табл. 1). По результатам обзорного рентгенологического исследования брюшной полости у 21 пациента обнаружены чаши-клойберы, у 18 – газонаполнение тонкой кишки, у 13 – поперечная полоса, у 9 – сглаживание складок, у 5 – дуги тонкой кишки. Частота рентгенологических симптомов в зависимости от стадии острого КНСП приведена в табл. 2.

Особое внимание уделили ультразвуковой верификации висцеропариетальных спаек по-

Таблица 2. Частота рентгенологических симптомов на разных стадиях острой КНСП**Table 2.** Frequency of radiological symptoms at different stages of acute intestinal obstruction of adhesive origin

Симптом	На ранней стадии ($n = 39$)	На поздней стадии ($n = 7$)
Чашки-клойберы	14 (35,9 %)	7 (100 %)
Наполнение тонкого кишечника газом	13 (33,3 %)	5 (71,4 %)
Поперечная полоса в тонком кишечнике	10 (25,6 %)	3 (42,9 %)
Сглаживание складок тонкой кишки	5 (12,8 %)	4 (57,1 %)
Дуги тонкой кишки	1 (2,6 %)	4 (57,1 %)

Таблица 3. Ультразвуковая семиотика острой КНСП

Table 3. Ultrasound semiotics of acute intestinal obstruction of adhesive origin

Ультразвуковой признак	Ранняя стадия (n = 39)	Поздняя стадия (n = 7)	Итого
Синдром дефицитного внутреннего накопления жидкости	33 (84,6 %)	7 (100 %)	40 (86,9 %)
Антиперистальтика	30 (76,9 %)	6 (85,7 %)	36 (78,3 %)
Утолщение стенки тонкой кишки	5 (12,8 %)	6 (85,7 %)	11 (23,9 %)
Отсутствие перистальтики	3 (7,7 %)	2 (28,6 %)	5 (10,9 %)
Свободная жидкость в брюшной полости	1 (2,6 %)	4 (57,2 %)	5 (10,9 %)

лых органов и «акустического окна» в передней брюшной стенке, выявленных в 44 (95,7 %) наблюдениях при предоперационных обследованиях. Наиболее характерными ультразвуковыми признаками острой КНСП были синдром дефицитного внутривенного депонирования жидкости, антиперистальтика, утолщение стенки тонкой кишки более 6 мм (табл. 3).

Причиной поступления в клинику семи пациентов, находящихся на амбулаторном лечении в послеоперационном периоде, на поздней стадии острой КНСП стало их проживание в отдаленных районах. Клинические, рентгенологические и ультразвуковые признаки КНСП, полученные при обследовании, позволили определить оптимальную тактику ведения больных. К благоприятным прогностическим признакам, которые позволяют надеяться на успех консервативного лечения, мы отнесли наличие легкого вздутия живота ($n = 33$), однократной рвоты ($n = 29$), явно заметных признаков интоксикации ($n = 43$); отсутствие гиперпневматоза, четко заметное расширение ($n = 28$), сглаживание складок ($n = 37$), дуги тонкого кишечника ($n = 41$) на обзорной рентгенограмме брюшной полости; наличие перистальтики при УЗИ ($n = 41$), подвижность висцеропариетальных спаек петли тонкой кишки в горизонтальной плоскости по отношению к париетальной брюшине в радиусе 1 см и более ($n = 37$), отсутствие ультразвуковых признаков утолщения стенки петли тонкой кишки ($n = 35$).

Неэффективность консервативного лечения была показанием к хирургическому вмешательству. Первый этап операции – создание пневмоперитонеума и введение в брюшную полость первого троакара, затем на этапе диагностики определяется тип кишечной непроходимости: острая странгуляционная КНСП, как правило, связана с удушением тонкой кишки между твердыми висцеро-висцеральными спаечными выпячиваниями; причиной КНСП стали твердые выпячивания и интимные висцеропариетальные спайки тонкой кишки. На втором этапе определили возможности лапароскопической коррекции патологии, важность совместного проведения

мини-лапаротомии или показаний к лапаротомии. На этом этапе осложнений не было. В зонах передней брюшной стенки, свободных от висцеропариетальных спаек под контролем лапароскопа, для введения рабочих инструментов и проведения осмотра висцеропариетальных спаек мы разместили от 1 до 4 лапаропортов в нескольких точках, что особенно актуально при спайках полых органов и крупных жировых отложений с париетальной брюшиной.

На третьем этапе выполнялся адгезиолиз по принципу радикальности и наименьшей травматичности операции. В первую очередь были удалены спайки, вызывающие кишечную непроходимость. С целью адекватной декомпрессии вырезаются спайки, деформирующие кишечник в виде «парных», образующих карманы и перегородки, а также выпячивания желаемой локализации. Не было необходимости в адгезиолизе висцеро-висцеральных спаек, не создающих препятствий для движения кишечного тракта, а также висцеропариетальных спаек поддиафрагмальной области. На четвертом этапе при необходимости и по возможности проводилась профилактика рецидива спаек. В настоящее время профилактика образования спаек проводится в основном по трем направлениям: уменьшение поврежденной поверхности брюшины, уменьшение воспалительного процесса в операционной зоне, ограничение поврежденных серозных поверхностей через защитные слои, размещенные на мезотелии.

Использование малоинвазивной технологии при оперативном лечении спаечной болезни позволяет свести к минимуму хирургическую агрессию. Радикальное уменьшение площади оперативного вмешательства значительно снижает риск образования новых парието-висцеральных спаек, время восстановления движения содержимого через желудочно-кишечный тракт и тем самым улучшает функцию дыхания и общую реабилитацию больных.

Наряду с известными методами ослабления воспалительной реакции в операционной зоне мы использовали синтетические абсорбирующие шовные материалы («Полисорб», «Биосин»,

«Дексон», Tyco Healthcare, Великобритания) и энзимотерапию («Флогензим», Mucos Pharma, ФРГ). В основе противовоспалительного действия рассасывающихся нитей лежит их биоинерционность и расщепление волокон до гликоля и молочной кислоты, продукты которых также всасываются из тканей и метаболизируются в организме.

Флогензим, состоящий из комплекса природных ферментов, снижает вязкость крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов, улучшает микроциркуляцию. Ферменты, накапливаясь в зоне патологического процесса, оказывают противовоспалительное, фибринолитическое, вторичное анальгетическое, противовоспалительное, антиагрегантное действие – иными словами, комплексное воздействие на патогенетические петли образования спаек.

В настоящее время наиболее эффективным средством против спаечного барьера, используемым для создания защитного слоя на брюшине, считается Interceed (ТС-7). Его основа – стерильная биоразлагаемая сетка, состоящая из регенерирующей оксигенированной целлюлозы, которая не вызывает роста и размножения бактерий после имплантации. По прошествии 8 часов она становится желеобразной и образует защитный слой на поврежденной ткани, а через 24 ч больше не может быть идентифицирована. Полный гидролиз и всасывание препарата происходят через 28 дней. По этой причине мы также использовали сетку Interceed для создания защитного слоя на брюшине.

Во всех наблюдениях первая стадия прошла без осложнений. У пациентов со спайками I и II степени оперативный доступ в брюшную полость и разделение межорганых спаек, вызывающих непроходимость кишечника, не вызывали технических трудностей. Наличие процесса спайки III степени значительно затрудняло выполнение всех этапов операции, избежать развития интраоперационных осложнений удалось за счет предоперационной техники. У лиц в процессе спаек IV степени выявлены множественные выделения и бляшкообразные жировые и кишечные спайки, не мешающие движению кишечного тракта, а также висцеро-висцеральные (табл. 4). Мы совместно использовали мини-лапаротомический

и лапароскопический методы для адгезиолиза у этих пациентов.

Висцеропариетальные спайки тонкой кишки, подвижные, но бляшкообразные и уплощенные, обнаружены у 35 пациентов. Чувствительность специальной предоперационной ультразвуковой диагностики этого типа спаек составила 94,6 %, а чувствительность лапароскопической диагностики – 99,2 %. Малоинвазивная техника стала более подходящей для подвижных межжелудочных спаек и позволила успешно завершить операцию у 31 (67,4 %) человека. В 11 из наших наблюдений (23,9 %) спайки тонкой кишки с послеоперационной рубцовой тканью, в основном локализованные в области пупка ($n = 9$), были очень плотными и твердыми, поэтому адгезиолиз лапароскопическим методом был невозможен. После лапароскопического разрезания подвижных спаек нам потребовалось выполнить мини-лапаротомию на части, прикрепленной к петле тонкой кишки, и провести адгезиолиз. Части и раны с разрывом серозной оболочки были защищены атравматически рассасывающимся шовным материалом («Полисорб», «Бисин», «Дексон»).

Продолжительность малоинвазивного адгезиолиза и лапаротомической операции статистически значимо не различались, в то время как длительность пребывания в стационаре, количество внутри- и послеоперационных осложнений, летальных исходов в первом случае были достоверно меньше, чем во втором (табл. 5). Предполагаемый план малоинвазивной операции (успешное завершение адгезиолиза) выполнен в 91,3 % наблюдений ($n = 42$). В 8,7 % случаев ($n = 4$) возникла необходимость перехода на лапаротомию в связи с перфорацией и кровотечением кишечника. В 15,2 % всех наблюдений ($n = 7$) проведена динамическая релапароскопия, направленная на санацию брюшной полости, динамическую оценку состояния кишечника и профилактику образования спаек.

Исключительную роль в рецидиве спаечного процесса играют дефекты брюшины после отделения висцеропариетальных спаек. В некоторых случаях, чтобы не вскрывать кишечный тракт, необходимо отделить петлю тонкой кишки от передней стенки живота вместе с прилегающей частью брюшины. Поэтому в 14 из наших наблюдений была проведена лапароскопическая аппликация

Таблица 4. Степень спаечного процесса, обнаруженная у пациентов при лапароскопическом адгезиолизе

Table 4. The degree of adhesion process found in patients with laparoscopic adhesiolysis

Скорость	I степень	II степень	III степень	IV степень	Итого
Основная группа ($n = 46$)	5 (10,9 %)	18 (39,1 %)	21 (45,7 %)	2 (4,3 %)	46 (100 %)
Контрольная группа ($n = 24$)	2 (8,3 %)	9 (37,5 %)	12 (70,0 %)	1 (4,2 %)	24 (100 %)

Таблица 5. Сравнительная оценка хирургических вмешательств при острой КНСП

Table 5. Comparative evaluation of surgical interventions in acute intestinal obstruction of adhesive origin

Показатель	Исследовательская группа		p
	Основная (n = 46)	Контрольная (n = 24)	
Внутриоперационные осложнения	4 (8,7 %)	8 (33,3 %)	< 0,05
Послеоперационные осложнения	1 (2,2 %)	5 (20,8 %)	< 0,05
Летальные исходы	0	4 (16,6 %)	< 0,05
Продолжительность операции, мин	48,3 (41–52)	65,2 (63–66)	> 0,05
Продолжительность пребывания в стационаре, дни	5,7 (3–8)	14,3 (10–17)	< 0,05

биоразлагаемой синтетической сетки Interceed на париетальную брюшину с целью профилактики образования висцеропариетальных спаек. При ультразвуковом исследовании передней брюшной стенки через 4–5 дней после операции у 14 пациентов, которым была сделана аппликация сетки Interceed, мы обнаружили инфильтрацию париетальной брюшины и передней соединительной ткани брюшины до 4–6 мм в зоне введения препарата, что, скорее всего, связано с повреждением тканей при адгезиолизе.

У всех пациентов проводился комплекс противовоспалительных физиотерапевтических мероприятий, а у 6 человек – медикаментозная профилактика спаек с использованием лечебных доз «Флогензима». Контрольное обследование выполнено у 34 (73,9 %) больных с аппликациями сетки Interceed в период от 6 месяцев до 4 лет после операции. Ультразвуковые признаки рецидива висцеропариетальных спаек не выявлены, повторных госпитализаций в стационар и хирургических вмешательств не проводилось. Кишечный свищ развился только у одного (4,2 %) больного, использовавшего Interceed, в связи с чем ему была выполнена лапаротомия. В контрольной группе два (8,4 %) пациента (через 4 месяца и 1,5 года соответственно) были повторно госпитализированы с моторно-эвакуаторным расстройством, однако при обследовании не было обнаружено признаков кишечной непроходимости. Больных выписывали домой после кратковременного курса консервативного лечения и коррекции питания.

Большинство авторов признают, что наиболее важным фактором образования послеоперационных спаек является хирургическая техника. Одно исследование показало, что операционный опыт обратно коррелирует с их формированием [7]. Необходимо строго соблюдать принципы микрохирургии, или минимизации хирургической травмы, как брюшины, так и внутренних органов. Например, сетка, установленная для герниопластики, должна быть признана потенциальным очагом спаек, и даже ее реперитонеализация может привести к образованию спаек [8].

Б.К. Шуркалин и соавт. [9] показали отличные результаты в лечении 15 пациентов с острой ранней спаечной тонкокишечной непроходимостью с гладким послеоперационным периодом, с отсутствием осложнений и летальности. Лапароскопический адгезиолизис, выполненный у 75 пациентов с данным заболеванием, сопровождался ятрогенной перфорацией тонкой или толстой кишки у 8 (10,7 %) человек и с последующей летальностью у 2 (2,7 %) больных. Важнейшим моментом эффективного применения лапароскопического разрешения непроходимости является определение показаний и противопоказаний к методу [12, 13].

Выводы

1. Чувствительность предоперационной ультразвуковой диагностики подвижных висцеропариетальных спаек петель тонкой кишки составляет 94,6 %, а чувствительность лапароскопической диагностики – 99,2 %.

2. Лапароскопический адгезиолиз и введение барьера против спаек целесообразно у пациентов с процессом спаек I–II степени, у которых консервативными мерами устранена острая кишечная непроходимость.

3. В тех случаях, когда при лапароскопическом адгезиолизе возникают технические трудности, разделение спаек путем прохождения мини-лапаротомного разреза является более патогенетически обоснованным. Когда это невозможно, целесообразно преобразование в лапаротомию.

4. После адгезиолиза показано проведение комплексных противовоспалительных мероприятий, в том числе системной энзимотерапии.

Список литературы / References

1. Sallinen V., di Saverio S., Haukijärvi E., Juusela R., Wikström H., Koivukangas V., Catena F., Enholm B., Birindelli A., Leppäniemi A., Mentula P. Laparoscopic versus open adhesiolysis for adhesive small bowel obstruction (LASSO): an international, multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2019;4(4):278–286. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30016-0

2. Park J.H., Kim D.J., Park J.H. Does laparoscopic adhesiolysis reduce the risk of small bowel obstruction related readmissions and reoperations compared to open adhesiolysis? *J. Minim. Invasive Surg.* 2020;23(2):86–92. doi: 10.7602/jmis.2020.23.2.86

3. Kelly K.N., Iannuzzi J.C., Rickles A.S., Gari-mella V., Monson J.R.T., Fleming F.J. Laparotomy for small-bowel obstruction: first choice or last resort for adhesiolysis? A laparoscopic approach for small-bowel obstruction reduces 30-day complications. *Surg. Endosc.* 2014;28(1):65–73. doi: 10.1007/s00464-013-3162-6

4. Сушков О.И., Шахматов Д.Г., Москалев А.И., Шунин Е.М. Выбор объема адгезиолизиса при реконструктивно-восстановительных операциях у больных с одностольными колостомами (обзор литературы). *Колонпроктология.* 2022;21(3):111–118. doi: 10.33878/2073-7556-2022-21-3-111-118

Sushkov O.I., Shakhmatov D.G., Moskaev A.I., Shunin E.M. Peritoneal adhesiolysis for end colostomy takedown (review). *Koloproktologiya = Colo-proctology.* 2022;21(3):111–118. [In Russian]. doi: 10.33878/2073-7556-2022-21-3-111-118

5. Krielen P., di Saverio S., Broek R.T., Renzi C., Zago M., Popivanov G., Ruscelli P., Marzaioli R., Chiarugi M., Cirocchi R. Laparoscopic versus open approach for adhesive small bowel obstruction, a systematic review and meta-analysis of short term outcomes. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2020;88(6):866–874. doi: 10.1097/TA.0000000000002684

6. Назаренко А.А., Акимов В.П. Лапароскопический адгезиолизис и барьерная профилактика спаечного процесса брюшной полости. *Хирургия.* 2016;(8):83–85. doi: 10.17116/hirurgia2016883-85

Nazarenko A.A., Akimov V.P. Laparoscopic adhesiolysis and prevention of abdominal adhesions by using mechanical barriers. *Khirurgiya = Surgery.* 2016;(8):83–85. [In Russian]. doi: 10.17116/hirurgia2016883-85

7. Ordoñez J.L., Dominguez J., Evrard V., Koninckx P.R. The effect of training and duration of surgery on adhesion formation in the rabbit model. *Hum. Reprod.* 1997;12(12):2654–2657. doi: 10.1093/hum-rep/12.12.2654

8. Gurski R.R., Schirmer C., Wagner J., Berlim G.L., Müller M.F., Beck P.E., Weidlich J., Teruch-

kin B., Schwarzbald A.V., Leite C.S., ... Kruehl C.D. The influence of reperitonization on the induction of formation of intraperitoneal adhesions by a polypropylene mesh prosthesis. *Int. Surg.* 1998;83(1):67–68.

9. Шуркалин Б.К., Фаллер А.П., Горский В.А. Послеоперационные внутрибрюшные осложнения в неотложной хирургии. М.: Колос, 2010. 256 с.

Shurkalin B.K., Faller A.P., Gorsky V.A. Postoperative intra-abdominal complications in emergency surgery. Moscow: Kolos, 2010. 256 p. [In Russian].

10. Бебуришвили А.Г., Михин И.В., Акинчиц А.Н., Елистратова Е.Е., Кремер П.Б. Малоинвазивные технологии в диагностике и лечении осложнений абдоминальной хирургии. *Эндоскоп. хирургия.* 2006;12(5):25–29.

Beburishvili A.G., Mikhin I.V., Akinchits A.N., Elistratova E.E., Kremer P.B. Minimal invasive technologies in diagnostics and treatment of abdominal surgery complications. *Endoskopicheskaya khirurgiya = Endoscopic Surgery.* 2006;12(5):25–29. [In Russian].

11. Тимофеев М.Е., Волков В.В., Шаповальянц С.Г. Острая ранняя спаечная тонкокишечная непроходимость: возможности лапароскопии в диагностике и лечении. *Эндоскоп. хирургия.* 2015;21(2):36–52.

Timofeev M.E., Volkov V.V., Shapovalyants S.G. Acute early adhesive small bowel obstruction: today's possibilities of laparoscopy in diagnosis and treatment. *Endoskopicheskaya khirurgiya = Endoscopic Surgery.* 2015;21(2):36–52. [In Russian].

12. Алиев С.А., Алиев Э.С. Лапароскопическая хирургия спаечной тонкокишечной непроходимости: возможности и перспективы. *Эндоскоп. хирургия.* 2020;26(2):58–64. doi: 10.17116/endo-skop20202602158

Aliev S.A., Aliev E.S. Laparoscopic surgery of adhesive small intestine obstruction: opportunities and prospects. *Endoskopicheskaya khirurgiya = Endoscopic Surgery.* 2020;26(2):58–64. [In Russian]. doi: 10.17116/endo-skop20202602158

13. Crispi C.P. Jr., Crispi C.P., Mendes F.L.F., de Andrade C.M. Jr., Cardeman L., de Nadai Filho N., Portari E.A., Fonseca M. Practical considerations in the use of a porcine model (*Sus scrofa domestica*) to assess prevention of postoperative peritubal adhesions. *PLoS One.* 2020;15(1):e0219105. doi: 10.1371/journal.pone.0219105

Информация об авторе:

Юсубов Ильяр Аляса-оглы, доктор философии в области медицины, ORCID: 0000-0002-6854-6363, e-mail: med_avtor@mail.ru

Information about the author:

Ilgar A. Yusubov, doctor of philosophy in medicine, ORCID: 0000-0002-6854-6363, e-mail: med_avtor@mail.ru

Поступила в редакцию 03.03.2023

После доработки 24.05.2023

Принята к публикации 12.06.2023

Received 03.03.2023

Revision received 24.05.2023

Accepted 12.06.2023

Предикторы неблагоприятного течения COVID-19

В.Я. Поляков¹, Ю.А. Николаев¹, Ж.А. Гарина², И.М. Митрофанов¹, Е.В. Севостьянова¹

¹ *ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины*

630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² *Новосибирская районная больница № 1*

630559, Новосибирская обл., пос. Кольцово, АБК, корп. 3

Резюме

Цель исследования – выявить особенности неблагоприятного клинического течения новой коронавирусной инфекции. **Материал и методы.** Проведен анализ клинических данных, результатов лабораторных исследований и коморбидной отягощенности 168 пациентов с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции, возраст 65,0 [57,0; 74,0] года. Выделены две группы больных – 126 человек со среднетяжелым течением и с клиническим выздоровлением в исходе заболевания и 42 человека с тяжелым течением и летальным исходом. Транснозологическую полиморбидность оценивали по среднему количеству нозологий, соответствующих трехзначной рубрикации МКБ-10, транссистемную – по количеству пораженных систем. Исследовались показатели гемограммы, содержание в крови С-реактивного белка, креатинина, мочевины, глюкозы натощак, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, количество тромбоцитов, концентрация D-димеров. **Результаты.** В группе больных с летальным исходом по сравнению с пациентами с выздоровлением были статистически значимо большими показатели транснозологической и транссистемной полиморбидности (соответственно в 1,5 и 2 раза), у них чаще встречались ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака в анамнезе, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, была больше концентрация в крови С-реактивного белка, глюкозы натощак, мочевины, D-димеров в сыворотке крови, меньше – количество тромбоцитов. **Заключение.** Высокая степень транснозологической и транссистемной полиморбидности, наличие инфаркта миокарда и транзиторной ишемической атаки в анамнезе, коморбидная хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, повышение уровня D-димеров, С-реактивного белка, снижение количества тромбоцитов в крови являются предикторами тяжелого течения и летального исхода COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, показатели гемостаза, полиморбидность, D-димеры, С-реактивный белок, предикторы, летальность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Поляков В.Я., e-mail: vpolyakov15@mail.ru

Для цитирования: Поляков В.Я., Николаев Ю.А., Гарина Ж.А., Митрофанов И.М., Севостьянова Е.В. Предикторы неблагоприятного течения COVID-19. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(4):139–145. doi: 10.18699/SSMJ20230415

Predictors of an unfavorable course of COVID-19

V.Ya. Polyakov¹, Yu.A. Nikolaev¹, Zh.A. Garina², I.M. Mitrofanov¹, E.V. Sevostyanova¹

¹ *Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine*

630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

² *Novosibirsk Regional Hospital No. 1*

630559, Novosibirsk region, vlg. Koltsovo, Administrative Building, 3

Abstract

The aim of the study was to identify the features of the unfavorable clinical course of a new coronavirus infection. **Material and methods.** The analysis of clinical data, laboratory results and comorbidity of 168 patients with a confirmed diagnosis of a new coronavirus infection aged 65,0 [57,0; 74,0] years was carried out. Two groups of patients were distinguished – 126 persons with a moderate course and with clinical recovery in the outcome of the disease and 42 persons with a severe course and a fatal outcome of the disease. Transnosological polymorbidity was assessed by the average number of nosologies corresponding to the three-digit ICD-10 rubricification, transsystemic – by the number of affected systems. Hemogram parameters, blood content of C-reactive protein, creatinine, urea, glucose, prothrombin index, international normalized ratio, activated partial thromboplastin time, platelet count, D-dimer concentration were estimated. **Results.** In the group of patients with fatal outcomes, compared to patients with recovery, there were statistically significantly higher indices of transnosological and transsystemic polymorbidity (1.5 and 2 times, respectively), they were more likely to have ischaemic heart disease, myocardial infarction, transient ischemic attack in anamnesis, atrial fibrillation, chronic heart failure; blood concentration of C-reactive protein, fasting glucose, urea, D-dimer in the blood serum was higher, the number of thrombocytes was less. **Conclusions.** A high degree of transnosological and transsystemic polymorbidity, a history of myocardial infarction and transient ischemic attack, comorbid chronic heart failure, atrial fibrillation, an increase in D-dimer, CRP content, and a decrease in platelet number are predictors of severe course and the lethal outcome of COVID-19.

Key words: COVID-19, hemostasis parameters, polymorbidity, D-dimers, C-reactive protein, predictors, lethality.

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

Corresponding author: Polyakov V.Ya., e-mail: vpolyakov15@mail.ru

Citation: Polyakov V.Ya., Nikolaev Yu.A., Garina Zh.A., Mitrofanov I.M., Sevostyanova E.V. Predictors of an unfavorable course of COVID-19. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(4):139–145. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230415

Введение

Новая коронавирусная инфекция наряду с широким спектром клинических проявлений часто сочетается с коморбидной патологией [1–3]. Более тяжелое течение COVID-19 отмечается при наличии у пациентов сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2], хронической обструктивной болезни легких [4], сахарного диабета [5], нарушений системы гемостаза [6–8] и других патологических процессов [9–10]. При COVID-19 происходят активация плазменного гемостаза, системное поражение эндотелия, что приводит к тромбозам во многих органах организма больного. Наиболее опасен этот процесс для легких, где из-за микротромбов могут образоваться закрытые зоны для поступления крови, происходят альтерация и некроз клеток, рост патогенной микрофлоры [11]. При тяжелом течении COVID-19, особенно с гипоксемией, обычно наблюдаются изменения коагуляционных свойств крови [12]. В то же время патофизиология и клиника неблагоприятного течения COVID-19 изучены недостаточно.

Цель исследования – выявить особенности проявлений неблагоприятного клинического течения новой коронавирусной инфекции

Материал и методы

Проанализированы истории болезни 168 пациентов с новой коронавирусной инфекцией в возрасте от 30 до 80 лет (65,0 [57,0; 74,0] года), проходивших лечение во временном инфекционном госпитале на базе ГБУЗ НСО Новосибирская клиническая районная больница № 1. Больным проводилось обследование и лечение согласно Временным клиническим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Министерства здравоохранения Российской Федерации [13]. Исследование проводилось в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

Критериями исключения являлись возраст старше 80 лет, наличие гематологических заболеваний (гемобластоз, коагулопатии, серповидно-клеточная анемия, талассемия). Выделены две группы пациентов: 1-я – среднетяжелое течение, исход – выздоровление ($n = 126$, в том числе 57 (45,2 %) мужчин); возраст 65 [54; 72] лет), 2-я –

летальный исход ($n = 42$, в том числе 21 (50,0 %) мужчина); возраст 74 [63; 79] года). Транснозологическую полиморбидность оценивали по среднему количеству нозологий, соответствующих трехзначной рубрикации МКБ-10, транссистемную – по количеству пораженных систем. Исследовали параметры гемограммы, показатели системы гемостаза (протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, количество тромбоцитов, содержание D-димеров), биохимические показатели крови (содержание С-реактивного белка, общего белка, креатинина, мочевины, глюкозы), использовали биохимический анализатор Konelab 30i (Thermo Clinical Labsystems, Финляндия).

Непрерывные переменные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Me [Q1; Q3]), номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования (n , %), для оценки различий между группами использовали соответственно критерий Манна – Уитни и точный критерий Фишера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

В группе с летальным исходом было статистически значимо больше пациентов с тяжелым течением заболевания (табл. 1). В обеих группах часто встречалась двусторонняя пневмония. Обращают на себя внимание более низкие значения систолического артериального давления (АД) у лиц с тяжелым течением новой коронавирусной

инфекции по сравнению с больными группы 1, что сочеталось с относительно равными показателями диастолического АД (см. табл. 1) и свидетельствовало о снижении пульсового АД, важного показателя периферического крово-снабжения органов и тканей. Полиморбидность была статистически значимо больше в группе больных с летальным исходом, чем в группе пациентов с выздоровлением (см. табл. 1), у них достоверно чаще встречались заболевания класса II по МКБ-10 (новообразования), ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, транзиторная ишемическая атака в анамнезе (табл. 2). Основным сопутствующим заболеванием из класса III по МКБ-10 в обеих группах обследованных была анемия, но количество страдающих ею пациентов не установлено.

Выявлены статистически значимые различия в показателях гемограммы между группами обследованных (табл. 3). Так, у больных с летальным исходом содержание тромбоцитов в крови было достоверно меньше (на 63 %), чем у выздоровевших, а количество лейкоцитов, уровень фибриногена и СОЭ – больше, превышая референсные значения. Также в зависимости от течения COVID-19 различались параметры гемостаза и биохимические показатели: в группе 2 (с летальным исходом заболевания) было статистически значимо больше содержание в сыворотке крови D-димеров (в 5 раз), С-реактивного белка (в 5,2 раза), мочевины (в 2,3 раза), креатинина (на 28 %), глюкозы (29,5 %), встречаемость гиперурикемии (на 9,5 %), меньше – уровень белка в сыворотке крови (на 10 %) (см. табл. 3).

Таблица 1. Клиническая характеристика и показатели полиморбидности пациентов в зависимости от исхода заболевания

Table 1. Clinical characteristics and polymorbidity indices of patients depending on disease outcome

Показатель	Группа 1, $n = 126$	Группа 2, $n = 42$	p
Степень выраженности, n (%):			
средняя	48 (38,1)	0 (0,0)	<0,0001
среднетяжелая	68 (54,0)	3 (7,1)	<0,0001
тяжелая	10 (7,9)	39 (92,9)	<0,0001
Пневмония, n (%):			
односторонняя	9 (7,1)	0 (0,0)	0,1139
двусторонняя	112 (88,9)	40 (95,2)	0,3627
Систолическое АД, мм рт. ст.	120 [110; 130]	115 [100; 126]	0,0077
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80 [75; 89]	80 [70; 86]	0,4516
Транснозологическая полиморбидность	2 [1; 4]	3 [1; 6]	0,0081
Трансистемная полиморбидность	1 [1; 2]	2 [1; 3]	0,0243

Таблица 2. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов в зависимости от исхода заболевания, n (%)**Table 2.** The frequency of occurrence of classes of concomitant diseases in patients depending on the outcome of the disease, n (%)

Показатель	Группа 1, n = 126	Группа 2, n = 42	p
Класс I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	0 (0,0)	1 (2,4)	0,2500
Класс II. Новообразования	4 (3,2)	6 (14,3)	0,0166*
Класс III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	9 (7,1)	6 (14,3)	0,2088
Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	0 (0,0)	0 (0,0)	1,0000
Класс V. Психические расстройства и расстройства поведения	29 (23,0)	13 (31,0)	0,3102
Класс VI. Болезни нервной системы	4 (3,2)	2 (4,8)	0,6405
Класс IX. Болезни системы кровообращения:	90 (71,4)	32 (76,2)	0,6900
гипертоническая болезнь	99 (78,6)	35 (83,3)	0,6582
ишемическая болезнь сердца	25 (19,8)	17 (40,5)	0,0126*
инфаркт миокарда	4 (3,2)	7 (16,7)	0,0058*
фибрилляция предсердий	14 (11,1)	11 (26,2)	0,0226*
ХСН – нет	75 (59,5)	16 (38,1)	0,0299*
ХСН 1 степени	31 (24,6)	5 (11,9)	0,1256
ХСН 2а степени	19 (15,1)	19 (45,2)	0,0002*
ХСН 2б степени	1 (0,8)	2 (4,8)	0,1546
НМК – нет	120 (95,2)	37 (88,1)	0,1448
транзиторная ишемическая атака в анамнезе	4 (3,2)	5 (11,9)	0,0442*
острое НМК	2 (1,6)	0 (0,0)	1,0000
Класс X. Болезни органов дыхания:	11 (8,7)	3 (7,1)	1,0000
хроническая обструктивная болезнь легких	2 (1,6)	1 (2,4)	1,0000
бронхиальная астма	7 (5,6)	1 (2,4)	0,6809
Класс XI. Болезни органов пищеварения	7 (5,6)	4 (9,5)	0,4700
Класс XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки	0 (0,0)	0 (0,0)	1,0000
Класс XIII. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	4 (3,2)	1 (2,4)	1,0000
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы	10 (7,9)	6 (14,3)	0,2338

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, НМК – нарушение мозгового кровообращения.

Обсуждение

У обследованных с новой коронавирусной инфекцией отмечена высокая встречаемость сердечно-сосудистой патологии (более 70 %) – фактора риска COVID-19 [3, 4]. Выявлена подгруппа патологических процессов и клинико-лабораторных изменений – предикторов неблагоприятного течения COVID-19: наличие инфаркта миокарда и транзиторной ишемической атаки в анамнезе, сопутствующей ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности, высокая степень транссистемной и транснозоло-

гической полиморбидности, повышение уровня С-реактивного белка, D-димеров в сыворотке крови, снижение количества тромбоцитов.

Важное прогностическое значение наряду с возрастом имеет сопутствующая патология у больных COVID-19: сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет, цереброваскулярная патология, онкологические заболевания [14–16]. У таких пациентов возрастает тяжесть течения коморбидности и ухудшается прогноз [1], что связано с полиорганностью поражения патологическим процессом при COVID-19 [15, 16]. Коморбидная отягощенность у лиц с новой ко-

Таблица 3. Параметры гемограммы, гемостаза, биохимические показатели у пациентов в зависимости от исхода заболевания**Table 3.** Hemogram, hemostasis, biochemical parameters in patients depending on the outcome of the disease

Показатель	Группа 1 (выздоровление) n = 126	Группа 2 (летальный исход) n = 42	p
Содержание тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	246 [182; 296]	151,5 [103; 213]	<0,0001
Содержание лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	7,28 [5,47; 9,60]	9,42 [6,10; 15,63]	0,0087
Содержание эритроцитов, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,58 [3,84; 5,08]	4,50 [4,06; 5,04]	0,6366
Содержание гемоглобина, г/л	130 [118; 143]	129 [121; 140]	0,8821
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	12 [8; 25]	20 [10; 30]	0,0403
Международное нормализованное отношение	1,04 [0,96; 1,12]	1,10 [0,96; 1,25]	0,1255
Протромбиновый индекс, %	90,3 [81,5; 100]	90,25 [71,9; 100,8]	0,6042
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	32,7 [27; 38,7]	32,35 [27,2; 42,7]	0,7639
Содержание фибриногена, г/л	3,9 [3,1; 5]	4,6 [3,9; 5,1]	0,0327
Содержание D-димеров	449,5 [252; 655]	2230 [984; 2687]	<0,0001
Содержание С-реактивного белка, мг/л	6,4 [1,9; 25]	33,3 [20,2; 43,7]	<0,0001
Дислипидемия, n (%)	36 (28,6)	16 (38,1)	0,2541
Гиперурикемия, n (%)	3 (2,4)	5 (11,9)	0,0242
Активность щелочной фосфатазы, ЕД/л	89,5 [79; 98]	78,5 [69; 96]	0,0101
Активность АлАТ, ЕД/л	30 [19; 51]	36 [17; 59]	0,7990
Активность АсАТ, ЕД/л	31 [23; 43]	38 [22; 61]	0,1244
Содержание билирубина, мкмоль/л	10,41 [8,3; 13,2]	12,5 [7,9; 17,3]	0,0848
Содержание креатинина, мкмоль/л	85,75 [74; 98]	109,45 [87,6; 136,8]	<0,0001
Содержание общего белка, г/л	68,3 [63,1; 74,9]	61,7 [56,5; 70,3]	0,0042
Содержание мочевины, ммоль/л	6,95 [5,32; 8,63]	16,235 [9,23; 24,71]	<0,0001
Содержание калия, ммоль/л	3,6 [3,1; 4,15]	3,65 [3,12; 4,23]	0,5992
Содержание натрия, ммоль/л	112 [100; 123,5]	115,3 [108; 126]	0,2225
Содержание глюкозы, ммоль/л	6,065 [5,3; 7,41]	7,6 [6,1; 12,23]	0,0001

ронавирусной инфекцией негативно влияет на ее течение, способствуя полиорганной недостаточности, что особенно характерно для больных с присоединяющимися в ходе заболевания нарушениями гемостаза.

Полученные результаты о предикторах летального исхода COVID-19 обосновывают дальнейшую их стратификацию для новых подходов к первичной и вторичной профилактике и лечению лиц с данной патологией.

Выводы

1. Для больных с летальным исходом новой коронавирусной инфекции характерна высокая степень полиморбидности, большая встречаемость коморбидных состояний – ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда в анамнезе, фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности.

2. Предикторами тяжелого течения и летального исхода новой коронавирусной инфекции являются нарушения системы гемостаза, углеводного, пуринового обмена: у пациентов повышается содержание в крови С-реактивного белка, фибриногена, глюкозы, креатинина, мочевины, D-димеров, лейкоцитов, частота встречаемости гиперурикемии, снижается количество тромбоцитов.

Список литературы

1. Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Бакулин И.Г., Инамова О.В., Фонтуренко А.Ю., Самигуллина Р.Р., Крылова А.И., Гайдукова Е.К. Особенности течения и факторы неблагоприятного прогноза коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями. *РМЖ*. 2020;28(11):4–8.
2. Кебина А.Л., Сычёва А.С., Вёрткин А.Л., Зайратьянц О.В., Погонин А.В., Куандыкова М.В.,

Астахова О.И., Астахова Т.В., Васильева М.А., Заиченко Д.М., ... Тамкаева М.К. Клинико-анатомический портрет больных с тяжелым течением инфекции COVID-19. *Лечащий врач*. 2020;(10):15–19. doi: 10.26295/OS.2020.60.78.003

3. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бурова С.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. *Арх. внутр. мед.* 2020;10(2):87–93. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93

4. Liu W., Tao Z.W., Wang L., Yuan M.L., Liu K., Zhou L. Wei S., Deng Y., Liu J., Liu H. G., Yang M., Hu Y. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2020;133(9):1032–1038, doi: 10.1097/CM9.0000000000000775

5. Li B., Yang J., Zhao F., Zhi L., Wang X., Liu L., Bi Z., Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin. Res. Cardiol.* 2020;109(5):531–538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9

6. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(4):844–847. doi: 10.1111/jth.14768

7. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(5):1020–1022. doi: 10.1111/jth.14821

8. Филькова А.А., Мартыанов А.А., Проценко Д.Н., Румянцев А.Г., Атауллаханов Ф.И. Система гемостаза при COVID-19. *Природа*. 2020;(10):3–10. doi: 10.7868/S0032874X20100014

9. Потиевская В.И. Коморбидная патология и коронавирусная инфекция: фокус на кардионкологию. В кн.: *Ведение пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции: междисциплинарный подход*. М.: Кардиопрогресс, 2020. С. 76–82.

10. Ryan D., Ravussin E., Heysfield S. COVID 19 and the patient with obesity – the editors speak out. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(5):847. doi: 10.1002/oby.22808

11. Бышевский А.Ш., Карлова И.А., Полякова В.А. Внутрисосудистое свертывание крови, коагулоактивность тромбоцитов и толерантность к тромбину. М.: Инфра-М, 2013. 68 с.

12. Всемирная организация здравоохранения. Клиническое руководство по ведению пациентов с тяжелой острой респираторной инфекцией при подозрении на инфицирование новым коронавирусом (2019-nCoV). Временные рекомендации. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330893/WHO-nCoV-Clinical-2020.3-rus.pdf?sequence=5&isAllowed=y>

13. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021). Режим доступа: https://stop-coronavirus.pf/ai/doc/1213/attach/vmr_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf

14. Ky B., Mann D.L. COVID-19 clinical trials: A primer for the cardiovascular and cardio-oncology communities. *JACC. Basic. Transl. Sci.* 2020;5(5):501–517. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.04.003

15. Муркамилов И.Т., Айтбаев И.К., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Маанаев Т.И., Муркамилова Ж.А., Юсупов Ф.А. Функциональное состояние почек, уровни Д-димера и прокальцитонина крови при COVID-19. *Клин. нефролог.* 2020;12(4):43–50. doi: 10.18565/nephrology.2020.4.43-50

16. Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказыбаева Е.В., Журавлева М.С. Воспалительные заболевания кишечника в период пандемии коронавируса: возможные риски и пути их снижения. *Вестн. Сев.-Зап. гос. мед. ун-та им. И.И. Мечникова*. 2020;(1):5–10. doi: 10.17816/mechnikov20201215-10

References

1. Mazurov V.I., Gajdukova I.Z., Bakulin I.G., Inamova O.V., Fonturenko A.Yu., Samigullina R.R., Krylova A.I., Gaidukova E.K. Patterns of COVID-19 infection course and factors of adverse prognosis in patients with immune-mediated inflammatory disease. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2020;28(11):4–8. [In Russian].

2. Kebina A.L., Sychyova A.S., Vyortkin A.L., Zajrat'yants O.V., Pogonin A.V., Kuandykova M.V., Astakhova O.I., Astakhova T.V., Vasil'eva M.A., Zaichenko D.M., ... Tamkaeva M.K. Clinical and anatomical portrait of patients with severe course of COVID-19 infection. *Lechashchiy vrach = Therapist*. 2020;(10):15–19. [In Russian]. doi: 10.26295/OS.2020.60.78.003

3. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Ya., Yankovskaya Ya.D., Burova S.V. New coronavirus infection (COVID-19): clinical and epidemiological aspects. *Arkhiv vnutrnney meditsiny = Archive of Internal Medicine*. 2020;10(2):87–93. [In Russian]. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93

4. Liu W., Tao Z.W., Wang L., Yuan M.L., Liu K., Zhou L. Wei S., Deng Y., Liu J., Liu H. G., Yang M., Hu Y. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2020;133(9):1032–1038, doi: 10.1097/CM9.0000000000000775

5. Li B., Yang J., Zhao F., Zhi L., Wang X., Liu L., Bi Z., Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin. Res. Cardiol.* 2020;109(5):531–538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9

6. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(4):844–847. doi: 10.1111/jth.14768
7. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(5):1020–1022. doi: 10.1111/jth.14821
8. Fil'kova A.A., Mart'yanov A.A., Protsenko D.N., Rummyantsev A.G., Ataulakhanov F.I. COVID-19 impact on hemostasis. *Priroda = Nature*. 2020;(10):3–10. [In Russian]. doi: 10.7868/S0032874X20100014
9. Potievskaya V.I. Comorbidity and coronavirus infection: focus on cardio-oncology. In: *Management of patients with chronic noncommunicable diseases during the novel coronavirus pandemic: an interdisciplinary approach*. Moscow: Cardioprogress, 2020. P. 76–82. [In Russian].
10. Ryan D., Ravussin E., Heymsfield S. COVID 19 and the patient with obesity – the editors speak out. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(5):847. doi: 10.1002/oby.22808
11. Byshevskij A.Sh., Karlova I.A., Polyakova V.A. Intravascular coagulation, platelet coagulation and thrombin tolerance. Moscow: Infra-M, 2013. 68 p. [In Russian].
12. World Health Organization. Clinical guidelines for the management of patients with severe acute respiratory infection for suspected novel coronavirus (2019-nCoV) infection. Temporary recommendations. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330893/WHO-nCoV-Clinical-2020.3-rus.pdf?sequence=5&isAllowed=y> [In Russian].
13. Temporary methodological recommendations prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infections (COVID-19). Version 14 (12/27/2021). Available at: https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/1213/attach/vmr_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf [In Russian].
14. Ky B., Mann D.L. COVID-19 clinical trials: A primer for the cardiovascular and cardio-oncology communities. *JACC. Basic. Transl. Sci.* 2020;5(5):501–517. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.04.003
15. Murkamilo I.T., Ajtbaev I.K., Fomin V.V., Kudajbergenova I.O., Maanaev T.I., Murkamilova Zh.A., Yusupov F.A. Renal status, blood d-dimer and procalcitonin levels in COVID-19. *Klinicheskaya nefrologiya = Clinical Nephrology*. 2020;12(4):43–50. [In Russian]. doi: 10.18565/nephrology.2020.4.43-50
16. Bakulin I.G., Skalinskaya M.I., Skazyvaeva E.V., Zhuravleva M.S. Inflammatory bowel disease during the coronavirus pandemic: potential risks and ways to reduce them. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni Il'yi Il'yicha Mechnikova = Newsletter of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2020;(1):5–10. [In Russian]. doi: 10.17816/mechnikov20201215-10

Сведения об авторах:

Поляков Владимир Яковлевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9606-2331, e-mail: vipoliakov@frcftm.ru
Николаев Юрий Алексеевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1690-6080, e-mail: nicol@centercem.ru
Гарина Жанна Андреевна, e-mail: shamys93@mail.ru
Митрофанов Игорь Михайлович, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2032-9738, e-mail: mim@mail.ru
Севостьянова Евгения Викторовна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1132-3801, e-mail: luck.nsk@rambler.ru

Information about the authors:

Vladimir Ya. Polyakov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9606-2331, e-mail: vipoliakov@frcftm.ru
Yuriy A. Nikolaev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1690-6080, e-mail: nicol@centercem.ru
Zhanna A. Garina, e-mail: shamys93@mail.ru
Igor M. Mitrofanov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2032-9738, e-mail: mim@mail.ru
Evgeniya V. Sevostyanova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1132-3801, e-mail: luck.nsk@rambler.ru

Поступила в редакцию 13.03.2023
 После доработки 14.04.2023
 Принята к публикации 26.04.2023

Received 13.03.2023
 Revision received 14.04.2023
 Accepted 26.04.2023

Атомно-силовая микроскопия эритроцитов больных с разной степенью тяжести панкреатита

Р.А. Пахомова¹, Л.В. Кочетова², Г.Н. Гуликян³, А.П. Марцева², В.В. Козлов⁴

¹ Российский биотехнологический университет

125080, г. Москва, Волоколамское ш., 11

² Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

³ Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярска

660058, г. Красноярск, ул. Ломоносова, 47

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8–2

Резюме

Цель работы – доказать возможность использования зондовой микроскопии эритроцитов в качестве предиктора развития панкреонекроза. **Материал и методы.** Атомно-силовая микроскопия выполнена у 143 человек (82 мужчины и 61 женщина). Исследование выполняли на зондовом микроскопе Integra Aura (ЗАО «НТ-МДТ», Россия). У каждого эритроцита сканировали мембрану клетки и клетку в целом. Суммарно исследовано 940 эритроцитов. По степени тяжести острого панкреатита больные распределены в три группы. В качестве контрольной группы обследовано 37 человек без соматической патологии. Диагностика и лечение пациентов выполнены в ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Красноярск» в 2015–2019 гг. **Результаты.** Показано, что форма эритроцита не зависит от тяжести панкреатита и не изменяется, однако происходят структурные изменения мембраны в виде образования на ее поверхности множественных эрозий. Мембрана деформируется, а ее адгезия увеличивается. Данные изменения снижают транспортную способность крови, что, по нашему мнению, и приводит к нарастанию общей интоксикации организма и к ухудшению состояния больного. **Заключение.** По всей видимости, ферменты поджелудочной железы, поступающие в свободный кровоток в первую фазу панкреатита, вызывают не только окислительный стресс, но и реорганизацию и разрушение мембраны эритроцита. Увеличение ригидности мембраны и деформация поверхностного цитоскелета эритроцита на фоне увеличения адгезии ухудшают газотранспортную функцию эритроцита и микрореологические свойства крови, что, в свою очередь, нарушает процессы обмена аминокислот, липидов и детоксикационные возможности крови. Появление в свободном кровотоке эритроцитов с наличием эрозии на поверхности мембраны может служить прогнозом неблагоприятного течения острого панкреатита и предиктором возможного перехода отечного панкреатита в панкреонекроз.

Ключевые слова: панкреонекроз, сканирующая зондовая микроскопия эритроцита, деформация мембраны.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Кочетова Л.В., e-mail: DissovetKrasGMU@bk.ru

Для цитирования: Пахомова Р.А., Кочетова Л.В., Гуликян Г.Н., Марцева А.П., Козлов В.В. Атомно-силовая микроскопия эритроцитов больных с разной степенью тяжести панкреатита. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2023;43(4):146–153. doi: 10.18699/SSMJ20230416

Atomic force microscopy of erythrocytes of patients with different severity of pancreatitis

R.A. Pakhomova¹, L.V. Kochetova², G.N. Gulikian³, A.P. Martseva², V.V. Kozlov⁴

¹ Russian Biotechnological University

125080, Moscow, Volokolamskoe highw., 11

² Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of Minzdrav of Russia

660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 1

³ Clinical hospital "RR-Medicine" city Krasnoyarsk,

660058, Krasnoyarsk, Lomonosova st., 47

⁴ I.M. Sechenov First Moscow Medical University of Minzdrav of Russia

119992, Moscow, Trubetskaya str., 8–2

Abstract

Aim of the study was to prove the possibility of using red blood cell probe microscopy as a predictor of the development of pancreonecrosis. **Material and methods.** Atomic force microscopy was performed in 143 people (82 were male and 61 were female). The study was performed on an Integra Aura probe microscope (ZAO NT-MDT, Russia). Each erythrocyte was scanned for cell membrane and cell as a whole. A total of 940 red blood cells were examined. According to the severity of acute pancreatitis, patients are distributed in three groups. As a control group, 37 people without somatic pathology were examined. Diagnosis and treatment of patients was carried out in the public health institution "Design Bureau" Russian Railways-Medicine "Krasnoyarsk" from 2015–2019. **Results.** The study showed that the shape of erythrocyte does not depend on the severity of pancreatitis and does not change, however, structural changes of the membrane occur in the form of the formation of multiple erosions on its surface. The membrane is deformed, and its adhesion increases. These changes reduce the transport capacity of the blood, which, in our opinion, leads to an increase in the general intoxication of the body and to a deterioration in the condition of the patient. **Conclusions.** Apparently, pancreatic enzymes entering the free bloodstream in the first phase of pancreatitis cause not only oxidative stress, but also the reorganization and destruction of the erythrocyte membrane. The increase in membrane rigidity and deformation of the erythrocyte surface cytoskeleton against the background of increased adhesion seems to disrupt the gas transmission function of erythrocyte and microrheological properties of blood, which in turn disrupts the exchange of amino acids, lipids and detoxification capabilities of blood. The appearance of erythrocytes in the free bloodstream with the presence of erosion on the surface of the erythrocyte membrane can serve as a prediction of a non-favorable course of acute pancreatitis and a predictor of a possible transition of edema pancreatitis to pancreonecrosis.

Key words: pancreonecrosis, erythrocyte scanning probe microscopy, membrane deformation.

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

Correspondence author: Kochetova L.V., e-mail: DissovetKrasGMU@bk.ru

Citation: Pakhomova R.A., Kochetova L.V., Gulikian G.N., Martseva A.P., Kozlov V.V. Atomic force microscopy of erythrocytes of patients with different severity of pancreatitis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(4):146–153. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230416

Введение

В настоящее время 32–387 человек на 1 млн населения заболевают острым панкреатитом (ОП), смертность от которого составляет 6–13 человек на 1 млн населения. В медицинской статистике частота заболеваний ОП в крупных мегаполисах за последние 10 лет уверенно вышла на первое место и составляет 24–26 % от острой хирургической патологии, уступая только острому аппендициту. Несмотря на снижение общей летальности при ОП до 2,4–3,6 %, послеоперационная летальность остается достаточно высокой и составляет 20–27 % [1–3]. Социально-эконо-

мическую значимость ОП определяет и то, что большинство больных ОП находятся в трудоспособном возрасте, это диктует необходимость разработки путей решения данной проблемы, методов диагностики и лечения, улучшающих исходы заболевания. К сожалению, современная клиничко-биохимическая оценка тяжести ОП не позволяет в первые 24–48 ч от начала заболевания достаточно точно определить патофизиологические изменения, возникающие в поджелудочной железе, и возможность развития панкреонекроза. В качестве диагностических критериев до настоящего времени используют активность протеолитических ферментов (амилазы, липазы крови,

диастазы мочи). Таким образом, достоверных маркеров оценки тяжести ОП и прогноза перехода заболевания в более тяжелую форму на современном этапе развития хирургии нет, что определяет необходимость активного научного поиска [3–6].

Высокая летальность при тяжелых формах ОП определяется отсутствием единого подхода и общепринятого алгоритма лечения панкреатита средней степени тяжести. Клиницисты серьезно относятся к тяжелым формам заболевания; средняя степень заболевания всегда носит «консервативный характер», а четкие критерии ее перехода в более тяжелые формы, требующие оперативного вмешательства, на вооружении клиницистов до настоящего времени отсутствуют. Дальнейшее изучение патогенеза ОП и разработка критериев, определяющих тяжесть ОП, приобретают не только научно-теоретическое, но и практическое значение [7–9].

Современная клиническая медицина считает доказанным, что структурная организация и физико-химические свойства мембран клеток определяют их функциональное состояние и влияют на исходы заболевания. Зондовая микроскопия относится к наиболее современным и информативным методам, позволяющим получить пространственное изображение поверхности исследуемой клетки, близкое к атомарному. Основное отличие атомно-силовой микроскопии (АСМ) от используемых до настоящего времени методов микроскопического анализа заключается в том, что с ее помощью можно выполнить оценку локальных упругих свойств клетки и адгезивных свойств плазматических мембран исследуемого объекта.

Безусловный интерес представляет состояние упруговязкоэластических свойств мембран эритроцитов, поскольку именно они отражают интегральные показатели функционального статуса клетки. Морфофункциональное состояние мембран эритроцитов влияет на транспорт кислорода, адсорбцию на поверхности биологически активных веществ и их транспорт. Различные изменения формы и структуры эритроцита изменяют его способность проходить через капилляры, что нарушает трофику тканей. В настоящее время появилось большое количество сообщений об изменениях формы эритроцита и его физико-химических свойствах при патологических состояниях. Однако данные результатов зондовой микроскопии у больных ОП практически отсутствуют [10–14].

Цель исследования – доказать возможность использования зондовой микроскопии эритроцитов в качестве предиктора развития панкреонекроза.

Материал и методы

АСМ эритроцита выполнена у 143 человек (82 мужчины и 61 женщина), которые по тяжести ОП распределены в четыре группы. В качестве контрольной группы (первая группа) обследован 31 человек без соматической патологии, во вторую группу вошли 37 пациентов с легкой степенью ОП, в третью – 38 человек со средней степенью тяжести ОП, в четвертую – 37 больных с тяжелой степенью ОП. Пациентов моложе 31 года было 7 человек, от 31 до 40 лет – 45, от 41 до 50 лет – 35, от 51 до 60 лет – 18, и старше 60 лет – 7. Таким образом, большинство больных находились в трудоспособном возрасте.

Все пациенты обследованы согласно стандартам ведения больных ОП и пролечены в ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Красноярск» с 2015 по 2019 год включительно. Диагноз ОП ставили на основании типичной клинической картины, клинико-биохимического исследования крови, характерных признаков ОП по данным УЗИ. Критерием включения в рабочую выборку являлись наличие данных компьютерной томографии органов брюшной полости, выполненной в течение 24 ч от момента поступления, и срок появления болевого приступа не более 24 ч от момента заболевания до поступления больного в стационар.

Степень тяжести ОП окончательно устанавливали по факту законченного случая. К лицам с ОП легкой степени относили больных с отечным панкреатитом без органной недостаточности, с ОП средней степени – пациентов с наличием одного из местных проявлений заболевания или развитием общих проявлений в виде транзиторной органной недостаточности (не более двух суток), с тяжелым ОП – больных, имеющих инфицированный панкреонекроз или проявления полиорганной недостаточности.

Зондовая микроскопия эритроцитов выполнена на атомно-силовом микроскопе Integra Aura (ЗАО «НТ-МДТ», Россия). Для изучения строения цитоскелета клетки образцы сканировали в полуконтактном режиме, адгезивные свойства изучали в контактном режиме. С целью исключения воздействия на морфологию эритроцита других клеток крови выбирали только отдельные эритроциты, у каждого из них сканировали мембрану и клетку в целом. В каждом образце просканировано от 13 до 18 эритроцитов. Адгезивные свойства эритроцитов рассчитывали с помощью программы «Nova», преобразующей сигнал DFL в цифровые значения [11].

При проведении статистического анализа придерживались принципов Международного комитета редакторов медицинских журналов

Таблица 1. Геометрические параметры эритроцита здоровых и больных ОП

Table 1. Geometric parameters of erythrocyte of healthy and acute pancreatitis patients

Параметр эритроцита	Норма	ОП легкой степени тяжести	ОП средней степени тяжести	ОП тяжелой степени тяжести	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{1-4}
Длина, мкм	8,72±0,10	8,74±0,12	8,73±0,06	8,71±0,08	0,899	0,933	0,939
Ширина, мкм	7,54±0,16	7,39±0,15	7,48±0,23	7,44±0,13	0,970	0,300	0,660
Максимальная высота, нм	348,0 ±1,9	346,5±9,8	349,2±10,0	347,4±0,13	0,843	0,920	0,760
Минимальная высота, нм	162,5±5,9	160,9±6,2	160,7±9,0	161,8±6,1	0,852	0,869	0,935
Глубина впадины, мкм	185,5±4,3	182,4±5,1	183,4±6,0	184,3±4,9	0,645	0,775	0,854
Площадь, мкм ²	43,0±1,2	38,4±1,3	45,1±1,5	45,2±1,0	0,301	0,946	0,935
Объем, мкм ³	10,1±0,3	10,7±0,4	9,2±0,6	10,1±0,3	0,931	0,932	0,018

(ICMJE) и общих рекомендаций [15]. Из-за наличия в исследуемых группах менее 50 показателей оценку нормальности распределения признаков проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка. Переменные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm m$), для оценки различий между группами использовали критерий Стьюдента. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05. Статистическая обра-

ботка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, license No. Z125-3301-14, США, 2017 г.) [14, 16, 17].

Результаты и их обсуждение

85–90 % эритроцитов здоровых людей имели форму двояковогнутого диска и относились к дискоцитам, остальные 10–15 % имели форму

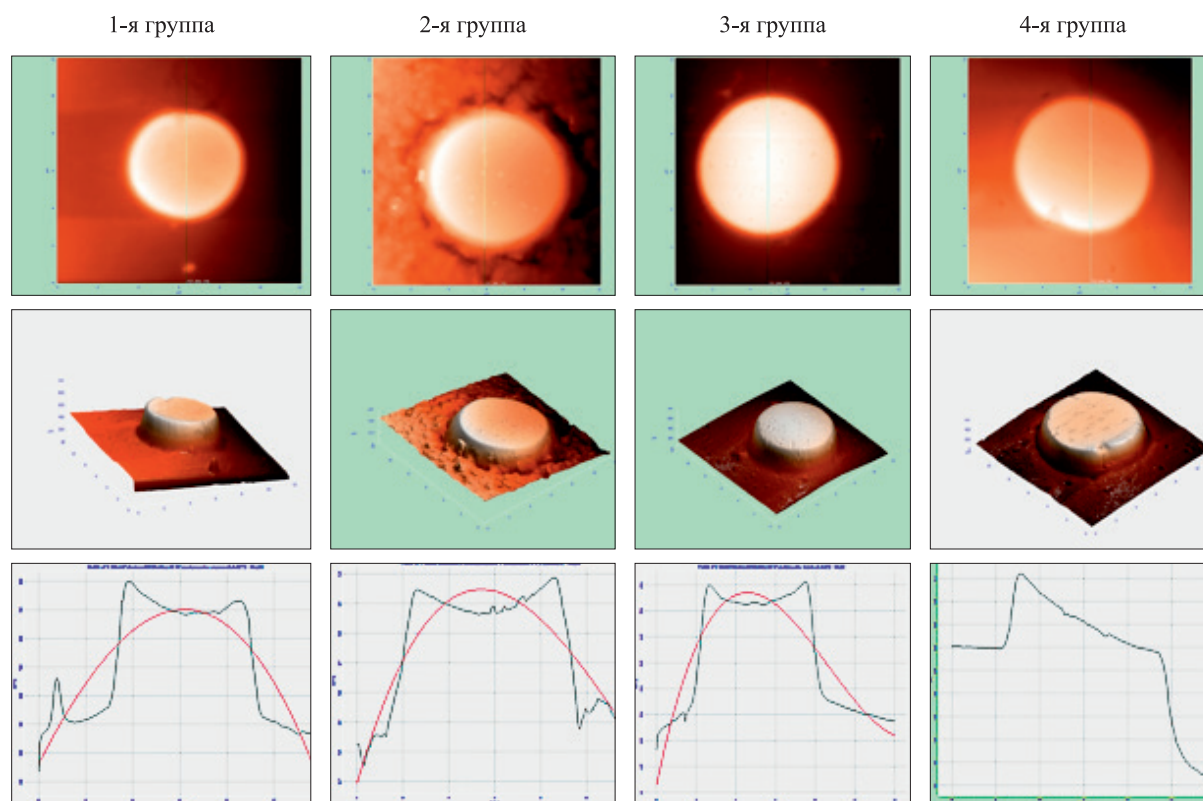


Рис. 1. Трехмерная структура эритроцита больных ОП, полученная методом атомно-силовой микроскопии
Fig. 1. Erythrocyte 3D structure of acute pancreatitis patients obtained by atomic force microscopy

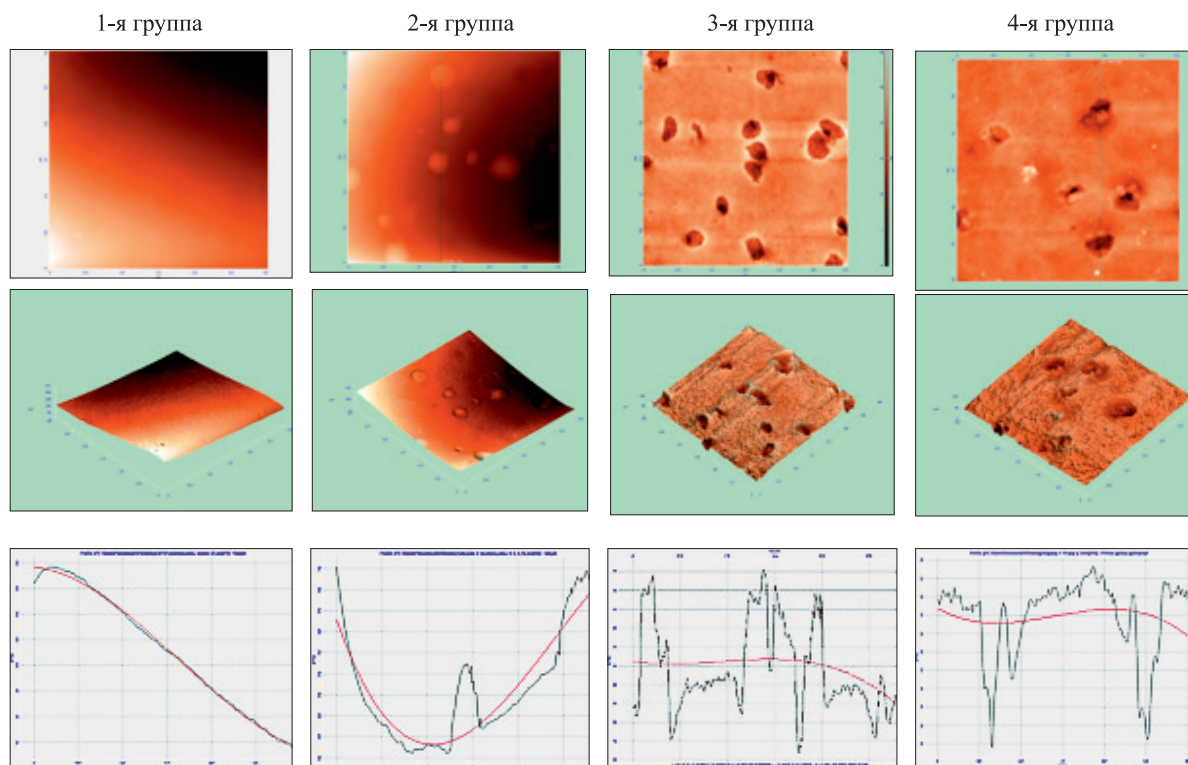


Рис. 2. Двумерная структура эритроцита больных ОП, полученная методом атомно-силовой микроскопии
Fig. 2. Erythrocyte 2D structure of acute pancreatitis patients obtained by atomic force microscopy

стоматоцита, сфероцита или эхиноцита. По форме эритроциты больных ОП и здоровых людей не различались, так же как и по другим параметрам (табл. 1). Кроме того, степень тяжести ОП у пациентов также не влияла на площадь и объем эритроцита. У больных ОП легкой степени тяжести на мембране эритроцита появлялись выбухания – «блеббинг» цитоплазматической мембраны. Совершенно по-другому выглядит мембрана эритроцита у пациентов с ОП средней и тяжелой степени (рис. 1, 2). На мембране эритроцита появляются эрозии, по мере нарастания тяжести ОП их количество и глубина статистически значимо

увеличиваются на фоне снижения адгезивных характеристик (табл. 2).

По всей видимости, изменения в структуре мембраны эритроцита при ОП обусловлены действием ферментов поджелудочной железы и, в первую очередь, фосфолипидами А, которые относятся к первичным факторам агрессии. Интересным представляется факт появления эрозий только при ОП средней степени тяжести и их отсутствие у здоровых людей и больных ОП легкой степени, т.е. наличие эрозий в данном случае может служить одним из критериев определения степени тяжести ОП.

Таблица 2. Морфологическая характеристика мембраны эритроцита здоровых и больных ОП

Table 2. Morphological characterization of erythrocyte membrane of healthy and acute pancreatitis patients

Параметр эритроцита	Норма	ОП легкой степени тяжести	ОП средней степени тяжести	ОП тяжелой степени тяжести	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{1-4}
Адгезия, нН	$20,4 \pm 2,4$	$24,6 \pm 3,6$	$19,4 \pm 2,1$	$14,6 \pm 2,3$	0,889	0,852	<0,001
Количество «блеббинга»	0	21 ± 5	0	0	<0,001	1,0	1,0
Высота «блеббинга», мкм	0	$0,24 \pm 0,1$	0	0	<0,001	1,0	1,0
Количество эрозий/язв 4×4 нм	0	0	0	21 ± 5	1,0	<0,001	<0,001
Длина эрозий/язв, мкм	0	0	$0,34 \pm 0,30$	$0,48 \pm 0,40$	1,0	<0,001	<0,001
Ширина эрозий/язв, мкм	0	0	$0,24 \pm 0,20$	$0,38 \pm 0,30$	1,0	<0,001	<0,001
Глубина эрозий/язв, мкм	0	0	$0,32 \pm 0,30$	$0,49 \pm 0,40$	1,0	<0,001	<0,001

Следует отметить, что подобные изменения в мембране эритроцита больных ОП выявлены нами впервые. В научно-медицинской литературе имеются сведения об изменениях формы эритроцита при сахарном диабете [13], механической желтухе [11, 12], его адгезивных свойствах и геометрических размерах, однако данных о появлении эрозий на поверхности мембраны эритроцита мы не обнаружили.

По всей видимости, ферменты поджелудочной железы, поступающие в свободный кровоток в первую фазу ОП, вызывают не только окислительный стресс, но и реорганизацию и разрушение мембраны эритроцита. Увеличение ригидности мембраны и деформация поверхностного цитоскелета эритроцита на фоне увеличения адгезии, по-видимому, нарушает газотранспортную функцию эритроцита и микрореологические свойства крови, что, в свою очередь, нарушает процессы обмена аминокислот, липидов и детоксикационные возможности крови. Появление в свободном кровотоке эритроцитов с наличием эрозий на поверхности мембраны может служить прогнозом неблагоприятного течения ОП и предиктором возможного перехода отечного панкреатита в панкреонекроз.

Заключение

Анализ результатов зондовой микроскопии показал, что у больных ОП в зависимости от степени тяжести появляются дефекты плазматической мембраны эритроцита разной формы и размеров. По количеству и качеству нарушений плазматической мембраны эритроцита можно диагностировать степень тяжести ОП и корректировать стандартное консервативное лечение. Зондовую микроскопию эритроцита можно использовать в качестве теста, позволяющего оценить тяжесть ОП.

Список литературы

1. Ревитшвили А.Ш., Кригер А.Г., Вишневский В.А., Смирнов А.В., Берелавичус С.В., Горин Д.С., Ахтанин Е.А., Калдаров А.Р., Раевская М.Б., Захарова М.А. Актуальные вопросы хирургии поджелудочной железы. *Хирургия*. 2018;(9):5–14. doi: 10.17116/hirurgia20180915
2. Dobszai D., Matrai P., Gyongyi Z., Csupor D., Bajor J., Eross B., Miko A., Szako L., Meczker A., Hagendorn R., ... Hungarian Pancreatic Study Group. Body-mass index correlates with severity and mortality in acute pancreatitis: A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2019;25(6):729–743. doi: 10.3748/wjg.v25.i6.729

3. Подолужный В.И. Острый панкреатит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении. *Фундам. и клин. мед.* 2017;2(4):62–71.

4. Aperstein Y., Cohen L., Bendavid I., Cohen J., Grozovsky E., Rotem T., Singer P. Improved ICU mortality prediction based on SOFA scores and gastrointestinal parameters. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222599. doi: 10.1371/journal.pone.0222599

5. Белобородова Ю.С., Винник Ю.С., Белобородов А.А., Данилина Е.П. Значение методов лучевой визуализации в диагностическом алгоритме при остром панкреатите. *Сиб. мед. обозрение*. 2014; 85(1):66–70. doi: 10.20333/25000136-2014-1-66-70

6. Дарвин В.В., Онищенко С.В., Логинов Е.В., Кабанов А.А. Тяжелый острый панкреатит: факторы риска неблагоприятного исхода и возможности их устранения. *Анналы хирург. гепатол.* 2018;23(2):76–83. doi: 10.16931/1995-5464.2018276-83

7. Buxbaum J., Quezada M., Chong B., Gupta N., Yu C.Y., Lane C., Da B., Leung K., Shulman I., Pandol S., Wu B. The Pancreatitis Activity Scoring System predicts clinical outcomes in acute pancreatitis: findings from a prospective cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* 2018;113(5):755–764. doi: 10.1038/s41395-018-0048-1

8. Савельев В.В., Винокуров М.М., Кершенгольц Б.М. Предикторная значимость повреждения ДНК мононуклеарных клеток крови в ранней диагностике инфицированного панкреонекроза. *Вестн. хирургии*. 2018;177(1):25–30. doi: 10.24884/0042-4625-2018-177-1-25-30

9. Зубрицкий В.Ф., Забелин М.В. Клинико-лабораторные параллели в оценке степени тяжести острого панкреатита. *Мед. вестн. МВД*. 2018;(6):22–29.

10. Шерстюкова Е.А., Иноземцев В.А., Козлов А.П., Гудкова О.Е., Сергунова В.А. Атомно-силовая микроскопия в оценке механических свойств мембран эритроцитов при воздействии различных физико-химических агентов. *Альм. клин. мед.* 2021;49(6):427–434. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-059

11. Винник Ю.С., Пахомова Р.А., Кочетова Л.В., Карапетян Г.Э. Электронная микроскопия эритроцитов пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза тяжелой степени тяжести. *Новости хирургии*. 2019;27(6):650–655. doi: 10.18484/2305-0047.2019.6.650

12. Li M., Liu L., Xi N., Wang Y., Dong Z., Xiao X., Zhang W. Atomic force microscopy imaging and mechanical properties measurement of red blood cells and aggressive cancer cells. *Science China. Life sciences*. 2012;55(11):968–973. doi: 10.1007/s11427-012-4399-3

13. Карапетян Г.Э., Кочетова Л.В., Пахомова Р.А. Атомно-силовая микроскопия эритроцитов больных с длительно незаживающими ранами на фоне хронической венозной недостаточности. *Мед. вестн. Сев. Кавказа*. 2019;14(1-1):22–25. doi: 10.14300/mnnc.2019.14040

14. Емельянов В.В., Леонтьев Д.В., Ищенко А.В., Булавинцева Т.С., Саватеева Е.А., Данилова И.Г. Атомно-силовая микроскопия эритроцитов и метаболические нарушения при экспериментальном сахарном диабете и его коррекции липоевой кислотой. *Биофизика*. 2016;61(5):922–926.
 15. Ланг Т., Альтман Д. Основы описания статистического анализа в статьях, публикуемых в биомедицинских журналах. Руководство «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (САМПЛ)». *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2014;(1):11–16.
 16. Lang T.A., Altman D.G. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: the “Statistical Analyses and Methods in the Published Literature” or the SAMPL Guidelines. *Int. J. Nurs. Stud.* 2015;52(1):5–9. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006
 17. Мудров В.А. Алгоритмы корреляционного анализа данных в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайк. мед. вестн.* 2020;(2):169–176. doi: 10.52485/19986173_2020_2_169
- ## References
1. Revishvili A.Sh., Kriger A.G., Vishnevskij V.A., Smirnov A.V., Berelavichus S.V., Gorin D.S., Akhtanin E.A., Kaldarov A.R., Raevskaja M.B., Zakharova M.A. Current issues in pancreatic surgery. *Khirurgiya = Surgery*. 2018;(9):5–14 [In Russian]. doi: 10.17116/hirurgia20180915
 2. Dobszai D., Matrai P., Gyongyi Z., Csupor D., Bajor J., Eross B., Miko A., Szako L., Meczker A., Hagendorn R., ... Hungarian Pancreatic Study Group. Body-mass index correlates with severity and mortality in acute pancreatitis: A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2019;25(6):729–743. doi: 10.3748/wjg.v25.i6.729
 3. Podoluzhnyj V.I. Acute pancreatitis: current ideas about etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina = Fundamental and Clinical Medicine*. 2017; 2(4):62–71. [In Russian].
 4. Aperstein Y., Cohen L., Bendavid I., Cohen J., Grozovsky E., Rotem T., Singer P. Improved ICU mortality prediction based on SOFA scores and gastrointestinal parameters. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222599. doi: 10.1371/journal.pone.0222599
 5. Beloborodova Ju.S., Vinnik Ju.S., Beloborodov A.A., Danilina E.P. Value of radiographic visualization in diagnostic algorithm for acute pancreatitis. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*. 2014;85(1):66–70. [In Russian]. doi: 10.20333/25000136-2014-1-66-70
 6. Darvin V.V., Onishchenko S.V., Loginov E.V., Kabanov A.A. Severe acute pancreatitis: risk factors of adverse outcomes and their correction. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of Surgical Hepatology*. 2018;23(2):76–83. [In Russian]. doi: 10.16931/1995-5464.2018276-83
 7. Buxbaum J., Quezada M., Chong B., Gupta N., Yu C.Y., Lane C., Da B., Leung K., Shulman I., Pandol S., Wu B. The Pancreatitis Activity Scoring System predicts clinical outcomes in acute pancreatitis: findings from a prospective cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* 2018;113(5):755–764. doi: 10.1038/s41395-018-0048-1
 8. Saveliev V.V., Vinokurov M.M., Kershengolts B.M. Prediktory significance of DNA damage to mononuclear blood cells in early diagnostics of infected pancreatic necrosis. *Vestnik khirurgii imeni Ivana Ivanovicha Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery*. 2018;177(1):25–30. [In Russian]. doi: 10.24884/0042-4625-2018-177-1-25-30
 9. Zubritskij V.F., Zabelin M.V. Clinical and laboratory parallels in the evaluation of the degree of acute pancreatitis. *Medsitskiy vestnik Ministerstva vnutrennikh del = Medical Bulletin of the Ministry of the Interior*. 2018;(6):22–29. [In Russian].
 10. Sherstyukova E.A., Inozemtsev V.A., Kozlov A.P., Gudkova O.E., Sergunova V.A. Atomic force microscopy in the assessment of erythrocyte membrane mechanical properties with exposure to various physicochemical agents. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(6):427–434. [In Russian]. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-059
 11. Vinnik Ju.S., Pakhomova R.A., Kochetova L.V., Karapetjan G.E. Electronic microscopy of erythrocytes in patients with severe obstructive jaundice of benign genesis. *Novosti khirurgii = News of Surgery*. 2019;27(6):650–655. [In Russian]. doi: 0.18484/2305-0047.2019.6.650
 12. Li M., Liu L., Xi N., Wang Y., Dong Z., Xiao X., Zhang W. Atomic force microscopy imaging and mechanical properties measurement of red blood cells and aggressive cancer cells. *Science China. Life sciences*. 2012;55(11):968–973. doi: 10.1007/s11427-012-4399-3
 13. Karapetjan G.E., Kochetova L.V., Pakhomova R.A. Atomic force microscopy of erythrocytes of patients with longerly non-healing wounds at the background of chronic venous failure. *Medsitskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of the North Caucasus*. 2019;14(1-1):22–25. [In Russian]. doi: 10.14300/mnnc.2019.14040
 14. Emelyanov V.V., Leontiev D.V., Ishchenko A.V., Bulavintseva T.S., Savateeva E.A., Danilova I.G. Atomic force microscopy of red blood cells and metabolic disorders in experimental diabetes mellitus and its correction with lipoic acid. *Biofizika = Biophysics*. 2016;61(5):922–926. [In Russian].
 15. Lang T., Altman D. Basic statistical reporting for articles published in clinical medical journals: the SAMPL Guidelines. *Medsitskiye tekhnologii. Ot-senka i vybor = Medical Technologies. Evaluation and Selection*. 2014;(1):11–16. [In Russian].
 16. Lang T.A., Altman D.G. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: the

“Statistical Analyses and Methods in the Published Literature” or the SAMPL Guidelines. *Int. J. Nurs. Stud.* 2015;52(1):5–9. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006

17. Mudrov V.A. Algorithms for performing data correlation analysis in biomedical research us-

ing the SPSS software package. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik = The Transbaikal Medical Bulletin.* 2020;(2):169–176. [In Russian]. doi: 10.52485/19986173_2020_2_169

Сведения об авторах:

Пахомова Регина Александровна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-3681-4685, e-mail: PRA5555@mail.ru

Кочетова Людмила Викторовна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5784-7067, e-mail: DissovetKrasGMU@bk.ru

Гуликян Гарен Норайрович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-1549-0319, e-mail: gkns_100@mail.ru

Марцева Анна Павловна, ORCID: 0000-0002-7645-8363, e-mail: anykuzy@mail.ru

Козлов Василий Владимирович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-2389-3820, e-mail: kvv.doc@gmail.com

Information about the authors:

Regina A. Pakhomova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3681-4685, e-mail: PRA5555@mail.ru

Lyudmila V. Kochetova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5112-9686, e-mail: DissovetKrasGMU@bk.ru

Garen N. Gulikyan, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1549-0319, e-mail: gkns_100@mail.ru

Anna P. Martseva, ORCID: 0000-0002-7645-8363, e-mail: anykuzy@mail.ru

Vasily V. Kozlov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2389-3820, e-mail: kvv.doc@gmail.com

Поступила в редакцию 14.06.2023

Принята к публикации 28.06.2023

Received 14.06.2023

Accepted 28.06.2023

Аномалии развития трахеобронхиального дерева (клинический случай)

Е.В. Семичев, Н.Н. Медведева

*Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
Минздрава России
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1*

Резюме

По Международной классификации болезней аномалии трахеобронхиального дерева (ТБД) объединены в класс XVII «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» (Q30–Q34, а именно Q32.1 – «Другие пороки развития трахеи»). В настоящей работе представлено описание клинического случая врожденной аномалии ТБД. Из пульмонологического отделения для выполнения бронхоскопии с целью дифференциальной диагностики с туберкулезом легких был направлен пациент М. 18 лет с диагнозом: МКБ-10 J90 Плевральный выпот, не классифицированный в других рубриках. При проведении аппарата по трахее в нижней ее трети по направлению к правому главному бронху обнаружено дивертикулообразное выпячивание стенки трахеи с деформацией хрящевого кольца. После осмотра сформировано заключение: аномалия развития нижней трети трахеи (редуцированный трахеальный бронх справа). Аномалии развития ТБД являются крайне редкой патологией, описываемая нами именуется трахеальным бронхом. Трахеальный бронх, редчайший порок развития ТБД с частотой не более 1–2 % наблюдений, является результатом дисонтогенеза, обычно он располагается на правой стороне трахеи и может заканчиваться слепо в виде дивертикула. В представленном нами описании отсутствует иная аномалия ТБД, поэтому ее можно отнести к сверхкомплектному варианту трахеального бронха. При выявлении аномалий развития ТБД необходимо проводить дифференциальную диагностику с дивертикулами трахеи, при которых страдает лишь ее мембранозная часть. **Заключение.** Описываемый нами клинический случай относится к сверхкомплектному варианту трахеального бронха и требует дополнительного использования высокотехнологических методов верификации. Не исключаем, что причиной его развития могли быть факторы окружающей среды г. Железногорска.

Ключевые слова: аномалия развития трахеобронхиального дерева, пороки бронхолегочной системы, аномалии ветвления бронхов, «высокий» правый верхнедолевой бронх, трахеальный бронх.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Семичев Е.В., e-mail: evsemichev@yandex.ru

Для цитирования: Семичев Е.В., Медведева Н.Н. Аномалии развития трахеобронхиального дерева (клинический случай). *Сибирский научный медицинский журнал.* 2023;43(4):154–159. doi: 10.18699/SSMJ20230417

Anomalies in the development of the tracheobronchial tree (clinical case)

E.V. Semichev, N.N. Medvedeva

*Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of Minzdrav of Russia
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 1*

Abstract

According to the International Classification of Diseases the tracheobronchial tree (TBT) anomalies are grouped into class XVII “Congenital anomalies (malformations), deformities and chromosomal disorders” (Q30–Q34, namely Q32.1 – “Other malformations of the trachea”). This paper presents a clinical case of congenital anomaly of TBT. Patient M., 18 years old, diagnosis of ICD-10 J90 Pleural effusion, not classified elsewhere, was referred from the pulmonology department to perform bronchoscopy for differential diagnosis with pulmonary tuberculosis. When the device was

passed through the trachea, in the lower third towards the right main bronchus, a diverticuloid protrusion of the tracheal wall with deformation of the cartilaginous ring was found. **Results and discussions.** After examination, the conclusion was formed: Anomaly in the development of the lower third of the trachea (reduced tracheal bronchus on the right). Anomalies in the development of TBT are an extremely rare pathology, the pathology we describe is called "tracheal bronchus". The tracheal bronchus, the rarest malformation of TBT with a frequency of no more than 1–2 % of cases, is the result of dysontogenesis. It is usually located on the right side of the trachea and may end blindly in the form of a diverticulum. In our description, there is no other anomaly of the TBT, so it can be attributed to the supernumerary variant of the tracheal bronchus. When anomalies in the development of TBT are detected, it is necessary to carry out differential diagnostics with tracheal diverticula, in which only its membranous part suffers. **Conclusions.** The clinical case we are describing refers to a supernumerary variant of the tracheal bronchus and requires the additional use of high-tech verification methods. We do not exclude that the environmental factors in the city of Zheleznogorsk could be the cause of its development.

Key words: anomaly of the development of the tracheobronchial tree, defects of the bronchopulmonary system, anomalies of branching of the bronchi, "high" right upper lobe bronchus, tracheal bronchus.

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

Correspondence author: Semichev E.V., e-mail: evsemichev@yandex.ru

Citation: Semichev E.V., Medvedeva N.N. Anomalies in the development of the tracheobronchial tree (clinical case). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(4):154–159. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230417

Введение

Пороки развития трахеобронхиального дерева (ТБД) известны человечеству с незапамятных времен, однако только с середины XX в. они описывались и систематизировались, этому способствовало накопление опыта хирургического лечения заболеваний легких и развития смежных дисциплин (бронхология, лучевая диагностика и др.). Согласно данным литературы, аномалии развития ТБД при эндоскопическом исследовании у взрослых выявляются крайне редко, в 1,58 % случаев на 4000 бронхоскопий [1]. Представители ведущих отечественных пульмонологических школ показали, что удельный вес пороков развития ТБД среди хронических неспецифических заболеваний легких может составлять от 1,4 до 64,6 % [2], другие исследователи указывают частоту их встречаемости в пределах от 0,1 до 0,44 %. Также по литературным данным можно встретить, что врожденные пороки развития регистрируются у 4–6 % новорожденных детей, а среди всех пороков развития на долю врожденных пороков бронхолегочной системы приходится 4,6 % случаев [3].

Согласно МКБ-10, врожденные пороки бронхолегочной системы включены в класс XVII «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» (Q30–Q34, а именно Q32.1 – «Другие пороки развития трахеи») [3]. Пороки развития органов дыхания представляют собой группу разнообразных патологий, которые могут включать пороки развития ТБД, легочной паренхимы и их сочетания, являясь одной из наиболее сложных диагностических и лечебных проблем современной пульмонологии

и, фтизиатрии и торакальной хирургии [4–6]. Среди специалистов, занимающихся данной проблемой, нет единого взгляда на патогенез аномалий развития органов дыхания, их классификацию, достоверность отдельных диагностических методов, показания к хирургическому лечению, его объемы и сроки проведения, вопросы реабилитации оперированных больных [7, 8].

По нашему мнению, врожденные аномалии развития ТБД в большинстве случаев выявляются в детском возрасте благодаря наличию типичной клинической картины (одышка, цианоз кожных покровов, шумы при аускультации органов грудной клетки, нарушение физического развития и т.д.). Также это могут быть пациенты с частыми заболеваниями органов дыхания, заставляющими их обращаться в лечебные учреждения для обследований. К аналогичному мнению приходят и коллеги из других учреждений, работающие в области пульмонологии [3, 9].

Наш коллектив авторов считает, что рассматривая различные врожденные аномалии, необходимо учитывать эпидемиологию заболеваний, сопоставлять территориальную привязку, поскольку на территории Российской Федерации находится большое количество промышленных городов и Закрытых Административных территориальных образований (ЗАТО), где риск развития врожденных аномалий выше.

Наиболее значимыми вредными факторами, присутствующими в Красноярском крае и ЗАТО г. Железногорска, являются гамма-излучение, радон, природные и техногенные радионуклиды в почвогрунтах, воздухе, продуктах питания и воде (питьевой, воде открытых водоемов), про-

мышленные выбросы г. Красноярска (бензпирен, формальдегиды, оксид углерода, взвешенные вещества, диоксид азота, оксид азота), атмосферное загрязнение химическими веществами (сернистым ангидридом, окислами азота, аммиаком, фенолом, гидрохлоридом ртути, формальдегидом, свинцом в пробах атмосферного воздуха), загрязнение водоносного горизонта (АЗС, свалки технических и бытовых отходов, ливневые стоки, гаражные и садоводческие кооперативы), увеличенное количество предельно допустимого содержания нефтепродуктов, железа, фторидов и пр. [10].

Описание клинического случая

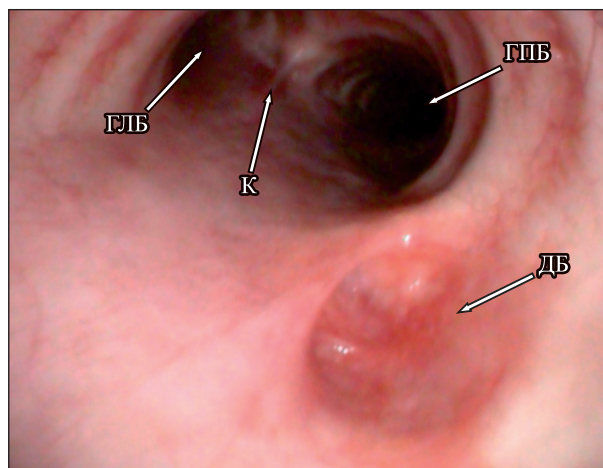
Из пульмонологического отделения ФГБУЗ Клиническая больница № 51 ФМБА России (ЗАТО г. Железнодорожск, Красноярский край) для проведения бронхоскопии в отделение эндоскопии этого же учреждения был направлен пациент М. 18 лет с диагнозом: МКБ-10 J90 Плевральный выпот, не классифицированный в других рубриках. Клиническая картина ограничивалась субфебрильной температурой 37–37,5 °С на протяжении 4 месяцев. Цель бронхоскопии: проведение дифференциальной диагностики с туберкулезом легких, а также взятие бронхоальвеолярного лаважа. При выписке пациента в клиническом диагнозе аномалию развития ТБД не указали.

Бронхоскопию осуществляли под местной анестезией при помощи компрессорного ингалятора CompAir NE-C28 Plus (Omron, Япония), в небулайзерную камеру помещали 3 мл 4%-го лидокаина [11–14]. Пациент находился в классическом горизонтальном положении, осмотр выполняли через рот видеобронхоскопом Pentax EB15-J10 (Видеопроцессор PENTAX EPK-3000 DEFINA). После проведения аппарата по ходу трахеи до кия (carina trachea) в её нижней трети по направлению к правому главному бронху обнаружено дивертикулообразное выпячивание стенки трахеи около 8 мм в диаметре с деформацией хрящевого кольца [15]. На протяжении осмотренного ТБД слизистая оболочка бледно-розовая, чистая, отека не выявлено (рисунок).

После осмотра и описания в заключении было выставлено: аномалия развития нижней трети трахеи (редуцированный трахеальный бронх справа). Анализ литературных данных показал, что аномалии развития ТБД являются крайне редкой патологией, а описание их в литературе имеет очень скудный характер. В основном анализируются аномалии развития у детей, поскольку именно в детском возрасте происходит манифестация клинической картины. Аномалии бронхиальных

ветвлений могут сочетаться и с другими пороками развития легких, и именно на их фоне создаются предпосылки для развития хронических очагов инфекции в легких [16]. Согласно данным литературы, описываемая нами патология именуется трахеальным бронхом, который представляет собой аномальную бронхиальную ветвь, отходящую от грудного отдела трахеи дополнительно к двум главным бронхам. Трахеальный бронх является результатом дизонтогенеза, обычно он располагается на правой стороне трахеи и может заканчиваться слепо в виде дивертикула [17].

У человека наличие такой ветви всегда представляет собой аномалию, хотя у ряда животных, в том числе млекопитающих (овца, свинья), отхождение бронхов от правой стороны грудного отдела трахеи является обычным. В происхождении трахеального бронха основное значение имеет нарушение обычного развития правой верхней бронхиальной почки, а также появление и задержка редукции боковых выростов на правой стенке трахеи – так называемых трахеальных почек. F. Bremer обнаружил их у трех из 80 исследованных человеческих эмбрионов длиной 5–45 мм, в двух случаях одновременно были найдены аномалии развития почек [17]. О частоте трахеального бронха имеются отдельные сведения, осно-



Эндофотограмма ТБД у пациента с аномалией развития, выполненная с применением видеобронхоскопа Pentax EB15-J10 без использования ZOOM-технологий. Представлена нижняя треть трахеи: ГЛБ – главный левый бронх, ГПБ – главный правый бронх, К – киль (carina trachea), ДБ – добавочный бронх

Endophotogram of TBT in a patient with a developmental anomaly, performed using a Pentax EB15-J10 videobronchoscope without the use of ZOOM technologies. The lower third of the trachea is represented: ГЛБ – the main left bronchus, ГПБ – the main right bronchus, К – keel (carina trachea), ДБ – accessory bronchus

ванные главным образом на эндоскопических, бронхографических и операционных данных. Он встречается у 0,2–0,8 % людей, подвергаемых комплексному обследованию органов дыхания или резекции легких. W. Schulte-Brinkmann в 1961 г. опубликовал сводные данные о 38 случаях трахеального бронха, в настоящее время число подобных случаев значительно больше [18]. В литературе описывается два основных варианта трахеального бронха: добавочный (сверхкомплектный) и смещенный (дисплазия). В представленном нами описании отсутствует иная аномалия ТБД, поэтому его можно отнести к сверхкомплектному варианту трахеального бронха.

При выявлении аномалий развития ТБД необходимо проводить дифференциальную диагностику с дивертикулами трахеи и учитывать тот факт, что при аномалии, описанной в данной работе, имеется деформация колец трахеи или бронхов, а при дивертикулах страдает лишь их мембранозная часть. Диагностика таких пороков важна, так как при наличии добавочного бронха или добавочной доли, а также при дивертикуле могут не только развиваться различные патологические процессы с рецидивами [17, 19], но и возникать случаи ятрогении при проведении инвазивных методов исследования (бронхоскопия, интубация трахеи и т.д.). В работе Р.И. Голикова и соавт. представлен подобный случай при интубации у пациента с наличием дивертикула трахеи [20]. Диагностика аномалий развития ТБД сложна и требует применения комплекса современных медицинских диагностических методов [17], в том числе высокотехнологических (компьютерная томография, бронхоскопия, бронхография, ангиография) [2].

Заключение

Описываемый нами клинический случай относится к сверхкомплектному варианту трахеального бронха, имеет роль случайной находки и требует дополнительного использования высокотехнологических методов верификации. Не исключаем, что причиной его развития могло быть действие описанных выше факторов окружающей среды г. Железногорска.

Список литературы

1. Штейнер М.Л. Аномалии трахеи и бронхов у пациентов с выраженным обструктивным синдромом (по данным бронхоскопии). *Туберкулез и болезни легких*. 2014;91(2):34–35.
2. Быков В.П., Леонтьев В.Я. Аномалии легких в условиях Европейского Севера: морфология, клиника, диагностика и лечение. *Экол. человека*. 2005;(10):3–10.
3. Закиров И.И., Сафина А.И. Врожденные пороки трахеобронхиального дерева у детей. *Вестн. соврем. клин. мед.* 2014;7(6):77–81.
4. Ильина Н.А. Компьютерно-томографическая ангиография как ведущий метод в дифференциальной диагностике редких пороков развития легких у новорожденных. *Регионар. кровообращ. и микроциркуляция*. 2015;14(2):34–40.
5. Филиппов В.П., Лебедев К.М., Ловачева О.В. Гипердиагностика туберкулеза у больных пороками развития легких. *Пробл. туберкулеза*. 1987;65(6):21–24.
6. Черняев А.Л., Матвеев В.Ф., Синопальников А.И. Пороки развития легких у лиц молодого возраста под маской пневмонии. *Пульмонология*. 2003;(1):40–45.
7. Бушмелев В.А., Стерхова Е.В. Врожденные пороки развития легких в структуре хронических заболеваний легких у детей (диагностика и лечение). *Практ. мед.* 2008;(7):74–80.
8. Самородов Н.А., Соколов Е.Г., Сабанчиева Ж.Х., Дешев А.Л. Распространенность врожденных пороков и аномалий развития органов и систем грудной клетки среди взрослого населения Кабардино-Балкарской Республики. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(8):37–42. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-8-37-42
9. Иевлев В.С., Позднякова М.С., Пушкарев Д.В. Хирургическое лечение пороков развития легких у детей. В кн.: *Труды 12-го Национального конгресса по болезням органов дыхания*. М., 2002. С. 333.
10. Захаринская О.Н., Терещенко Ю.А., Демко И.В. Этиологическая структура и клиническая характеристика профессиональных бронхитов в Красноярском крае. *Сиб. мед. обозрение*. 2015;(1):73–77.
11. Madan K., Biswal S.K., Tiwari P., Mittal S., Hadda V., Mohan A., Khilnani G., Guleria R. Nebulized lignocaine for topical anaesthesia in no-sedation bronchoscopy (NEBULA): A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Lung India*. 2019;36(4):288–294. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_348_18
12. Gu W., Xu M., Lu H., Huang Q., Wu J. Nebulized dexmedetomidine-lidocaine inhalation as a premedication for flexible bronchoscopy: a randomized trial. *J. Thorac. Dis.* 2019;11(11):4663. doi: 10.21037/jtd.2019.10.59
13. Dhooria S., Chaudhary S., Ram B., Sehgal I.S., Muthu V., Prasad K.T., Aggarwal A.N., Agarwal R. A randomized trial of nebulized lignocaine, lignocaine spray, or their combination for topical anesthesia during diagnostic flexible bronchoscopy. *Chest*. 2020;157(1):198–204. doi: 10.1016/j.chest.2019.06.018
14. Ho A.T.N., Gandhiraj D., Jamkhana Z., Nayak R., Patolia S. Is additional nebulized lidocaine help-

ful in flexible bronchoscopy?: A meta-analysis. *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2020;27(4):266–273. doi: 10.1097/LBR.0000000000000656

15. Колесников Л.Л. Международная анатомическая терминология. М.: Медицина, 2003. 424 с.

16. Самаль Т.Н. Пороки развития, наследственные и интерстициальные болезни легких у детей: учеб.-метод. пособие. Минск: БГМУ, 2014. 38 с.

17. Темирбаев А.А. Трахеальный бронх. *Мед. и экол.* 2010;(1):114–116.

18. Перельман М.И. Хирургия трахеи. М.: Медицина, 1972. 220 с.

19. Аверьянов А.В., Кемеж Ю.В. Добавочный трахеальный бронх. *Русский электронный радиологический журнал.* 2013;3(3):62–66.

20. Голиков Р.И., Лебедева М.Н., Первухин С.А., Агеенко А.М. Дивертикул трахеи как причина осложнения оротрахеальной интубации. *Сиб. науч. мед. ж.* 2016;36(6):41–46.

References

1. Shteyner M.L. Tracheal and bronchial abnormalities in patients with severe obstructive syndrome (bronchoscopy data). *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases.* 2014;91(2):34–35. [In Russian].

2. Bykov V.P., Leontiev V.Ya. Lung abnormalities in the European North: morphology, clinic, diagnosis and treatment. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology.* 2005;(10):3–10.

3. Zakirov I.I., Safina A.I. Congenital malformations of tracheobronchial tree in children. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2014;7(6):77–81. [In Russian].

4. Il'ina N.A. Computed tomography angiography as the leading method in the differential diagnosis of rare lung defects in newborns. *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2015;14(2):34–40. [In Russian].

5. Filippov V.P., Lebedev K.M., Lovacheva O.V. Overdiagnosis of tuberculosis in patients with pulmonary malformations. *Problemy tuberkuleza = Problems of Tuberculosis.* 1987;65(6):21–24. [In Russian].

6. Chernyaev A.L., Matveev V.F., Sinopalnikov A.I. Malformations of the lungs in young people disguised as pneumonia. *Pul'monologiya = Pulmonology.* 2003;(1):40–45. [In Russian].

7. Bushmelev V.A., Sterkhova E.V. Congenital malformations of the lungs in the structure of chronic lung diseases in children (diagnosis and treatment). *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine.* 2008;(7):74–80. [In Russian].

8. Samorodov N.A., Sokolovich E.G., Sabanchieva Zh.Kh., Deshev A.L. The prevalence of congenital malformations and anomalies of the chest organs

and systems among adult population of the Kabardino-Balkarian Republic. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases.* 2022;100(8):37–42. [In Russian]. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-8-37-42

9. Ievlev V.S., Pozdnyakova M.S., Pushkarev D.V. Surgical treatment of pulmonary malformations in children. In: *Proceedings of the 12th National Congress on Respiratory Diseases.* Moscow, 2002. P. 333. [In Russian].

10. Zakharinskaya O.N., Tereshchenko Yu.A., Demko I.V. Etiological structure and clinical characteristics of professional bronchitis in Krasnoyarsk Region. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review.* 2015;(1):73–77. [In Russian].

11. Madan K., Biswal S.K., Tiwari P., Mittal S., Hadda V., Mohan A., Khilnani G., Guleria R. Nebulized lignocaine for topical anaesthesia in no-sedation bronchoscopy (NEBULA): A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Lung India.* 2019;36(4):288–294. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_348_18

12. Gu W., Xu M., Lu H., Huang Q., Wu J. Nebulized dexmedetomidine-lidocaine inhalation as a premedication for flexible bronchoscopy: a randomized trial. *J. Thorac. Dis.* 2019;11(11):4663. doi: 10.21037/jtd.2019.10.59

13. Dhooria S., Chaudhary S., Ram B., Sehgal I.S., Muthu V., Prasad K.T., Aggarwal A.N., Agarwal R. A randomized trial of nebulized lignocaine, lignocaine spray, or their combination for topical anesthesia during diagnostic flexible bronchoscopy. *Chest.* 2020;157(1):198–204. doi: 10.1016/j.chest.2019.06.018

14. Ho A.T.N., Gandhiraj D., Jamkhana Z., Nayak R., Patolia S. Is additional nebulized lidocaine helpful in flexible bronchoscopy?: A meta-analysis. *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2020;27(4):266–273. doi: 10.1097/LBR.0000000000000656

15. Kolesnikov L.L. International anatomical terminology. Moscow: Medicina, 2003. 424 p. [In Russian].

16. Samal T.N. Malformations, hereditary and interstitial lung diseases in children: Educational and methodological manual. Minsk: BSMU, 2014. 38 p. [In Russian].

17. Temirbaev A.A. Tracheal bronchus. *Meditsina i ekologiya = Medicine and Ecology.* 2010;(1):114–116. [In Russian].

18. Perelman M.I. Tracheal surgery. Moscow: Medicina, 1972. 220 p. [In Russian].

19. Aver'yanov A.V., Kemezh Yu.V. Additional tracheal bronchus. *Russkiy elektronnyy radiologicheskij zhurnal = Russian Electronic Radiological Journal.* 2013;3(3):62–66. [In Russian].

20. Golikov R.I., Lebedeva M.N., Pervukhin S.A., Ageenko A.M. Tracheal diverticulum as a cause of the complications of orotracheal intubation. *Sibirskij nauchnyy medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2016;36(6):41–46. [In Russian].

Сведения об авторах:

Семичев Евгений Васильевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-2386-5798, e-mail: evsemichev@yandex.ru
Медведева Надежда Николаевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7757-6628, e-mail: medvenad@mail.ru

Information about the authors:

Eugeny V. Semichev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-2386-5798, e-mail: evsemichev@yandex.ru
Nadezhda N. Medvedeva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7757-6628, e-mail: medvenad@mail.ru

Поступила в редакцию 16.03.2023

После доработки 23.04.2023

Принята к публикации 03.05.2023

Received 16.03.2023

Revision received 23.04.2023

Accepted 03.05.2023

ЧЕРДЫНЦЕВА НАДЕЖДА ВИКТОРОВНА (к 70-летию со дня рождения)



17 июля 2023 года исполнилось 70 лет Надежде Викторовне Чердынцевой, доктору биологических наук, профессору, члену-корреспонденту РАН, известному специалисту в области молекулярной онкологии, иммунологии, активному организатору науки и талантливому руководителю.

Надежда Викторовна родилась в г. Новокузнецке Кемеровской области. В 1975 г. окончила биолого-почвенный факультет Томского государственного университета (ТГУ). В 1975–1976 гг. работала старшим лаборантом кафедры физиологии ТГУ. В 1979 г. принята в Сибирский филиал Всесоюзного онкологического научно-го центра АМН СССР (в настоящее время НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН) сначала младшим научным сотрудником, с 1987 г. – старшим научным сотрудником, с 1991 г. – заведующей лабораторией иммунологии (в настоящее время – лаборатория молекулярной онкологии и иммунологии), с 2003 г. – заместителем директора по научной работе, руководителем лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии. По совместительству с 2011 г. – профессор кафедры онкологии Сибирского государственного медицинского университета, с 2014 г. – профессор кафедры ТГУ и ведущий научный сотрудник лаборатории ТГУ. В 2016–2020 гг. Н.В. Чердын-

цева исполняла обязанности заместителя директора по научной работе НИМЦ РАН.

Область научных интересов Н.В. Чердынцевой – изучение молекулярного патогенеза злокачественных новообразований. В 1987 г. Н.В. Чердынцева защитила диссертацию «Микробицидные системы нейтрофильных гранулоцитов в условиях экспериментального злокачественного роста» на соискание ученой степени кандидата биологических наук, в 1999 г. – диссертацию «Иммунологические механизмы противоопухолевого действия модификаторов биологических реакций различной природы» на соискание ученой степени доктора биологических наук. В 2001 г. Н.В. Чердынцевой присвоено ученое звание профессора, в 2016 г. Надежда Викторовна избрана членом-корреспондентом РАН.

В рамках проекта МАГАТЭ совместно с японскими коллегами (1996–2010 гг.) Университета Киото Н.В. Чердынцевой обоснованы иммунологические механизмы действия радиосенсибилизаторов из класса нитротриазолов и модифицированных антиоксидантов, внедренных в практику работы зарубежных клиник для повышения эффективности лучевой терапии пациентов.

Организация творческих междисциплинарных коллективов, включающих специалистов с разными компетенциями, позволила осуществить широкомасштабные исследования и получить новые знания о молекулярных механизмах внутриопухолевой гетерогенности, роли клональной эволюции опухолей в процессе химиотерапии, механизмов лекарственной устойчивости. Чердынцева Н.В. активно развивает новое направление по изучению наследственных раковых синдромов в разных этнических популяциях. Проведены межцентровые исследования и получены приоритетные данные о генетическом компоненте предрасположенности к раку молочной железы в регионе Сибири и Дальнего Востока, найдены этноспецифические мутации, связанные с раком молочной железы. Это открыло возможности повышения эффективности курации больных с мутациями и их родственников в этнических группах.

Много лет лаборатория Н.В. Чердынцевой участвует в исследованиях по созданию ин-

новационных подходов для реабилитации онкологических больных после тяжелого лечения, с использованием имплантатов с биосовместимыми характеристиками, осуществляется тесная координация с коллективами Томского политехнического университета и ТГУ для получения медицинских продуктов и изделий, на которые имеется высокий спрос и в онкологии, и в травматологии. Приоритетность исследований подтверждается 50 патентами и авторскими свидетельствами о государственной регистрации баз данных, публикациями в высокорейтинговых журналах, грантовой поддержкой.

На протяжении всей научной деятельности Н.В. Чердынцева активно занимается подготовкой молодых научных кадров. Под ее руководством защищено 20 кандидатских и 6 докторских диссертаций. Ученики Надежды Викторовны в настоящее время занимают высокие научные позиции, выполняют крупные проекты Российского научного фонда, Министерства науки и высшего образования. Под кураторством Н.В. Чердынцевой на базе руководимой ею лаборатории, оснащенной высокотехнологичным оборудованием, на протяжении почти 40 лет готовят свои курсовые, дипломные работы, магистерские и кандидатские диссертации студенты ТГУ, Томского политехнического университета ТПУ, Сибирского государственного медицинского университета и других вузов России. Н.В. Чердынцева совместно со специалистами ТГУ фактически организовала научно-образовательную платформу для повышения эффективности подготовки кадров с междисциплинарными компетенциями, претворяя в жизнь задачу интеграции академической и вузовской науки.

Н.В. Чердынцева входит в состав трех диссертационных советов по специальностям

3.3.6. – фармакология, клиническая фармакология, 1.5.7. – генетика, 3.1.6. – онкология, лучевая терапия при Томском НИМЦ. Она является членом редколлегий журналов «Experimental Oncology», «Успехи молекулярной онкологии», «Онкогинекология», заместителем главного редактора «Сибирского онкологического журнала». Н.В. Чердынцева – автор более 800 научных публикаций, из них 23 монографии, 272 статьи. Надежда Викторовна вносит заметный вклад в развитие практического здравоохранения, осуществляя актуальную молекулярно-генетическую диагностику для назначения лекарственного лечения онкологическим пациентам.

За высокие достижения в научно-организационной и образовательной деятельности Надежда Викторовна награждена многочисленными почетными грамотами федерального, отраслевого и городского уровня, а также медалями, памятным знаком, благодарственными письмами, имеет почетное звание «Заслуженный ветеран СО РАН», благодарность Комитета по охране здоровья Государственной Думы за большой вклад в развитие медицинской науки и многолетнюю плодотворную деятельность, является лауреатом премии Томской области в сфере образования, науки, здравоохранения и культуры, конкурса Томского профессорского собрания «Профессор года».

Коллектив НИИ онкологии Томского НИМЦ от души поздравляет Надежду Викторовну с юбилеем, выражает свое глубочайшее уважение и почтение и желает ей крепкого здоровья, профессиональных успехов, долгой и счастливой жизни, согретой любовью и заботой друзей, коллег, родных и близких!

Подписаться на журнал можно по объединенному каталогу «Пресса России»
и каталогу «Урал-Пресс», индекс 11224

Подписано в печать 25.08.2023. Выход в свет 30.08.2023. Формат 60×84/8.
Усл. печ. л. 18,83. Уч.-изд. л. 16,65. Тираж 51 экз. Заказ № 173. Цена свободная.

Адрес издателя:
Сибирское отделение РАН
630090, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 17

Адрес типографии:
Отпечатано в Сибирском отделении РАН
630090, Новосибирск, Морской просп., 2
Тел.: (383) 330-84-66
E-mail: e.lyannaya@sb-ras.ru