Обзоры

Барбараш О.Л., Печерина Т.Б.
Современные пути снижения летальности при инфаркте миокарда. Что необходимо предпринять? 6

Яргин С.В.
Минимально-инвазивная стоматология: история, теория и перспективы 14

Афанаскина Л.Н., Деревцова С.Н., Чекишева Т.Н., Медведева Н.Н.
Белок PRDM16 и его значение для жировой ткани (обзор литературы) 25

Кузнецова Л.А., Басова Н.Е.
Роль адаптерного белка нейрональной NO-синтазы в патогенезе метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа 34

Атабаева О.Ш.
Систематический обзор фармакологических эффектов действующих веществ боярышника кроваво-красного при сердечно-сосудистых заболеваниях 50

Криштоп В.В., Никонорова В.Г.
Нейроморфологические основы сенсомоторных реакций 62

Ильканич А.Я., Дарвин В.В., Краснов Е.А., Алиев Ф.Ш., Зубаилов К.З.
Хирургическое лечение свищей заднего прохода 74

Захаров Г.Г., Захарова М.А., Лычагин А.В., Дрогин А.Р., Подлесная А.А.
Пластика передней таранно-малоберцовой связки у пациентов с хронической нестабильностью голеностопного сустава (обзор литературы) 85

Оригинальные исследования

Физиология

Семёнова Н.В., Лесная А.С., Мадаева И.М., Никитина О.А., Колесникова Л.И.
Оценка вклада глутатионовой системы и продуктов окисления биомолекул в состояние свободнорадикального гомеостаза у женщин двух этнических групп с инсомнией 95

Николаев К.Ю., Косарев И.А., Дадашова Н.Ф., Лапицкая Я.К.
Ассоциации содержания белков сурфактанта SP-A и SP-D с липидными показателями крови у мужчин и женщин г. Новосибирска 102

Медико-биологические науки

Меньщикова Е.Б., Князев Р.А., Трифонова Н.В., Деева Н.А., Колпаков А.Р., Ромах Л.П., Кандалинцева Н.В.
Синтетический антиоксидант ТС-13 уменьшает кардиотоксичность доксорубицина 108

Ершов К.И., Швецова А.М., Шерстобоев Е.Ю., Чурин А.А., Жданов В.В., Королев М.А., Мадонов П.Г.
Исследование иммунотоксических свойств пегилированной гиалуронидазы 118

Храпова М.В., Брюшинина О.С., Зюзькова Ю.Г., Кандалинцева Н.В., Меньщикова Е.Б.
Новый синтетический монофенольный антиоксидант ТС-13 проникает через гематоэнцефалический барьер 127

Клиническая медицина

Николаев К.Ю., Косарев И.А., Дадашова Н.Ф., Лапицкая Я.К.
Влияние потребления алкоголя на уровни белков сурфактанта SP-A и SP-D в крови у мужчин и женщин г. Новосибирска 135

Денисова Т.Г., Васильева Э.Н., Сидоров А.Е., Денисова Е.А., Левицкая В.М., Сидорова Т.Н.
Ассоциация дефицита витамина D и развития преждевременной родовой деятельности 143

Reviews

Barbarash O.L., Pecherina T.B.
Modern ways to reduced mortality of myocardial infarction. What should be done? 6

Jargin S.V.
Minimally invasive dentistry: history, theory and perspectives 14

Afanaskina L.N., Derevtsova S.N., Chekisheva T.N., Medvedeva N.N.
Protein PRDM16 and its importance for adipose tissue (literature review) 25

Kuznetsova L.A., Basova N.E.
The role of the neural NO synthase adapter protein in the pathogenesis of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 34

Atabaeva O.Sh.
A systematic review of the pharmacological effects of the active ingredients of blood-red hawthorn in cardiovascular diseases 50

Chrishtop V.V., Nikonorova V.G.
Neuromorphological bases of sensorimotor reactions 62

Ilkanich A.Ya., Darwin V.V., Krasnov E.A., Aliyev F.Sh., Zubailov K.Z.
Surgical treatment of anal fistula 74

Zakharov G.G., Zakharova M.A., Lychagin A.V., Drogin A.R., Podlesnaya A.A.
Anterior talofibular ligament plastic in patients with chronic ankle instability (literature review) 85

Research articles

Physiology

Semenova N.V., Lesnaya A.S., Madaeva I.M., Nikitina O.A., Kolesnikova L.I.
Assessment of the glutathione system and the biomolecules oxidation products contribution to the state of free radical homeostasis in women of two ethnic groups with insomnia 95

Nikolaev K.Yu., Kosarev I.A., Dadashova N.F., Lapitskaya Ya.K.
Associations of surfactant protein SP-A and SP-D content with blood lipid parameters in men and women of Novosibirsk 102

Biomedical sciences

Menshchikova E.B., Knyazev R.A., Trifonova N.V., Deeva N.A., Kolpakov A.R., Romakh L.P., Kandalintseva N.V.
Synthetic antioxidant TS-13 reduces doxorubicin cardiotoxicity 108

Ershov K.I., Shvetsova A.M., Sherstoboev E.Yu., Churin A.A., Zhdanov V.V., Korolev M.A., Madonov P.G.
Study of the immunotoxic properties of pegylated hyaluronidase 118

Khrapova M.V., Bryushinina O.S., Zyuzkova Yu.G., Kandalintseva N.V., Menshchikova E.B.
New synthetic monophenolic antioxidant TS-13 penetrates the blood-brain barrier 127

Clinical medicine

Nikolaev K.Yu., Kosarev I.A., Dadashova N.F., Lapitskaya Ya.K.
Influence of alcohol consumption on the levels of surfactant proteins SP-A and SP-D in blood in men and women in Novosibirsk 135

Denisova T.G., Vasileva E.N., Sidorov A.E., Denisova E.A., Levitskaya V.M., Sidorova T.N.
Association of vitamin D deficiency and preterm birth 143

Тарасова И.В., Разумникова О.М., Трубникова О.А., Кухарева И.Н., Сырова И.Д., Барбараш О.Л.
Возможности компьютеризированной программы тренировки для восстановления функции внимания и памяти при сосудистых когнитивных расстройствах 148

Свистунова Н.А., Налетов А.В., Масюта Д.И.
Некоторые показатели нутриентной обеспеченности детей с ограничительными типами питания 157

Абоян И.А., Федотова Е.Н., Максимов А.Ю., Комарова Е.Ф., Власов С.Н.
Взаимосвязь метилирования генов-супрессоров опухолей *APC*, *GSTP1*, *RASSF1A* с содержанием ассоциированных с простатспецифическим антигеном маркеров в диагностике рака предстательной железы 163

Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Нестерец А.М., Чуркина М.И., Березина О.В., Максимов В.Н.
Изменение паттерна метилирования гена *MIR-143* в опухолевой ткани диффузной В-крупноклеточной лимфомы 169

Клинический случай

Калинин Р.Е., Сучков И.А., Карпов А.В., Илясов И.Б., Шанаев И.Н.
Бифуркационное стентирование на фоне аневризмы передней нисходящей артерии 177

Организация здравоохранения

Воевода М.И., Чернышев В.М., Мингазов И.Ф.
Особенности естественного движения населения в Сибирском федеральном округе в период пандемии коронавирусной инфекции 184

Исправление к статье

Опыт разработки системы повторного протезирования клапанов сердца 195

Tarasova I.V., Razumnikova O.M., Trubnikova O.A., Kukhareva I.N., Syrova I.D., Barbarash O.L.
Possibilities of a computerized training program for recovery of the attention and memory function in vascular cognitive disorders 148

Svistunova N.A., Naletov A.V., Masyuta D.I.
Some indicators of nutritional security of children with restrictive types of nutrition 157

Aboyan I.A., Fedotova E.N., Maksimov A.Yu., Komarova E.F., Vlasov S.N.
The relationship between methylation of tumor suppressor genes *APC*, *GSTP1*, *RASSF1A* and content of prostate-specific antigen-associated markers in prostate cancer diagnosis 163

Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Nesterets A.M., Churkina M.I., Berezina O.V., Maksimov V.N.
Changes in the *MIR-143* gene methylation pattern in the tumor tissue of the diffuse large B-cell lymphoma 169

A clinical case

Kalinin R.E., Suchkov I.A., Karpov A.V., Ilyasov I.B., Shanaev I.N.
Bifurcation stenting on the background of an aneurysm of the anterior descending artery 177

Public health

Voevoda M.I., Chernyshev V.M., Mingazov I.F.
Features of natural population movement in the Siberian Federal District during the coronavirus pandemic 184

Erratum

Experience in the development of a system for repeated prosthetic heart valves 195

УДК 616.127-005.8-036.8 DOI: 10.18699/SSMJ20230501
Обзор литературы / Review article

Современные пути снижения летальности при инфаркте миокарда. Что необходимо предпринять?

О.Л. Барбараш, Т.Б. Печерина

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

Резюме

Инфаркт миокарда является грозным проявлением ИБС и определяет треть смертей, связанных с коронарной болезнью. В России ежегодно госпитализируются от 400 до 500 тысяч пациентов с острым коронарным синдромом, из них около половины – с инфарктом миокарда (ИМ). Динамика количества госпитализированных пациентов в последние годы говорит о его уменьшении. Краткосрочная летальность (30-дневная, в том числе госпитальная) после острого ИМ значительно снизилась за последние 50 лет: в абсолютном значении с 30 % в 1950-х годах до 5–8 % в настоящее время. Вместе с тем долгосрочная смертность после ИМ не улучшилась. Более того, в последние годы темпы снижения 30-дневной смертности от ИМ значительно сократились, почти достигнув «плато» за последние 15 лет. Установлено, что по силе влияния на выживаемость, инвалидизацию и качество жизни трудоспособного населения ИМ является важной не только медицинской, но и социальной проблемой. В представленном обзоре литературы обсуждены изменения подходов к снижению летальности при ИМ, а также главные события доказательной кардиологии последних 50 лет, позволившие эффективно управлять риском летальных исходов в этой категории пациентов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, летальность, чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Печерина Т.Б., e-mail: tb.pechorina@gmail.com
Для цитирования: Барбараш О.Л., Печерина Т.Б. Современные пути снижения летальности при инфаркте миокарда. Что необходимо предпринять? *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(5):6–13. doi: 10.18699/SSMJ20230501

Modern ways to reduced mortality of myocardial infarction. What should be done?

O.L. Barbarash, T.B. Pecherina

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

Summary

Myocardial infarction is a formidable manifestation of coronary artery disease and accounts for one third of deaths associated with coronary disease. In Russia, from 400 to 500 thousand patients with acute coronary syndrome are hospitalized annually, about half of them with myocardial infarction (MI). The dynamics of the number of hospitalized patients in recent years indicates its reduction. Short-term mortality (30-day, including hospital mortality) after acute MI has decreased significantly over the past 50 years: in absolute terms from 30 % in 1950 to 5–8 % at present. However, long-term mortality after MI did not improve. Moreover, in recent years, the rate of decline in 30-day mortality from MI has decreased significantly, almost reaching a “plateau” over the past 15 years. It has been established that in terms of the impact on survival, disability and quality of life of the working population, MI is an important not only medical but also social problem. This review of the literature discusses changes in approaches to reducing mortality in MI, as well as the main events in evidence-based cardiology over the past 50 years, which have made it possible to effectively manage the risk of death in this category of patients.

Key words: myocardial infarction, acute coronary syndrome, lethality, percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass grafting.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Pecherina T.B., e-mail: tb.pechorina@gmail.com
Citation: Barbarash O.L., Pecherina T.B. Modern ways to reduced mortality of myocardial infarction. What should be done? *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(5):6–13. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230501

ИБС является самой главной причиной смертности в ряду болезней системы кровообращения, определяя ее большую половину. За последние четыре десятилетия летальность в странах с высоким уровнем доходов снизилась практически на 50 %. Однако бремя заболеваемости и смертности от ИБС до сих пор остается значительным [1, 2]. Кроме того, снижение смертности от ИБС в последние десятилетия привело к увеличению продолжительности жизни; этот процесс сопровождается ростом заболеваемости и коморбидных состояний [1, 2]. По данным исследования Global Burden (2020), ИБС выявляется у 126 млн человек во всем мире (1655 на 100 тыс.), что составляет 1,72 % населения планеты [1].

Инфаркт миокарда (ИМ), грозное проявление ИБС, определяет треть смертей, связанных с коронарной болезнью [3]. Ежегодно острый коронарный синдром (ОКС) диагностируется примерно у 7 млн жителей, при этом у 30 % – ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), у 70 % – ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) [4]. Около 5 % пациентов умирают до госпитализации. В стационаре летальность от ИМ составляет до 10 %, в течение первого года после перенесенного ИМ умирает еще 10 % пациентов. Таким образом, ИМ является важной не только медицинской, но и социальной проблемой.

В России ежегодно госпитализируются от 400 до 500 тысяч пациентов с ОКС, из них около половины с ИМ [5, 6]. Динамика количества госпитализированных пациентов в последние годы говорит о его уменьшении [5, 6]. Однако вряд ли этот факт связан только со снижением заболеваемости ИМ. В условиях пандемии COVID-19 сокращение числа госпитализаций от ИМ объясняли меньшей обращаемостью за медицинской помощью [7]. Краткосрочная летальность (30-дневная, в том числе госпитальная летальность) после острого ИМ значительно снизилась за последние 50 лет: в абсолютном значении с 30 % в 1950-х годах до 5–8 % в настоящее время [8]. Вместе с тем долгосрочная смертность после ИМ не улучшилась. Более того, в последние годы темпы снижения 30-дневной смертности от ИМ значительно сократились, почти достигнув «плато» за последние 15 лет. Иллюстрацией этого факта являются результаты крупных регистровых исследований. Так, по данным шведского регистра (SWEDEHEART registry), в Европе после динамичного снижения смертности в конце XX в. и начала XXI в. на фоне активного внедрения методов инвазивного и медикаментозного лечения в последние 10 лет показатели госпитальной летальности от ИМ не уменьшаются [9]. Динамика показателей смертности от ОКС в России также подтверждает их стабильность без тенденции к снижению. Однако следует признать, что российские показатели в 1,5–2 раза превышают соответствующие значения в европейских и американских клиниках [6]. Обсуждая подходы к уменьшению летальности при ИМ, прежде всего необходимо вспомнить главные события доказательной кардиологии последних 50 лет, позволившие эффективно управлять риском летальных исходов в этой категории пациентов.

В истории изучения проблемы ОКС следует признать выдающуюся роль русских и советских кардиологов, описавших клинические формы ИБС, особо выделив Е.И. Чазова – пионера тромболитической терапии при остром ИМ [10]. До 1961 г. основной девиз в лечении пациентов с ИМ – полный длительный физический и эмоциональный покой, который в неосложненных случаях реализовался в течение 6 недель пребывания в госпитале [11]. За этим следовал еще более продолжительный период ограничения физической активности в домашних условиях. В тот период времени госпитальная летальность достигала 30 %. Большинство смертей были вторичными по отношению к механическим осложнениям и фатальным желудочковым аритмиям [12–15]. В последующем появление «коронарных» блоков с возможностью непрерывного контроля ЭКГ и выполнения в кратчайшие сроки дефибрилляции вдвое сократило показатели госпитальной летальности.

Первая победа – контроль за жизнеугрожающими желудочковыми нарушениями ритма в остром периоде ИМ – не повлияла на главную причину смерти в долгосрочном периоде наблюдения, сердечную недостаточность. Поскольку степень ее выраженности определяется площадью некроза миокарда, следующей целью в лечении пациентов явилось уменьшение размера ИМ [16]. Решение этой задачи стало возможным благодаря восстановлению проходимости инфаркт-

связанного коронарного сосуда в кратчайшие сроки от развития ИМ.

Внедрение тромболитической терапии, ознаменовавшее начало эры реперфузионных вмешательств, продемонстрировало снижение ранней и долгосрочной смертности при ИМ за счет восстановления кровотока и уменьшения размера ИМ (исследование GISSI в 1987 г.) [17]. Однако основные ограничения тромболизиса, связанные с риском кровотечений и не всегда эффективным восстановлением кровотока (в 40–50 %), явились стимулом к развитию альтернативных вариантов реперфузии – чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Основой для внедрения в клиническую практику ЧКВ послужили исследования 1993 г., продемонстрировавшие снижение смертности от ИМ по сравнению с тромболитической терапией [18, 19]. В последующем техническое усовершенствование процедур (использование стентов с лекарственным покрытием, применение радиального доступа) сократило частоту раннего тромбоза, перипроцедурного кровотечения из места доступа, позднего рестеноза, что также имело значение для уменьшения смертности от ИМ [20, 21]. Реперфузионная стратегия улучшила краткосрочный прогноз в период с 1985 по 2008 г. практически на 80 %, в то время как долгосрочная смертность снизилась за этот период только на 40 % [22]. Неблагоприятный прогноз после ИМ в основном был связан с патологическим ремоделированием левого желудочка. До сих пор ИМ является главной причиной развития и прогрессирования сердечной недостаточности.

Краеугольным камнем улучшения прогноза у пациентов с ИМ стало использование медикаментозных препаратов, ориентированных на патогенетические пути формирования ИМ и вторичную профилактику: антитромботическая терапия, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины, антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Среди антитромботических препаратов первым признанным полезным в условиях ИМ явилась ацетилсалициловая кислота (аспирин). Исследование ISIS-2 в 1988 г. показало, что комбинированная терапия аспирином и стрептокиназой в условиях ИМ имела колоссальные результаты в снижении смертности. В дальнейшем использование двойной антитромбоцитарной терапии с применением клопидогрела, тикагрелора и празугрела продемонстрировало дополнительные возможности в уменьшении летальности при ИМ [23–25].

Таким образом, внедрение стратегии реперфузии, несомненно, сыграло фундаментальную роль в улучшении прогноза при остром ИМ. Однако и этот положительный эффект имеет свои ограничения. Во многом это связано с тем, что реперфузионная стратегия устраняет последствия грубого гемодинамически значимого стеноза или окклюзии, но не способна эффективно управлять процессами микроциркуляции в миокарде. Следует помнить, что ИБС – это не только заболевание крупных сосудов, которые визуализируются при коронарной ангиографии, но и болезнь микроциркуляции. Нарушение микроциркуляции, не имеющее в настоящее время эффективных терапевтических воздействий, может являться фундаментальной причиной негативного прогноза и быть ответственной за «плато» в улучшении прогноза после ИМ, регистрируемое в последние 5–10 лет [26].

Еще в 1974 г. R.A. Kloner et al. продемонстрировали в эксперименте, что после окклюзии коронарной артерии и ее реперфузии в течение 90 минут не происходит гомогенного восстановления кровотока в проксимальных и дистальных участках миокарда по отношению к инфаркт-связанной коронарной артерии [27]. Этот так называемый феномен «no-reflow» в последующем был продемонстрирован и у пациентов с ИМ [28]. В настоящее время он является одним из основных причин, ответственных за долгосрочную миокардиальную дисфункцию и смерть.

Обсуждая возможности снижения летальности при ИМ, в том числе в России, следует признать, что главным инструментом его достижения в настоящее время является высокая степень приверженности медицинских организаций и пациентов принципам доказательной медицины. Об этом свидетельствуют результаты крупных российских и зарубежных регистров, демонстрирующих прямую связь степени следования необходимым диагностическим и лечебным стратегиям и уменьшения смертности [6]. По данным S. Leonardi et al. [29], повышение качества лечения на 1 % сопровождается снижением 30-дневной летальности на 3 %. В настоящее время это реализуется в России в жесткой системе контроля за соблюдением принципов маршрутизации пациентов с ОКС, а также выполнением стандартов ведения на всех этапах оказания медицинской помощи. Золотой стандарт лечения пациента с ОКСпST – реперфузия в кратчайшие сроки. Тем не менее до сих пор показатели использования реперфузионных методов лечения для российских пациентов с ОКСпST не достигают целевых значений [6]. Треть пациентов с ОКСпST остается без ЧКВ: первичное ЧКВ доступно менее 50 % таких пациентов, а у трети больных ЧКВ выполняется в период более 12 часов от начала клиники, когда оптимальные сроки реваскуляризации уже упущены. У 24 % российских пациентов с ОКСпST

определена фармакоинвазивная стратегия, однако ЧКВ после тромболитической терапии выполняется только у половины пациентов [6].

Для пациентов с ОКСбпST существующий в настоящее время подход, основанный на дифференцированном выборе сроков инвазивных диагностических и лечебных вмешательств (коронароангиографии и ЧКВ) в зависимости от группы риска пациента, также имеет сложности в реализации. В России лишь половине пациентов с ОКСбпST высокого риска проводятся ЧКВ [6]. К сожалению, в настоящее время отсутствуют исследования, детально анализирующие причины отказа от инвазивной стратегии ведения. Однако их анализ мог бы помочь в обосновании клинических и организационных подходов к снижению смертности.

Существует ряд объективных и субъективных причин низкой частоты выполнения инвазивной стратегии при ОКС. Для пациентов с ОКСпST – это позднее обращение за медицинской помощью и проблемы логистики, которые до сих пор существуют в ряде территорий. Для пациентов с ОКСбпST таких ограничений значительно больше. Категория пациентов с ОКСбпST с позиции управления краткосрочными и долгосрочными рисками остается недооцененной как исследователями, так и практическими кардиологами. Отсутствие четких рекомендаций, их неубедительность порождают недоверие к существующим рекомендациям и, соответственно, низкую частоту их соблюдения. Если для пациентов с ОКСпST в настоящее время абсолютно уверенно звучит рекомендация о реваскуляризации миокарда в кратчайшие сроки (уровень доказательности IA) [30], то для пациентов с ОКСбпST эта позиция имеет более низкий уровень доказательности (IC) [31].

Более того, в последние годы многие авторы в оригинальных исследованиях и в метаанализах ставят под сомнение целесообразность ранней инвазивной стратегии ведения пациентов с ОКСбпST. В общенациональном регистре Израиля (25 крупных клиник), опубликованном в 2022 г., среди пациентов с ОКСбпST и очень высоким риском только 6,4 % прошли ЧКВ в срок до 2 часов (в соответствии с современными руководящими принципами) [32]. Среди пациентов с высоким риском только 43,9 % получили немедленное или раннее ЧКВ, в то время как у 56,1 % пациентов выполнено отсроченное ЧКВ. Эти выводы демонстрируют большой разрыв между идеалом клинических рекомендаций и ежедневной клинической практикой.

Недавно представлен метаанализ 17 рандомизированных исследований с ранней и отсроченной инвазивной стратегией при ОКСбпST с позиции сравнения исходов заболевания [33]. Вновь продемонстрировано отсутствие различий по показателям общей смертности, частоте развития ИМ, кровотечений, инсульта, сердечной недостаточности. Единственное преимущество ранней инвазивной стратегии реализовалось в снижении риска рецидива ишемии миокарда.

Следующий важный вопрос – необходимость следования стратегии полной реваскуляризации миокарда. Эта позиция современных рекомендаций в последние годы меняется на диаметрально противоположную: от исключения полноты реваскуляризации и вмешательства только на инфаркт-связанном коронарном сосуде до, наоборот, следованию этим правилам. Изменились рекомендации, отражающие необходимость выполнения полной реваскуляризации миокарда и для пациентов с кардиогенным шоком [34]. Вместе с тем решать вопрос о полноте реваскуляризации приходится часто. Практически у половины пациентов с ОКС имеет место многососудистый коронарный атеросклероз [35]. Особенно остро этот вопрос стоит для пациентов с ОКСбпST, которым в большей степени свойственно многососудистое поражение коронарного русла. Недавно завершенное исследование COMPLETE демонстрирует пользу выполнения полной реваскуляризации миокарда в снижении риска неблагоприятных исходов, включая сердечно-сосудистую смерть и ИМ, по сравнению с вмешательством только на инфаркт-связанном коронарном сосуде [36]. Предметами споров остаются сроки проведения полной реваскуляризации (одномоментной немедленной или поэтапной), а также метод оценки гемодинамической значимости поражения коронарного русла (неинвазивный стресс-тест, внутрисосудистые методы оценки или просто ангиографически выявленный стеноз).

Наконец, предметом дискуссий является метод выполнения полной реваскуляризации. Так, для пациентов с ОКСбпST проведение коронарного шунтирования может претендовать на роль одного из главных методов полной реваскуляризации миокарда. Однако исследования, направленные на сравнение этих подходов, весьма ограничены. Большое обсервационное исследование FREEDOM, выполненное в условиях реальной клинической практики с использованием критериев включения в исследование (4661 пациент с сахарным диабетом, из них 2947 – с ОКС), продемонстрировало, что 30-дневная частота MACE и 5-летняя частота ИМ ниже у пациентов после коронарного шунтирования по сравнению с группой ЧКВ (отношение шансов 0,49 и 0,67 соответственно) [37].

Еще одно ограничение к снижению смертности от ИМ – отсутствие убедительных данных о выборе эффективной тактики ведения пациентов с ОКС и отсутствием гемодинамически значимых поражений коронарного русла. В настоящее время все «правила» ведения больных с ИМ ориентированы на лиц с ИМ 1-го типа. При этом варианты течения ИМ не 1-го типа имеют высокую распространенность и многообразие механизмов развития [38]. Деление ИМ на 1-й и 2-й типы впервые предложено в 2007 г., согласно второму универсальному определению ИМ [39]. Но особое внимание к этой проблеме привлекла публикация четвертого универсального определения ИМ (2018 г.), согласно которому диагностика острого повреждения миокарда базируется на повышении концентрации высокочувствительного тропонина с выделением 5 типов ИМ [40]. Среди них именно 2-й тип вызывает максимальное количество вопросов и нередко объективных трудностей диагностики, оценки прогноза, выбора лечения и последующей реабилитации таких больных. Следует отметить, что его основой является острое повреждение миокарда, ассоциированное с ишемией, вследствие несоответствия потребности миокарда в кислороде и его доставки, не связанное с повреждением атеросклеротической бляшки и формированием гемодинамически значимого коронарного стеноза или окклюзии сосуда. Однако доказательная база в отношении того, как лечить таких пациентов, отсутствует.

Информация о распространенности, диагностических подходах, особенностях течения и оценке прогноза у пациентов с ИМ 2-го типа в основном базируется на материале клинических исследований ИМ 1-го типа, при этом имеет ограниченный и разрозненный характер [41]. Результаты немногочисленных клинических исследований, в частности, проведенных в Швеции в 2011 г., свидетельствуют о том, что среди 20138 пациентов с ИМ у 7,1 % выявляется ИМ 2-го типа, а у 4,4 % – ИМ 3-го, 4-го и 5-го типов [42]. Вместе с тем, по данным различных регистров, частота ИМ 2-го типа колеблется от 1,6 до 36,6 % всех случаев ИМ, что отражает отсутствие единства в понимании критериев диагностики [43–46]. Прогнозируется увеличение числа таких пациентов, актуализируя проблемы, связанные с ИМ 2-го типа.

К числу инструментов снижения показателей смертности от ИМ на территории России и других стран относится стремление к социальному равенству между городом и селом, между различными регионами страны в возможности получения квалифицированной высокотехнологичной медицинской помощи. Итоги крупных зарубежных регистров, объединяющие около 150 тыс. пациентов, демонстрируют, что пациенты с ИМ, проживающие в сельской местности, имеют меньше шансов на диагностическую коронароангиографию, ЧКВ или коронарное шунтирование в течение 30 дней [1, 47]. После поправки на возраст, пол, социальный статус и клинические данные установлено, что 30-дневная смертность значительно выше среди пациентов сельских больниц. Эти различия актуальны и для российской популяции пациентов с острым ИМ [1]. Несмотря на продолжающийся процесс урбанизации, в настоящее время в России проживает около 25 % селян (более 37 млн человек) [1]. О неравенстве в доступности всех видов помощи говорят и данные российских регистров. Так, реперфузионное лечение при ОКСпST (ЧКВ+ тромболитическая терапия) использовано у 75 % пациентов Уральского, Сибирского, Приволжского федеральных округов, при этом 50 % пациентов с ОКСпST, проживающих в Южном федеральном округе (доля сельского населения 37 %), остались без реперфузии. По-видимому, с этим связаны и колоссальные различия в показателях госпитальной летальности в различных регионах страны.

Таким образом, лечение ИМ значительно улучшилось за последние десятилетия, что нашло отражение в улучшении прогноза. Однако до сих пор показатели госпитальной летальности и смертности после перенесенного ОКС остаются высокими. Эта проблема особенно актуальна для России. Строгое следование основным принципам доказательной медицины, отраженным в клинических рекомендациях, – залог успеха в лечении этой категории пациентов. Проблема ведения больных острыми формами ИБС – предмет научных исследований. Решение вопроса выбора оптимальных сроков, объема и способов реваскуляризации миокарда, способов восстановления эффективной перфузии миокарда при различных типах формирования ОКС являются перспективными с позиции управления рисками неблагоприятных, в том числе фатальных, событий.

Список литературы / References

1. Шальнова С.А., Драпкина О.М., Куценко В.А., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Яровая Е.Б., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Имаева А.Э., Шляхто Е.В., … Черных Т.М. Инфаркт миокарда в популяции некоторых регионов России и его прогностическое значение. *Рос. кардиол. ж.* 2022;27(6):9–19. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4952

Shalnova S.A., Drapkina O.M., Kutsenko V.A., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Yarovaya E.B., Balanova Yu.A., Evstifeeva S.E., Imaeva A.E., Shlyakhto E.V., … Chernykh T.M. Myocardial infarction in the

population of some Russian regions and its prognostic value. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):9–19. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4952

2. Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J., Benjamin E.J., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P., Chamberlain A.M., Cheng S., Delling F.N., … American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and stroke statistics – 2021 update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(8):254–743. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950

3. Mechanic O.J., Gavin M., Grossman S.A. Acute myocardial infarction. *In: StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083808/

4. Writing Committee Members, Gulati M., Levy P.D., Mukherjee D., Levy P.D., Mukherjee D., Amsterdam E., Bhatt D.L., Birtcher K.K., Blankstein R., … Shaw L.J. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2021;78(22):2218–2261. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.052

5. Timonin S., Shkolnikov V.M., Andreev E., Magnus P., Leon D.A. Evidence of large systematic differences between countries in assigning ischaemic heart disease deaths to myocardial infarction: the contrasting examples of Russia and Norway. *Int. J. Epidemiol.* 2022;50(6):2082–2090. doi: 10.1093/ije/dyab188

6. Алекян Б.Г., Бойцов С.А., Маношкина Е.М., Ганюков В.И. Реваскуляризация миокарда в Российской Федерации при остром коронарном синдроме в 2016–2020 гг. *Кардиология.* 2021;61(12):4–15. doi: 10.18087/cardio.2021.12.n1879

Alekyan B.G., Boytsov S.A., Manoshkina E.M., Ganyukov V.I. Myocardial revascularization in Russian Federation for acute coronary syndrome in 2016–2020. *Kardiologiya = Cardiology*. 2021;61(12):4–15. [In Russian]. doi: 10.18087/cardio.2021.12.n1879

7. Roth G.A., Vaduganathan M., Mensah G.A. Impact of the COVID-19 pandemic on cardiovascular health in 2020: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022;80(6):631–640. doi: 10.1016/j.jacc.2022.06.008

8. Laforgia P.L., Auguadro C., Bronzato S., Durante A. The reduction of mortality in acute myocardial infarction: from bed rest to future directions. *Int. J. Prev. Med.* 2022;13:56. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_122_20

9. Szummer K., Wallentin L., Lindhagen L., Alfredsson J., Erlinge D., Held C., James S., Kellerth T., Lindahl B., Ravn-Fischer A., … Jernberg T. Relations between implementation of new treatments and improved outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years: experiences from SWEDEHEART registry 1995 to 2014. *Eur. Heart. J.* 2018;39(42):3766–3776. doi: 10.1093/eurheartj/ehy554

10. Чазов Е.И., Матвеева Л.С., Мазаев А.В., Саргин К.Е., Садовская Г.В., Руда М.Я. Внутрикоронарное введение фибринолизина при остром инфаркте миокарда. *Терапевт. арх.* 1976;48(4):8–19.

Chazov E.I., Matveeva L.S., Mazaev A.V., Sargin K.E., Sadovskaya G.V., Ruda M.I. Intracoronary administration of fibrinolysin in acute myocardial infarction. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 1976;48(4):8–19. [In Russian].

11. Levine S.A., Lown B. "Armchair" treatment of acute coronary thrombosis. *J. Am. Med. Assoc.* 1952;148(16):1365–1369. doi: 10.1001/jama.1952.02930160001001

12. Norris R.M., Bensley K.E., Caughey D.E., Scott P.J. Hospital mortality in acute myocardial infarction. *Br. Med. J.* 1968;3(5611):143–146. doi: 10.1136/bmj.3.5611.143

13. Julian D.G. Treatment of cardiac arrest in acute myocardial ischaemia and infarction. *Lancet.* 1961;2(7207):840–844. doi: 10.1016/S0140-6736(61)90738-3

14. Goble A.J., Sloman G., Robinson J.S. Mortality reduction in a coronary care unit. *Br. Med. J.* 1966;1(5494):1005–1009. doi: 10.1136/bmj.1.5494.1005

15. Bloomfield D.K., Slivka J., Vossler S., Edelstein J. Survival in acute myocardial infarction before and after the establishment of a coronary care unit. *Chest.* 1970;57(3):224–229. doi: 10.1378/chest.57.3.224

16. Pfeffer M.A., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation.* 1990;81(4):1161–1172. doi: 10.1161/01.CIR.81.4.1161

17. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet.* 1986;327(8478):397–402. doi: 10.1016/S0140-6736(86)92368-8

18. Grines C.L., Browne K.F., Marco J., Rothbaum D., Stone G.W., O'Keefe J., Overlie P., Donohue B., Chelliah N., … Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N. Eng. J. Med*. 1993;328(10):673–679. doi: 10.1056/NEJM199303113281001

19. Nordmann A.J., Bucher H., Hengstler P., Harr T., Young J. Primary stenting versus primary balloon angioplasty for treating acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD005313. doi: 10.1002/14651858.CD005313

20. Popma J.J., Leon M.B., Moses J.W., Holmes D.R., Cox N., Fitzpatrick M., Douglas J., Lambert C., Mooney M., Yakubov S., … SIRIUS Investiga-

tors. Quantitative assessment of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in native coronary arteries. *Circulation.* 2004;110(25):3773–3780. doi: 10.1161/01.CIR.0000150331.14687.4B

21. Moreno R. Drug-eluting stents and other anti-restenosis devices. *Rev. Esp. Cardiol.* 2005;58(7):842–862. doi: 10.1157/13077236

22. Nauta S.T., Deckers J.W., Akkerhuis K.M., van Domburg R.T. Short- and long-term mortality after myocardial infarction in patients with and without diabetes: Changes from 1985 to 2008. *Diabetes Care.* 2012;35(10):2043–2047. doi: 10.2337/dc11-2462

23. Savarese G., Savonitto S., Lund L.H., Paolillo S., Marciano C., Dellegrottaglie S., Parente A., Trimarco B., Luscher T.F., Perrone-Filardi P. Efficacy and safety of prolonged dual antiplatelet therapy: a meta-analysis of 15 randomized trials enrolling 85 265 patients. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2016;2(4):218–228. doi: 10.1093/ehjcvp/pvw011

24. Abusnina W., Baral N., Seri A., Ben-Dor I., Alkhouli M., Monteleone P., Haddad E., Goldsweig A.M., Paul T.K. Safety and efficacy of ultra short-duration dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr. Probl. Cardiol.* 2022;47(10):101295. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101295

25. Selvaraj V., Chatterjee S., Hirai T., Abbott J.D., Bavishi C. Three versus 12-month dual antiplatelet therapy duration in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2022;100(7):1151–1158. doi: 10.1002/ccd.30467

26. Durante A., Camici P.G. Novel insights into an "old" phenomenon: The no reflow. *Int. J. Cardiol.* 2015;187:273–280. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.359

27. Kloner R.A., Ganote C.E., Jennings R.B. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J. Clin. Invest.* 1974;54(6):1496–1508. doi: 10.1172/JCI107898

28. Ndrepepa G., Tiroch K., Fusaro M., Keta D., Seyfarth M., Byrne R.A., Pache J., Alger P., Mehilli J., Schömig A., Kastrati A. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(21):2383–2389. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.054

29. Leonardi S., Montalto C., Carrara G., Casella G., Grosseto D., Galazzi M., Repetto A., Tua L., Portolan M., Ottani F., … ACS Clinical Governance Programme Investigators. Clinical governance of patients with acute coronary syndromes. *Eur. Heart. J. Acute. Cardiovasc. Care*. 2022;30;11(11):797–805. doi: 10.1093/ehjacc/zuac106

30. Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., Шахнович Р.М., Яковлев А.Н., Абугов С.А., Алекян Б.Г., Архипов М.В., Барбараш О.Л., … Якушин С.С. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. ж.* 2020;25(11):251–310. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4103

Averkov O.V., Duplyakov D.V., Gilyarov M. Yu., Novikova N.A., Shakhnovich R.M., Yakovlev A.N., Abugov S.A., Alekyan B.G., Arkhipov M.V., Barbarash O.L., … Yakushin S.S. 2020 clinical practice guidelines for acute st-segment elevation myocardial infarction. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):251–310. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4103

31. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затейщиков Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С., Яковлев А.Н., Абугов С.А., Алекян Б.Г., Архипов М.В., … Якушин С.С. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. ж.* 2021;26(4):149–202. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4449

Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateishchikov D.A., Panchenko E.P., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S., Yakovlev A.N., Abugov S.A., Alekyan B.G., Arkhipov M.V., … Yakushin S.S. Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):149–202. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4449

32. Cardarelli F., Bellasi A., Fang-Shu O., Shaw L.J., Veledar E., Roe M.T., Morris D.C., Peterson E.D., Klein L.W., Raggi P. Combined impact of age and estimated glomerular filtration rate on in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction (from the American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry). *Am. J. Cardiol.* 2009;103(6):766–771. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.11.033

33. Kite T.A., Kurmani S.A., Bountziouka V., Cooper N.J., Lock S.T., Gale C.P., Flather M., Curzen N., Banning A.P., McCann G.P., Ladwiniec A. Timing of invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. Heart. J.* 2022;43(33):3148–3161. doi: 10.1093/eurheartj/ehac213

34. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., … ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart. J.* 2019;14(14):1435–1534. doi: 10.4244/EIJY19M01_01

35. Saito Y., Kobayashi Y. Complete revascularization in acute myocardial infarction: a clinical review. *Cardiovasc. Interv. Ther.* 2023;38(2):177–186. doi: 10.1007/s12928-022-00907-6

36. Wood D.A., Cairns J.A., Wang J., Mehran R., Storey R.F., Nguyen H., Meeks B., Kunadian V., Tanguay J.F., Kim H.H., … COMPLETE Investigators. Timing of staged nonculprit artery revascularization in pa-

tients with ST-segment elevation myocardial infarction: COMPLETE Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74(22): :2713–2723. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.051

37. Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л., Клейн Г.В., Аксентьев С.Б., Платонов Д.Ю., Вышлов Е.В., Пономарев Э.А., Рабинович Р.М., Макаров Е.Л., … Герасимец Е.А. Фортелизин в сравнении с Метализе при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: однолетние результаты и клинические исходы многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ. *Рос. кардиол. ж.* 2018;23(11):110–116. doi: 10.15829/1560-4071-2018-11-110-116

Markov V.A., Duplyakov D.V., Konstantinov S.L., Klein G.V., Aksentev S.B., Platonov D.Yu., Vyshlov E.V., Ponomarev E.A., Rabinovich R.M., Makarov E.L., … Gerasimets EA. Fortelyzin in comparison with Metalyse for ST-elevated myocardial infarction: one-year results and clinical outcomes of a multicenter randomized study FRIDOM. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(11):110–116. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-11-110-116

38. Sricholwattana S., Chaipromprasit J., Kosum P. Prevalence and characteristics of non-ST-segment elevation in acute myocardial infarction with insignificant coronary artery disease. *Eur. Heart. J.* 2022;43(1):ehab849.067. doi: 10.1093/eurheartj/ehab849.067

39. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D., Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction; Jaffe A.S., Apple F.S., Galvani M., Katus H.A., Newby L.K., Ravkilde J., … Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction. *Eur. Heart. J.* 2007;28(20):2525–2538. doi: 10.1093/eurheartj/ehm355

40. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D.; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF). Task force for the universal definition of myocardial infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72(18):2231–2264. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462

41. Collinson P., Lindahl B. Type 2 myocardial infarction: the chimaera of cardiology? *Heart.* 2015;101(21):1697–1703. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307122

42. Baron T., Hambraeus K., Sundström J., Erlinge D., Jernberg T., Lindahl B.; TOTAL-AMI study group. Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart.* 2015;101(2):101–106, doi: 10.1136/heartjnl-2014-306093

43. Saaby L., Poulsen T.S., Hosbond S., Larsen T.B., Pyndt Diederichsen A.C., Hallas J., Thygesen K., Mickley H. Classification of myocardial infarction: frequency and features of Type 2 myocardial infarction. *Am. J. Medicine.* 2013;126(9):789–797. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.02.029

44. Hawatmeh A., Thawabi M., Aggarwal R., Abirami C., Vavilin I., Wasty N., Visveswaran G., Cohen M. Implications of misclassification of type 2 myocardial infarction on clinical outcomes. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2020;21(2):176–179. doi: 10.1016/j.carrev.2019.04.009

45. Saaby L., Poulsen T.S., Diederichsen A.C., Hosbond S., Larsen T.B., Schmidt H., Gerke O., Hallas J., Thygesen K., Mickley H. Mortality rate in type 2 myocardial infarction: observations from anunselected hospital cohort. *Am. J. Med.* 2014;127(4):295–302. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.020

46. Jogu H.R., Arora S., Vaduganathan M., Qamar A., Pandey A., Chevli P.A., Pansuriya T.H., Ahmad M.I., Dutta A., Sunkara P.R., … Herrington D. Wake Forest University long-term follow-up of type 2 myocardial infarction: The Wake-Up T2MI Registry. *Clin. Cardiol.* 2019;42(6):592–604. doi: 10.1002/clc.23182

47. Loccoh E.C., Joynt Maddox K.E., Wang Y., Kazi D.S., Yeh R.W., Wadhera R.K. Rural-urban disparities in outcomes of myocardial infarction, heart failure, and stroke in the United States. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022;79(3):267–279. doi: 10.1016/j.jacc.2021.10.045

Сведения об авторах:

Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0002-4642-3610, e-mail: olb61@mail.ru
Печерина Тамара Борзалиевна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-3996-3325, e-mail: tb.pechorina@gmail.com

Information about the authors:

Olga L. Barbarash, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0002-4642-3610, e-mail: olb61@mail.ru
Tamara B. Pecherina, doctor of medical sciences ORCID: 0000-0003-3996-3325, e-mail: tb.pechorina@gmail.com

Поступила в редакцию 12.04.2023
После доработки 17.05.2023
Принята к публикации 18.06.2023

Received 12.04.2023
Revision received 17.05.2023
Accepted 18.06.2023

УДК 617.528 DOI: 10.18699/SSMJ20230502
Обзор литературы / Review article

Минимально-инвазивная стоматология: история, теория и перспективы

С.В. Яргин

Российский университет дружбы народов
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Резюме

Представлен обзор литературы, касающийся некоторых аспектов истории отечественной стоматологии. В этой связи обсуждаются методы минимального вмешательства (минимально-инвазивные), которые включают воздушно-абразивное, лазерное, звуковое и ультразвуковое препарирование, а также атравматическое восстановительное лечение без механического препарирования. Обсуждаются показания к минимально-инвазивным методам, оценка активности кариеса, причины и механизмы ускоренного реставрационного цикла. Необходимость экономить зубную ткань в прошлом недооценивалась. Неселективное препарирование до твердого дентина в настоящее время рассматривается как избыточная терапия. Концепция минимально-инвазивной стоматологии используется также в эндодонтии и пародонтологии. При рецессии десны большое значение имеет предохранение тканей в состоянии атрофии от дальнейшего повреждения. При экстракции зубов следует воздерживаться от избыточного кюретажа лунки. Необходимо обеспечить независимость научных исследований в области стоматологии от конфликтов интересов. Пациентов нужно объективно информировать о возможных вариантах лечения и давать рекомендации с учетом медицинских показаний, пожеланий и возможностей. Требуется также разработка экономических мер с целью переориентации частных стоматологических клиник на прием пациентов с обязательным медицинским страхованием и использование минимально-инвазивных методов.

Ключевые слова: кариес, рецессия десны, атрофия, минимально-инвазивная стоматология.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Яргин С.В., e-mail: sjargin@mail.ru
Для цитирования: Яргин С.В. Минимально-инвазивная стоматология: история, теория и перспективы. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(5):14–24. doi: 10.18699/SSMJ20230502

Minimally invasive dentistry: history, theory and perspectives

S.V. Jargin

Peoples' Friendship University of Russia
117198, Moscow, Miklukho-Maklaya st., 6

Abstract

The article is a literature review concerning certain aspects of the history of Russian dentistry. In this regard, minimally invasive methods are discussed, including air-abrasive, laser, sonic and ultrasonic preparation, as well as atraumatic restorative treatment without mechanical preparation. Indications for minimally invasive methods, assessment of caries activity and prognosis, causes and mechanisms of the accelerated restoration cycle are discussed. The need to preserve dental tissues has been undervalued in the past. Non-selective preparation to hard dentin is currently considered hypertherapy. The concept of minimally invasive dentistry is also applied in endodontics and periodontology. In patients with gingival recession, it is important to protect atrophic tissues from further damage. After a tooth extraction, excessive socket curettage should be avoided. The research in dentistry should be protected from conflicts of interest. Patients should be objectively informed about treatment options, given recommendations based on clinical indications, wishes and possibilities. It is also necessary to develop economic measures in order to reorient private dental clinics to receive patients with compulsory medical insurance and the use of minimally invasive methods.

Key words: caries, gingival recession, atrophy, minimally invasive dentistry.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.
Correspondence author: Jargin S.V., e-mail: sjargin@mail.ru
Citation: Jargin S.V. Minimally invasive dentistry: history, theory and perspectives. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(5):14–24. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230502

Представлен краткий обзор литературы, касающийся некоторых аспектов истории отечественной стоматологии. В этой связи обсуждаются методы минимального вмешательства (минимально инвазивные), по возможности основанные на оценке кариесрезистентности. В рамках минимально инвазивной стоматологии используются воздушно-абразивное, лазерное, звуковое и ультразвуковое препарирование, полимерные боры и микроборы, вплоть до атравматического восстановительного лечения (atraumatic restorative treatment, ART) с пломбированием полостей после ручной очистки без механического препарирования [1–6]. ART ранее рассматривалось как вынужденная мера для слабо развитых регионов с недоступным полноценным лечением. Однако сегодня накапливаются данные в пользу того, что ART по долговременным результатам не уступает другим методам лечения кариеса [5]. ART снижает стоимость, не требует анестезии и повышает комплаенс, т.е. больные скорее обращаются при наличии показаний, а дети меньше боятся стоматолога. ART рекомендуется применять в детской стоматологии и у лиц пожилого возраста [6], а также у всех желающих этого пациентов. К сожалению, просьба «запломбировать без сверления» нередко встречает отказ. Минимально инвазивную терапию характеризуют как «высококвалифицированное, авторское лечение», реализуемое в частных клиниках [6]. Отметим, что ART и отказ от инвазивных методик должны снижать стоимость терапии.

К методам лечения кариеса без механического препарирования относится инфильтрация с использованием реминерализирующих растворов и препаратов фтора. Для восстановления зубов применяют полимерные композиты, которые позволяют уменьшить объем препарирования твердых тканей при формировании полости. Адгезивное шинирование и протезирование в большей степени экономят твердые ткани, чем традиционные ортопедические методы. Наконец, виниры могут служить малоинвазивной альтернативой коронкам. Де- и реминерализация зависят от кислотообразующей микрофлоры зубного налета, а также от минерального и органического компонентов ротовой жидкости, анализ которой может учитываться при оценке активности кариеса, выбора методов профилактики и лечения [7–9]. Бактериологический анализ слюны и зубного налета также может иметь значение для оценки прогноза [10]. Кариесрезистентность желательно учитывать при решении вопроса о показаниях к механическому препарированию и его объеме [11]. В этой связи необходимо отметить приоритет Омской стоматологической школы. Профессора В.К. Леонтьев, В.Г. Сунцов, Т.Ф. Виноградова, В.Б. Недосеко и др. изучили механизмы де- и реминерализации эмали, разработали методы ранней диагностики, профилактики и терапии кариеса, в том числе композиции растворов кальция, фтора и фосфатов, а также реминерализующие гели. Изучены патогенетические механизмы начального кариеса [12–16]. Научная общественность сожалеет о решении ВАК приостановить работу специализированного Ученого совета ОГМИ по защите докторских диссертаций по специальности «стоматология», который был создан как Совет для Сибири и Средней Азии [16].

С 1960-х годов в большинстве развитых стран частота кариеса снижалась в результате использования препаратов фтора и уменьшения потребления сахаристых продуктов [17]. По-видимому, в России имеет место гипердиагностика кариеса, о чем говорит статистика его выявления в возрасте 3 лет – 67 %, 6 лет – 87 %, 12 лет – 92 % [14]. Сообщалось о 100%-й частоте кариеса (лечение требовалось в 55,73 % случаев) среди 1030 обследованных лиц старше 35 лет [18]. Соответствующие цифры в зарубежной литературе ниже [19–24]; пик заболеваемости смещается из детского в зрелый возраст [24]. Необходимость сохранять твердые ткани зуба раньше недостаточно принималась во внимание. Предпочтение отдавалось методам массовой профилактики посредством медосмотров с лечением: «Санированным можно считать ребенка, у которого запломбированы все постоянные зубы» [25]; «Пресечение кариеса в самом начале его возникновения», т.е. при очаговой деминерализации, пигментации эмали, застревании зонда в фиссуре [26]. При локализации поверхностного (в пределах эмали) кариеса в фиссурах или на контактных поверхностях препарирование и пломбирование считали обязательными [27]. Некоторые рекомендации менее категоричны: «Спорным считают вопрос о профилактическом пломбировании подозрительных на кариес фиссур» [28]. В организованных

детских коллективах санация фактически была принудительной: «Врач выявляет детей, уклоняющихся от санации, и принимает меры совместно со школьной администрацией» [25]; согласия родителей не спрашивали. В школах стоматологические диспансеризации с лечением рекомендовали проводить 2 раза в год [29]. Подчеркивалось, что санация должна быть систематической и исчерпывающей [30]. Нормативы оказания стоматологической помощи способствовали спешке и препарированию зубов без четких показаний, часто с избыточным удалением твердых тканей, высушиванием и термическим повреждением [31, 32]. Отмечалось низкое качество пломбировочных материалов [12]. Ускоренный реставрационный цикл (tooth death spiral) в конечном счете вел к утрате зубов [33]. Директива заканчивать любое обращение полной санацией [30, 31] способствовала ускорению реставрационного цикла. В публикациях того времени не найдено информации о том, сколько лет в среднем держались пломбы. Старшее поколение знает ответ на этот вопрос: средний класс ходил с золотыми протезами уже в студенческие годы, а остальные – с дефектами зубных рядов. Обязательная санация сохранялась до конца советского времени. Другим фактором были «елки» и детские праздники, которые устраивали в клубах, дворцах пионеров и по месту работы родителей. Детей везли по морозу на праздник, где им вручали «подарки» в картонных коробочках или кульках: мандарин, пачка печенья, остальное – карамель и леденцы, которые голодные дети грызли. Очаговая деминерализация эмали обратима в отсутствие повреждения [3]. Очевидно, если грызть кристаллический сахар, можно повредить эмаль в очагах ее деминерализации и истончения. Некоторые дети отправлялись на прием к стоматологу вскоре после «елки»; у других поврежденные зубы препарировали во время диспансеризаций. В настоящее время планируется восстановить практику диспансеризаций. В связи с этим необходимо подчеркнуть важность соблюдения принципа информированного согласия. Пациентов иногда просят заранее подписать документ, подтверждающий согласие на неназванные процедуры, а препарирование зубов могут начать в ходе осмотра без предупреждения.

Исследование с помощью зонда часто производилось с избыточной силой. Сегодня известно, что неправильно используемый зонд может вызвать повреждение. Использование остроконечных зондов противопоказано в связи с риском повреждения и переноса кариесогенных бактерий на другие зубы [19]. Когда зонд застревает, это может быть связано с местной анатомией извилистой фиссуры, пораженной или здоровой [34]. Важно избегать повреждения эмали в очагах деминерализации, обратимость которой сегодня общеизвестна. Однако некоторые современные издания рекомендуют традиционное использование зонда: «При наличии кариозной полости зонд задерживается в пределах эмали и дентина. Зондированием определяют глубину, а также болезненность стенок и дна кариозной полости» [11]. Согласно недавнему руководству по детской стоматологии, «поверхностный кариес зондируют, определяя наличие шероховатости… Зондирование фиссур проводят особенно тщательно»; «поверхностный кариес зондируют», а полостные дефекты тщательно проверяют путем зондирования стенок и дна [35]. Традиционные подходы к лечению кариеса по-прежнему фигурируют в литературе: «При лечении кариозных поражений зубов необходимо проводить тщательное удаление деминерализованных (т.е. пораженных кариозным процессом) тканей зуба»; «стенки кариозной полости должны быть твердыми при зондировании» [11]. Руководство по детской терапевтической стоматологии [36] рекомендует удалять только мягкий дентин. При этом отмечается, что необходимо максимальное удаление патологически измененных тканей зуба [36]. Встречаются рекомендации иссечения темноокрашенного дентина. Полость советуют формировать в границах твердого светлого дентина [1]; в полость вводят шаровидный бор, удаляют все поврежденные ткани [6, 37]. Дно полости должно быть плоское и крепитирующее при зондировании. Необходимо «удаление функционально неполноценных и инфицированных тканей зуба, не способных к регенерации» [27]. По-прежнему рекомендуется тест сверления (оценка чувствительности при препарировании), «что имеет решающее значение при определении объема препарирования» [38]. Между тем в мировой литературе давно выражается озабоченность по поводу избыточной терапии кариеса. Преобладает мнение, что размягченный дентин полностью иссекать не обязательно, в особенности на пульпарной стенке полости [2, 39]. Приоритетом должно быть сохранение твердых тканей.

Методы оценки кариесрезистентности, активности и прогноза кариеса учитывают характер питания, биохимические и микробиологические показатели, распространенность зубного налета (plaque index – индекс бляшки), анамнез и динамику дефектов эмали и дентина [4]. Как отмечалось выше, для прогноза кариеса может иметь значение анализ ротовой жидкости. Только на основании количества пломб, полостей и удаленных зубов в рамках индекса КПУ трудно судить о кариесрезистентности и роли ятрогенного фактора. Изменения могут быть ятрогенными в

отсутствие кариеса. Имеет значение наблюдение в динамике. Однако «показатель прироста интенсивности кариеса» [11] может оказаться высоким в результате ускоренного реставрационного цикла. При оценке активности кариеса нужно учитывать анамнез: если пациент на протяжении многих лет не замечал самопроизвольного разрушения зубов, в том числе после фрактур и выпадения пломб, это может служить аргументом в пользу более экономного препарирования. Таким образом, пациенты должны участвовать в принятии решений о лечении. Представляется вероятным, что кровоточивость десен препятствует развитию кариеса благодаря бактерицидным свойствам крови, частому полосканию рта и щадящей «зубной» диете.

Учитывая снижение частоты кариеса и его гипердиагностику, целесообразность профилактической герметизации фиссур с иссечением пигментированных и деминерализованных тканей, механическим препарированием и протравливанием [27, 40] вызывает сомнение. Фиссуротомию рекомендуют также с диагностическими целями [6]. При протравливании кислотами повреждаются эмалевые призмы [41]. Данные о сохранности герметиков разноречивы и зависят от материала; это – тема для отдельного обзора. В отечественной литературе отмечалась сохранность стеклоиономерного цемента в 96,4 % зубов через 1 год после инвазивной и 68,2 % – после неинвазивной герметизации фиссур [42]. Согласно другому исследованию, сохранность стеклоиономерных цементов через 1, 6, 12 и 24 месяцев составила около 90, 80, 60 и 20 % соответственно, а спустя 3 года – 10 %; для полимерных композитов показатель был 90% через 3 года [41]. Поры в герметике обнаруживали в 31 % зубов через 1 год и в 51,7 % – через 2 года [40]. Согласно другому источнику, нарушение целостности герметиков в постоянных молярах верхней челюсти начиналось с 12 месяцев, каждые 6 месяцев возрастало, а к 36 месяцам достигло 8,2 % [43]. В зарубежных публикациях показатели сохранности герметиков сопоставимы с цитированными выше: например, 70–96 % после 2 лет (см. систематический обзор [44]). Согласно другому обзору, герметики на основе полимерных композитов (смол) показали наилучшую пятилетнюю выживаемость: 69,9–83,8 % [45]. С учетом экономической заинтересованности не всегда можно исключить уклон. Согласно недавнему Кокрейновскому обзору, имеются доказательства среднего качества (moderate-quality evidence) в пользу эффективности герметизации фиссур как средства профилактики кариеса в сроки до 4 лет, но позже достоверность снижается [46]. Запечатывание фиссур постоянных моляров рекомендуют начинать в возрасте 5–6 лет [27]. Что будет с этими зубами через 10–30 лет, неизвестно, а для пациента это важно. Поддержание герметизации требует регулярных осмотров и повторного препарирования по показаниям. Рекомендация запечатывания фиссур «на протяжении всей жизни до физиологического стирания жевательных поверхностей, т.е. до 50–55 лет» [6], вызывает сомнение. Жевательные поверхности часто сохраняются до старости без применения инвазивных профилактических методик. Необходимы длительные сроки наблюдения и достоверная статистика по реставрационному циклу после инвазивной герметизации фиссур.

Качество пломбирования корневых каналов часто бывало недостаточным: на рентгенограммах можно видеть рыхлое, частичное заполнение [19]. Отрицательно сказывался дефицит эффективных анестетиков [47]. Между тем в эндодонтии все шире используются минимально инвазивные методы. Чрезмерное удаление дентина повышает риск трещин и переломов зубов с запломбированными корневыми каналами. В целях сохранения дентина корневые каналы препарируют ультразвуковыми насадками, вращающимися и реципрокными никель-титановыми инструментами (Ni-Ti файлы) с высокой гибкостью. С той же целью применяются химическая обработка и дезинфекция корневых каналов, рентгенологическая навигация, трехмерная визуализация с помощью конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ), операционные микроскопы и бинокулярные лупы в сочетании с усиленным освещением. Ввиду возможной регенерации пульпо-дентинного комплекса большое значение имеет сохранение жизнеспособной пульпы. Для этой цели разрабатываются консервативные доступы (эндодонтические полости) [48].

Минимально инвазивные методы применяются в пародонтологии [49]. В качестве примера рассмотрим рецессию десны (РД). При РД происходит апикальное перемещение десневого края с частичным обнажением корня зуба. В ряде случаев развитие РД можно остановить путем предотвращения воспаления и травмирования десен [50]. Среди причин травматизации – чистка зубов с применением избыточной силы и жестких щеток, неправильное использование флоссов и зубочисток. Ортодонтическое лечение может предрасполагать к РД. В прошлом повреждение десны с развитием РД наблюдалось под действием мышьяковистой пасты при нарушении герметизации. В литературе встречаются необоснованные рекомендации, например: «Жесткая щетка не только не повреждает десну, но способна оказать лечебное воздействие на ткани пародонта, редуцируя РД за счет эффекта механической стимуля-

ции» [51]. На самом деле, жесткая щетка может способствовать прогрессированию РД [52]. Чрезмерная чистка зубов повреждает эмаль, особенно при наличии эрозий и деминерализации, а также пелликулу, которая защищает зубы от кислой среды и растворяющих агентов [53–57]. Однако возможно, что пелликула способствует прикреплению бактерий, участвуя в образовании бляшки и патогенезе кариеса [54]. На данную тему нужны дальнейшие исследования. При РД чистка зубов щеткой должна быть осторожной, ее желательно частично или полностью заменить полосканиями полости рта [58]. В систематическом обзоре не получено достаточных данных, чтобы подтвердить или отвергнуть гипотезу связи между чисткой зубов и РД, однако отмечено, что сила, продолжительность и частота чистки зубов, а также жесткость щетки являются факторами риска РД [59]. Представлениям о необходимости частой чистки зубов издавна содействовали производители порошков и паст. Зубная нить (флосс) при неосторожном использовании тоже может повреждать десну [60]; представляется возможным раскачивание зубов, в особенности резцов, и повреждение деминерализованных участков эмали. Вызывают сомнения рекомендации пальцевого массажа десен, а также использование лазера в лечении РД. Повреждающее действие лазера на атрофированную ткань может маскироваться субъективным улучшением вследствие эффекта плацебо. Из общей патологии известно, что повреждение может усиливать атрофию. Лазер используется в лечении заболеваний пародонта, однако некоторые систематические обзоры не подтвердили эффективности [61]. Данные литературы разноречивы; объективность многих публикаций вызывает сомнения. Подобно другим видам излучения, лазер в малых дозах вызывает нагрев, а в более высоких – повреждение. Предполагаемое нетепловое (фотохимическое) лечебное действие лазера теоретически малопонятно; требуются независимые исследования, в том числе на животных, включающие термометрию, с целью изучения возможного повреждающего действия. Преимущества бактерицидного эффекта эпизодического воздействия лазера перед полосканиями полости рта вызывают сомнения. Предполагаемое усиление регенерации может представлять собой репаративную реакцию на повреждение, что в целом неблагоприятно при атрофии. Другие области применения лазера – фотодинамическая терапия, абляция и др. выходят за рамки настоящего обзора. Хирургическое лечение РД здесь также не рассматривается.

Во многих публикациях отмечалась корреляция распространенности зубного налета и камня с РД. Известно, что корреляция не доказывает причинно-следственной связи. Имеется мнение, что зубной камень сам по себе мало влияет на прикрепление десен и вторичен по отношению к РД [62]. Не выявлено связи между зубным камнем и РД у подростков [63]. Часто приводимый аргумент о зубных наложениях как источнике инфекции может иметь смысл при воспалении, хотя разнообразная микрофлора представляет собой норму для ротовой полости, а большинство микроорганизмов зубного налета не относят к патогенным [64]. Характер взаимосвязи между зубным камнем и РД различен в разных социальных группах: среди лиц с низким уровнем гигиены поддесневые отложения более распространены и коррелируют с нарушением прикрепления десен. У пациентов с адекватной гигиеной эта связь менее очевидна [62, 65, 66]. Отметим, что понятие «гигиена полости рта» нечетко определено, поскольку требования гигиены смешивают с эстетикой. Снятие зубных отложений производится с помощью механических (ручных или вращающихся) инструментов, ультразвука или лазера. Механическое удаление зубного камня (скейлинг) сопряжено с риском повреждения тканей, ортопедических конструкций и реставраций [67]. Повреждение эмали и мягких тканей может вести к повышенной чувствительности зубов и РД [68, 69]. Вопреки рекомендациям [11], эта процедура не показана, по крайней мере, части больных старшего возраста, особенно при подвижности зубов. Ручной скейлинг требует навыка, иногда выполняется в условиях недостаточного обеспечения качества [67, 70]. Ультразвук может повреждать пломбы, реставрации и деминерализованную эмаль [67]. Лазер обсуждался выше. С учетом относительной твердости зубного камня, его соединения с эмалью и особенно с цементом [71] требует дальнейшего изучения повреждение поверхности зубов при различных методах удаления камня [72], в том числе в физических экспериментах. При атрофии вообще и возрастной атрофии в особенности отношение к тканям пародонта должно быть щадящим; терапия назначается индивидуально в зависимости от выраженности атрофии и эстетических запросов пациента. Лечение РД должно соответствовать концепции минимально инвазивной периодонтальной терапии [49] и минимально инвазивной стоматологии в целом.

Минимально инвазивный подход применяется также в хирургической стоматологии. К минимально инвазивным альтернативам удаления зубов относятся трансплантация, реплантация и экструзия. Остановимся подробнее на кюретаже лунки. После экстракции зуба рекомендуется хирургической ложечкой удалить разрастания

патологической грануляционной ткани и оставшуюся гранулему [73]; аналогичные рекомендации встречаются в современных публикациях. Знакомые со стоматологическим материалом патоморфологи знают, что названные ткани визуально трудноотличимы от нормальной ткани десны, которая нередко удаляется при кюретаже. Гистологическое исследование соскобов из лунок после экстракции зубов могло бы стать темой исследования. Зарубежные руководства рекомендуют щадящее выскабливание [74]; кюретаж лунки не всегда упоминают среди обязательных манипуляций при удалении зуба [75, 76]. В некоторых отечественных изданиях отмечается необходимость осторожного выскабливания лунок в области нижних моляров [77, 78]. В то же время отмечается, что после удаления верхних моляров от выскабливания в верхушечном пародонте лучше воздерживаться из-за риска перфорации верхнечелюстного синуса [78]. Избыточный кюретаж может способствовать РД, обнажению соседних корней, повышенной чувствительности и болезненности, иногда достаточно интенсивной, чтобы повлечь за собой следующее удаление. Нами описан случай экстракции верхнего моляра с избыточным кюретажем лунки и развитием РД (статья с иллюстрациями доступна в Интернете [79]); позже потребовалась экстракция соседнего моляра.

Приватизация стоматологии повлекла за собой новые проблемы. Некоторые частнопрактикующие стоматологи убеждают пациентов соглашаться на экстракцию и протезирование. В ход идут клише: «Зуб сгнил, нитевидная трещина, альвеолярная кость рассосалась. Вы все равно скоро потеряете этот зуб» (хотя status localis не меняется многие годы). При экстракции зубов некоторые стоматологи в поликлиниках предлагают выбор: «Вам платную или бесплатную инъекцию?» Анестезия после бесплатной инъекции неполная. Возможны следующие последствия: больной откажется от кюретажа лунки при наличии показаний. Если пациенту предстоит протезирование с удалением нескольких зубов, после болезненной экстракции он, скорее, воспользуется платной услугой. Использование фактора боли для манипуляции в пользу платных услуг противоречит медицинской этике. Согласно резолюции Всемирной медицинской ассоциации, доступ к адекватному обезболиванию относится к правам человека [80]. Стоматологи нередко выбирают план лечения, руководствуясь коммерческими соображениями, а не клиническими показаниями [81], что признается в частных беседах. В некоторых бесплатных поликлиниках принимается оплата в частном порядке, а неплатящих пациентов подвергают моббингу; отмечалось грубое обследование с помощью зонда, намеки на плохое качество пломбировочного материала, недостаточная анестезия. Приведенные здесь соображения в краткой форме были опубликованы в «Австрийской зубоврачебной газете» [82]; в последовавшей переписке зарубежные коллеги давали следующие советы: за незаконную оплату, вмешательства без достаточных показаний и несоблюдение принципа информированного согласия предупреждать, а затем лишать права заниматься зубоврачебной практикой. После лишения можно выдавать целевые разрешения на работу в отдаленных регионах Севера и Сибири или в учреждениях с нехваткой соответствующих специалистов. Последнее применимо к врачам всех специальностей. Для осуществления названных мер необходим эффективный, свободный от коррупции механизм. В условиях законности и соблюдения медицинской этики рыночная экономика создает условия для соревнования конструктивных идей, инноваций и качества услуг, а при несоблюдении конкуренция оборачивается дискредитацией бесплатной медицины. Среди мер по устранению недостатков следует назвать внедрение в стоматологии тех же принципов медицинской этики, что и в других разделах медицины: «Стоматология для пациентов вместо стоматологии для стоматологов» [83]. Кроме того, необходимы экономические меры, направленные на то, чтобы частнопрактикующие стоматологи принимали пациентов, застрахованных по обязательному медицинскому страхованию (по примеру некоторых стран Европы, подробнее см. [84]). Стоматологическое лечение в бесплатных поликлиниках должно осуществляться на высоком современном уровне. Одновременно оплата стоматологов в поликлиниках должна быть приближена к уровню других развитых стран. Пациентов необходимо объективно информировать о возможных вариантах лечения и давать рекомендации с учетом медицинских показаний, пожеланий и возможностей.

Список литературы / References

1. Бритова А.А. Кариесология и заболевания твердых тканей зубов. М.: Юрайт, 2019. 249 с.

Britova A.A. Cariesology and diseases of hard tissues of teeth. Moscow: Yurait; 2019. 249 p. [In Russian].

2. Warreth A. Dental caries and its management. *Int. J. Dent*. 2023;2023:9365845. doi: 10.1155/2023/9365845

3. Desai H., Stewart C.A., Finer Y. Minimally invasive therapies for the management of dental caries – a literature review. *Dent. J. (Basel)*. 2021;9(12):147. doi: 10.3390/dj9120147

4. Doméjean S., Banerjee A., Featherstone J.D.B. Caries risk/susceptibility assessment: its value in minimum intervention oral healthcare. *Br. Dent. J.* 2017;223(3):191–197. doi: 10.1038/sj.bdj.2017.665

5. Torres P.J., Phan H.T., Bojorquez A.K., Garcia-Godoy F., Pinzon L.M. Minimally invasive techniques used for caries management in dentistry. A review. *J. Clin. Pediatr. Dent*. 2021;45(4):224–232. doi: 10.17796/1053-4625-45.4.2

6. Николаев А.И., Цепов Л.М. Практическая терапевтическая стоматология. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 924 с.

Nikolaev A.I., Tsepov L.M. Practical therapeutic dentistry. Moscow: MEDpress-inform, 2010. 924 p. [In Russian].

7. Леонтьев В.К., Иванова Г.Г. Методы исследования ротовой жидкости и состояния твердых тканей зубов (обзор литературы) (часть I). *Институт стоматологии*. 2013;4(61):86–88.

Leontyev V.K., Ivanova G.G. Methods of investigating the oral fluid and the state of dental hard tissues (review). *Institut stomatologii = Institute of Dentistry*. 2013;4(61):86–88. [In Russian].

8. Grohe B., Mittler S. Advanced non-fluoride approaches to dental enamel remineralization: The next level in enamel repair management. *Biomater. Biosyst*. 2021;4:100029. doi: 10.1016/j.bbiosy.2021.100029

9. Alamoudi A., Alamoudi R., Gazzaz Y., Alqahtani A.M. Role of salivary biomarkers in diagnosis and detection of dental caries: a systematic review. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(12):3080. doi: 10.3390/diagnostics12123080

10. Thenisch N.L., Bachmann L.M., Imfeld T., Leisebach Minder T., Steurer J. Are mutans streptococci detected in preschool children a reliable predictive factor for dental caries risk? A systematic review. *Caries Res*. 2006;40(5):366–374. doi: 10.1159/000094280

11. Трунин Д.А., Постников М.А., Чигарина С.Е. Терапевтическая стоматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 919 с.

Trunin D.A., Postnikov M.A., Chigarina S.E. Therapeutic dentistry. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 919 p. [In Russian].

12. Леонтьев В.К. О состоянии стоматологической науки в России (личный анализ). *Институт стоматологии*. 2006;1(30):6–13.

Leontyev V.K. On the state of dental science in Russia (personal analysis). *Institut stomatologii = Institute of Dentistry*. 2006;1(30):6–13. [In Russian].

13. Мацкиева О.В., Скрипкина Г.И., Ломиашвили Л.М. Инновационная деятельность кафедры детской стоматологии ОмГМУ по проблемам диагностики, профилактики и лечения основных стоматологических заболеваний. *Стоматол. дет. возраста и профилакт*. 2016;15(1):81–84.

Matskieva O.V., Skripkina G.I., Lomiashvili L.M. Innovative activities of the department of paediatric dentistry of the Omsk State Medical University on the diagnosis, prevention and treatment of dental diseases. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika = Pediatric Dentistry and Dental Profilaxis.* 2016;15(1):81–84. [In Russian].

14. Сунцов В.Г., Волошина И.М. Роль диспансеризации в укреплении стоматологического здоровья детей. *Стоматол. дет. возраста и профилакт.* 2011;10(2):12–14.

Suntsov V.G., Voloshina I.M. The role of clinical examination in the children dental health consolidation. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika = Pediatric Dentistry and Dental Profilaxis*. 2011;10(2):12–14. [In Russian].

15. Скрипкина Г.И., Карницкий А.В., Волошина И.М., Романова Ю.Г. 40 лет кафедре детской стоматологии Омского государственного медицинского университета. *Институт стоматологии*. 2015;4(69):46–48.

Skripkina G.I., Karnitsky A.V., Voloshina I.M., Romanova Yu.G. 40 years of the Department of Pediatric Dentistry of the Omsk State Medical University. *Institut stomatologii = Institute of Dentistry*. 2015;4(69):46–48. [In Russian].

16. Леонтьев В.К. О роли научной школы стоматологического факультета Омского медицинского университета в развитии научной стоматологии в СССР и России. *Инновационные технологии в стоматологии:* сб. тр. симп., Омск, 24–25 ноября 2017. Омск: КАН, 2017. 41–45.

Leontiev V.K. On the role of the scientific school of the Faculty of Dentistry of the Omsk Medical University in the development of scientific dentistry in the USSR and Russia. *Innovative Technologies in Dentistry*: proc. simp., Omsk, November 24–25, 2017. Omsk: KAN, 2017. 41–45. [In Russian].

17. Oliveira B.H., Rajendra A., Veitz-Keenan A., Niederman R. The effect of silver diamine fluoride in preventing caries in the primary dentition: a systematic review and meta-analysis. *Caries Res*. 2019;53(1):24–32. doi: 10.1159/000488686

18. Прохватилов Г.И., Шелепов А.М., Черныш В.Ф., Гребнев Г.А., Николаев В.А. О стоматологической заболеваемости офицеров запаса (в отставке): эпидемиологическое исследование. *Воен.-мед. ж.* 2006;327(12):17–21.

Prokhvatilov G.I., Shelepov A.M., Chernysh V.F., Grebnev G.A., Nikolayev V.A. The incidence of stomatologic diseases among the reserve officers: the epidemiological investigation. *Voyenno-meditsinskiy zhurnal = Military Medical Journal*. 2006;327(12):17–21. [In Russian].

19. Велбери Р.Р., Даггал М.С., Хози М.-Т. Детская стоматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 455 с.

Welbury R.R., Duggal M.S., Hosey M.-T. Paediatric dentistry. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 455 p. [In Russian].

20. Cheng L., Zhang L., Yue L., Ling J., Fan M., Yang D., Huang Z., Niu Y., Liu J., Zhao J., … Zhou X. Expert consensus on dental caries management. *Int. J. Oral Sci*. 2022;14(1):17. doi: 10.1038/s41368-022-00167-3

21. Kale S., Kakodkar P., Shetiya S., Abdulkader R. Prevalence of dental caries among children aged 5-15 years from 9 countries in the Eastern Mediterranean Region: a meta-analysis. *East Mediterr. Health J*. 2020;26(6):726–735. doi: 10.6719/emhj.20.050

22. Frencken J.E., Sharma P., Stenhouse L., Green D., Laverty D., Dietrich T. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis - a comprehensive review. *J. Clin. Periodontol*. 2017;44 Suppl. 18:S94–S105. doi: 10.1111/jcpe.12677

23. Rodrigues J.A., Olegario I., Assunção C.M., Bönecker M. Future perspectives in pediatric dentistry: where are we now and where are we heading? *Int. J. Clin. Pediatr. Dent*. 2022;15(6):793–797. doi: 10.5005/jp-journals-10005-2475

24. Kassebaum N.J., Bernabé E., Dahiya M., Bhandari B., Murray C.J., Marcenes W. Global burden of untreated caries: a systematic review and metaregression. *J. Dent. Res*. 2015;94(5):650–658. doi: 10.1177/0022034515573272

25. Бетельман А.И. Инструкция по санации полости рта детей школьного возраста. М.: НКО СССР, 1936. 7 с.

Betelman A.I. Instructions for sanitation of the oral cavity of schoolchildren. Moscow: NKO USSR, 1936. 7 p. [In Russian].

26. Новик И.О. Вопросы профилактики кариеса зубов и санации полости рта у детей. Киев: Ин-т им. акад. А.А. Богомольца, 1958. 83 с.

Novik I.O. Issues of prevention of dental caries and sanitation of the oral cavity in children. Kiev, 1958. 83 p. [In Russian].

27. Лукиных Л.М., Гажва С.И., Казарина Л.Н. Лечение и профилактика кариеса зубов. Н. Новгород: НГМА, 1998. 166 с.

Lukinykh L.M., Gazhva S.I., Kazarina L.N. Treatment and prevention of dental caries. Nizhny Novgorod: NGMA, 1998. 166 p. [In Russian].

28. Виноградова Т.Ф. Диспансеризация детей у стоматолога. М.: Медицина, 1978.

Vinogradova T.F. Clinical examination of children at the dentist. Moscow: Medicine, 1978. [In Russian].

29. Тайхер С.М., Трофимова Л.Г. Опыт диспансеризации детей школьного возраста. *Вопросы охраны материнства и детства*. 1970;(2):93.

Taicher S.M., Trofimova L.G. Experience in the dispensarization of school-age children. *Voprosy okhrany materinstva i detstva = Issues of Maternal and Child Health*. 1970;(2):93. [In Russian].

30. Колесов А.А. Стоматология детского возраста. 4-е изд. М.: Медицина, 1991. 464 с.

Kolesov A.A. Dentistry of children's age. 4th ed. Moscow: Medicine, 1991. 464 p. [In Russian].

31. Леонтьев В.К., Авраамова О.Г. Первичная стоматологическая помощь как основа стоматологии: цели, задачи, состояние проблемы, мероприятия, кадры, эффективность. М.: Либри Плюс, 2020. 96 с.

Leontiev V.K., Avraamova O.G. Primary dental care as the basis of dentistry: goals, objectives, state of the problem, activities, personnel, efficiency. Moscow: Libri Plus, 2020. 96 p. [In Russian].

32. Копецкий И.С., Никольская И.А. Кариесология. М.: МИА, 2020. 325 с.

Kopetsky I.S., Nikolskaya I.A. Cariesology. Moscow: MIA, 2020. 325 p. [In Russian].

33. Leal S.C., Dame-Teixeira N., Barbosa C.B., Kominami P.A.A., Raposo F., Nakagawa E.M.T., Banerjee A. Minimum intervention oral care: defining the future of caries management. *Braz. Oral Res*. 2022;36:e135. doi: 10.1590/1807-3107bor-2022.vol36.0135

34. Boston D.W. Новый подход к лечению фиссурального кариеса. *Клиническая стоматология*. 2010;53(1):34–38.

Boston D.W. A new approach to the treatment of fissural caries. *Klinicheskaya stomatologiya = Clinical Dentistry*. 2010;53(1):34–38. [In Russian].

35. Сатыго Е.А., Кудрявцева О.А., Коско А.В. Детская стоматология. Кариес зубов. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2022. 79 с.

Satygo E.A., Kudryavtseva O.A., Kosko A.V. Children's dentistry. Dental caries. Saint-Petersburg, 2022. 79 p. [In Russian].

36. Детская терапевтическая стоматология: национальное руководство. Ред. В.К. Леонтьев, Л.П. Кисельникова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 950 с.

Pediatric therapeutic dentistry: national guidelines. Eds. V.K. Leontiev, L.P. Kiselnikova. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 950 p. [In Russian].

37. Дмитриева Л.А., Аксамит Л.А., Максимовский Ю.М. Терапевтическая стоматология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 881 с.

Dmitrieva L.A., Aksamit L.A., Maksimovsky Yu.M. Therapeutic dentistry: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 881 p. [In Russian].

38. Кунин А.А., Сущенко А.В., Беленова И.А., Ипполитов Ю.А., Шумилович Б.Р., Панкова С.Н., Моисеева Н.С. Кариес зубов. Воронеж: Научная книга, 2018. 263 с.

Kunin A.A., Sushchenko A.V., Belenova I.A., Ippolitov Yu.A., Shumilovich B.R., Pankova S.N., Moiseeva N.S. Dental caries. Voronezh: Nauchnaya kniga, 2018. 263 p. [In Russian].

39. Абдуллаева А.И., Пустовая Е.П., Слонова В.М., Карнаева А.С., Пильщикова О.В., Кожевникова Л.А., Гасанова З.М. Применение минимально инвазивных технологий в уходе за полостью рта у детей: научный обзор. *Рос. стоматол. ж.* 2021:25(1):85–90.

Abdullaeva A.I., Pustovaya E.P., Slonova V.M., Karnaeva A.S., Pilshchikova O.V., Kozhevnikova L.A., Gasanova Z.M. Use of minimally invasive technologies in oral care in children. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Dentistry*. 2021:25(1):85–90. [In Russian].

40. Степанова Т.С., Кузьминская О.Ю. Опыт применения классических стеклоиономерных цементов для инвазивной герметизации фиссур постоянных зубов у детей. *Стоматол. дет. возраста и профилакт.* 2015;14(2):15–18.

Stepanova T.S., Kuzminskaya O.Yu. Experience with classic glass ionomer cements for invasive fissure sealing of permanent teeth in children. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika = Pediatric Dentistry and Dental Profilaxis*. 2015;14(2):15–18. [In Russian].

41. Неловко Т.В., Мехтиева Р.Р. Методология герметизации фиссур зубов и сравнительная характеристика современных материалов для герметизации. *Бюл. мед. интернет-конф*. 2012;2(11):936–938.

Nelovko T.V., Mekhtieva R.R. Teeth fissure sealing methodology and comparative characteristics of modern sealing materials. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2012;2(11):936–938. [In Russian].

42. Маслак Е.Е., Матвиенко Н.В., Кривцова Д.А., Казанцева Н.Н. Минимально инвазивный подход к лечению кариеса постоянных зубов у детей. *Вестн. ВолгГМУ*. 2016;(3):96–99.

Maslak E.E., Matvienko N.V., Krivtsova D.A., Kazantseva N.N. Minimally invasive treatment of carious permanent teeth in children. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Volgograd State Medical University*. 2016;(3):96–99. [In Russian].

43. Хроменкова К.В., Голочалова Н.В., Морозова Н.В. Эффективность использования силантов для герметизации фиссур постоянных зубов. *Институт стоматологии*. 2013;2(59):42–43.

Chromenkova K.V., Golochalova N.V., Morozova N.V. The effectiveness of the use of sealants for sealing fissures in permanent teeth. *Institut stomatologii = Institute of Dentistry*. 2013;2(59):42–43. [In Russian].

44. Cabalén M.B., Molina G.F., Bono A., Burrow M.F. Nonrestorative caries treatment: a systematic review update. *Int. Dent. J*. 2022;72(6):746–764. doi: 10.1016/j.identj.2022.06.022

45. Ramesh H., Ashok R., Rajan M., Balaji L., Ganesh A. Retention of pit and fissure sealants versus flowable composites in permanent teeth: A systematic review. *Heliyon*. 2020;6(9):e04964. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04964

46. Ahovuo-Saloranta A., Forss H., Walsh T., Nordblad A., Mäkelä M., Worthington H.V. Pit and fissure sealants for preventing dental decay in permanent teeth. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017;7(7):CD001830. doi: 10.1002/14651858.CD001830.pub5

47. Стягайло С.В. Проблема недостаточной эффективности местного обезболивания в клинике терапевтической стоматологии. *Стоматология*. 2006;85(6):6–11.

Stiagailo S.V. Local anesthesia failure problems in conservative dental therapy clinic. *Stomatologiya = Stomatology*. 2006;85(6):6–11.

48. Боведа К., Кишен А., Симон С., Плотино Дж. Минимально инвазивные подходы в эндодонтической практике. М.: Эндо Пресс, 2022. 229 с.

Bóveda C., Kishen A., Simon S., Plotino G. Minimally invasive approaches in endodontic practice. Moscow: Endo Press, 2022. 229 p. [In Russian].

49. Dannan A. Minimally invasive periodontal therapy. *J. Indian Soc. Periodontol*. 2011;15(4):338–343. doi: 10.4103/0972-124X.92565

50. Newman M.G., Takei H.H., Carranza F.A. Carranza's Clinical periodontology. Philadelphia: Saunders, 2002. P. 58–62, 269–278.

51. Перова М.Д., Фомичева Е.А., Фомичева А.В. Рецессия тканей пародонта. Современное состояние вопроса. *Новое в стоматологии*. 2005;(5):38–45.

Perova M.D., Fomicheva E.A., Fomicheva A.V. Recession of periodontal tissues. The current state of the issue. *Novoe v stomatologii = NewDent*. 2005;(5):38–45. [In Russian].

52. Litonjua L.A., Andreana S., Bush P.J., Cohen R.E. Toothbrushing and gingival recession. *Int. Dent. J.* 2003;53(2):67–72. doi: 10.1111/j.1875-595x.2003.tb00661.x

53. Addy M., Hunter M.L. Can tooth brushing damage your health? Effects on oral and dental tissues. *Int. Dent. J*. 2003;53 Suppl 3:177–186. doi: 10.1111/j.1875-595x.2003.tb00768.x

54. Леонтьев В.К., Шестаков В.Т., Воронин В.Ф. Оценка основных направлений развития стоматологии. Н. Новгород: НГМА, 2003. 279 с.

Leontiev V.K., Shestakov V.T., Voronin V.F. Evaluation of the main directions in the development of dentistry. Nizhniy Novgorod: NGMA, 2003. 279 p. [In Russian].

55. Buzalaf M.A.R., Magalhães A.C., Rios D. Prevention of erosive tooth wear: targeting nutritional and patient-related risks factors. *Br. Dent J*. 2018;224(5):371–378. doi: 10.1038/sj.bdj.2018.173

56. Wiegand A., Attin T. Design of erosion/abrasion studies – insights and rational concepts. *Caries Res*. 2011;45 Suppl 1:53–59. doi: 10.1159/000325946

57. Flemming J., Hannig C., Hannig M. Caries management-the role of surface interactions in de- and remineralization-processes. *J. Clin. Med*. 2022;11(23):7044. doi: 10.3390/jcm11237044

58. Demke R. Plaque inhibition: the science and application of oral rinses. *Dent. Today*. 2012;31(2):96–101.

59. Rajapakse P.S., McCracken G.I., Gwynnett E., Steen N.D., Guentsch A., Heasman P.A. Does tooth brushing influence the development and progression of non-inflammatory gingival recession? A systematic

review. *J. Clin. Periodontol*. 2007;34(12):1046–1061. doi: 10.1111/j.1600-051X.2007.01149.x

60. Gillette W.B., van House R.L. Ill effects of improper oral hygeine procedure. *J. Am. Dent. Assoc*. 1980;101(3):476–480. doi: 10.14219/jada.archive.1980.0295

61. Theodoro L.H., Marcantonio R.A.C., Wainwright M., Garcia V.G. Laser in periodontal treatment: is it an effective treatment or science fiction? *Braz. Oral Res*. 2021;35(Supp 2):e099. doi: 10.1590/1807-3107bor-2021.vol35.0099

62. White D.J. Dental calculus: recent insights into occurrence, formation, prevention, removal and oral health effects of supragingival and subgingival deposits. *Eur. J. Oral Sci*. 1997;105(5 Pt 2):508–522. doi: 10.1111/j.1600-0722.1997.tb00238.x

63. Stoner J.E., Mazdyasna S. Gingival recession in the lower incisor region of 15-year-old subjects. *J. Periodontol*. 1980;51(2):74–76. doi: 10.1902/jop.1980.51.2.74

64. Allen D.L., McFall W.T. Jr., Jenzano J. Periodontics for the dental hygienist. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1987. 286 p.

65. Carranza F.A., Rapley J.W. Clinical feature of gingivitis. In: *Carranza's Clinical periodontology.* Eds. M.G. Newman, H.H. Takei, F.A. Carranza. Philadelphia: Saunders, 2002; 269–278.

66. Neely A.L., Holford T.R., Löe H., Anerud A., Boysen H. The natural history of periodontal disease in man. Risk factors for progression of attachment loss in individuals receiving no oral health care. *J. Periodontol*. 2001;72(8):1006–1015. doi: 10.1902/jop.2001.72.8.1006

67. Грудянов А.И. Заболевания пародонта. М.: МИА, 2022. 416 с.

Grudyanov A.I. Periodontal disease. Moscow: MIA, 2022. 416 p.[In Russian].

68. Worthington H.V., Clarkson J.E., Bryan G., Beirne P.V. Routine scale and polish for periodontal health in adults. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2013;(11):CD004625. doi: 10.1002/14651858.CD004625.pub4

69. Bastendorf K.D., Strafela-Bastendorf N., Lussi A. Mechanical removal of the biofilm: is the curette still the gold standard? *Monogr. Oral. Sci*. 2021;29:105–118. doi: 10.1159/000510187

70. Горячев Д.Н., Сагдиев Р.И. Медицинская этика и деонтология в стоматологической практике. Казань: Медицина, 2015. 43 с.

Goryachev D.N., Sagdiev R.I. Medical ethics and deontology in dental practice. Kazan: Medicine, 2015. 43 p. [In Russian].

71. Rohanizadeh R., Legeros R.Z. Ultrastructural study of calculus-enamel and calculus-root interfaces. *Arch. Oral. Biol*. 2005;50(1):89–96. doi: 10.1016/j.archoralbio.2004.07.001

72. Plagmann H.C., Wartenberg M., Kocher T. Changes in the enamel surface after calculus removal. *Dtsch Zahnarztl Z*. 1989;44(4):285–288.

73. Робустова Т.Г., Биберман Я.М. Удаление зубов. *В кн.: Хирургическая стоматология*. М.: Медицина, 1996. С. 100–146.

Robustova T.G., Biberman Ya.M. Removal of teeth. *In: Surgical dentistry*. Moscow: Medicine, 1996. P. 100–146. [In Russian].

74. Waite D.E. Textbook of practical oral and maxillofacial surgery. Philadelphia: Lea and Febiger, 1987. 570 p.

75. Jain A. Principles and Techniques of Exodontia. *In: Oral and Maxillofacial Surgery for the Clinician*. Singapore: Springer; 2021; 259–297.

76. Джулиан Дж. Минимально травматичное удаление зуба. *Новое в стоматологии*. 2011;(6):84–86.

Julian J. Minimally traumatic tooth extraction. *Novoe v stomatologii = NewDent*. 2011;(6):84–86. [In Russian].

77. Батраков А.В., Соболь Д.Ю. Хирургия полости рта. Удаление зубов: учебное пособие. СПб.: СЗГМУ, 2020. 107 с.

Batrakov A.V., Sobol D.Yu. Oral surgery. Extraction of teeth: a tutorial. Saint-Petersburg, 2020. 107 p. [In Russian].

78. Соловьев М.М. Пропедевтика хирургической стоматологии. М.: МЕДпресс-информ, 2021. 265 с.

Solovyov M.M. Propaedeutics of surgical dentistry. Moscow: MEDpress-inform, 2021. 265 p. [In Russian].

79. Jargin S.V. On the minimally invasive approach to the gingival recession. *J. Indian Soc. Periodontol*. 2013;17(3):394–396. doi: 10.4103/0972-124X.115655

80. World Health Organization. Educational imperatives for oral health personnel: change or decay. Report of the WHO Expert Committee. WHO, technical report series 794, Geneva, 1990. 43 p.

81. Максимовская Л.Н., Вагнер В.Д., Байрамов Э.Э. Антология конфликта в стоматологической практике. М.: Гэотар-Медиа, 2020. 127 с.

Maksimovskaya L.N., Vagner V.D., Bairamov E.E. Anthology of conflict in dental practice. Moscow: Geotar-Media, 2020. 127 p. [In Russian].

82. Jargin S.V. Zahnmedizin in Russland: von Bohrarbeiten zum Brückenbau. *Österreichische Zahnärzte-Zeitung*. 2008;(12):12–13.

83. Hochman R.M. Minimally invasive dentistry. *J. Am. Dent. Assoc*. 2006;137(3):296. doi: 10.14219/jada.archive.2006.0166

84. Яргин С.В. О медицинском страховании: соображения на основе зарубежного опыта. *Здравоохр. Рос. Федерации*. 2016;60(4):214–216. doi: 10.18821/0044-197X-2016-60-4-214-216

Jargin S.V. On medical insurance: considerations based on foreign experience. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii = Health Care of the Russian Federation*. 2016;60(4):214–216. [In Russian]. doi: 10.18821/0044-197X-2016-60-4-214-216

Сведения об авторе:

Яргин Сергей Вадимович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4731-1853, e-mail: sjargin@mail.ru

Information about the author:

Sergei V. Jargin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4731-1853, e-mail: sjargin@mail.ru

Поступила в редакцию 24.04.2023
После доработки 17.05.2023
Принята к публикации 13.06.2023

Received 24.04.2023
Revision received 17.05.2023
Accepted 13.06.2023

УДК 577.112:611.018.26 DOI: 10.18699/SSMJ20230503
Обзор литературы / Review article

Белок PRDM16 и его значение для жировой ткани (обзор литературы)

Л.Н. Афанаскина, С.Н. Деревцова, Т.Н. Чекишева, Н.Н. Медведева

Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Резюме

В настоящее время в России и в мире наблюдается увеличение среди населения доли лиц с избыточной массой тела и ожирением, связанным с преобладанием в компонентном составе тела доли жировой массы, что способствует росту числа социально значимых заболеваний. Исходя из этого, повышенное внимание уделяется всестороннему изучению особенностей функционирования всех видов жировой ткани человека, что необходимо для дальнейшего использования этих знаний в борьбе с ожирением. В данной статье приведен обзор данных литературы о строении и свойствах гена *PRDM16*, особенностях его функционирования в бурой, белой и бежевой жировой ткани. Рассмотрено влияние гена *PRDM16* на активацию бурого адипогенеза и формирование бежевых адипоцитов в белой жировой ткани, которые способствуют повышению теплопродукции клеток при помощи несократительного термогенеза и улучшению метаболических параметров организма. Проанализированы сведения о роли белка PRDM16 в лечении ожирения, сахарного диабета 2 типа и других ассоциированных с ним заболеваниях человека. Представлены результаты о способах эффективной активации бурых и бежевых адипоцитов и использовании данных способов в лечении ожирения.

Ключевые слова: ожирение, жировая ткань, адипогенез, термогенез, PRDM16.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Афанаскина Л.Н., e-mail: afanln@mail.ru
Для цитирования: Афанаскина Л.Н., Деревцова С.Н., Чекишева Т.Н., Медведева Н.Н. Белок PRDM16 и его значение для жировой ткани (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(5):25–33. doi: 10.18699/SSMJ20230503

Protein PRDM16 and its importance for adipose tissue (literature review)

L.N. Afanaskina, S.N. Derevtsova, T.N. Chekisheva, N.N. Medvedeva

Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of Minzdrav of Russia
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 1

Abstract

Currently, in Russia and in the world, there is an increase in the proportion of overweight and obese people among the population, which contributes to an increase in the number of socially significant diseases. Obesity is associated with the predominance of the proportion of fat mass in the component composition of the body. Based on this, increased attention is paid to a comprehensive study of the functioning of all types of human adipose tissue, which is necessary for the further use of this knowledge in the fight against obesity. This article provides an overview of the literature data on the structure and properties of the *PRDM16* gene, the features of its functioning in brown, white and beige adipose tissue. The influence of the *PRDM16* gene on the activation of brown adipogenesis and the formation of beige adipocytes in white adipose tissue, which contribute to increased heat production of cells by means of non-contractile thermogenesis and improvement of metabolic parameters of the body, is considered. Data on the role of PRDM16 protein in the treatment of obesity, type 2 diabetes mellitus and other human diseases associated with it are analyzed. The results on the methods of effective activation of brown and beige adipocytes and the use of these methods in the treatment of obesity are presented.

Key words: obesity, adipose tissue, adipogenesis, thermogenesis, PRDM16.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Afanaskina L.N., e-mail: afanln@mail.ru
Citation: Afanaskina L.N., Derevtsova S.N., Chekisheva T.N., Medvedeva N.N. Protein PRDM16 and its importance for adipose tissue (literature review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(5):25–33. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230503

Введение

В настоящее время избыточная масса тела и ожирение встречаются среди населения всех возрастных групп независимо от этнической, половой принадлежности, региона проживания и, несомненно, являются актуальной современной проблемой человечества [1–6]. Жировая ткань (ЖТ) участвует в регуляции процессов метаболизма в организме и играет важную роль в поддержании гомеостаза липидов и глюкозы [7]. Следствием нарушения функции адипоцитов, их гипертрофии или гиперплазии является ожирение, которое способствует развитию инсулинорезистентности, артериальной гипертензии и болезней сердечно-сосудистой системы [7–9].

Бурые и бежевые (термогенные) адипоциты характеризуются усиленной теплопродукцией в процессе несократительного термогенеза и участвуют в регуляции обмена углеводов и липидов в организме. Ген *PRDM16* (positive regulatory domain I-binding factor 16) представляет собой важнейший регулятор дифференцировки термогенных адипоцитов, способен подавлять экспрессию генов в белых адипоцитах, фибробластах и гладких миоцитах. При взаимодействии гена *PRDM16* с PPARγ (peroxisome proliferators-activated receptor γ) и рядом других адипогенных факторов транскрипции происходит трансформация бурых преадипоцитов в зрелые бурые адипоциты с активной экспрессией в них белков UCP1 (uncoupling protein 1), PGC-1α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PPARGC1A), PRDM16, CIDEA (cell death-inducing DFFA-like effector A) [10, 11]. В настоящее время этапы адипогенеза достаточно хорошо изучены, однако для понимания трансформационных возможностей адипоцитов необходим анализ роли гена *PRDM16* в этом процессе.

Цель работы – проанализировать имеющиеся в литературе сведения о роли гена и белка *PRDM16* в адипогенезе ЖТ и лечении ожирения.

Материал и методы

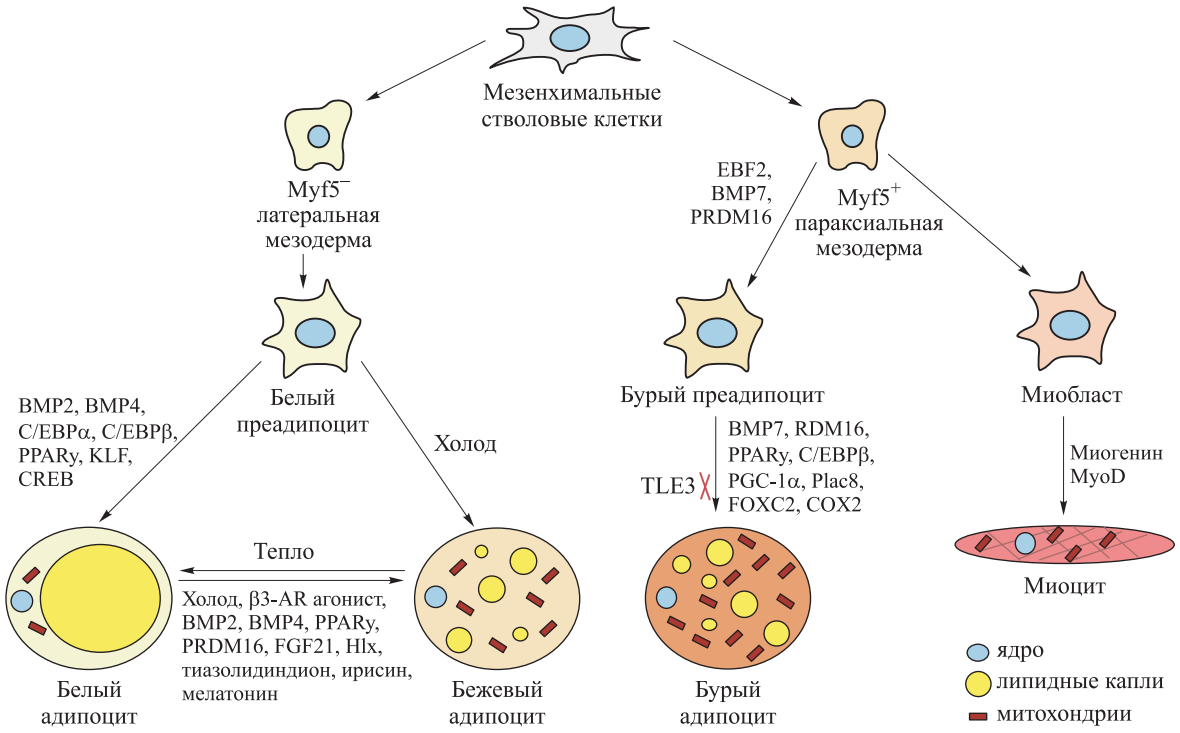
Поиск источников литературы за 2011–2021 гг. был осуществлен с использованием полнотекстовых и реферативных баз данных NCBI (National Center for Biotechnology Information), PubMed, ResearchGate, eLIBRARY.ru, CyberLeninka с применением ключевых слов: «obesity», «treatment of obesity», «brown and beige adipose tissue», «adipogenesis», «thermogenesis», «PRDM16 and human diseases», «PRDM16», «positive regulatory domain I-binding factor 16» и их синонимов: «MDS1/EVI1-like gene 1», «PR domain 16», «PR domain containing 16», «PR domain zinc finger protein 16», «transcription factor MEL1», а также «жировая ткань», «лечение ожирения», «факторы регуляции адипогенеза». Дополнительным условием отбора первоисточников также являлось исключение диссертаций, авторефератов диссертаций, материалов конференций, съездов, конгрессов и форумов.

В результате проведенного поиска найдено и проанализировано более 110 статей по данной тематике. Интересно, что исследовательский интерес к проблеме ожирения и роли различных видов ЖТ в его развитии в последнее десятилетие существенно возрос, что отражает социальную значимость данного заболевания.

Белок PRDM16 и молекулярно-клеточные механизмы адипогенеза

У человека ген *PRDM16* локализован в первой хромосоме, он кодирует белок с молекулярной массой 140 кДа и имеет домен типа «цинковый палец» [12]. Белок PRDM16 является фактором транскрипции. Он способен образовывать комплексы с различными модуляторами хроматина, кофакторами транскрипции и регулирует тканеспецифичную экспрессию генов в клетках, осуществляя их активацию или блокировку.

Регуляторы транскрипции PRDM16 и C/EBPβ осуществляют процесс преобразования мезенхимальных стволовых клеток в бурые адипоциты или миоциты, обеспечивая регуляцию дифференцировки клеток в направлении мышечной ткани и бурой ЖТ (рисунок) [13, 14]. В ходе молекулярных исследований показано, что белые и бурые адипоциты происходят из разных клеток-предшественников: белые и бежевые – из клеток латеральной мезодермы $Myf5^-$, бурые – из клеток $Myf5^+$, которые также являются предшественниками мышечных тканей, а белок PRDM16 контролирует дифференцировку этих клеток в бурые адипоциты [15, 16].



Дифференцировка белых, бежевых и бурых адипоцитов под влиянием различных факторов (адаптировано из [14]

Differentiation of white, beige and brown adipocytes under the influence of various factors (adapted from [14]

Сокращения / Abbreviations: EBF2 – B cell factor-2; BMPs (BMP2, BMP4, BMP7) – bone morphogenetic proteins; PPARγ – peroxisome proliferators-activated receptor γ; C/EBPs (C/EBPα, C/EBPβ) – CCAAT/enhancer-binding proteins; KLF – Krüppel-like factor; CREB (cAMP response element-binding protein); PRDM16 – positive regulatory domain I-binding factor 16; PGC-1α – peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha; Plac8 – placental-specific protein 8; FOXC2 – forkhead box protein C2; COX2 – cyclooxygenase 2; TLE3 – transducin-like enhancer protein 3; β3-AR агонист – агонист β3-адренорецептора (β-adrenergic receptor agonist); FGF21 – fibroblast growth factor 21

Предшественники Myf5⁺ для дифференциации в зрелые бурые адипоциты индуцируются белками BMP7 (костным морфогенетическим белком 7), PPARγ (рецептором γ, активируемым пролифератором пероксисом), C/EBPα, C/EBPß (энхансер-связывающими белками) в сотрудничестве с PRDM16 (транскрипционным корегулятором PR, содержащим домен 16) и *PGC-1α* (гамма-коактиватор 1-альфа, рецептора, активируемого пролифератором пероксисом). Krüppel-подобные факторы (KLF) совместно с энхансер-связывающими протеинами (C/EBPα, C/EBPβ) и белком, связывающим цАМФ-зависимый элемент (CREB), являются первыми транскрипционными факторами, которые воспринимают адипогенные стимулы и включают адипогенный каскад с экспрессией ряда генов. Дифференцировку бурых жировых клеток запускает клеточный фактор Plac8 (placental-specific protein 8) за счет транскрипции гена *CEBPB*.

Белые адипоциты могут быть преобразованы в бежевые (осуществляется браунинг) под воздействием холода, β-адренергического агониста или агониста PPARγ, при активации адренергического рецептора, FGF21 (фактора роста фибробластов 21), PGC-1α (гамма-коактиватора-1 альфа), FOXC2 (forkhead box protein C2) и циклооксигеназы-2 [14; 17; 18]. Транскрипционный корепрессор TLE3 (transducin-like enhancer protein 3), наоборот, ингибирует адипогенез бурых адипоцитов (см. рисунок).

Браунингом (побурением) называют образование бежевых жировых клеток из белых, что обусловлено определенными условиями их стимуляции [6, 19–21]. Бежевые адипоциты имеют морфофункциональные характеристики и физиологические процессы, схожие со свойственными белой и бурой ЖТ. Они зачастую обнаруживаются при исследованиях в подкожных отложениях белой ЖТ (шейной, надключичной и паховой областях тела) [22]. По своей морфологии данные адипоциты многокапельные, имеют умеренное число митохондрий и характеризуются низким содержанием белка UCP1 [12, 19, 23–24].

Костные морфогенные белки (bone morphogenetic proteins, BMP), относящиеся к

суперсемейству росттрансформирующих факторов β, оказывают стимулирующее воздействие на регуляцию бурого и бежевого адипогенеза, индуцируя ген *PRDM16* и другие регуляторы адипогенеза (см. рисунок) [13]. Фактор транскрипции Hlx (H2.0 like homeobox), как регулятор браунинга в белой ЖТ, взаимодействует с белком PRDM16 и активируется им для контроля селективной экспрессии генов бурой ЖТ и митохондриального биогенеза. В опытах гетерозиготные нокаутированные по гену *Hlx* мыши имели дефекты браунинга белой ЖТ, непереносимость глюкозы и стеатоз печени, вызванный высоким содержанием жира. И напротив, трансгенная экспрессия Hlx на физиологическом уровне запускает полную программу термогенеза и превращает белую ЖТ в бежевый жир, улучшает гомеостаз глюкозы, предотвращая ожирение и стеатоз печени (см. рисунок) [25].

На развитие бурых жировых клеток через ген *PRDM16* могут влиять и некоторые микроРНК (miR-133, miR-193B, miR-365). Например, miR-196a подавляет экспрессию гена белого жира *Hoxc8* (homeobox C8) в белой ЖТ и может активировать C/EBPβ, запуская адипогенез бежевых жировых клеток [13, 26]. Метаболическая устойчивость белка PRDM16 контролируется агонистом PPARγ. Выяснено, что бежевый адипогенез в белой ЖТ может запускать тиазолидиндион, который стимулирует ядерные рецепторы, активируемые PPARγ, усиливая синтез транспортеров глюкозы, с последующей ее активной транспортировкой в адипоциты, миоциты и усилением процессов синтезирования гликогена и протекания гликолиза. H. Ohno et al. определили, что агонисты PPARγ (розиглитазон) вызывают формирование бурых жировых клеток, обеспечивая продление времени функционирования белка PRDM16 [27]. Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что гормоны ирисин и мелатонин стимулируют превращение белых адипоцитов в бежевые [28].

У мышей снижение активности гена *PRDM16* с использованием малых шпилечных РНК приводит к потере характерных особенностей бурых адипоцитов, что доказывает важную роль PRDM16 в клеточных перестройках бурой ЖТ [29]. В экспериментах по трансплантации мышам фибробластов с генами *PRDM16* и *CEBPB* происходил эктопический адипогенез с формированием клеток, имеющих биохимические и морфологические признаки бурых жировых клеток [30]. Исходя из изложенного, трансплантацию стволовых клеток бурых адипоцитов у мышей-реципиентов также можно рассматривать как средство для стимуляции усиленного термогенеза в бурых и бежевых адипоцитах [28]. Нокаутирование предшественников бурых адипоцитов по генам *PRDM16* и *CEBPB* приводит к образованию клеток, имеющих фенотип гладких миоцитов [15, 30].

Особенности функционирования PRDM16 в бурой ЖТ

Бурая ЖТ имеет подкожную локализацию: чаще встречается в надключичной, подключичной, межлопаточной областях, вдоль позвоночного столба, в подмышечных и локтевых ямках, вокруг почек, надпочечников, щитовидной железы и аорты, окружает мышцы и кровеносные сосуды шеи, содержится в жировом теле щек [31, 32]. При формировании бурых адипоцитов активируется ген *PRDM16*, который осуществляет контроль и дифференцировку клеток бурой ЖТ через транскрипцию кодируемого белка [33], соответственно, белка PRDM16 в них больше, чем в белых жировых клетках. Бурые адипоциты содержат также большое количество митохондрий, обогащенных термогенином (UCP1), который изменяет характер течения процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях, в результате чего химическая энергия, накопленная в виде градиента H^+, высвобождается в виде тепловой энергии, минуя АТФ-синтазу, для предохранения организма от переохлаждения. При этом осуществляются термогенез в бурых жировых клетках и интенсивное потребление ими липидов и глюкозы.

Согласно приведенным в литературе данным, активированная бурая ЖТ (70 мл) за одни сутки может утилизировать до 20–30 г глюкозы из кровеносного русла, что может увеличить энергозатраты и препятствовать формированию ожирения [5, 6, 33]. При холодовой активации бурой ЖТ у мужчин 23–42 лет с индексом массы тела от 23,7 до 31,0 кг/м^2 при снижении температуры кожи на 3,8 ± 0,4 °C без изменения основной температуры тела расход энергии в состоянии покоя увеличился примерно в 1,8 раза (повышение энергозатрат на термогенез) [34]. Согласно другим данным, острое холодовое воздействие (2–6 ч при температуре воздуха 16–19 °C) сопровождается повышением энергозатрат бурой ЖТ на 13–80 % [35]. Активная бурая ЖТ (при 30-минутной стимуляции) ежедневно обеспечивает энергозатраты, равные 15–25 ккал [36]. При пятичасовой активации энергозатраты в бурой ЖТ (на 50–100 мл) у здоровых взрослых мужчин увеличиваются до 30 % (23 г глюкозы или более 80 ккал за 24 часа) [37].

Ожирение с термодинамической точки зрения является результатом несоответствия между потреблением и расходованием энергии в организме. На сегодняшний день стратегии профилактики и лечения ожирения путем коррекции образа

жизни, основанные на снижении поступления энергии с пищей и увеличении ее расхода, оказались неэффективными вследствие их долгосрочности. При интерпретации результатов исследований, рассмотренных выше, важно учитывать, что хроническое увеличение веса может быть результатом небольшого ежедневного нарушения энергетического баланса. Например, избыток энергии в 25 ккал/день у людей может привести к возрастанию массы тела на 1 кг в год. Таким образом, даже спорадическая активация бурой ЖТ может оказывать значимый кумулятивный эффект на энергобаланс организма и ожирение в течение нескольких месяцев или лет [35, 38].

Масса тела человека, его возраст и уровень глюкозы (натощак) имеют достоверную обратную корреляцию с активным функционированием бурой ЖТ [39, 40]. У лиц младше 50 лет бурая ЖТ встречается в 3 раза чаще, чем у пожилых людей старше 64 лет, что может пояснить их неспособность переносить пониженную температуру окружающей среды [41]. Предполагаемая гипотеза о влиянии диетического лечения l-ментолом для стимуляции активности бурого жира у людей как нового терапевтического подхода для увеличения затрат энергии организмом остается недоказанной [42].

Особенности функционирования PRDM16 в белой ЖТ

Белая ЖТ – преобладающий тип ЖТ у человека. Наибольшие ее скопления локализованы в области живота, бедер, ягодиц (подкожная ЖТ), в сальниках и вокруг внутренних органов (висцеральная ЖТ) [43]. Белые адипоциты крупные, имеют округлую форму, содержат большую светлую центральную каплю жира, цитоплазма и ядро смещены к плазмолемме.

Ранее высказывалось предположение о наличии белка PRDM16 исключительно в бурой ЖТ, но дальнейшие научные изыскания в этой области показали его высокое содержание и в белой ЖТ [33]. На мышах показано, что экспрессия мРНК и белка PRDM16 в подкожной клетчатке паховой области составляет до 50 % уровня величин межлопаточной бурой ЖТ [33]. В миобластах или преадипоцитах белой ЖТ ген *PRDM16* активирует программу браунинга с усилением процессов метаболизма, тканевой энергоемкости и увеличением расхода энергии организма [19, 24]. Для активации браунинга применяют холодовую стимуляцию белой ЖТ, что усиливает биогенез митохондрий и процессы липолиза в ней [8, 44, 45]. Умеренное краткосрочное холодовое воздействие на организм ранее рассматривалось в исследованиях бурой ЖТ. Получены результаты, свидетельствующие об увеличении скорости обменных процессов, о повышении чувствительности клеток к инсулину на 43 % у больных сахарным диабетом 2 типа и уменьшении индекса массы тела [6, 28, 46]. Пересадка измененной «холодовой» микробиоты кишечника сопровождается активацией браунинга в белой ЖТ и уменьшением индекса массы тела [47, 48]. Трансплантация белой ЖТ от мышей с делецией гена *PRDM16* мышам с ожирением не приводила к побурению белой ЖТ и положительному эффекту в лечении ожирения. Полученные результаты указывают, что активация гена *PRDM16* и бежевые адипоциты необходимы для побурения белого жира, усиления процессов метаболизма и расхода энергии организма [49, 50].

Согласно экспериментальным данным, B-клеточный фактор 2 (B cell factor 2, EBF2) является регулятором транскрипции гена *PRDM16* и запуска генетической программы браунинга в миобластах и адипоцитах белой ЖТ. В эксперименте на самцах мышей 8–12-недельного возраста на культурах стромальной сосудистой фракции, выделенных из паховой бурой ЖТ и трансдуцированных вирусом с целью гиперэкспрессии EBF2, выявлено повышение в 4 раза уровня мРНК EBF2 относительно ее содержания в бурых жировых клетках. EBF2 значительно увеличивал экспрессию многих специфичных для бурых адипоцитов генов, в том числе кодирующего UCP1 – почти в 500 раз, 4–10-кратное увеличение PRDM16, PGC-1α, PPARα и CIDEA – в 4–10 раз [51]. Бурые жировые клетки и ткани мышей с дефицитом EBF2 демонстрировали потерю специфических для бурого жира характеристик и термогенной способности [36].

Роль PRDM16 в адипоцитах ЖТ

Повышение содержания белка PRDM16 в ЖТ приводит к активному индуцированию генов *UCP1*, *CIDEA* и усилению теплопродукции [33]. Дальнейшее изучение стимуляции процессов термогенеза в бурых адипоцитах улучшит понимание их терапевтического эффекта в лечении ожирения, диабета 2 типа и развитии атеросклероза [29, 52]. Так, например, уже доказано благотворное воздействие физических упражнений для профилактики ожирения и диабета 2 типа. Тканевая адаптация, происходящая в белой и бурой ЖТ в ответ на физические нагрузки, приводит к уменьшению размеров адипоцитов, изменению экспрессии генов и повышению митохондриальной активности клеток [53].

Одной из основных функций белой ЖТ является запасание энергии, поступающей из пищи, в форме триглицеридов [29, 33, 39]. В опытах на трансгенных мышах aP2-PRDM16 показано, что

наличие в подкожной жировой клетчатке белка PRDM16 сопровождается активацией генов-маркеров побурения ЖТ (кодирующих UCP1, CIDEA, PGC-1α) и обусловливает формирование в ней бежевых адипоцитов. В экпериментах P. Seale et al. выявлено, что трансгенные мыши aP2-PRDM16 (имеющие повышенную толерантность к глюкозе и сверхэкспрессию гена *PRDM16*), употребляющие 60%-й высокожировой рацион питания, имели меньший прирост веса (на 15–20 %) в сравнении с мышами дикого типа, получающими аналогичный рацион; доказано, что весовые различия вызваны повышением в организме мышей энергозатрат; установлено, что мыши трансгенного типа потребляли кислород на протяжении 72 часов в большем объеме (на 4–12 %) в сравнении с мышами дикого типа. Полученные данные свидетельствуют о повышении у трансгенных мышей энергетических затрат, которые связаны с регуляцией термогенеза в адипоцитах белком PRDM16 через активацию экспрессии генов белков UCP1 и CIDEA [33].

Белок PRDM16 относят к специфическим маркерам бурых и бежевых адипоцитов. Стимуляция β3-селективными адренергическими агонистами и холодовая адаптация активирует ген *PRDM16* в клетках, повышая экспрессию белка UCP1 и образование бежевых адипоцитов [33, 54, 55]. Данные результаты подтверждают, что белок PRDM16 является самостоятельным регулятором функционирования бежевой ЖТ, контролируя термогенез в белой ЖТ [33]. В исследовании по изучению связи между экспрессией мРНК белка UCP1 в белой ЖТ человека и маркерами ожирения выявлено, что экспрессия гена *PRDM16* положительно коррелирует с концентрацией мРНК UCP1 в висцеральной ЖТ. Доказано участие белка UCP1 в патогенезе метаболических заболеваний человека, связанных с ожирением [56]. Получены достоверные данные о разных уровнях метилирования промотора гена *PRDM16* в висцеральной ЖТ лиц с нормальным и избыточным весом, что подтверждает роль метилирования ДНК в процессах развития ЖТ и ее вероятной дисфункции при ожирении [57, 58].

Заключение

Исследования бурой и бежевой ЖТ у людей разных возрастов представляют повышенный интерес, так как данные ткани обладают большей метаболической активностью и большими энергозатратами в сравнении с белой ЖТ. В настоящее время они рассматриваются как возможные объекты для повышения расходования энергетических запасов организма и лечения ожирения.

В обзоре рассматривается несколько факторов транскрипции для бурых и бежевых адипоцитов, которые способствуют пониманию того, как осуществляется адипогенез, происходит активация и регуляция функционирования данных метаболически активных тканей. Выявлена весомая роль гена и белка PRDM16 в осуществлении бурого адипогенеза, активации побурения белой ЖТ, формировании бежевых адипоцитов. Бурые адипоциты и образовавшиеся бежевые могут способствовать увеличению общего энергетического расхода организма через усиление поглощения углеводов (в виде глюкозы) и липидов из общей системы кровотока. Повышение активности гена *PRDM16* в ЖТ запускает экспрессию генов *UCP1* и *CIDEA* с образованием белков, способствующих усиленной выработке тепла клетками ЖТ.

Таким образом, согласно представленным данным, в лечении ожирения перспективно использование активации белка PRDM16, который обеспечивает бурый адипогенез и стимулирует побурение белой ЖТ, что сопровождается активацией процессов метаболизма, липолиза, повышением энергозатрат и в конечном итоге обеспечивает уменьшение массы тела. Для активации белка PRDM16 целесообразно использование умеренного холодового воздействия на ЖТ.

Список литературы / References

1. Афанаскина Л.Н., Деревцова С.Н., Синдеева Л.В., Хапилина Е.А., Медведева Н.Н. Бурая жировая ткань: особенности биологии, участие в энергетическом обмене и ожирении (обзор литературы). *Вестн. РАМН*. 2020;75(4):326–330. doi: 10.15690/vramn1316

Afanaskina L.N., Derevtsova S.N., Sindeeva L.V., Hapilina E.A., Medvedeva N.N. Brown adipose tissue: features of biology, participation in energy metabolism and obesity (literature review). *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(4):326–330. [In Russian]. doi: 10.15690/vramn1316

2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627–2642. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3

3. Inoue Y., Qin B., Poti J., Gordon-Larsen P. Epidemiology of obesity in adults: latest trends. *Curr. Obes. Rep.* 2018;7(4):276–288. doi: 10.1007/s13679-018-0317-8

4. Islam M.T., Henson G.D., Machin D.R., Bramwell R.C., Donato A.J., Lesniewski L.A. Aging differentially impacts vasodilation and angiogenesis in

arteries from the white and brown adipose tissues. *Exp. Gerontol.* 2020;142:111126. doi: 10.1016/j.exger.2020.111126

5. Samuelson I., Vidal-Puig A. Studying brown adipose tissue in a human *in vitro*. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020;11:629. doi: 10.3389/fendo.2020.00629

6. Cheng L., Wang J., Dai H., Duan Y., An Y., Shi L., Lv Y., Li H., Wang C., Ma Q., … Zhao B. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Adipocyte*. 2021;10(1):48–65. doi: 10.1080/21623945.2020.1870060

7. Chait A., den Hartigh L.J. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:22. doi: 10.3389/fcvm.2020.00022

8. Егоров А.Д., Пеньков Д.Н., Ткачук В.А. Молекулярные и клеточные механизмы адипогенеза. *Сах. диабет*. 2015;18(2):12–19. doi: 10.14341/DM2015212-19

Egorov A.D., Penkov D.N., Tkachuk V.A. Molecular and cellular mechanisms of adipogenesis. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2015;18(2):12–19. [In Russian]. doi: 10.14341/DM2015212-19

9. Отт А.В., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Эпикардиальное ожирение как один из основных критериев метаболически тучного фенотипа ожирения. *Сиб. мед. обозрение*. 2017;(4):44–53. doi: 10.20333/2500136-2017-4-44-53

Ott A.V., Chumakova G.A., Veselovskaya N.G. Epicardial obesity as one of the main criteria for the metabolic obese phenotype of obesity. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*. 2017;(4):44–53. [In Russian]. doi: 10.20333/2500136-2017-4-44-53

10. Ladoux A., Peraldi P., Chignon-Sicard B., Dani C. Distinct shades of adipocytes control the metabolic roles of adipose tissues: from their origins to their relevance for medical applications. *Biomedicines.* 2021;9(1):40. doi: 10.3390/biomedicines9010040

11. Cohen P., Kajimura S. The cellular and functional complexity of thermogenic fat. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2021;22(6):393–409. doi: 10.1038/s41580-021-00350-0

12. Bartelt A., Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014;10(1):24–36. doi: 10.1038/nrendo.2013.204

13. Кокшарова Е.О., Майоров А.Ю., Шестакова М.В., Дедов И.И. Метаболические особенности и терапевтический потенциал бурой и «бежевой» жировой ткани. *Сах. диабет*. 2014;(4):5–15. doi: 10.14341/DM201445-15

Koksharova E.O., Mayorov A.Yu., Shestakova M.V., Dedov I.I. Metabolic characteristics and therapeutic potential of brown and 'beige' adipose tissues. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2014;(4):5–15. [In Russian]. doi: 10.14341/DM201445-15

14. Park A., Kim W.K., Bae K.H. Distinction of white, beige and brown adipocytes derived from mesenchymal stem cells. *World J. Stem Cells*. 2014;6(1):33–42. doi: 10.4252/wjsc.v6.i1.33

15. Seale P., Bjork B., Yang W., Kajimura S., Chin S., Kuang S., Scimè A., Devarakonda S., Conroe H.M., Erdjument-Bromage H., … Spiegelman B.M. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature*. 2008;454(7207):961–967. doi: 10.1038/nature07182

16. Timmons J.A., Wennmalm K., Larsson O., Walden T.B., Lassmann T., Petrovic N., Hamilton D.L., Gimeno R.E., Wahlestedt C., Baar K., Nedergaard J., Cannon B. Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007;104(11):4401–4406. doi: 10.1073/pnas.0610615104

17. Kajimura S., Seale P., Tomaru T., Erdjument-Bromage H., Cooper M.P., Ruas J.L., Chin S., Tempst P., Lazar M.A., Spiegelman B.M. Regulation of the brown and white fat gene programs through a PRDM16/CtBP transcriptional complex. *Genes Dev*. 2008;22(10):1397–1409. doi: 10.1101/gad.1666108

18. Tews D., Wabitsch M. Renaissance of brown adipose tissue. *Horm. Res. Paediatr.* 2011;75(4):231–239. doi: 10.1159/000324806

19. Chechi K., van Marken Lichtenbelt W., Richard D. Brown and beige adipose tissues: phenotype and metabolic potential in mice and men. *J. Appl. Physiol*. 2018;124(2):482–496. doi: 10.1152/japplphysiol.00021.2017

20. Okla M., Kim J., Koehler K., Chung S. Dietary factors promoting brown and beige fat development and thermogenesis. *Adv. Nutr.* 2017;8(3):473–483. doi: 10.3945/an.116.014332

21. Драпкина О.М., Ким О.Т. Бурая жировая ткань – новая мишень борьбы с ожирением? *Кардиоваскуляр. терапия и профилакт.* 2021;20(5):134–138. doi: org/10.15829/1728-8800-2021-2860

Drapkina O.M., Kim O.T. Is brown adipose tissue a new target for obesity therapy? *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5): 134–138. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2860

22. Long J.Z., Svensson K.J., Tsai L., Zeng X., Roh H.C., Kong X., Rao R.R., Lou J., Lokurkar I., Baur W., … Spiegelman B.M. A smooth muscle-like origin for beige adipocytes. *Cell Metab*. 2014;19(5):810–820. doi: 10.1016/j.cmet.2014.03.025

23. Contreras C., Nogueiras R., Diéguez C., Rahmouni K., López M. Traveling from the hypothalamus to the adipose tissue: The thermogenic pathway. *Redox Biol.* 2017;12:854–863. doi: 10.1016/j.redox.2017.04.019

24. Wankhade U.D., Shen M., Yadav H., Thakali K.M. Novel browning agents, mechanisms, and ther-

apeutic potentials of brown adipose tissue. *Biomed. Res. Int.* 2016;2016:2365609. doi: 10.1155/2016/2365609

25. Huang L., Pan D., Chen Q., Zhu L.J., Ou J., Wabitsch M., Wang Y.X. Transcription factor Hlx controls a systematic switch from white to brown fat through Prdm16-mediated co-activation. *Nat. Commun*. 2017;8(1):68. doi: 10.1038/s41467-017-00098-2

26. Mori M., Nakagami H., Rodriguez-Araujo G., Nimura K., Kaneda Y. Essential role for miR-196a in brown adipogenesis of white fat progenitor cells. *PLoS Biol*. 2012;10(4):e1001314. doi: 10.1371/journal.pbio.1001314

27. Ohno H., Shinoda K., Spiegelman B.M., Kajimura S. PPARγ agonists induce a white-to-brown fat conversion through stabilization of PRDM16 protein. *Cell Metabolism*. 2012;15(3):395–404. doi: 10.1016/j.cmet.2012.01.019

28. McMillan A.C., White M.D. Induction of thermogenesis in brown and beige adipose tissues: molecular markers, mild cold exposure and novel therapies. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2015;22(5):347–352. doi: 10.1097/MED.0000000000000191

29. Seale P., Kajimura S., Yang W., Chin S., Rohas L.M., Uldry M., Tavernier G., Langin D., Spiegelman B.M. Transcriptional control of brown fat determination by PRDM16. *Cell Metabolism*. 2007;6(1):38–54. doi: 10.1016/j.cmet.2007.06.001

30. Kajimura S., Seale P., Kubota K., Lunsford E., Frangioni J.V., Gygi S.P., Spiegelman B.M. Initiation of myoblast to brown fat switch by a PRDM16-C/EBP-β transcriptional complex. *Nature*. 2009;460(7259):1154–1158. doi: 10.1038/nature08262

31. Nedergaard J., Bengtsson T., Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2007;293(2):444–452. doi: 10.1152/ajpendo.00691.2006

32. Cypess A.M., Lehman S., Williams G., Tal I., Rodman D., Goldfine A.B., Kuo F.C., Palmer E.L., Tseng Y.-H., Doria A., Kolodny G.M., Kahn C.R. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N. Engl. J. Med*. 2009;360(15):1509–1517. doi: 10.1056/nejmoa0810780

33. Cereijo R., Giralt M., Villarroya F. Thermogenic brown and beige/brite adipogenesis in humans. *Ann. Med.* 2015;47(2):169–177. doi: 10.3109/07853890.2014.952328

34. Ouellet V., Labbe S.M., Blondin D.P., Phoenix S., Guérin B., Haman F., Turcotte E.E., Richard D., Carpentier A.C. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *J. Clin. Invest.* 2012;122(2):545. doi: 10.1172/JCI60433

35. Porter C., Chondronikola M., Sidossis L.S. The therapeutic potential of brown adipocytes in human. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2015;6:156. doi: 10.3389/fendo.2015.00156

36. Muzik O., Mangner T.J., Leonard W.R., Kumar A., Janisse J., Granneman J.G. 15O PET measurement of blood flow and oxygen consumption in cold-activated human brown fat. *J. Nucl. Med.* 2013;54(4):523–531. doi: 10.2967/jnumed.112.111336

37. Chondronikola M., Volpi E., Borsheim E., Porter C., Annamalai P., Enerbäck S., Lidell M.E., Saraf M.K., Labbe S.M., Hurren N.M., … Sidossis L.S. Brown adipose tissue improves whole body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans. *Diabetes*. 2014;63(12):4089–4099. doi: 10.2337/db14-0746

38. Романцова Т.И. Жировая ткань: цвета, депо и функции. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):282–301. doi: 10.14341/omet12748

Romantsova T.I. Adipose tissue: colors, depots and functions. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism.* 2021;18(3):282–301 [In Russian]. doi: 10.14341/omet12748

39. Moonen M.P.B., Nascimento E.B.M., van Marken Lichtenbelt W.D. Human brown adipose tissue: Underestimated target in metabolic disease? *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Biol. Lipids*. 2019;1864(1):104–112. doi: 10.1016/j.bbalip.2018.05.012

40. Chondronikola M., Volpi E., Børsheim E., Porter C., Saraf M.K., Annamalai P., Yfanti C., Chao T., Wong D., Shinoda K., … Sidossis L.S. Brown adipose tissue activation is linked to distinct systemic effects on lipid metabolism in humans. *Cell. Metab*. 2016;23(6):1200–1206. doi: 10.1016/j.cmet.2016.04.029

41. Zoico E., Rubele S., de Caro A., Nori N., Mazzali G., Fantin F., Rossi A., Zamboni M. Brown and beige adipose tissue and aging. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019;10:368. doi: 10.3389/fendo.2019.00368

42. Sakellariou P., Valente A., Carrillo A.E., Metsios G.S., Nadolnik L., Jamurtas A.Z., Koutedakis Y., Boguszewski C., Andrade C.M.B., Svensson P.A., … Flouris A.D. Chronic l-menthol-induced browning of white adipose tissue hypothesis: A putative therapeutic regime for combating obesity and improving metabolic health. *Med. Hypotheses*. 2016;93:21–26. doi: 10.1016/j.mehy.2016.05.006

43. Roses E.D., Spiegelman B.M. What we talk about when we talk about fat? *Cell*. 2014;156(1-2):20–44. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.012

44. Li S., Mi L., Yu L., Yu Q., Liu T., Wang G.X., Zhao X.Y., Wu J., Lin J.D. Zbtb7b engages the long noncoding RNA Blnc1 to drive brown and beige fat development and thermogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017;114(34):E7111–E7120. doi: 10.1073/pnas.1703494114

45. Lund J., Larsen L.H., Lauritzen L. Fish oil as a potential activator of brown and beige fat thermogenesis. *Adipocyte*. 2018;7(2):88–95. doi: 10.1080/21623945.2018.1442980

46. Carpentier A.C., Blondin D.P., Virtanen K.A., Richard D., Haman F., Turcotte E.E. Brown adipose tissue energy metabolism in humans. *Front. Endo-*

crinol. (Lausanne). 2018;9:447. doi: 10.3389/fendo.2018.00447

47. Chevalier C., Stojanović O., Colin D.J., Suarez-Zamorano N., Tarallo V., Veyrat-Durebex C., Rigo D., Fabbiano S., Stevanović A., Hagemann S, … Trajkovski M. Gut microbiota orchestrates energy homeostasis during cold. *Cell.* 2015;163(6):1360–1374. doi: 10.1016/j.cell.2015.11.004

48. Rowan C.R., McManus J., Boland K., O'Toole A. Visceral adiposity and inflammatory bowel disease. *Int. J. Colorectal. Dis*. 2021;36(11):2305–2319. doi: 10.1007/s00384-021-03968-w

49. Cohen P., Levy J.D., Zhang Y., Frontini A., Kolodin D.P., Svensson K.J., Lo J.C., Zeng X., Ye L., Khandekar M.J., … Spiegelman B.M. Ablation of PRDM16 and beige adipose causes metabolic dysfunction and a subcutaneous to visceral fat switch. *Cell*. 2014;156(1-2):304–316. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.021

50. Kaisanlahti A., Glumoff T. Browning of white fat: agents and implications for beige adipose tissue to type 2 diabetes. *J. Physiol. Biochem*. 2019;75(1):1–10. doi: 10.1007/s13105-018-0658-5

51. Rajakumari S., Wu J., Ishibashi J., Lim H.W., Giang A.H., Won K.J., Reed R.R., Seale P. EBF2 determines and maintains brown adipocyte identity. *Cell. Metabolism*. 2013;17(4):562–574. doi: 10.1016/j.cmet.2013.01.015

52. Roth C.L., Molica F., Kwak B.R. Browning of white adipose tissue as a therapeutic tool in the fight against atherosclerosis. *Metabolites*. 2021;11(5):319. doi: 10.3390/metabo11050319

53. Dewal R.S., Stanford K.I. Effects of exercise on brown and beige adipocytes. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Biol. Lipids*. 2019;1864(1):71–78. doi: 10.1016/j.bbalip.2018.04.013

54. Kalinovich A.V., de Jong J.M., Cannon B., Nedergaard J. UCP1 in adipose tissues: two steps to full browning. *Biochimie*. 2017;134:127–137. doi: 10.1016/j.biochi.2017.01.007

55. Poursharifi P., Attane C., Mugabo Y., Al-Mass A., Ghosh A., Schmitt C., Zhao S., Guida J., Lussier R., Erb H., … Prentki M. Adipose ABHD6 regulates tolerance to cold and thermogenic programs. *JCI Insight*. 2020;5(24):e140294. doi: 10.1172/jci.insight.140294

56. Lim J., Park H.S., Kim J., Jang Y.J., Kim J.H., Lee Y.J., Heo Y. Depot-specific UCP1 expression in human white adipose tissue and its association with obesity-related markers. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2020;44(3):697–706. doi: 10.1038/s41366-020-0528-4

57. Liu L., Chen Y., Chen J., Lu M., Guo R., Han J., Zhang Y., Pei X., Ping Z. The relationship between PRDM16 promoter methylation in abdominal subcutaneous and omental adipose tissue and obesity. *Clin. Nutr*. 2021;40(4):2278–2284. doi: 10.1016/j.clnu.2020.10.016

58. Macartney-Coxson D., Benton M.C., Blick R., Stubbs R.S., Hagan R.D., Langston M.A. Genome-wide DNA methylation analysis reveals loci that distinguish different types of adipose tissue in obese individuals. *Clin. Epigenetics*. 2017;9:48. doi: 10.1186/s13148-017-0344-4

Сведения об авторах:

Афанаскина Любовь Николаевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-4726-3599, e-mail: afanln@mail.ru
Деревцова Светлана Николаевна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2974-5930, e-mail: Derevzova@bk.ru
Чекишева Татьяна Николаевна, ORCID: 0000-0001-6905-980X, e-mail: maksi726@mail.ru
Медведева Надежда Николаевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7757-6628, e-mail: medvenad@mail.ru

Information about the authors:

Lyubov N. Afanaskina, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-4726-3599, e-mail: afanln@mail.ru
Svetlana N. Derevtsova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2974-5930, e-mail: Derevzova@bk.ru
Tatyana N. Chekisheva, ORCID: 0000-0001-6905-980X, e-mail: maksi726@mail.ru
Nadezhda N. Medvedeva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7757-6628, e-mail: medvenad@mail.ru

Поступила в редакцию 30.04.2023
После доработки 15.06.2023
Принята к публикации 17.07.2023

Received 30.04.2023
Revision received 15.06.2023
Accepted 17.07.2023

УДК 616.43-56.52616.631.11 DOI: 10.18699/SSMJ20230504
Обзор литературы / Review article

Роль адаптерного белка нейрональной NO-синтазы в патогенезе метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа

Л.А. Кузнецова, Н.Е. Басова

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
194223, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44

Резюме

Патогенез метаболического синдрома (МС) характеризуется ожирением, гипертонией, дислипидемией и инсулинорезистентностью. МС увеличивает риск развития сахарного диабета 2-го типа (СД2). Для нейрональной изоформы синтазы оксида азота (nNOS) характерны сложные белок-белковые взаимодействия, так как nNOS, в отличие от других изоформ NOS, содержит С-концевой домен PDZ, позволяющий ей сопрягаться с другими белками. Для этого домена характерно взаимодействие с адаптерным белком, называемым в нашей работе адаптер нейрональной, или типа 1, синтазы оксида азота (NOS1AP), также обозначаемым как CAPON. Изменение взаимодействия между nNOS и NOS1AP приводит к нарушению метаболизма в мозге, сердце, печени и скелетных мышцах, что играет ключевую роль при развитии МС и СД2. NOS1AP, взаимодействуя с доменом PDZ nNOS, конкурирует с белком постсинаптической плотности (PSD95) и регулирует стабильность субклеточной локализации nNOS и экспрессию фермента при формированиия синапсов. NOS1AP способствует связыванию nNOS с такими мишенями, как малая ГТФаза (Dexras1) и синапсины, регулирует образование дендритных корешков, опосредует активацию пути «nNOS – p38MAP-киназа» при эксайтотоксичности. Показано, что однонуклеотидный полиморфизм гена *NOS1AP* или его избыточная экспрессия в миокарде приводит к проявлению синдрома удлиненного интервала QT, что проявляется у пожилых пациентов с СД2. Обнаружено, что полиморфизм гена *NOS1AP* влияет на секрецию инсулина при использовании блокаторов кальциевых каналов и может способствовать развитию СД2. Обнаружена функциональная роль NOS1AP в стабилизации функций nNOS скелетных мышц в цитоскелетном комплексе, связанном с дистрофином/утрофином. Цель обзора – предоставить обновленную информацию о роли NOS1AP и комплекса nNOS/NOS1AP в патогенезе МС и СД2. Обсуждаются потенциальные молекулярные механизмы взаимодействия NOS1AP с nNOS и другими белками, что приводит к изменению активности nNOS, ее локализации и уровня NO.

Ключевые слова: метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, нейрональная синтаза оксида азота, адаптер нейрональной синтазы оксида азота, оксид азота.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Работа поддержана Госзаданием № 075-00967-23-00.
Автор для переписки: Кузнецова Л.А., e-mail: praskovia1231@mail.ru
Для цитирования: Кузнецова Л.А., Басова Н.Е. Роль адаптерного белка нейрональной NO-синтазы в патогенезе метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(5):34–49. doi: 10.18699/SSMJ20230504

The role of the neural NO synthase adapter protein in the pathogenesis of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus

L.A. Kuznetsova, N.E. Basova

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS
194223, St. Petersburg, Thoreza ave., 44

Abstract

The pathogenesis of metabolic syndrome (MS) is characterized by obesity, hypertension, dyslipidemia and insulin resistance. MS increases the risk of developing type 2 diabetes mellitus (DM2). The neuronal isoform of nitric oxide synthase (nNOS) is defined by complex protein-protein interactions, since nNOS, unlike other isoforms of NOS,

contains a C-terminal PDZ domain, which allows it to conjugate with other proteins and, first of all, to interact with an adapter of neuronal, or type 1, nitric oxide synthase (NOS1AP), also denoted CAPON in our work. Changes in the interaction between nNOS and NOS1AP lead to metabolic disorders in brain, heart, liver and skeletal muscles, which plays a key role in the development of MS and T2DM. NOS1AP, interacting with the PDZ domain of nNOS, competes with the postsynaptic density protein (PSD95) and regulates the stability of subcellular localization of nNOS and enzyme expression during synapse formation. NOS1AP promotes nNOS binding to targets such as small GTPase (Dexras1), synapsines, regulating the formation of dendritic roots, mediates activation of the nNOS-p38MAP kinase pathway during excitotoxicity. It has been shown that single-nucleotide polymorphism of the NOS1AP gene and its overexpression in the myocardium leads to the manifestation of long QT syndrome, which is most clearly manifested in elderly patients with DM2. It was found that the genetic polymorphism of NOS1AP affects insulin secretion when using calcium blockers, and can promote the development of DM2. The functional role of NOS1AP in stabilizing the functions of skeletal muscle nNOS in the cytoskeletal complex associated with dystrophin/utrophin was discovered. The purpose of the review is to provide updated information on the role of NOS1AP and the nNOS/NOS1AP complex in the pathogenesis of MS and DM2. The potential molecular mechanisms of the interaction of NOS1AP with nNOS and with other proteins, which leads to change in nNOS activity, localization and content, are discussed.

Key words: metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, neuronal nitric oxide synthase, adapter of neuronal nitric oxide synthase, nitric oxide.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. This work was carried out within the framework of state assignment № 075-00967-23-00.
Correspondence author: Kuznetsova L.A., e-mail: praskovia1231@mail.ru
Citation: Kuznetsova L.A., Basova N.E. The role of the neural NO synthase adapter protein in the pathogenesis of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(5):34–49. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230504

Введение

Метаболический синдром (МС) относится к неинфекционным заболеваниям. Причиной нарушения обмена веществ, как правило, является ожирение, возникающее в результате изменения привычного питания, что постепенно приводит к различным сопутствующим заболеваниям, таким как сахарный диабет 2 типа (СД2), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и др. [1, 2], сопровождающимся невыраженным хроническим воспалением. Следует подчеркнуть, что МС включает группу метаболических нарушений: абдоминальное ожирение, резистентность к инсулину, нарушение толерантности к глюкозе, гипертония, атерогенная дислипидемия и атеросклероз [2]. При этих нарушениях в условиях развития МС в жировой ткани и печени развивается хроническое воспаление, что приводит к образованию адипокинов с про- или противовоспалительными функциями [2–5]. Распространенность МС составляет от 14 до 32 % во всем мире. Как правило, он приводит к повышенному риску формирования СД2 (примерно в 5 раз) и ССЗ (в 2 раза). Наряду с ожирением и резистентностью к инсулину в основе большинства случаев развития МС лежит взаимодействие генов и окружающей среды, которые повышают риск заболевания [1–3, 5]. МС представляет собой центральное звено возникновения раннего атеросклероза и атерогенной дислипидемии [3].

Нейрональная изоформа синтазы оксида азота (nNOS) является основным источником NO в центральной и периферической нервной системе, также экспрессируется в других органах и тканях (сердце, гладкие и скелетные мышцы и др.) [6, 7]. В дополнение к связыванию кальмодулина/Ca^{2+}, для nNOS характерны прямые и сложные белок-белковые взаимодействия. Показано, что взаимодействие nNOS с партнерами приближает фермент к специфическим субклеточным компонентам и сопрягает его с активаторами или ингибиторами, регулируя активность фермента [8]. Так, в мозге и кардиомиоцитах nNOS локализуется преимущественно в субклеточном компартменте, взаимодействуя с «якорным», или адаптерным, белком NOS1AP (CAPON) с участием кальция, что может иметь решающее значение для проведения сигнала nNOS. Следует подчеркнуть, что только nNOS, в отличие от других изоформ NOS, содержит С-концевой домен PDZ, позволяющий ей связываться с широким спектром белков [6, 9], в том числе с NOS1AP. Известно, что NOS1AP состоит из трех доменов: N-концевой домен NOS1AP (содержит фосфотирозинсвязывающий участок (PTB)), С-концевой PDZ-связывающий домен и средний домен [10, 11]. NOS1AP конкурирует с PSD95 за взаимодействие с nNOS [10] и способен изменять субклеточную локализацию фермента. N-концевой домен NOS1AP сопрягается с синапсином, образуя тройной комплекс nNOS/NOS1AP/синапсин [11] или nNOS/NOS1AP/Dexras1 [12]. В зависимо-

сти от локализации nNOS способна модулировать ток Ca^{2+} L-типа, рианодиновый рецептор-2 и АТФазы, тем самым способствуя стабильности функций саркоплазматического ретикулума [13]. С другой стороны, близость продукции NO к рецептору N-метил-D-аспартата (NMDAR) после активации nNOS может приводить к нитрозилированию NMDAR, тем самым инактивируя его [6]. Цель обзора – предоставить обновленную информацию об исследованиях, касающихся роли NOS1AP в патогенезе МС и СД2. Будут обсуждены потенциальные молекулярные механизмы взаимодействия nNOS с адаптерным белком NOS1AP и адаптера с другими белками, что приводит к изменению активности фермента, его локализации и функций.

Экспрессия и структура NOS1AP в тканях

Ген *NOS1AP* расположен на хромосоме 1q22.3. NOS1AP (молекулярная масса 55 кДа, 506 аминокислотных оснований), выполняет роль каркасного белка для nNOS и регулирует ее активность посредством взаимодействия с PDZ-связывающей областью nNOS [14, 15]. NOS1AP экспрессируется в головном мозге, сердце, гладких и скелетных мышцах, поджелудочной железе и других органах, играет значительную роль в патогенезе ожирения, СД2 и МС, ССЗ, атеросклероза и некоторых неврологических, психических расстройств [12, 14]. NOS1AP, состоящий из трех доменов, называется длинной изоформой белка (NOS1AP-L) [10, 11]. Короткая изоформа – NOS1AP-S – представляет собой усеченную форму NOS1AP-L, содержащую только PDZ-связывающий домен [16]. Наряду с этим обнаружено множество транскриптов NOS1AP [17–19], как правило, кодирующих одни и те же N-концевые домены, включая PTB, но различные С-концевые домены, в которых может отсутствовать PDZ и которые часто называют рецессивными вариантами [18]. Однако роль редких вариантов NOS1AP в заболеваниях человека слабо изучена. Показано, что на клеточном уровне NOS1AP способен регулировать динамику актина и образование дендритов нейронов NOS1AP [17–19]. Согласно литературным данным, полиморфизм гена *NOS1AP* связан с аритмиями у человека [20].

Идентификация и характеристика множественных изоформ NOS1AP

NOS1AP представляет собой сильно сплайсированный белок, имеющий множество изоформ (по крайней мере 8), рис. 1 [19]. Изоформы NOS1AP, содержащие домен PTB, могут взаимодействовать с целым рядом белков, и при этом имеют уникальные тканевые и субклеточные локализации. Домена PTB достаточно для присоединения NOS1AP к плазматической мембране, где он связывается с кислыми фосфолипидами. К длинным формам, состоящим из трех доменов разной длины, можно отнести NOS1APc, NOS1APd и NOS1APe. NOS1APc, также как NOS1APa, имеет фосфотирозинсвязывающий домен PTB, содержит С-концевое расширение в ≈30 кДа, которое отсутствует у NOS1APa [19]. В изоформе NOS1APd (см. рис. 1) также присутствуют три домена, но они короче по сравнению с NOS1APc. Изоформа NOS1APe сходна с NOS1APd за исключением уникальной 5-аминокислотной вставки (LLLLQ) в домене PTB. Молекулярная масса NOS1APf составляет около 40 кДа, изофома почти не содержит N-домен. Обнаружен новый вариант адаптера NOS1APb с уникальным доменом, напоминающим входящий в состав NOS1APc. Выявлены также две новые изоформы, NOS1APg и NOS1APh, их функции еще не изучены.

Изоформы NOS1AP экспрессируются в разных типах клеток, но различны в количественном выражении [19]. Изоформы, имеющие уникальные С-концевые области (NOS1APc, -d, -e и -f), найдены в наибольшем количестве копий мРНК в обонятельной луковице, коре головного мозга, гиппокампе, мозжечке, полосатом теле, почках и поджелудочной железе. Более низкий уровень обнаружен в стволе головного мозга, среднем мозге, спинном мозге, сердце и скелетных мышцах. В целом наиболее выражена экспрессия NOS1APa во всей ЦНС, в то время как NOS1APc, -d и -e бо-

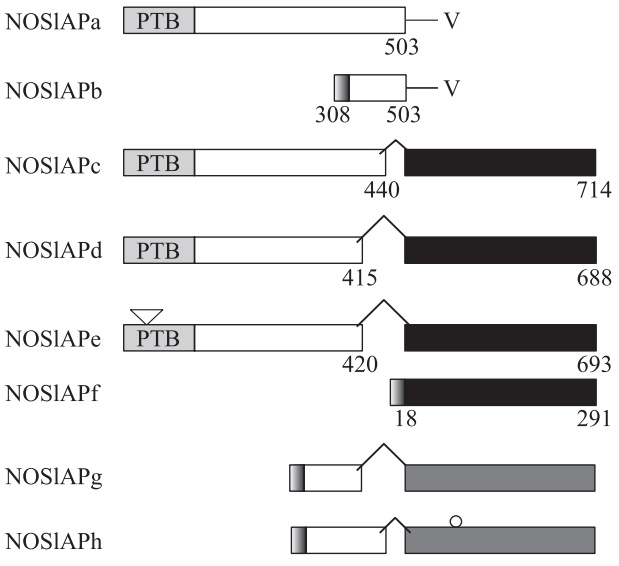


Рис. 1. *Изоформы NOS1AP в мозге (по [19] с изменениями)*

Fig. 1. *NOS1AP isoforms in brain (according to [19] with changes)*

лее равномерно распределены по множеству тканей, в максимальном количестве – в обонятельной луковице [19]. Решающее значение для расположения NOS1APa в мембране, очевидно, имеет домен PTB. В то же время удлиненная С-концевая область NOS1APc или NOS1APd может блокировать взаимодействие домена PTB с мембранами и препятствовать меж- или внутримолекулярному взаимодействию. Вставка LLLLQ в изоформе NOS1APe также способна вызывать конформационное изменение и ослабить взаимодействие, позволяющее домену PTB получить доступ к мембранам. В совокупности это свидетельствует о роли домена PTB во взаимодействии NOS1APa или NOS1APe с плазматической мембраной и о том, что фосфолипиды являются основными мишенями для данных изоформ [16, 19, 21–24].

Белок-белковые взаимодействия NOS1AP в мозге

Ранее обнаружено, что nNOS способна сопрягаться с цитоскелетным белком, называемым белком постсинаптической плотности и обозначаемым PSD95. Это связывание приводит к взаимодействию nNOS с другими белками, содержащими PSD95, такими как субъединица NR2 NMDAR, что объясняет эффективную активацию nNOS при стимуляции NMDAR глутаматом [7, 8]. Комплекс рецепторов NOS-I/PSD95/NMDA имеет решающее значение для физиологической функции nNOS мозга. Считается, что дисфункция этого комплекса вовлечена в развитие метаболических и психических расстройств [17–19, 25–27]. Интересно, что повышенный уровень NOS1AP обнаружен в крови пациентов с шизофренией, что позволяет предположить, что нарушение взаимодействия PDZ nNOS с PSD95 может быть важно для этого заболевания [21]. В мозге nNOS может взаимодействовать с двумя основными адаптерными белками – PSD95 и NOS1AP. Они доставляют nNOS к нейронам и обеспечивают изменения локализации фермента [27]. Исследования взаимодействия NOS1AP с nNOS указывают на то, что адаптер может быть связан как с растворимой формой nNOS, так и с мембранной изоформой фермента в нейронах [28]. NOS1AP в свою очередь способен сопрягаться и с другими белками и комплексами: Dexras1 – член семейства ГТФ-связывающих белков (G-белки); синапсины трех типов; Akt/mTOR/P53; nNOS-p38MAPK [12, 19].

Образование тройного комплекса nNOS, NOS1AP и Dexras1

Глутамат, взаимодействуя с NMDAR, запускает поступление кальция в клетки с участием комплекса «кальций – кальмодулин», что приводит к активации nNOS и, соответственно, к сопряжению nNOS с NOS1AP, обеспечивая доставку NO к Dexras1 и S-нитрозилирование Dexras1 по цистеину-11 [12] (рис. 2).

PTB-домен NOS1AP взаимодействует с Dexras1 [12]. При этом активность Dexras1 определяется именно связью с комплексом nNOS/NOS1AP. Так, обнаружено, что стимуляция Dexras1 избирательно снижается у мышей при делеции nNOS, и в то же время активация Dexras1 с участием nNOS увеличивается в присутствии NOS1AP. Dexras1, ГТФаза с молекулярной массой 30 кДа, относится к подсемейству Ras, локализован преимущественно в головном мозге, способен активироваться синтетическим глюкокортикоидом дексаметазоном. Dexras1 имеет около 35 % гомологии с подсемейством белков Ras и содержит все консервативные домены, типичные для GTPаз, такие как GTP-связывающий, Mg^{2+}-связывающий и С-концевой. В отличие от обычных GTPаз, Dexras1 содержит удлиненный С-концевой участок длиной 7 кДа. Существование тройного комплекса nNOS, NOS1AP и Dexras1 и избирательное снижение активации Dexras1 в мозге мышей с блокадой nNOS доказывает, что NO в нейронах служит фактором обмена ГДФ на ГТФ для активации Dexras1 путем S-нитрозилирования [12].

Сопряжение с комплексом nNOS/NOS1AP приводит к S-нитрозилированию и активации Dexras1 [29–30]. Он также может выполнять роль активатора передачи сигналов G-белков (AGS1) [31]. Термин «AGS1» относится к спо-

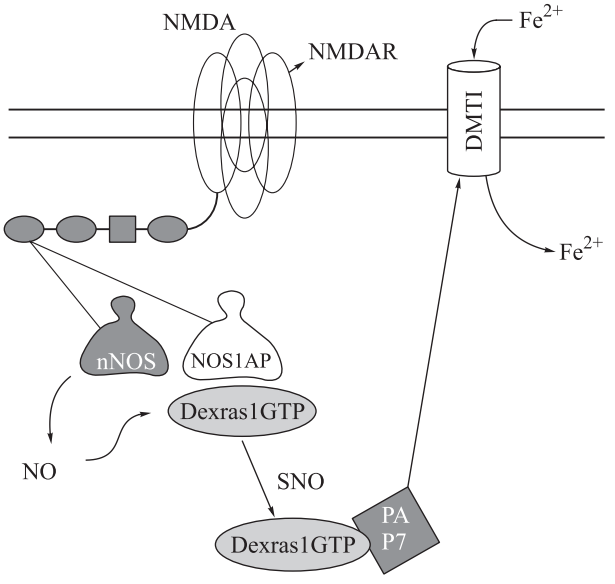


Рис. 2. *Взаимодействие комплекса nNOS/NOS1AP с Dexras1 (по [12] с изменениями)*

Fig. 2. *Interaction of the nNOS/NOS1AP complex with Dexras1 (according to [12] with changes)*

собности Dexras1 избирательно взаимодействовать с αi-субъединицей ГТФ-связывающего белка (Gi2-белок), увеличивая сопряжение GTPγS с Gi- и Go-белками и активируя внеклеточные киназы, регулируемые сигналом ERK1/2 [29, 30, 32]. Dexras1 способен опосредовать вызванную NMDA нейротоксичность через приток NO и железа. Для идентификации этапов ниже Dexras1 использовали двухгибридный анализ и обнаружили взаимодействие Dexras1 с бензодиазепиновым рецептором (PAP7), который связывается периферическим бензодиазепиновым рецептором (DMT1) [30]. Далее PAP7 сопрягается с DMT1 единственным известным физиологическим каналом импорта железа. PAP7 представляет собой белок массой 62 кДа и состоит из нескольких доменов: белок, связывающий ацетил-коэнзим А (ACBP) и двудольный сигнал ядерной локализации (NLS) на N-конце, домен Гольджи (GOLD) на С-конце, а также глутамат (E)-, глутамин (Q)- и аспарагин (N)-богатую область в середине белка [33]. PAP7 в значительном количестве выявляется во многих тканях мыши, включая мозг, надпочечники, сердце, легкие, печень, селезенку и семенники, но не обнаруживается в почках, тогда как уровень Dexras1 выше в мозге и ниже в сердце и семенниках. PAP7 экспрессируется в одинаковых количествах в нескольких областях мозга [34]. Этот сигнальный каскад участвует в нейротоксичности NMDA, которая предотвращается селективным хелатированием железа [30]. Кроме того, показано, что GTPаза Dexras1 функционирует, включая участие NMDAR, комплекса nNOS/NOS1AP, при МС, СД2, психиатрических и неврологических заболеваниях [34]. Действительно, продемонстрировано, что Dexras1 опосредует транспорт железа и NMDA-зависимую нейродегенерацию, но роль Dexras1 в нормальной функции мозга изучена слабо. Так, установлено, что уровень Dexras1 повышается во время стресса или при лечении дексаметазоном [29–34].

Комплекс nNOS/NOS1AP с синапсинами

Комплекс nNOS/NOS1AP способен взаимодействовать с синапсином типа I, что важно для локализации nNOS в пресинаптических терминалях [11]. Наряду с этим показано, что NOS1AP может связываться с каждым из трех членов семейства синапсинов (I, II, III). Область синапсина I, содержащая сайт связывания для NOS1AP – аминокислоты 200–300, является частью высококонсервативного домена С, общего для всех изоформ синапсина, что свидетельствует о способности NOS1AP взаимодействовать со всеми типами этих белков [35]. Для подтверждения этого предположения проведены эксперименты с использованием радиоактивно меченного PTB-домена NOS1AP в качестве зонда, в результате обнаружен тройной комплекс – nNOS, NOS1AP и синапсин I [36]. Синапсины являются исключительно пресинаптическими факторами, определяющими пресинаптическое присутствие nNOS, что позволяет избирательно доставлять синтезируемый нейронами NO к мишеням. Действительно, связывание nNOS с синапсинами при участии NOS1AP может способствовать избирательному воздействию различных белков, ассоциированных с синапсином, на NO [11, 35–36].

NOS1AP и nNOS/p38MAP-киназа

nNOS, NOS1AP и p38MAP-киназа вовлечены в эксайтотоксичность – многоступенчатый механизм нейродегенерации, который является общим для многих острых и хронических заболеваний нервной системы, ССЗ и осложнений СД2 [37–41]. NO может оказывать благотворное действие при эксайтотоксических состояниях [42], что побуждает к поиску мишеней взаимодействия белков даунстрим nNOS. Показано, что эксайтотоксический стимул индуцирует образование комплекса NOS1AP/nNOS в нейронах коры головного мозга крысы [38]. Эксайтотоксическая активация при взаимодействии nNOS с NOS1AP и далее p38MAP-киназой за счет конкуренции снижает последующую гибель нейронов (рис. 3). Проникающий через мембрану пептид конкурирует за PDZ-домен в молекуле nNOS, взаимодействующий с NOS1AP, что приводит к ингибированию взаимодействия NMDAR с NOS1AP/nNOS. Представленная на рис. 3 необычная специфичность взаимодействия nNOS/NOS1AP через петлю в молекуле nNOS и участие в эксайтотоксической передаче сигналов могут предоставить будущие возможности для создания нейропротекторов с высокой специфичностью [38–41].

В работе S. Gao et al. [37] доказывается необходимость присутствия NOS1AP в эксайтотоксической передаче сигналов даунстрим комплекса NR/PSD-95/nNOS и активацию p38MAP-киназы. Показано, что NOS1AP взаимодействует с киназой MKK3, необходимой для эксайтотоксической активации p38MAP-киназы. Для эксайтотоксичности необходимо и важно присутствие комплекса NOS1AP/nNOS, и что конкуренция за взаимодействие nNOS с NOS1AP снижает эксайтотоксическую передачу сигналов. Обнаружено, что взаимодействие рецепторов NMDA с PSD95/PDZ и затем с nNOS/NOS1AP напрямую зависит от каталитической активности nNOS: так, оно снижалось при действии трех каталитических ингибиторов nNOS [41–43]. Таким образом, взаимодействие между PDZ, основным доменом

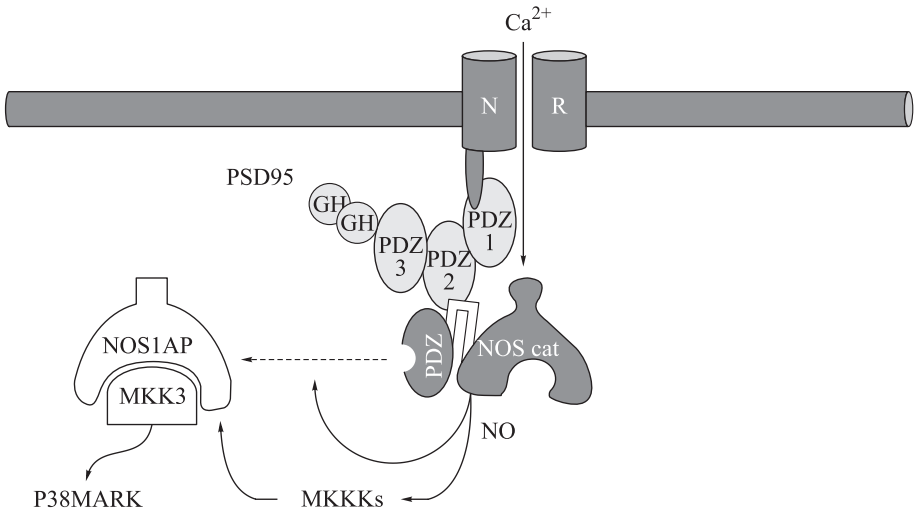


Рис. 3. *Образование комплекса NOS1AP/nNOS в нейронах коры головного мозга крысы. Эксайтотоксический стимул индуцирует образование комплекса NOS1AP/nNOS в нейронах коры головного мозга крысы (по [38] с изменениями)*

Fig. 3. *Formation of the NOS1AP/nNOS complex in neurons of the rat cerebral cortex. An excitotoxic stimulus induces the formation of the NOS1AP/nNOS complex in neurons of the rat cerebral cortex (according to [38] with changes)*

nNOS, и NOS1AP опосредует связь и потребность в NOS1AP при зависимой от p38MAP-киназы эксайтотоксической гибели нейронов. NOS1AP является адаптерным белком, который, как известно, сам по себе не имеет ферментативной функции, и пока точно неизвестно, как NOS1AP может приводить к активации p38MAP-киназы. В мозге обнаружены комплексы, содержащие NOS1AP и p38-активирующую MKK, позволяя предположить, что NOS1AP может быть новым сигнальным каркасом для MKK3, а сверхэкспрессия адаптера NOS1AP подавляет nNOS-индуцированную активацию MKK3 [43]. Наряду с этим обнаружен и другой вариант с участием ГТФазы Rho, который также может способствовать эксайтотоксической активации p38MAP-киназы и гибели нейронов [44]. В этой связи пока не ясно, вносят ли пути MKK3 и Rho при участии nNOS взаимозависимый вклад в эксайтотоксический путь p38MAP-киназы или эти пути действуют независимо [44, 45]. В целом приведенные данные показывают ранее не известную роль NOS1AP в качестве медиатора активации p38MAP-киназы, эффектора эксайтотоксичности ниже тройного комплекса NR/PSD-95/nNOS [45, 46]. Интересно, что nNOS/PDZ взаимодействует с весьма необычными последовательностями лигандов, отличными от обычных мотивов связывания PDZ [47, 48]. Это может значительно облегчить создание молекул селективных ингибиторов. Подводя итог, можно сказать, что NOS1AP может быть важной новой мишенью для разработки средств защиты от эксайтотоксичности [45, 46].

Резюмируя вышеизложенное, следует подчеркнуть, что NOS1AP в нейрональных тканях, взаимодействуя с С-концевым доменом PDZ nNOS [49, 50]:

1) конкурирует с PSD95 за взаимодействие с доменом nNOS PDZ через его С-конец, следовательно, NOS1AP может влиять на функцию nNOS в синаптических и постсинаптических структурах [10];

2) действует как адаптерный белок, связывающий nNOS со своими нижестоящими мишенями, такими как Dexras1 [12] и синапсины [11], через PTB-домен;

3) регулирует образование дендритных корешков и формирование паттернов в синапсах через PTB-домен через взаимодействие с опухолевым супрессором Scribble [19, 49];

4) опосредует активацию пути nNOS/p38MAP-киназа во время гибели нейронов при эксайтотоксичности [23, 38].

В дополнение к этим клеточным и биохимическим исследованиям, в основном сосредоточенным на функции NOS1AP в тканях нейронов, при изучении генетических ассоциаций выявлены общие варианты в NOS1AP, которые связаны с ССЗ и метаболическими заболеваниями, включая синдром удлиненного интервала QT, МС и СД2 [21, 39, 40, 51–53]. В этой связи необходимо привести и обсудить возможные модели и механизмы взаимодействия между NOS1AP, nNOS и PSD95 (рис. 4).

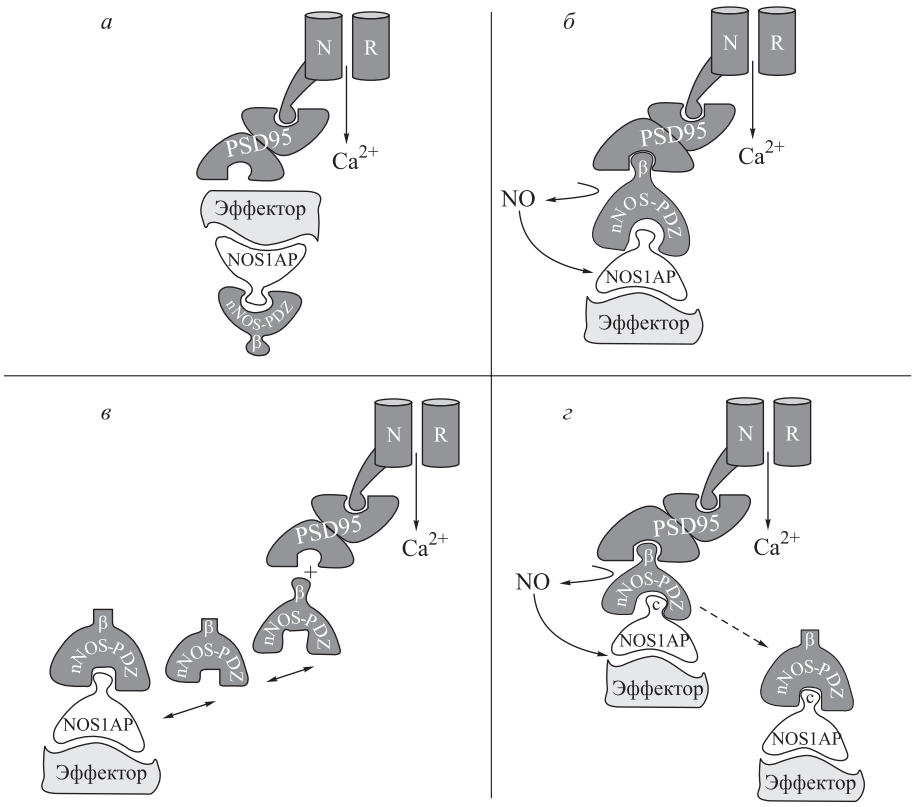


Рис. 4. *Схема моделей взаимодействия NOS1AP с nNOS и PSD95.*
а – модель исключения и функции ингибитора; б – модель каркаса; в – модель двух конформационных состояний PDZ-домена nNOS; г – модель с отсроченным отсоединением комплекса nNOS/NOS1AP

Fig. 4. *Diagram of NOS1AP interaction models with nNOS and PSD95.*
а – exclusion model and inhibitor function; б – frame model; в – model of two conformational states of the PDZ domain nNOS; г – model with delayed disconnection of the nNOS/NOS1AP complex

Модель исключения и функции ингибитора (см. рис. 4, *а*). Связывание PSD95 с nNOS исключает связывание комплекса NOS1AP/nNOS посредством взаимодействия PDZ-PDZ и конкуренции PSD95. Соединение nNOS с NMDAR через PSD95 и приток Ca^{2+} в комплексе с кальмодулином важны для активации фермента и синтеза NO. В этом случае nNOS, не сопряженная с комплексом NMDAR/Ca^{2+}/кальмодулин, не синтезирует NO. В данной модели комплекс nNOS/NOS1AP с эффектором, к примеру Dexras1, не связан с рецептором, а NO не синтезируется из-за отсутствия притока кальция [10, 11, 54, 55].

Модель каркаса (см. рис. 4, *б*). Связывание β-пальца nNOS с PSD95 облегчает образование комплекса, включающего NOS1AP. В этом случае nNOS располагается близко к источнику поступления кальция, а NOS1AP рядом с эффектором возле образовавшегося NO, что согласуется с данными об активации NMDAR с участием NOS1AP/nNOS. Следует отметить, что эта модель не противоречит результатам бесклеточных экспериментов, в которых обнаружено, что NOS1AP конкурирует с PSD95 за связывание nNOS [10, 12, 29, 38, 39, 56].

Модель двух конформационных состояний PDZ-домена nNOS (см. рис. 4, *в*). Предполагается, что PDZ-домен nNOS может существовать в двух конформационных состояниях: при одном PSD95 способен связываться с nNOS без взаимодействия с NOS1AP, при втором NOS1AP взаимодействует с nNOS, но не с PSD95. Эта модель может объяснить конкуренцию между PSD95 и NOS1AP, однако она помещает комплекс nNOS-NOS1AP на расстоянии от NMDAR, ограничивая активацию nNOS в комплексе nNOS/NOS1AP [12, 29, 38].

Модель с отсроченным отсоединением комплекса nNOS/NOS1AP (см. рис. 4, *г*). В данном случае NOS1AP может взаимодействовать с незанятым карманом PDZ-домена nNOS, позволяя связывать передачу сигналов NMDAR/nNOS с NOS1AP-зависимыми путями. Однако имеются механизмы, при которых нарушается связывание PSD95 с β-пальцем PDZ-домена nNOS. Эти конформационные изменения ведут к замедленной

диссоциации комплекса nNOS/NOS1AP от рецептора. В то же время комплекс nNOS/NOS1AP может взаимодействовать с рецептором в течение ограниченного времени, что зависит от поступления кальция. Эта модель в какой-то мере объясняет противоречивые данные о функции NOS1AP [38].

Белок-белковые взаимодействия NOS1AP в сердце

Число исследований, посвященных функции NOS1AP в тканях, не связанных с нервной системой, невелико. В то же время обнаружены варианты однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) в гене *NOS1AP*, связанные с изменением интервала QT, что сопряжено с риском внезапной сердечной смерти [57, 58]. В этой связи было предложено понятие «синдром удлиненного интервала QT», а варианты гена *NOS1AP* причислили к генетическим модификаторам фенотипа данного синдрома [59, 60]. Созданы модели грызунов с избыточной экспрессией NOS1AP, ограниченной в пределах одного органа, или модели с нокаутом адаптера, что делает грызунов идеальным объектом для изучения функции гена *NOS1AP* [68]. Сверхэкспрессия NOS1AP в миоцитах желудочков морских свинок с использованием переноса генов *in vivo* приводит к укорочению интервала QT, опосредованному ингибированием кальциевых токов L-типа. Эти данные свидетельствуют о том, что измененный уровень экспрессии NOS1AP влияет на электрофизиологию клеток сердца [61]. Известно, что некоторые варианты в гене *NOS1AP* связаны с ССЗ, метаболическими и нейрональными заболеваниями у людей, поэтому вероятно, что уровень экспрессии NOS1AP в различных типах клеток является основным механизмом, посредством которого NOS1AP влияет на риск заболевания.

В современной литературе активно обсуждаются ОНП в гене *NOS1AP*, которые могут приводить к изменениям интервала QT и даже к внезапной сердечной смерти [62–64]. С одной стороны, имеются достаточно убедительные генетические доказательства связи NOS1AP с продолжительностью интервала QT и тяжестью заболевания, особенно при СД2, а с другой стороны, существуют несколько противоречивые данные о биологических эффектах вариантов гена *NOS1AP* на реполяризацию кардиомиоцитов [62–65]. Показано, что минорные аллели вариантов *NOS1AP*, ассоциированные с увеличением интервала QT у пациентов с ССЗ, коррелировали с более высоким уровнем экспрессии гена *NOS1AP* в миокарде желудочков человека [62, 63]. Особое внимание уделяется таким модификациям гена *NOS1AP*, как rs12143842, rs10494366, rs12567209 и rs16847548 у пациентов с СД2 и ССЗ. Обнаружено, что ОНП rs10494366 NOS1AP, а именно генотип TT, увеличивает риск развития внезапной смерти по сравнению с пациентами с генотипом GG [58, 65, 66]. Особое внимание обращается на генетические особенности и функции NOS1AP в связи с изменением интервалов QT при СД2 и ишемической болезни сердца. Известно, что удлинение интервала QT связано как с СД1, так и с СД2 [41, 67]. Оно сопряжено с вариациями в нескольких генах, но также может возникать в ходе лечения нейролептиками, антидепрессантами и блокаторами кальциевых каналов [68–70].

Внезапная сердечная смерть, или первичная остановка сердца, является одной из причин смертности больных СД2 и обычно возникает при аритмии и ишемической болезни сердца [41, 67]. Патогенез синдрома внезапной сердечной смерти включает взаимосвязанные последствия СД2, состоящие в удлинении интервала QT и в вегетативной недостаточности [71]. Предполагается, что сниженный резерв реполяризации при СД и полиморфизм гена *NOS1AP* могут оказать синергический эффект, что нарушит реполяризацию миокарда [72]. Показано, что полиморфизм гена *NOS1AP* у пациентов с СД увеличивает интервал QT (от 11,3 до 13,9 мс у альтернативных гомозигот). В других исследованиях интервал был меньше (4–8 мс [49], 6,3–7,2 мс [73] и 0,2–6,1 мс [74]. Следует подчеркнуть, что 34 % пациентов с СД2 для лечения использовали препараты, удлиняющие интервал QT. Их применение у больных СД2 в сочетании с наличием полиморфизма гена *NOS1AP* может увеличить риск развития аритмий и внезапной смерти у этой группы пациентов [73, 74]. В исследовании A.B. Lehtinen et al. [42] показано, что влияние полиморфизма гена *NOS1AP* на интервал QT более выражено у больных СД2 по сравнению с пациентами без диабета. В другой работе выявлена сверхэкспрессия NOS1AP и также обнаружено зависимое от NOS1AP увеличение нитрозилирования кальциевых каналов L-типа, что привело к желудочковым тахикардиям [41]. Кроме того, этот эффект наиболее четко проявлялся у пожилых пациентов с СД2 [59, 66, 71, 75].

Изучение структурных особенностей сердца трансгенных мышей не выявило изменений в размере сердца, а его стенки не содержали аномального количества фиброзной ткани после трех месяцев сверхэкспрессии NOS1AP по сравнению с контролем, не изменялась продукция цГМФ и активных форм кислорода, в то же время изменялся интервал QT и снижалась выживаемость трансгенных животных (60 % через 12 недель

по сравнению со 100 % в контрольной группе) вследствие развития желудочковых аритмий [76].

Обнаружена связь между полиморфизмом в гене *NOS1AP* (rs10494366) и риском развития СД2 у больных, которые лечились блокаторами кальциевых каналов (класс лекарств, используемых для лечения гипертонии, стенокардии и некоторых аритмий) [70]. Поскольку показано, что данный полиморфизм связан с реполяризацией сердца [12], предполагается, что он участвует в регуляции кальциевых каналов, управляемых напряжением, которые блокируются этими блокаторами кальциевых каналов. Таким образом, полиморфизм гена *NOS1AP* (rs10494366) может влиять на секрецию инсулина поджелудочной железой и связан с риском развития СД2 при использовании блокаторов кальциевых каналов [70]. Если механизм влияния NOS1AP подтвердится, то необходимо будет учитывать, что назначение данных препаратов может влиять на риск развития СД2 дифференцированно в зависимости от полиморфизма гена *NOS1AP*. Однако механизм, посредством которого NOS1AP действует на кардиомиоциты, в настоящее время недостаточно исследован.

Белок-белковые взаимодействия NOS1AP в печени

Печень является важной мишенью для инсулина, и накопление жира в печени тесно связано с резистентностью к инсулину и с СД2 [77, 78]. Пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени склонны к развитию СД2 [79]. Сочетание генетических факторов и факторов окружающей среды играет важную роль в формировании этих заболеваний. Установлено, что ОНП rs12742393 NOS1AP связан с патогенезом СД2, а носители аллеля С имеют более высокий риск развития СД2 [80, 81]. Для уточнения функции адаптера созданы модели мыши с нокаутом и с избыточной экспрессией NOS1AP в печени [81]. Оказалось, что белок NOS1AP в значительном количестве экспрессируется в печени человека в норме. В то же время синтез белка снижается при высокожировой диете [79]. Показано, что у мышей с ожирением, вызванным высокожировой диетой, специфичная для печени делеция гена *NOS1AP* приводит к нарушению чувствительности к глюкозе, инсулину и пирувату и накоплению липидов в печени, в то время как сверхэкспрессия адаптера ослабляет непереносимость глюкозы и пирувата, улучшает чувствительность к инсулину и снижает содержание триглицеридов в печени. Выявлена новая роль NOS1AP в отношении глюконеогенеза и стеатоза печени за счет улучшения передачи сигналов инсулина, главным образом через его PDZ-домен [81]. Показано, что пациенты с rs12742393 NOS1AP страдают ожирением печени и имеют более высокий риск развития стеатоза печени, особенно носители аллеля С. Поскольку NOS1AP участвует в регуляции чувствительности к инсулину и гомеостазе глюкозы в печени, можно считать этот белок потенциальной терапевтической мишенью для лечения и/или профилактики печеночной инсулинорезистентности и СД2 (рис. 5).

Известно, что инсулиновая резистентность печени служит основным фактором при развитии СД2, а NOS1AP является ключевым игроком в ее ингибировании. Генетическое исследование показало, что полиморфизм в гене *NOS1AP* был связан с СД2 [80]. Способность взаимодействия NOS1AP с nNOS у больных с аллелем rs12742393-C была намного ниже по сравнению с пациентами, имеющими аллель rs12742393-A [82]. Важно, что биологическая значимость NOS1AP в качестве ключевого регулятора чувствительности печени к инсулину подтверждается на мышиных моделях как при утрате, так и при увеличении функции адаптера. Показано, что нокаут NOS1AP при-

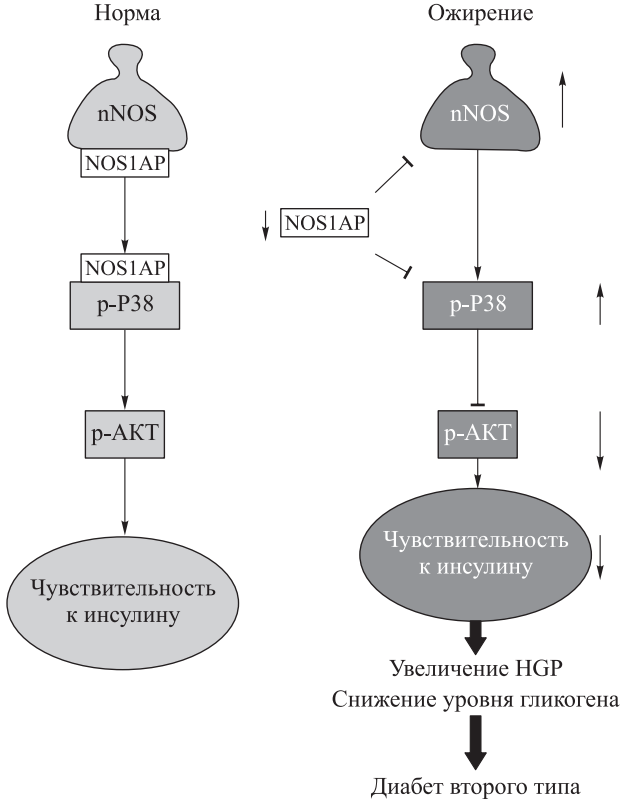


Рис. 5. *Влияние ожирения на комплекс nNOS/NOS1AP (по [81, 82] с изменениями). HGP – производство глюкозы печенью (hepatic glucose production)*

Fig. 5. *The effect of obesity on the nNOS/NOS1AP complex (according to [81, 82] with changes). HGP – hepatic glucose production*

водит к увеличению уровня глюкозы в ткани, а сверхэкспрессия NOS1AP у мышей при ожирении улучшает передачу сигналов инсулина в печени, о чем свидетельствует увеличение фосфорилирования инсулинового рецептора, киназ Akt и GSK3β; чувствительный к инсулину регулирующий эффект NOS1AP в печени связан со снижением накопления в ней липидов [81]. Носители аллеля C в rs12742393 NOS1AP имеют более высокую степень гепатостеатоза, чем носители аллеля AA. Накопление липидов и глюконеогенез в печени являются двумя основными признаками печеночной резистентности к инсулину при ожирении. Установлено, что как полноразмерный NOS1AP, так и его C-концевой, но не N-концевой домен улучшают толерантность к глюкозе и инсулину при сверхэкспрессии в печени мышей с ожирением, т.е. PDZ-связывающий домен NOS1AP отвечает за регуляцию чувствительности печени к инсулину [81]. Подводя итог, можно сказать, что высокий уровень экспрессии адаптера в печени человека и мыши определяет его жизненно важную роль в регуляции чувствительности печени к инсулину, ингибировании глюконеогенеза и липогенеза, а также при инактивации p38MAP-киназы в печени мышей с индуцированным высокожировой диетой и/или генетическим ожирением. Таким образом, регуляторная роль NOS1AP в чувствительности печени к инсулину подчеркивает важность этого адаптерного белка в развитии СД2 и определяет NOS1AP в качестве терапевтической мишени для профилактики и лечения диабета путем улучшения чувствительности печени к инсулину [80, 81].

Участие nNOS и NOS1AP в метаболизме скелетных мышц при СД2 и МС

В скелетных мышцах адаптер NOS1AP сопряжен с изоформой nNOSμ, а локализация этой синтазы ограничена сарколеммальным цитоскелетом, связанным с комплексом DGC через взаимодействие с доменами PDZ синтрофина. Дистрофин, значительный по размеру (427 кДа) мембранный белок, связывает цитоскелет актина с внеклеточным матриксом через сложный комплекс, представляя собой группу трансмембранных и периферических белков, известных как дистрофин-ассоциированный белковый комплекс (DGC) [7, 83]. В скелетных мышцах этот комплекс играет как структурную роль, сохраняя целостность мембраны, так и сигнальную путем взаимодействия с синтрофинами и дистробревинами. DGC имеет решающее значение для поддержания стабильности мышечной мембраны, что определяет важную роль дистрофина и связанного с ним утрофина в мембране мышц и в нервно-мышечном соединении [84]. Комплекс DGC с NOS1AP/nNOSμ в скелетных мышцах вовлечен в рост мышечной ткани, восстановление повреждений путем регулирования активности или стабильности nNOS [85]. Локализация NOS1AP/nNOSμ в сарколемме с внутренней стороны мембраны обусловлена ее взаимодействием с синтрофином. Спектриновые повторы 16 и 17 дистрофина взаимодействуют с NOS1AP/nNOSμ, что удерживает комплекс вблизи мембраны (рис. 6) [86–88].

При МС, СД2 и особенно при нейромышечных болезнях в скелетных мышцах выявлены де-

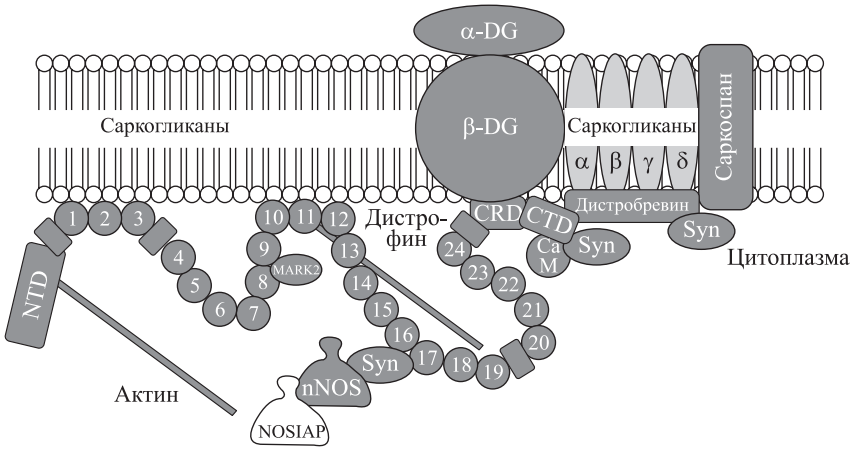


Рис. 6. *Комплекс адаптера NOS1AP с nNOS-μ, сопряженный с комплексом DGC через взаимодействие с доменами PDZ синтрофина.*
α-DG – α-дистрогликан; β-DG – β-дистрогликан; CRD – богатый цистеином домен дистрофина; CTD – C-концевой домен дистрофина; NTD – N-концевой домен дистрофина; Syn – синтрофин; CaM – кальмодулин

Fig. 6. *The complex of the NOS1AP adapter with nNOS-μ conjugated with the dystrophin – dystroglycan (DGC) complex through interaction with the PDZ domains of syntrophin.*
α-DG – α- dystroglycan; β-DG – β- dystroglycan; CRD – cysteine-rich dystrophin domain; CTD – C-terminal dystrophin domain; NTD – N- terminal dystrophin domain; Syn – syntrophin; CaM – calmodulin

фекты локализации комплекса NOS1AP/nNOS-μ [88]. В настоящее время вопрос о механизмах локализации и регуляции комплекса NOS1AP/nNOS-μ при МС или СД2 находится в стадии изучения. Показано, что в скелетных мышцах в отсутствие дистрофина локализация комплекса NOS1AP/nNOS-μ дестабилизирована, что влияет на функцию мышц и активацию клеток-сателлитов [88]. Обнаружено, что мРНК NOS1AP экспрессируется в развивающихся нормальных и дистрофических мышцах вблизи соединений волокон с сухожилиями. В регенерирующих нормальных мышцах, а также в дистрофических мышцах мыши транскрипты NOS1AP в значительных количествах содержались в клетках-сателлитах и новых миотрубках. Экспрессия мРНК NOS1AP увеличивалась в мышце диафрагмы нормальных мышей и животных с дистрофией после обработки L-аргинином, субстратом NOS [85]. Содержание белка NOS1AP и утрофина повышается в дистрофичной четырехглавой мышце после лечения стероидом дефлазакортом в сочетании с L-аргинином.

Следует отметить, что строго определенная локализация комплекса NOS1AP/nNOS-μ направляет и усиливает доставку и специфичность сигнала NO. Такой тщательный контроль функций типичен для NO-сигнализации и способствует сложной регуляции транскрипции и трансляции генов *nNOS* и *NOS1AP* [85, 88]. Действительно, взаимодействие NOS1AP через домен PDZ nNOS помогает регулировать активность nNOS в мышцах, а экспрессия NOS1AP в мышцах уменьшается после аксотомии и восстанавливается при реиннервации [85, 88]. Эти изменения предполагают, что NOS1AP способствует регуляции стабильности локализации и экспрессии nNOS при реиннервации мышц. Изучение транскриптов NOS1AP и белка в мышцах млекопитающих и реакция на L-аргинин позволит выяснить функциональную роль NOS1AP в стабилизации nNOS скелетных мышц в цитоскелетном комплексе, связанном с дистрофином/утрофином [85]. Показано, что недостаток дистрофина приводит к нарушению взаимодействия DGC с комплексом NOS1AP/nNOS-μ и вызывает дистрофию скелетных мышц. Однако имеются данные о том, что nNOS-μ может ослаблять симптомы дистрофии скелетных мышц, даже когда она расположена не в сарколемме. Активная nNOS уменьшает специфическую для дистрофии патологию, выраженную в усилении фиброза в мышцах диафрагмы и задних конечностей [87–90].

Заключение

Так какую же роль выполняет NOS1AP при разных заболеваниях? Следует подчеркнуть, что у здорового человека функции адаптера практически не изучались. Однако после открытия NOS1AP он рассматривался как ингибитор функции nNOS [10], особенно при обсуждении возможного отношения к заболеваниям человека, таким как МС и СД2 [41, 91, 92]. Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что белки, содержащие домен PDZ, функционируют не только как каркасы, но и как медиаторы или модуляторы активности ассоциированного белка, в частности, это касается комплекса nNOS/NOS1AP [93]. Так, некоторые исследователи полагают, что NOS1AP является медиатором передачи сигналов nNOS и вносит вклад в NMDAR/nNOS-зависимую регуляцию функций нейронов [12, 29]. Снижение экспрессии NOS1AP с помощью пептидных конкурентов nNOS приводит к снижению взаимодействия с NOS1AP и ингибирует события, вызванные NMDAR/nNOS в нейронах [38]. Обнаружена конкуренция между NOS1AP и PSD95 за взаимодействие с nNOS, которая, однако, показана только в бесклеточных экспериментах; доказательств ингибирования nNOS *in vivo* не обнаружено. Важно отметить, что NOS1AP непосредственно не способен ингибировать ферментативную активность nNOS [10]. Поскольку адаптер ингибирует взаимодействие PSD95/nNOS в бесклеточных системах, выдвинуто предположение о его способности подавлять активность nNOS с участием NMDAR; на интактных клетках и моделях животных получены доказательства того, что NOS1AP является посредником nNOS-опосредованной передачи сигналов NMDAR для активации Dexras1, транспорта железа, p38MAP-киназы и нейродегенерации [12, 29, 38]. Влияние NOS1AP на архитектуру нейритов уменьшалось при действии ингибитора nNOS L-NAME [93]. Приведенные данные подтверждают роль NOS1AP как положительного медиатора или модулятора передачи сигналов nNOS. Понятно, что очевидные расхождения могут возникать из-за различий между бесклеточными и более биологическими используемыми системами. Таким образом, доказательства того, что NOS1AP опосредует передачу сигналов NMDAR/nNOS в интактных системах, более убедительны, чем доказательства обратного. Каковы различия в функциях адаптера в условиях здоровья, при заболевании МС и СД2 – вопрос, требующий дальнейших исследований.

Благодарности

Авторы благодарят Маслова Андрея Сергеевича за помощь в оформлении рисунков.

Список литературы / References

1. Samson S.L., Garber A.J. Metabolic syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2014;43(1):1–23. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.009

2. Rizvi A.A., Stoian A.P., Rizzo M. Metabolic syndrome: from molecular mechanisms to novel therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(18):10038. doi: 10.3390/ijms221810038

3. Rizvi A.A. Cytokine biomarkers, endothelial inflammation, and atherosclerosis in the metabolic syndrome: Emerging concepts. *Am. J. Med. Sci*. 2009;338(4):310–318. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181a4158c

4. Кузнецова Л.А., Шпаков А.О. Адипокины и их возможная роль в ожирении и сахарном диабете 2-го типа. *Сарат. науч.-мед. ж.* 2018,14(2);201–206.

Kuznetsova L.A., Shpakov A.O. Adipokines and their possible role in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2018;14(2):201–206. [In Russian].

5. Кузнецова Л.А. Метаболический синдром: влияние адипокинов на L-аргинин-NO-синтаза-NO сигнальный путь. *Acta Biomed. Sci.* 2021;6(2):22–40. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.3

Kuznetsova L.A. Metabolic syndrome: the influence of adipokines on the L-arginine-NO synthase-nitric oxide signaling pathway. *Acta Biomedica Scientifica.* 2021;6(2):22–40. [In Russian]. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.3

6. Freudenberg F., Alttoa A., Reif A. Neuronal nitric oxide synthase (*NOS1*) and its adaptor, *NOS1AP*, as a genetic risk factors for psychiatric disorders. *Genes Brain Behav*. 2015;14(1):46–63. doi: 10.1111/gbb.12193

7. Kuznetsova L.A., Basova N.E., Shpakov A.O. Neuronal nitric oxide synthase in pathogenesis of metabolic syndrome. *Cell Tissues Biololgy*. 2023;17(1):1–15. doi: 10.1134/S199905119X23010108

8. Courtney M.J., Li L.L., Lai Y.Y. Mechanisms of NOS1AP action on NMDA receptor-nNOS signaling. *Front. Cell. Neurosci.* 2014;8:252. doi: 10.3389/fncel.2014.00252

9. Jemth P., Gianni S. PDZ domains: folding and binding. *Biochemistry.* 2007;46(30):8701–8708. doi: 10.1021/bi7008618

10. Jaffrey S.R., Snowman A.M., Eliasson M.J., Cohen N.A., Snyder S.H. CAPON: a protein associated with neuronal nitric oxide synthase that regulates its interactions with PSD95. *Neuron*. 1998;20(1):115–124. doi: 10.1016/S0896-6273(00)80439-0

11. Jaffrey S.R., Benfenati F., Snowman A.M., Czernik A.J., Snyder S.H. Neuronal nitric-oxide synthase localization mediated by a ternary complex with synapsin and CAPON. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002;99(5):3199–3204. doi: 10.1073/pnas.261705799

12. Fang M., Jaffrey S.R., Sawa A., Ye K., Luo X., Snyder S.H. Dexras1: a G protein specifically coupled to neuronal nitric oxide synthase via CAPON. *Neuron.* 2000;28(1):183–193. doi: 10.1016/S0896-6273(00)00095-7

13. Ronchi C., Bernardi J., Mura M., Stefanello M., Badone B., Rocchetti M., Crotti L., Brink P., Schwartz P.J., Gnecchi M., Zaza A. NOS1AP polymorphisms reduce NOS1 activity and interact with prolonged repolarization in arrhythmogenesis. *Cardiovasc. Res*. 2021;117(2):472–483. doi: 10.1093/cvr/cvaa036

14. Wang T., Song J.F., Zhou X.Y., Li C.L., Yin X.X., Lu Q. *PPARD* rs2016520 (T/C) and *NOS1AP* rs12742393 (A/C) polymorphisms affect therapeutic efficacy of nateglinide in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *BMC Med. Genomics*. 2021;14(1):267. doi: 10.1186/s12920-021-01108-5

15. Gheibi S., Ghasemi A. Insulin secretion: the nitric oxide controversy. *EXCLI J.* 2020;19:1227–1245. doi: 10.17179/excli2020-2711

16. Majmundar A.J., Buerger F., Fobes T.A., Klambt V., Schneider R., Deutsch K., Kitzler T.M., Howden S.E., Scurr M., Tan K.S., … Hildebrand F. Recessive NOS1AP variants impair actin remodeling and cause glomerulopathy in humans and mice. *Science Advances*. 2021;7(1):1386. doi: 10.1126/sciadv.abe1386

17. Richier L., Williton K., Clattenburg L., Colwill K., O'Brien M., Tsang C., Kolar A., Zinck N., Metalnikov P., Trimble W.S., … Fawcett J.P. NOS1AP associates with Scribble and regulates dendritic spine development. *J. Neurosci.* 2010;30(13):4796–4805. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3726-09.2010

18. Hernandez K., Swiatkowski P., Patel M.V., Liang C., Dudzinski N.R., Brzustowicz L.M., Firestein B.L. Overexpression of isoforms of nitric oxide synthase 1 adaptor protein, encoded by a risk gene for schizophrenia, alters actin dynamics and synaptic function. *Front. Cell. Neurosci.* 2016;10:6. doi: 10.3389/fncel.2016.00006

19. Clattenburg L., Wigerius M., Qi J., Rainey J.K., Rourke J.L., Muruganandan S., Sinal C.J., Fawcett J.P. NOS1AP functionally associates with YAP to regulate Hippo signaling. *Mol. Cell. Biol.* 2012;35(13):2265–2277. doi: 10.1128/MCB.00062-15

20. Sugiyama K., Sasano T., Kurokawa J., Takahashi K., Okamura T., Kato N., Isobe M., Furukawa T. Oxidative stress induced ventricular arrhythmia and impairment of cardiac function in Nos1ap deleted mice. *Int. Heart J.* 2016;57(3):341–349. doi: 10.1536/ihj.15-471

21. Brzustowicz L.M. NOS1AP in schizophrenia. *Curr. Psychiatry Rep.* 2008;10(2):158–163. doi: 10.1007/S11920-008-0027-0

22. Cordenonsi M., Zanconato F., Azzolin L., Forcato M., Rosato A., Frasson C., Inui M., Montagner M., Parenti A.R., Poletti A., … Piccolo S. The Hippo transducer TAZ confers cancer stem cell-related traits on breast cancer cells. *Cell.* 2011;147(4):759–772. doi: 10.1016/j.cell.2011.09.048

23. Mohseni M., Sun J., Lau A.., Curtis S., Goldsmith J., Fox V.L., Wei C., Frazier M., Samson O., Wong K.K., Kim C., Camargo F.D. A genetic screen identifies an LKB1-MARK signalling axis controlling the Hippo-YAP pathway. *Nat. Cell Biol.* 2014;16(1):108–117. doi: 10.1038/ncb2884

24. Anastas J.N., Biechele T.L., Robitaille M., Muster J., Allison K.H., Angers S., Moon R.T. A protein complex of SCRIB, NOS1AP and VANGL1 regulates cell polarity and migration, and is associated with breast cancer progression. *Oncogene.* 2012;31(32):3696–3708. doi: 10.1038/onc.2011.528

25. Doucet M.V., Harkin A., Dev K.K. The PSD-95/nNOS complex: new drugs for depression? *Pharmacol. Ther.* 2012;133(2):218–229. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.11.005

26. Weber H., Klamer D., Freudenberg F., Kittel-Schneider S., Rivero O., Scholz C.J., Volkert J., Kopf J., Heupel J., Herterich S., … Reif A. The genetic contribution of the NO system at the glutamatergic post-synapse to schizophrenia: further evidence and meta-analysis. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014;24(1):65– 85. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.09.005

27. Zhou L., Zhu D.Y. Neuronal nitric oxide synthase: structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications. *Nitric Oxide.* 2009;20(4):223–230. doi: 10.1016/j.niox.2009.03.001

28. Liang D., Song Y., Fan G., Ji D., Zhang T., Nie E., Liu X., Liang J., Yu R., Gao S. Effects of Long Form of CAPON Overexpression on glioma cell proliferation are dependent on AKT/mTOR/P53 signaling. *Int. J. Med. Sci.* 2019;16(4):614–622. doi: 10.7150/ijms.31579

29. Cheah J.H., Kim S.F., Hester L.D., Clancy K.W., Patterson S.E., Papadopoulos V., Solomon H., Snyder S.H. NMDA receptor-nitric oxide transmission mediates neuronal iron homeostasis via the GTPase Dexras1. *Neuron.* 2006;51(4):431–440. doi: 10.1016/j.neuron.2006.07.011

30. Chen Y., Khan R.S., Cwanger A., Song Y., Steenstra C., Bang S., Cheah J.H., Dunaief J., Shindler K.S., Snyder S.H., Kim S.F. Dexras1, a small GTPase, is required for glutamate-NMDA neurotoxicity. *J. Neurosci*. 2013;33(8):3582–3587. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1497-12.2013

31. Blumer J.B., Cismowski M.J., Sato M., Lanier S.M. AGS proteins: receptor-independent activators of G-protein signaling. *Trends Pharmacol. Sci.* 2005;26(9):470–476. doi: 10.1016/j.tips.2005.07.003

32. Cismowski M.J., Ma C., Ribas C., Xie X., Spruyt M., Lizano J.S., Lanier S.M., Duzic E. Activation of heterotrimeric G-protein signaling by a ras-related protein: implications for signal integration. *J. Biol. Chem*. 2000;275(31):23421–23424. doi: 10.1074/jbc.C000322200

33. Li H., Degenhardt B., Tobin D., Yao Z.X., Tasken K., Papadopoulos V. Identification, localization, and function in steroidogenesis of PAP7: a peripheral-type benzodiazepine receptor- and PKA (RIalpha)-associated protein. *Mol. Endocrinol*. 2001;15(2):2211–2228. doi: 10.1210/mend.15.12.0736

34. Carlson G.C., Lin R.E., Chen Y., Brookshire B.R., White R.S., Lucki I., Siegel S.J., Kim S.F. Dexras1 a unique ras-GTPase interacts with NMDA receptor activity and provides a novel dissociation between anxiety, working memory and sensory gating. *Neuroscience.* 2016;322:408–415. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.02.063

35. Jaffrey S.R., Benfenati F., Snowman A.M., Czernik A.J., Snyder S.H. Neuronal nitric-oxide synthase localization mediated by a ternary complex with synapsin and CAPON. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002;99(5):3199–3204. doi: 10.1073/pnas.261705799

36. Gao S., Zhang T., Jin L., Liang D., Fan G., Song Y., Lucassen PJ., Yu R., Swaab D.F. CAPON is a critical protein in synaptic molecular networks in the prefrontal cortex of mood disorder patients and contributes to depression-like behavior in a mouse model. *Cereb. Cortex*. 2019;29(9):3752-3765. doi: 10.1093/cercor/bhy254

37. Gao S., Wang J., Zhang T., Liu G., Jin L., Ji D., Wang P., Meng Q., Zhu Y., Yu R. Low expression of CAPON in glioma contributes to cell proliferation via the akt signaling pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2016:17(11):1859. doi: 10.3390/ijms17111859

38. Li L.L., Ginet V., Liu X., Vergun O., Tuittila M., Mathieu M., Bonny C., Puyal J., Truttmann A.C., Courtney M.J. The nNOS-p38MAPK pathway is mediated by nos1ap during neuronal death. *J. Neurosci*. 2013;33(19):8185–8201. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4578-12.2013

39. Arking D.E., Pfeufer A., Post W., Kao W.H., Newton-Cheh C., Ikeda M., West K., Kashuk C., Akyol M., Perz S., … Chakravarti A. A common genetic variant in the NOS1 regulator NOS1AP modulates cardiac repolarization. *Nat. Genet*. 2006;38(6):644–651. doi: 10.1038/ng1790

40. Prokopenko I., Zeggini E., Hanson R.L., Mitchell B.D., Rayner N.W., Akan P., Baier L., Das S.K., Elliott K.S., Fu M., … International Type 2 Diabetes 1q Consortium. Linkage disequilibrium mapping of the replicated type 2 diabetes linkage signal on chromosome 1q. *Diabetes*. 2009;58(7):1704–1709. doi: 10.2337/db09-0081

41. Lehtinen A.B., Newton-Cheh C., Ziegler J.T., Langefeld C.D., Freedman B.I., Daniel K.R., Herrington D.M., Bowden D.W. Association of NOS1AP genetic variants with QT interval duration in families from the Diabetes Heart Study. *Diabetes.* 2008;57(4):1108–1114. doi: 10.2337/db07-1365

42. Atochin D.N.., Clark J., Demchenko I.T., Moskowitz M.A., Huang P.L. Rapid cerebral ischemic preconditioning in mice deficient in endothelial and neuronal nitric oxide synthases. *Stroke.* 20003;34(5):1299–1303. doi: 10.1161/01.STR.0000066870.70976.57

43. Dickens M., Rogers J.S., Cavanagh J., Raitano A., Xia Z., Halpern J.R., Greenberg M.E., Sawyers C.L., Davis R.J. A cytoplasmic inhibitor of the JNK signal transduction pathway. *Science.* 1997;277(5326):693–696. doi: 10.1126/science.277.5326.693

44. Semenova M.M., Mäki-Hokkonen A.M., Cao J., Komarovski V., Forsberg K.M., Koistinaho M., Coffey E.T., Courtney M.J. Rho mediates calcium-dependent activation of p38alpha and subsequent excitotoxic cell death. *Nat. Neurosci*. 2007;10(4):436–443. doi: 10.1038/nn1869

45. Cao J., Viholainen J.I., Dart C., Warwick H.K., Leyland M.L., Courtney M.J. The PSD-95-nNOS interface: a target for inhibition of excitotoxic p38 stress-activated protein kinase activation and cell death. *J. Cell Biol*. 2005;168(1):117–126. doi: 10.1083/jcb.200407024

46. Soriano F.X., Martel M.A., Papadia S., Vaslin A., Baxter P., Rickman C., Forder J., Tymianski M., Duncan R., Aarts M., Clarke P., Wyllie D.J., Hardingham G.E. Specific targeting of pro-death NMDA receptor signals with differing reliance on the NR2B PDZ ligand. *J. Neurosci*. 2008;28(42):10696–10710. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1207-08.2008

47. Schepens J., Cuppen E., Wieringa B., Hendriks W. The neuronal nitric oxide synthase PDZ motif binds to -G(DE)XV* carboxyterminal sequences. *FEBS Lett*. 1997;409(1):53–56. doi: 10.1016/S0014-5793(97)00481-X

48. Stricker N.L., Christopherson K.S., Yi B.A., Schatz P.A., Raab R.W., Dawes G., Bassett D.E., Bredt D.S., Li M. PDZ domain of neuronal nitric oxide synthase recognises novel C-terminal peptide sequences. *Nat. Biotech*. 1997;15(4):336–342. doi: 10.1038/nbt0497-336

49. Li L.L., de Mera R.M.M.F., Chen J., Ba W., Kasri N.N., Zhang M., Countney M.J. Unexpected heterodivalent recruitment of NOS1AP to nNOS reveals multiple sites for pharmacological intervention in neuronal disease models. *J. Neurosci*. 2015;35(19):7349–7364. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0037-15.2015

50. Auer D.R., Sysa-Shah P., Bedja D., Simmers J.L., Pak E., Dutra A., Cohn R., Gabrielson K.L., Chakravarti A., Kapoor A. Generation of a cre recombinase-conditional Nos1ap over-expression transgenic mouse. *Biotechnol. Lett.* 2014;36(6):1179–1185. doi: 10.1007/s10529-014-1473-x

51. Newton-Cheh C., Eijgelsheim M., Rice K.R., de Bakker P.I.W., Yin X., Estrada K., Bis J.C., Marciante K., Rivadeneira F., Noseworthy P.A., ….Stricker B.H.C. Common variants at ten loci influence QT interval duration in the QTGEN Study. *Nat. Genet.* 2009;41(4):399–406. doi: 10.1038/ng.364

52. Pfeufer S., Sanna D.E., Arking M., Müller V., Gateva C., Fuchsberger G.B., Ehret G.B., Orru M., Pattaro C., Kŏttgen A.,….Chakravarti A. Common variants at ten loci modulate the QT interval duration in the QTSCD Study. *Nat. Genet. 2009;*41(4):407–414. doi: 10.1038/ng.362

53. Becker M.L., Aarnoudse A.J., Newton-Cheh C., Hofman A., Witteman J.C., Uitterlinden A.G., Visser L.E., Stricker B.H. Common variation in the NOS1AP gene is associated with reduced glucose-lowering effect and with increased mortality in users of sulfonylurea. *Pharmacogenet. Genom*. 2008;18(7):591–597. doi: 10.1097/FPC.0b013e328300e8c5

54. Aarts M., Liu Y., Liu L., Besshoh S., Arundine M., Gurd J. W., Wang Y.T., Salter M.W., Tymianski M. Treatment of ischemic brain damage by perturbing NMDA receptor-PSD-95 protein interactions. *Science.* 2002;298(5594):846–850. doi: 10.1126/science.1072873

55. Ishii H., Shibuya K., Ohta Y., Mukai H., Uchino S., Takata N., Rose J.A., Kawato S. Enhancement of nitric oxide production by association of nitric oxide synthase with N-methyl-D-aspartate receptors via postsynaptic density 95 in genetically engineered Chinese hamster ovary cells: real-time fluorescence imaging using nitric oxide sensitive dye. *J. Neurochem*. 2006;96(6):1531–1539. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03656.x

56. Christopherson K.S., Hillier B.J., Lim W.A., Bredt D.S. PSD-95 assembles a ternary complex with the N-methyl-D-aspartic acid receptor and a bivalent neuronal NO synthase PDZ domain. *J. Biol. Chem*. 1999;274(39):27467–27473. doi: 10.1074/jbc.274.39.27467

57. Eijgelsheim M., Newton-Cheh C., Aarnoudse A.L., van Noord C., Witteman J.C., Hofman A., Uitterlinden A.G., Stricker B.H. Genetic variation in NOS1AP is associated with sudden cardiac death: evidence from the Rotterdam study. *Hum. Mol. Genet.* 2009;18(21):4213–4218. doi: 10.1093/hmg/ddp356

58. Kao W.H., Arking D.E., Post W., Rea T.D., Sotoodehnia N., Prineas R.J., Bishe B., Doan B.Q., Boerwinkle E., Psaty B.M., … Chakravarti A. Genetic variations in nitric oxide synthase 1 adaptor protein are associated with sudden cardiac death in US white community-based populations. *Circulation*. 2009;119(7):940–951. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791723

59. Crotti L., Monti M.C., Insolia R., Peljto A., Goosen A., Brink P.A., Greenberg D.A., Schwartz P.J., George A.L.Jr. NOS1AP is a genetic modifier of the long-QT syndrome. *Circulation*. 2009;120(17):1657–1663. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.879643

60. Tomas M., Napolitano C., de Giuli L., Bloise R., Subirana I., Malovini A., Bellazzi R., Arking D.E., Marban E., Chakravarti A., Spooner P.M., Priori S.G. Polymorphisms in the NOS1AP gene modulate QT interval duration and risk of arrhythmias in the long

QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012;55(24):2745–2752. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.065

61. Chang K.C., Barth A.S., Sasano T., Kizana E., Kashiwakura Y., Zhang Y., Foster D.B., Marban E. CAPON modulates cardiac repolarization via neuronal nitric oxide synthase signaling in the heart. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008;105(11):4477–4482. doi: 10.1073/pnas.0709118105

62. Kapoor A., Sekar R.B., Hansen N.F., Fox-Talbot K., Morley M., Pihur V., Chatterjee S., Brandimarto J., Moravec C.S., Pulit S.L. … Chakravarti A. An enhancer polymorphism at the cardiomyocyte intercalated disc protein NOS1AP locus is a major regulator of the QT interval. *Am. J. Hum. Genet*. 2014;94(6):854–869. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.05.001

63. Schwartz P.J., Crotti L., George A.L. Modifier genes for sudden cardiac death. *Eur. Heart J.* 2018;39(44):3925–3931. doi: 10.1093/eurheartj/ehy502

64. Zang X., Zhang S., Li S., Wang X., Song W., Chen K., Ma J., Tu X., Xia Y., Zhao Y., Gao C. Evaluating common NOS1AP variants in patients with implantable cardioverter defibrillators for secondary prevention: evaluating SNPs in NOS1AP. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2022;64(3):793–800. doi: 10.1007/s10840-022-01137-9

65. Earle N., Yeo H.D., Pilbrow A., Crawford J., Smith W., Shelling A.N., Cameron V., Love D.R., Skinner J.R. Single nucleotide polymorphisms in arrhythmia genes modify the risk of cardiac events and sudden death in long QT syndrome. *Heart. Rhythm.* 2014;11(1):76–82. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.10.005

66. Zang X., Li S., Zhao Y., Chen K., Wang X., Song W., Ma J., Tu X., Xia Y., Zhang S., Gao C. Systematic meta-analysis of the association between a common NOS1AP genetic polymorphism, the QTs interval, and sudden death. *Int. Heart J.* 2019;60(5):1083–1090. doi: 10.1536/ihj.19-024

67. Whitsel E.A., Boyko E.J., Rautaharju P.M., Raghunathan T.E., Lin D., Pearce R.M., Weinmann S.A., Siscovick D.S. Electrocardiographic QT interval prolongation and risk of primary cardiac arrest in diabetic patients. *Diabetes Care*. 2005;28(8):2045–2047. doi: 10.2337/diacare.28.8.2045

68. Roden D.M. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N. Engl. J. Med*. 2004;350(10):1013–1022. doi: 10.1056/NEJMra032426

69. Toba-Oluboka T., Tibbo P.G., Dempster K., Alda M. Genetic factors contribute to medication-induced QT prolongation: A review. *Psychiatry Res. Actions*. 2022;317:114891. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114891

70. Chu A.Y., Coresh J., Arking D.E., Pankow J.S., Tomaselli G.F., Chakravarti A., Post W.S., Spooner P.H., Boerwinkle E., Kao W.H.L. NOS1AP variant associated with incidence of type 2 diabetes in calcium channel blocker users in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia*. 2010;53(3):510–516. doi: 10.1007/s00125-009-1608-0

71. Straus S.M., Kors J.A., de Bruin M.L., van der Hooft C.S., Hofman A., Heeringa J., Deckers J.W., Kingma J.H., Sturkenboom M.C., Stricker B.H., Witteman J.C. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J. Am. Coll Cardiol*. 2006;47(2):362–367. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.067

72. Lengyel C., Virag L., Biro T., Jost N., Magyar J., Biliczki P., Kocsis E., Skoumal R., Nanasi P.P., Toth M., … Varro A. Diabetes mellitus attenuates the repolarization reserve in mammalian heart. *Cardiovasc. Res*. 2007;73(3):512–520. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.11.010

73. Aarnoudse A.J., Newton-Cheh C., de Bakker P.I., Straus S.M., Kors J.A., Hofman A., Uitterlinden A.G., Witteman J.C., Stricker B.H. Common NOS1AP variants are associated with a prolonged QTc interval in the Rotterdam Study. *Circulation*. 2007;116(1):10–16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676783

74. Post W., Shen H., Damcott C., Arking D.E., Kao W.H., Sack P.A., Ryan K.A., Chakravarti A., Mitchell B.D., Shuldiner A.R. Associations between genetic variants in the NOS1AP (CAPON) gene and cardiac repolarization in the old order Amish. *Hum. Hered*. 2007;64(4):214–219. doi: 10.1159/000103630

75. Lu J., Hu C., Hu W., Zhang R., Wang C., Qin W., Yu W., Xiang K. International Type 2 Diabetes 1q Consortium. Jia W. A common variant of NOS1AP is associated with QT interval duration in a Chinese population with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2010;27(9):1074–1079. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03072.x

76. Jǫ̈nsch M., Lubomirov L.T., Trum M., Williams T., Schmitt J., Scuh K., Qadri F., Maier L.S., Bader M., Ritter O. Inducible over-expression of cardiac NOS1AP causes short QT syndrome in transgenic mice. *FEBS Open Bio.* 2023: 13(1):118–132. doi: 10.1002/2211-5463.13520

77. Birkenfeld A.L., Shulman G.I. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology.* 2014;59(2):713–723. doi: 10.1002/hep.26672

78. Perry R.J., Samuel V.T., Petersen K.F., Shulman G.I. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 2014;510(7503):84–91. doi: 10.1038/nature13478

79. Tai F.W., Syn W.K., Alazawi W. Practical approach to non-alcoholic fatty liver disease in patients with diabetes. *Diabet Med.* 2015;32(9):1121–1133. doi: 10.1111/dme.12725

80. Hu C., Wang C., Zhang R., Ng M.C., Bao Y., Wang C. Association of genetic variants of NOS1AP with type 2 diabetes in a Chinese population. *Diabetologia.* 2010;53(2):290–298. doi: 10.1007/s00125-009-1594-2

81. Mu K., Sun Y., Zhao Y., Zhao T., Li Q., Zhang M., Li H., Zhang R., Hu C., Wang C., Jia W. Hepatic nitric

oxide synthase 1 adaptor protein regulates glucose homeostasis and hepatic insulin sensitivity in obese mice depending on its PDZ binding domain. *EBioMedicine*. 2019;47:352–364. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.08.033

82. Wratten N.S., Memoli H., Huang Y., Dulencin A.M., Matteson P.G., Cornacchia M.A. Identification of a schizophrenia-associated functional noncoding variant in NOS1AP. *Am. J. Psychiatry*. 2009;166(4):434–441. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08081266

83. Rafael J.A., Brown S.C. Dystrophin and utrophin: genetic analyses of their role in skeletal muscle. *Microsc. Res. Tech*. 2000;48(3-4):155–166. doi: 10.1002/(SICI)1097-0029(20000201/15)48:3/4<155::AID-JEMT4>3.0.CO;2-0

84. Johnson E.K., Zhang L., Adams M.E., Phillips A., Freitas M.A., Froehner S.C., Green-Church K.B., Montanazo F. Proteomic analysis reveals new cardiac-specific dystrophin-associated proteins. *PLoS One*. 2012;7(8):e43515. doi: 10.1371/journal.pone.0043515

85. Segalat L., Grisoni K., Archer J., Vargas C., Bertrand A., Anderson J.E. CAPON expression in skeletal muscle is regulated by position, repair, NOS activity, and dystrophy. *Exp. Cell Res.* 2005;302(2):170–179. doi: 10.1016/j.yexcr.2004.09.007

86. Suhr F., Gehlert S., Grau M., Bloch W. Skeletal muscle function during exercise-fine-tuning of diverse subsystems by nitric oxide. *Int. J. Mol. Sci*. 2013;14(4):7109–7139. doi: 10.3390/ijms14047109

87. Lai Y., Zhao J., Yue Y., Duan D. α2 and α3 helices of dystrophin R16 and R17 frame a microdomain in the α1 helix of dystrophin R17 for neuronal NOS binding. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 2013;110(2):525–530. doi: 10.1073/pnas.1211431109

88. Balke J.E., Zhang L., Percival J.M. Neuronal nitric oxide synthase (nNOS) splice variant function: Insights into nitric oxide signaling from skeletal muscle. *Nitric Oxide*. 2019;82:35–47. doi: 10.1016/j.niox.2018.11.004

89. Wehling-Henricks M., Tidball J.G. Neuronal nitric oxide synthase-rescue of dystrophin/utrophin double knockout mice does not require nNOS localization to the cell membrane. *PLoS One*. 2011;6(10):e25071. doi: 10.1371/journal.pone.0025071

90. Terradas A.L.I., Vitadello M., Traini L., Namuduri A.V., Gastaldello S., Gorza L. Sarcolemmal loss of active nNOS (Nos1) is an oxidative stress-dependent, early event driving disuse atrophy. *J. Pathol*. 2018;246(4):433–446. doi: 10.1002/path.5149

91. Qin W., Zhang R., Hu C., Wang C.R., Lu J.Y., Yu W.H., Bao Y., Xiang K.; International Type 2 Diabetes 1q Consortium; Jia W. A variation in NOS1AP gene is associated with repaglinide efficacy on insulin resistance in type 2 diabetes of Chinese. *Acta Pharmacol. Sin.* 2010;31(4):450–454. doi: 10.1038/aps.2010.25

92. Beigi F., Oskouei B.N., Zheng M., Cook C.A., Lamirault G., Hare J.M. Cardiac nitric oxide synthase-1 localization within the cardiomyocyte is accompanied by the adapter protein, CAPON. *Nitric Oxide*. 2009;21(3-4):226–223. doi: 10.1016/j.niox.2009.09.005

93. Carrel D., Du Y., Komlos D., Hadzimichalis N.M., Kwon M., Wang B., Brzustowicz L.M., Firestein B.L. NOS1AP regulates dendrite patterning of hippocampal neurons through a carboxypeptidase E-mediated pathway. *J. Neurosci*. 2009;29(25):8248–8258. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5287-08.2009

Сведения об авторах:

Кузнецова Людмила Александровна, д.б.н., ORCID: 0000-0001-9215-6018, e-mail: praskovia1231@mail.ru
Басова Наталия Евгеньевна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-7316-2882, e-mail: basovnat@mail.ru

Information about the authors:

Lyudmila A. Kuznetsova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0001-9215-6018, e-mail: praskovia1231@mail.ru
Nataliia E. Basova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-7316-2882, e-mail: basovnat@mail.ru

Поступила в редакцию 24.03.2023
После доработки 10.05.2023
Принята к публикации 09.06.2023

Received 24.03.2023
Revision received 10.05.2023
Accepted 09.06.2023

УДК 615.038:616.1 DOI: 10.18699/SSMJ20230505
Обзор литературы / Review article

Систематический обзор фармакологических эффектов действующих веществ боярышника кроваво-красного при сердечно-сосудистых заболеваниях

О.Ш. Атабаева

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

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время широко распространены и служат причиной инвалидизации населения. Основными факторами риска являются гиперлипопротеинемия, гипертония, гипергликемия и др. Боярышник кроваво-красный *Crataegus sanguinea*, вид рода Боярышник (Crataegus) семейства Розовые (Rosaceae) представляет собой универсальное средство для профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы. Препараты боярышника оказывают антигипертензивное, кардиопротекторное, кардиотоническое, антиаритмическое, мягкое диуретическое, спазмолитическое, седативное действие и др. При этом биологически активные вещества боярышника не токсичны и не приводят к выраженным побочным эффектам при длительном применении. В связи с этим актуально изучение механизмов фармакологического действия препаратов на основе этого растения с целью использования их для продления жизни населения и улучшения ее качества.

Ключевые слова: препараты боярышника кроваво-красного *Crataegus sanguinea*, химический состав, фармакологическая активность, сердечно-сосудистая система.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Атабаева О.Ш., e-mail: oatabaeva@mail.ru
Для цитирования: Атабаева О.Ш. Систематический обзор фармакологических эффектов действующих веществ боярышника кроваво-красного при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(5):50–61. doi: 10.18699/SSMJ20230505

A systematic review of the pharmacological effects of the active ingredients of blood-red hawthorn in cardiovascular diseases

O.Sh. Atabaeva

Altai State Medical University of Minzdrav of Russia
656038, Barnaul, Lenin ave., 40

Abstract

Cardiovascular disease is widespread at the present time, causing the disability of the population. The main risk factors are hyperlipoproteinemia, hypertension, hyperglycemia, etc. Blood-red hawthorn *Crataegus sanguinea*, a species of the genus Hawthorn (Crataegus) of the Rose family (Rosaceae) is a universal remedy for the prevention of diseases of the cardiovascular system. Hawthorn medications have antihypertensive, cardioprotective, cardiotonic, antiarrhythmic, mild diuretic, antispasmodic and sedative effects. At the same time, biologically active substances of hawthorn are non-toxic and do not have pronounced side effects with prolonged use. In this regard, it is important to study the mechanisms of pharmacological action of drugs based on this plant in order to prolong and improve the quality of life of the population.

Key words: drugs of blood-red hawthorn *Crataegus sanguinea*, chemical composition, pharmacological activity, cardiovascular system.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.
Correspondence author: Atabaeva O.Sh., e-mail: oatabaeva@mail.ru
Citation: Atabaeva O.Sh. A systematic review of the pharmacological effects of the active ingredients of blood-red hawthorn in cardiovascular diseases. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(5):50–61. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230505

Введение

Боярышник – род кустарников и небольших деревьев семейства розовых. В России около 20 дикорастущих видов и примерно столько же интродуцированных как лекарственные, декоративные и плодовые растения [1]. Плоды боярышника включены в Государственную фармакопею XIV издания и разрешены к заготовке в качестве лекарственного сырья. Ботаническое описание боярышника кроваво-красного (далее в тексте – боярышник) характеризует его как морозоустойчивое и чрезвычайно неприхотливое растение, что позволило ему заселить всю Сибирь. Поэтому в описании боярышника можно встретить еще название «боярышник сибирский».

Химический состав

В цветках и плодах боярышника содержатся флавоноиды, в состав которых входят пироновый цикл (флавоны и флавонолы) и их гликозиды (кверцетин, гиперозид (3-О-галактозид кверцетина), кверцитрин (3-рамнозид кверцетина), рутин (3-рутинозид (глюкорамнозид) кверцетина), апигенин, витексин (8-С-глюкозид апигенина), изовитексин (6-С-глюкозид апигенина), ориентин (8-С-β-D-глюкопиранозид лютеолина), изоориентин), органические кислоты (лимонная, винная, яблочная, янтарная и фумаровая), фенолкарбоновые кислоты (кофейная, хлорогеновая, феруловая, галловая, *пара*-кумаровая, сиринговая), катехины – флавоноиды, представляющие собой полифенольные соединения и являющиеся сильными антиоксидантами (катехин, эпикатехин), полимерные флавоноиды из группы катехинов (олигомерные проантоцианиды), биогенные амины (β-фенилэтиламин, тирамин, ацетилхолин, холин, триметиламин), тритерпеновые кислоты (олеаноловая, урсоловая, кратеголовая), витамины (аскорбиновая кислота, каротиноиды), сахара (мальтоза, сахароза, глюкоза, фруктоза), белки, дубильные и фитостериновые вещества, эфирные масла, макро- и микроэлементы (калий, кальций, магний, железо, марганец, медь, цинк, кобальт, хром, селен) [2–11].

Различные виды боярышника имеют сходный, но не идентичный химический состав. Препараты боярышника содержат большое число биологически активных веществ, но самыми важными соединениями, обусловливающими их фармакологическое действие, являются флавоноиды [12].

Боярышник в России относится к фармакопейным растениям из группы сердечно-сосудистых средств. Благоприятное действие его препаратов на сердце проявляется благодаря сочетанию разных видов фармакологической активности: антигипертензивной, кардиопротекторной, кардиотонической, антиаритмической, мягкой диуретической, спазмолитической, седативной и др. [13, 14]. Сочетание этих эффектов полезно при гипертонической болезни, легких формах ИБС, атеросклерозе, нарушениях сердечного ритма, недостаточности кровообращения в пожилом возрасте и т.д.

Гипотензивное действие

Препараты боярышника уменьшают артериальное давление, улучшают функцию сосудистых стенок, нормализуют венозное давление, расширяют периферические сосуды и сосуды внутренних органов. Снижение артериального давления определяется прямой миотропной спазмолитической активностью, седативным и диуретическим действием. Гипотензивный эффект препаратов боярышника связан с наличием флавоноидов, в первую очередь гиперозида, витексина и тритерпеновых кислот. Характер и сочетание флавоноидов в разных видах лекарственного сырья боярышника (листья, цветки, плоды) определяет степень выраженности их гипотензивной активности. Флавоноиды боярышника оказывают спазмолитическое действие в отношении коронарных и мозговых сосудов, а также сосудов внутренних органов (желчевыводящих путей, кишечника, матки, бронхов). В исследованиях на животных выявлен механизм антигипертензивного действия боярышника, который реализуется через механизм эндотелий-зависимой вазодилатации путем активации эндотелиальной синтазы оксида азота (NO) [11, 15].

В сосудистой стенке большая часть NO синтезируется с участием эндотелиальной NO-синтазы и обеспечивает вазодилатацию гладкомышечных клеток [16]. Нейрональная NO-синтаза катализирует образование NO, способствуя активации NO/цГМФ-зависимых сигнальных путей в мозге: NO взаимодействует с растворимой формой гуанилатциклазы и катализирует образование цГМФ, который аллостерически активирует кальциевую АТФазу. Это запускает сигнальные каскады, обеспечивающие синаптическую пластичность в центральной нервной системе, поддерживает центральную регуляцию артериального давления и способствует снижению тонуса гладкомышечных клеток сосудистой стенки [17]. Активность нейрональной и эндотелиальной изоформ NO-синтазы зависит от внутриклеточной концентрации ионов кальция или кальмодулина и возрастает под влиянием различных агентов, приводящих к повышению их уровня в клетке. Конститутивные изоформы NO-синтаз синтезируют NO в небольших физиологических концен-

трациях, что обеспечивает нейропротекторное действие и предотвращает вредные последствия чрезмерного образования NO в организме человека [18, 19].

Также в качестве механизма действия рассматривается угнетение активности фосфодиэстераз [20]. Выделяют 11 типов фосфодиэстераз [21]; содержащийся в мышце сердца и сосудистой стенке изофермент IIIa способствует расщеплению цАМФ с образованием АМФ. При специфической блокаде фосфодиэстеразы IIIa цАМФ накапливается в гладкомышечных клетках сосудов, что сопровождается расширением сосудов. Пространственная структура флавоноидов стерически и электростатически совместима с каталитическим сайтом фосфодиэстеразы IIIa. Ингибирование этого фермента в присутствии флавоноидов предотвращает гидролиз цАМФ, способствует снижению концентрации ионов кальция внутри клеток и кальций-зависимой активации фосфолипаз [20, 22]. При этом снижение активности фосфодиэстеразы потенцирует действие NO.

Также флавоноиды боярышника обладают антиоксидантными свойствами, усиливают сшивку коллагена в сосудистом эндотелии и укрепляют кровеносные сосуды [11, 23]. В клинических исследованиях при монотерапии экстрактом боярышника отмечается тенденция к снижению диастолического давления через 10 недель терапии [24]. Танины боярышника оказывают гипотензивное и диуретическое действие, мягко ингибируя ангиотензин-превращающий фермент и препятствуя образованию ангиотензина II [25–27, 28].

Диуретическое действие

Мочегонный эффект действующих веществ боярышника также в значительной мере обусловлен наличием флавоноидов. Механизм действия связан с расширением сосудов почек, увеличением фильтрации и снижением канальциевой реабсорбции [29, 30]. Прием препаратов боярышника незначительно подавляет общую активность фосфодиэстеразы, но приводит к ослаблению образования вторичных посредников в ответ на эндогенные активаторы аденилатциклазы. Умеренное по величине и хорошо переносимое диуретическое действие находит применение при хронической сердечной недостаточности и гипертонической болезни.

Седативное действие

Препараты боярышника способствуют снижению психоэмоционального напряжения и ослаблению стресс-индуцированного воздействия на сосудодвигательный центр. Флавоноиды боярышника оказывают специфическое действие на ЦНС, опосредованное их влиянием на ГАМК-бензодиазепиновый рецепторный комплекс. Так, апигенин действует как агонист $ГАМК_А$-рецепторов, представляющих собой хемочувствительный хлорный канал, образованный пятью субъединицами, пронизывающими клеточную мембрану. Рецептор $ГАМК_А$ содержит большое число различных аллостерических участков регуляции [31], с которыми взаимодействуют флавоноиды из группы флавонов, что усиливает тормозное действие ГАМК. Происходит более частое открытие хлорного канала, увеличивается поступление ионов хлора в клетку, повышается электроотрицательность мембраны и снижается возбудимость нейронов, благодаря чему обеспечивается седативный и анксиолитический эффект флавоноидов боярышника [31]. Успокаивающее действие также объясняется присутствием кверцетина [32].

Выраженная антидепрессивная активность препаратов боярышника связана с содержанием в его плодах флавоноида гиперозида [29, 33], а также хлорогеновой кислоты (фенольного соединения с антиоксидантными свойствами). Антидепрессантоподобный эффект хлорогеновой кислоты развивается за счет предотвращения активации моноаминооксидазы В, вызванной образованием активных форм кислорода (АФК). Это определяет смягчающее действие препаратов боярышника на депрессивные поведенческие тесты [34]. Моноаминоксидазы – ферменты наружной мембраны митохондрий, их функционирование зависит от состояния липидного микроокружения. Увеличение активности моноаминоксидаз может происходить при окислительном стрессе [35].

Кардиотропное действие

Флавоноиды цветков и плодов боярышника оказывают кардиотоническое, коронарорасширяющее, противоаритмическое действие. Из всех флавоноидов, содержащихся в растении в форме агликонов и гликозидов, наибольший интерес представляют гиперозид, кверцетин, витексин и его рамнозид.

Боярышник способствует повышению сократительной способности сердечной мышцы (оказывает легкий положительный инотропный эффект) [28] посредством снижения активности фосфодиэстеразы и повышения уровня цАМФ в кардиомиоцитах, что приводит к стимуляции протеинкиназ, фосфорилированию белков кальциевых каналов и повышению уровня ионизированного кальция в кардиомиоцитах [11]. В то же время ионизированный кальций индуцирует дополнительное высвобождение ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, вызывая каль-

циевую искру и сокращение. Кроме того, протеинкиназа А фосфорилирует и дезактивирует фосфоламбан. Нефосфорилированный фосфоламбан является ингибитором Ca^{2+}-АТФазы Р-типа саркоплазматического ретикулума сердечной мышцы (SERCA). После фосфорилирования фосфоламбан растормаживает SERCA, что прекращает сокращение, удаляя Ca^{2+} из цитоплазмы и возвращая его в саркоплазматический ретикулум и тем самым способствуя последующему расслаблению кардиомиоцита (вызывая лузитропный эффект). Наблюдается снижение напряжения стенки миокарда и потребления кислорода. Это оказывает благотворное воздействие во время диастолы на левый желудочек, вызывая его расслабление и наполнение, что актуально у пациентов с систолической и диастолической сердечной недостаточностью [36].

Но в большей степени препараты боярышника влияют на энергетический обмен в миокарде [37]. Гиперозид и другие кардиотонические вещества боярышника усиливают коронарный кровоток и увеличивают доставку кислорода к миокарду. Повышение концентрации цАМФ в ткани и активация фосфорилаз увеличивает скорость гликогенолиза как в сердце, так и в мышцах, образующаяся глюкоза используется как дополнительный источник энергии. Фосфорилированная глюкоза утилизируется только в мышечных клетках, и гликоген мышц обеспечивает энергией только сами мышцы. Под действием препаратов боярышника повышаются утилизация глюкозы и коэффициент полезного действия использования кислорода [11].

Образование энергии в организме происходит в результате последовательных процессов гликолиза и дыхания. При гипоксии наблюдаются подавление активности ферментов биологического окисления и блокада активных центров ферментов тканевого дыхания. Транспорт электронов по дыхательной цепи и образование макроэргических фосфатов прекращаются. В этих условиях клетка стремится восполнить дефицит энергии за счет активации гликолиза. Скорость реакции снижается при накоплении ее конечных продуктов, пировиноградной кислоты и НАДН; последние взаимодействуют между собой с образованием молочной кислоты и $НАД^+$. Это приводит к ацидозу тканей и накоплению кислых продуктов метаболизма (лактата, пирувата, оксибутирата, глицерофосфата и др.). В устранении дефицита энергии большое значение придается антигипоксантам [38]. Препараты боярышника снижают активность лактатдегидрогеназы в миокарде и улучшают энергетический баланс, особенно при ишемии и реперфузии; ингибирование лактатдегидрогеназы подавляет образование молочной кислоты и поставку $НАД^+$ для гликолиза, способствуя более полному окислению пировиноградной кислоты в цикле трикарбоновых кислот и экономному использованию запасов гликогена, не происходит избыточного накопления лактата и не возникает тканевый ацидоз [38, 39]. Препараты боярышника значительно улучшают механические свойства миокарда при моделировании ишемии и реперфузии в эксперименте на изолированном сердце крысы [38].

Водные извлечения из плодов боярышника и спиртовая настойка рекомендуются в качестве кардиотонического средства, особенно в пожилом возрасте, при физическом и умственном переутомлении, поскольку в данном случае состояние часто сопряжено с тканевой гипоксией. Препараты боярышника предотвращают перекисное окисление липидов мембран митохондрий и сохраняют митохондриальный антиоксидантный баланс, что при длительном применении препятствует развитию острого коронарного синдрома [40].

Митохондрии являются источником внутриклеточных АФК. В условиях гипоксии транспорт электронов в дыхательной цепи митохондрий нарушается. В литературе имеются довольно обширная информация о применении антигипоксантов с электроноакцепторными свойствами. Флавоноиды способны модифицировать функционирование дыхательной цепи митохондрий так, чтобы осуществлять «сброс» восстановительных эквивалентов непосредственно на кислород, минуя заблокированные участки дыхательной цепи. Способность переносить электроны определяет окислительно-восстановительный потенциал этих веществ. В то же время эти соединения не обладают токсичностью [38].

Антиаритмическое действие

В фармакологических исследованиях подтверждено регулирующее влияние препаратов боярышника на свойства сердечной мышцы. Было замечено, что действующие вещества боярышника оказывают различное влияние на частоту сердечных сокращений, причем сообщалось об увеличении *in vitro* и уменьшении *in vivo*. В клинических исследованиях установлено, что при длительном применении отмечается достоверное урежение частоты сердечных сокращений [11].

В литературе имеются данные о том, что сухой экстракт листьев и цветков боярышника подавляет повышенную эктопическую активность, персистирование импульса и появление экстрасистолий. И хотя препараты боярышника не соответствуют критериям антиаритмической эффективности, даже умеренная антиаритмическая

активность оптимизирует терапию и прогноз у больных с желудочковой аритмией и хронической сердечной недостаточностью [41].

Препараты боярышника оказывают умеренное положительное дромотропное, а также отрицательное батмотропное действие, ослабляют снижение проводимости под действием сердечных гликозидов. Улучшение проводимости связано со снижением тонуса блуждающего нерва. Отрицательный батмотропный эффект связан со снижением возбудимости центральной нервной системы [11]. Низкая токсичность препаратов боярышника позволяет применять их длительными курсами, в том числе в детской и гериатрической практике.

Кардиопротективное действие

Кардиозащитный эффект обеспечивается комбинацией флавоноидов и олигомерных проантоцианидинов, которые оказывают мощное антиоксидантное действие и улучшают состояние эндотелиальной оболочки сосудов [39]. Флавонол кверцетин и флаван-3-олы (катехины) обладают наиболее выраженной антиоксидантной активностью. Все флавоноиды в той или иной степени подвержены процессу окисления. Кверцетин (пентаоксифлавон) является агликоном рутина и одним из наиболее активных флавоноидных антиоксидантов [42]. Установлено, что именно агликоны флавонолов и флаван-3-олов за счет наличия гидроксильных групп играют значимую роль в ингибировании АФК [43]. Захватывая АФК, кверцетин способствует восстановлению сульфгидрильных соединений, витамина С, глутатиона, токоферолов.

Флавоноиды могут хелатировать металлы переменной валентности. Поскольку ионы металлов переменной валентности, например, ионы железа и меди, являются инициаторами перекисного окисления липидов и способствуют образованию АФК, их связывание способствует подавлению данных процессов.

Еще один механизм, обеспечивающий благоприятное воздействие флавоноидов на течение окислительного стресса, это повышение активности антиоксидантных ферментов. В экспериментах *in vitro* показана способность растительных полифенолов активировать NAD(P)H-хиноноксидоредуктазу-1, супероксиддисмутазу, каталазу, гемоксигеназу-1, глутатионпероксидазу, глутатионредуктазу, глутатион-S-трансферазу. Это обеспечивает наличие у флавоноидов косвенного антиоксидантного действия. Данный эффект обнаружен у представителей всех подклассов флавоноидов. Выраженный антиоксидантный эффект в различных клеточных культурах, экспрессирующих такие антиоксидантные ферменты, как глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глутатион-S-трансфераза, супероксиддисмутаза, каталаза, обнаружен при использовании кверцетина, катехина, лютеолина, апигенина [43, 44].

Кверцетин предотвращает повреждающее действие АФК, подавляет процессы перекисного окисления липидов клеточных мембран и липопротеинов сыворотки крови, улучшает тканевое дыхание. Этот флавоноид способен ингибировать гиалуронидазу, снижать проницаемость сосудистой стенки и ломкость капилляров (капилляропротекторное действие). Кверцетин предупреждает гибель эндотелиальных клеток, нивелируя их дисфункцию [20, 45]. Кардиопротекторное действие препаратов боярышника также может быть связано с улавливанием АФК и ингибированием нейтрофильной эластазы. Этот фермент в условиях ишемии в большом количестве выделяется из нейтрофильных гранулоцитов и наряду с АФК ответственен за повреждение миокарда при ишемии и реперфузии. Олигомерные проантоцианиды, содержащиеся в листьях и цветках боярышника, ингибируют нейтрофильную эластазу и уменьшают повреждение при ишемии миокарда [11, 41].

Влияние на агрегацию тромбоцитов и коагуляцию

Флавоноиды боярышника способны воздействовать на рецепторный аппарат тромбоцитов. Флавоны (кверцетин, апигенин) и катехины ингибируют агрегацию тромбоцитов, угнетая образование тромбоксана А2, что обусловлено подавлением сигнального каскада арахидоновой кислоты. Имеются данные, что кверцетин способен прямо угнетать фосфолипазу А2. Также флавоноиды, содержащиеся в боярышнике, ингибируют синтез тромбоксана и агрегацию тромбоцитов, индуцируемую стабильными лигандами тромбоксановых рецепторов. Кверцетин и катехины подавляют агрегацию тромбоцитов, снижая активность фосфолипазы С и образование в тромбоцитах инозитол-3-фосфата и диацилглицерола. Также одним из механизмов ингибирования флавоноидами боярышника активности тромбоцитов является повышение уровня циклических нуклеотидов в этих клетках посредством подавления активности фосфодиэстераз; способность блокировать различные формы фосфодиэстераз в тромбоцитах выявлена у апигенина [7, 46]. Еще один механизм антиагрегантного и антиадгезивного действия боярышника может быть связан с усилением продукции NO, что способствует активации синтеза цГМФ в клетках эндотелия и

тромбоцитах, который аллостерически тормозит активность мембранной фосфолипазы А2 и снижает образование тромбоксана A_2 [11, 15].

Экстракты боярышника обладают разжижающими кровь свойствами благодаря значительному повышению уровня антитромбина III в сердце. Действие боярышника на уровни сердечного антитромбина III дозозависимое, и клинически этот эффект аналогичен эффекту гепаринов в потенцировании действия антитромбина III. Прием препаратов боярышника следует контролировать при использовании вместе с другими антикоагулянтами и/или антитромбоцитарными средствами [47].

Антиатеросклеротическое действие

В экспериментальных исследованиях показано, что препараты боярышника оказывают выраженное антиатеросклеротическое действие, которое определяется влиянием на уровень атерогенных липопротеинов в плазме и эндотелии сосудов. Снижение концентрации общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности обусловлено содержащимися в боярышнике катехинами, тритерпеновыми сапонинами и кверцетином [9, 11, 48].

Флавоноиды могут связываться с липопротеинами крови. Кверцетин, взаимодействуя с окисленной формой липопротеинов низкой плотности, защищает макрофаги от индуцированного ими апоптоза. На процессы атеросклероза оказывают влияние взаимодействия между многочисленными биологическими путями, такими как реакции на воспаление, окислительный стресс, стресс эндоплазматического ретикулума. C/EBP гомологичный белок (CHOP) индуцирует клеточный апоптоз в ответ на выраженный стресс эндоплазматического ретикулума, его содержание повышается в атеросклеротических бляшках. Кверцетин также способен ингибировать путь стресса эндоплазматического ретикулума/CHOP [49].

Как на животных моделях, так и в клинических исследованиях показано, что кверцетин оказывает противовоспалительное действие и предотвращает развитие атеросклероза [30]. Основные воспалительные медиаторы, участвующие в атерогенезе (интерферон-гамма, фактор некроза опухоли-бета, интерлейкин-1), синтезируются главным образом макрофагами. Повышение их продукции ускоряет транспорт модифицированных макрофагов в интиму сосуда, что приводит к росту и дестабилизации бляшки, в то время как снижение способствует уменьшению содержания макрофагов в области бляшки, увеличению плотности соединительной ткани в ней и отложению коллагена, что уменьшает вероятность разрыва бляшки [50].

Эндотелиотропное и противовоспалительное действие препаратов боярышника определяется входящими в их состав флавоноидами, способствующими улучшению метаболических процессов, микроциркуляции и нормализации проницаемости сосудистой стенки. Флавоноиды оказывают антиоксидантное, капилляроукрепляющее действие, способны ингибировать фосфолипазы, циклооксигеназу и липоксигеназу. Это приводит к торможению каскада арахидоновой кислоты, снижению синтеза простагландинов и лейкотриенов, замедлению синтеза и секреции гистамина [51]. Кверцетин также способен подавлять развитие атеросклероза, снижая экспрессию факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (сывороточного амилоида А, фибриногена) [30].

Флавоноиды, содержащиеся в растении, особенно флавонолы, оказывают желчегонное действие, что также благоприятно влияет на липидный обмен, увеличивая выведение холестерина из организма. Желчегонный эффект обусловлен усилением продукции и секреции желчи гепатоцитами. Флавоноиды секретируются в желчные капилляры и способствуют повышению осмотического давления, в результате увеличивается объем желчи за счет водного компонента, ограничивается обратное всасывание воды и электролитов в желчных путях, повышается коллоидная устойчивость и текучесть желчи. Наряду с желчегонным действием усиливается антитоксическая функция печени за счет прямого включения флавоноидов в окислительно-восстановительные реакции. Антиоксидантная и мембраностабилизирующая активность флавоноидов в сочетании с противовоспалительным и желчегонным эффектом обеспечивает гепатопротекцию, защищая гепатоциты от повреждающего инфекционного и токсического воздействия [52, 53]. При введении животным экстракта цветков боярышника происходит снижение концентрации общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, глутаминтрансферазы, креатинина и мочевой кислоты, свидетельствуя об уменьшении повреждения печени и почек. Содержащиеся в препаратах боярышника другие полифенольные соединения, помимо флавоноидов, такие как оксипроизводные коричной кислоты, хлорогеновая, кофейная и феруловая кислоты, также оказывают желчегонное действие [52].

Гипогликемическое действие

В поджелудочной железе ацинарная секреция повышается при активации цАМФ-зависимого пути, происходит мобилизация специфических протеинкиназ, инициирующих экзоцитоз со-

держимого секреторных гранул [53]. Интерес представляет то, что препараты боярышника усиливают секреторную активность β-клеток и препятствуют их повреждению при локальном окислительном стрессе, что способствует снижению уровня глюкозы в крови [52]. Синтез инсулина в β-клетках островков Лангерганса может ингибироваться АФК, взаимодействуя с которыми, флавоноиды боярышника замедляют процесс липопероксидации в результате образования малоактивных феноксильных радикалов, ускоряют утилизацию продуктов перекисного окисления липидов, стабилизируют структуру и нормализуют проницаемость клеточных мембран, улучшают микроциркуляцию, тем самым предотвращая деструкцию органа и стимулируя его регенерацию [54].

Снижение уровня глюкозы в крови – безусловно положительный эффект препаратов боярышника при сердечно-сосудистых заболеваниях, поскольку способствует уменьшению поражения и воспаления сосудистой стенки, которое является одним из основных звеньев атеросклероза, кардиомиопатии и периваскулярного фиброза у пациентов с сахарным диабетом, а также интерстициального фиброза у пациентов с артериальной гипертонией [55].

Заключение

Препараты боярышника – это универсальные сердечно-сосудистые средства, лечебный эффект которых обеспечивается оптимальным сочетанием взаимодополняющих фармакологических эффектов. Они обладают гипотензивным действием за счет миотропного спазмолитического, седативного и диуретического эффекта, снижения активности ренин-ангиотензиновой системы, способствуют коррекции уровня холестерина в крови и снижению риска тромбообразования. Флавоноиды боярышника способствуют эндотелий-зависимой NO-опосредованной вазорелаксации и тормозят активность фосфодиэстеразы. Танины боярышника инигибируют ангиотензин-превращающий фермент.

Многогранное положительное воздействие препаратов боярышника в комплексной терапии гипертонической болезни способствует снижению артериального давления, защите органов-мишеней от негативного воздействия при его повышении, что способствует снижению риска осложнений гипертонической болезни и увеличению продолжительности жизни пациента.

Препараты боярышника улучшают кровоснабжение сердечной мышцы, повышают эффективность расслабления кардиомиоцитов в диастолу, что наряду со снижением общего периферического сопротивления сосудов увеличивает толерантность миокарда к гипоксии. Механизм связан с накоплением цАМФ, активацией протеинкиназы А и фосфорилированием белков. Также флавоноиды боярышника способны модифицировать дыхательную цепь митохондрий за счет своих электроноакцепторных свойств. Это позволяет говорить о возможности применения препаратов боярышника кроваво-красного в комплексной терапии систолической и диастолической сердечной недостаточности, а также ИБС. Препараты оказывают легкий положительный инотропный эффект и повышают объемную скорость коронарного кровотока, осуществляя гемодинамическую разгрузку сердца, расширяя периферические сосуды, снижают возбудимость миокарда и препятствуют повышению частоты сердечных сокращений. Кардиотоническое действие препаратов боярышника может быть полезно при дегенеративных заболеваниях сердца, лечении состояний так называемого старческого сердца, «легочного сердца», кардиомиопатий, кардионеврозов, ангионеврозов, постинфекционных форм поражения сердечной мышцы. Важнейшее значение заключается в возможности их профилактического использования.

Препараты боярышника могут быть назначены в комплексной терапии атеросклероза и гиперлипидемий за счет антиоксидантного, антигипоксического эффекта, снижения агрегации тромбоцитов, гепатопротекторного действия и нормализации уровня глюкозы в плазме.

Список литературы

1. Куркин В.А., Морозова Т.В., Правдивцева О.Е. Исследования по разработке методики стандартизации листьев боярышника кроваво-красного. *Химия растит. сырья.* 2017;3:169–173. doi: 10.14258/jcprm.2017031286

2. Барнаулов О.Д. Фитотерапия больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. СПб.: Эковектор, 2018. 271 с.

3. Морозова Т.В., Куркин В.А., Правдивцева О.Е. Актуальные проблемы химической стандартизации сырья лекарственных растений рода боярышник *Crataegus L. Фармация и фармакол*. 2018;6(2):104–120. doi: 10.19163/2307-9266-2018-6-2-104-120

4. Морозова Т.В. Фармакогностическое исследование некоторых видов рода боярышник (*Crataegus* L.): дис. … канд. фарм. наук. Самара, 2019.

5. Родионова Т.В., Хишова О.М. Стандартизация листьев боярышника. *Вестн. фармации.* 2008; (2):70–79.

6. Самылина И.А., Сорокина А.А., Пятигорская Н.В. Боярышник (*Crataegus*): возможности

медицинского применения. *Фарматека*. 2010;202(8):83–85

7. Arslan R., Bor Z., Bektas N., Meriçli A.H., Ozturk Y. Antithromboticeffects of ethanol extract of *Crataegus orientalis* in the carrageenaninduced mice tail thrombosis model. *Thromb. Res.* 2011;127(3):210–213. doi: 10.1016/j.thromres.2010.11.028

8. Bahri-Sahloul R., Ammar S., Fredj R.B., Saguem S., Grec S., Trotin F., Skhiri F.H. Polyphenol contents and antioxidant activities ofextracts from flowers. *Pak. J. Biol. Sci.* 2009;12(9):660–668. doi: 10.3923/pjbs.2009.660.668

9. Nazhand A., Lucarini M., Durazzo A., Zaccardelli M., Cristarella S., Souto S.B., Silva A.M., Severino P., Souto E.B., Santini A. Hawthorn (*Crataegus* spp.): an updated overview on its beneficial properties. *Forests.* 2020;11(5):564. doi: 10.3390/f11050564

10. Qi C., Zhong Z., Francisco H., Moses S., Sum C. Hawthorn. *J. Clin. Pharmacol.* 2002;42(6):605–612. doi: 10.1177/00970002042006003

11. Rigelsky J.M., Sweet B.V. Hawthorn: Pharmacology and therapeutic uses. *Am. J. Healt. Syst. Pharm.* 2002;59(5):417–422. doi: 10.1093/ajhp/59.5.417

12. Трофимова С.В. Фармакогностическое изучение листьев боярышника кроваво-красного *Crataegus sanguinea* Pall. из флоры Башкортостана: автореф. дис. …канд. фарм. наук. Уфа, 2014.

13. Лесиовская Е.Е. Доказательная фитотерапия: руководство для врачей и провизоров. СПб.: Фитотайм, 2021. 275 с.

14. Walker A.F., Marakis G., Simpson E., Hope J.L., Robinson P.A., Hassanein M., Simpson H.C. Hypotensive effects of hawthorn forpatients with diabetes taking prescription drugs: a randomised controlled trial. *Br. J. Gen. Pract*. 2006;56(527):437–443.

15. Сулейманова С.В., Абакаров М.Г., Ханахмедова К.Ш., Маллаева Р.М. Фармакологические и фармакотерапевтические свойства боярышника (*Crataegus oxycanha*). *Успехи совр. науки и образ.* 2017;4(3):28–33.

16. Кузнецова Л.А., Басова Н.Е., Шпаков А.О. Нейрональная NO-синтаза в патогенезе метаболического синдрома. *Сиб. науч. мед. ж.* 2022;42(4):33–48. doi: 10.18699/SSMJ20220403

17. Прокофьев И.И. Роль системы оксида азота в кардиопротекторном действии производных нейроактивных аминокислот: автореф. дис. …канд. мед. наук. Волгоград, 2017.

18. Ebrahimzadeh M.A., Bahramian F. Antioxidant activity of *Crataegus pentaegyna* subsp. elburensis fruits extracts used in traditional medicine in Iran. *Pak. J. Biol. Sci.* 2009;12(5):413–419. doi: 10.3923/pjbs.2009.413.419

19. Кузнецова В.Л., Соловьева А.Г. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия. *Соврем. пробл. науки и образ*. 2015;4:462.

20. Цыдендамбаев П.Б., Хышиктуев С.М., Николаев С.М. Биологические эффекты флавоноидов. *Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН.* 2006;(6):229–232.

21. Архипов В.В. Клиническая фармакология ингибиторов фосфодиэстеразы. *Практ. пульмонол*. 2014;(3):35–41.

22. Бейли Дж., Оллис Д. Основы биохимической инженерии. М.: Мир, 1989. 1282 с.

23. Miller A.L. Botanical influences on cardiovascular disease. *Altern. Med. Rev*. 1998;3(6):422–431.

24. Walker A.F., Marakis G., Morris A.P., Robinson P.A. Promising hypotensive effect of hawthorn extract: A randomized double-blind pilot study of mild, essential hypertension. *Phytother. Res.* 2002;16(1):48–54. doi: 10.1002/ptr.947

25. Cui T., Nakamura K., Tian S., Kayahara H., Tian Y.L. Polyphenolic content and physiological activities of Chinese hawthorn extracts. *Biosci. Biotechnol. Biochem*. 2006;70(2):2948–2956. doi: 10.1271/bbb.60361

26. Miller L.G. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch. Intern. Med.* 1998;158(20):2200–2211. doi: 10.1001/archinte.158.20.2200

27. Schussler M., Holzl J., Ramp A.F., Fricke U. Functional and antiischaemic effects of Monoacetyl-vitexinrhamnoside in different *in vitro* models. *Gen. Pharmacol.* 1995;26(7):1565–1570. doi: 10.1016/0306-3623(95)00051-8

28. Хуткина Г.А. О применении препаратов боярышника в медицине. *Вестн. фармации.* 2004;(2):22–27.

29. Куркин В.А., Зайцева Е.Н., Морозова Т.В., Правдивцева О.Е., Дубищев А.В., Куркина А.В., Авдеева Е.В., Агапов А.И., Белоусов М.В. Исследование диуретического и антидепрессантного действия экстрактов *Crataegus sanguine* Pall. *Бюл. сиб. мед.* 2018;17(4):65–71. doi: 10.20538/1682-0363-2018-4-65–71

30. Морозова Т.В., Куркин В.А., Куркина А.В., Правдивцева О.Е., Дубищев А.В., Зайцева Е.Н. Фармакологическое и фармакогностическое исследование сырья боярышника. *Изв. Самар. науч. центра РАН.* 2015;5(3):959–963.

31. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С., Музафаров Е. Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Пущино: Synchrobook, 2013. 310 с.

32. Aguirre-Hernandez E., Gonzalez-Trujano M.E., Martinez A.L., Moreno J., Kite G., Terrazas T., Soto-Hernandez M. HPLC/MS analysis and anxiolytic-like effect of quercetin and kaempferol flavonoids from *Tilia americana* var. Mexicana. *J. Ethnopharmacol*. 2010;127(1):91–97. doi: 10.1016/j.jep.2009.09.044

33. Куркин В.А., Куркина А.В., Зайцева Е.Н., Дубищев А.В., Правдивцева О.Е., Морозова Т.В. Диуретическая и антидепрессивная активность густого экстракта из плодов боярышника кроваво-красного. *Бюл. сиб. мед.* 2015;14(3):18–22.

34. Lim D.W., Han T., Jung J., Song Y., Um M.Y., Yoon M., Kim Y.T., Cho S., Kim I.H., Han D., Lee C., Lee J. Chlorogenic acid from hawthorn berry (*Crataegus pinnatifida* fruit) prevents stress hormone-induced depressive behavior, through monoamine oxidase B-reactive oxygen species signaling in hippocampal astrocytes of mice. *Mol. Nutr. Food Res*. 2018;62(15):e1800029. doi: 10.1002/mnfr.201800029

35. Деев Р.В., Телешева И.Б., Синицкий А.И., Аглетдинов Э.Ф., Нургалеева Е.А. Изменения каталитической специфичности моноаминооксидаз печени при экспериментальном моделировании посттравматического стрессового расстройства. *Фундам. исслед.* 2014;10(8):1485–1489.

36. Krishna A., San L., Valderrabano M., Palejd F.T., Klark D.U. Modeling CICR in rat ventricular myocytes: voltage clamp studies. *Theor. Biol. Med. Model.* 2010;7:43. doi: 10.1186/1742-4682-7-43

37. Вайс Р.Ф., Финтельман Ф. Фитотерапия: руководство. М.: Медицина, 2004. 552с.

38. Слепнева Л.В., Хмылова Г.А. Механизм повреждения энергетического обмена при гипоксии и возможные пути его коррекции фумаратсодержащими растворами. *Трансфузиология.* 2013;14(2):49–65.

39. Свищенко Е.П., Мищенко Л.А. Фитотерапия артериальной гипертензии с позиций доказательной медицины. Киев: Морион, 2009. 112 с.

40. Хишова О.М., Кравченко Е.В., Родионова Т.В. Фармакологическое действие боярышника кроваво-красного и применение в медицине. *Вестн. фармации*. 2004;2(24):69–76.

41. Баклыкова О.Б., Сизова Ж.М., Ших Е.В. Возможности применения стандартизованного экстракта боярышника в коррекции нарушений сердечного ритма у больных хронической сердечной недостаточностью. *Антибиотики и химиотерапия*. 2009;54(1-2):47–52.

42. Червяковский Е.М., Курченко В.П., Костюк В.А. Роль флавоноидов в биологических реакциях с переносом электронов. *Труды БГУ. Сер. Физиол., биохим. и молекул. основы функционир. биосистем*. 2009;4(1):9–26.

43. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Флавоноиды как перспективные природные антиоксиданты. *Бюл. мед. науки.* 2017;1(5):20–27.

44. Зверев Я.Ф. Флавоноиды глазами фармаколога. Антиоксидантная и противовоспалительная активность. *Обз. по клин. фармакол. и лекарств. терапии.* 2017;15(4):5–13. doi: 10.17816/RCF1545-13

45. Зенков Н.К., Колпаков А.Р., Меньщикова Е.Б. Редокс-чувствительная система Keap1/Nrf2/ARE как фармакологическая мишень при сердечно-сосудистой патологии. *Сиб. науч. мед. ж.* 2015;35(5):5–24.

46. Зверев Я.Ф. Антитромбоцитарная активность флавоноидов. *Вопр. питания.* 2017;86(6):6–20.

47. Cloud A.M.E., Vilcins D., McEwen B.J. The effect of hawthorn (*Crataegus* spp.) on blood pressure: A systematic review. *Adv. Integr. Med.* 2019;7(3):167–175. doi: 10.1016/j.aimed.2019.09.002

48. Akila M., Devaraj H. Synergistic effect of tincture of Crataegus and *Mangifera indica* L. extract on hyperlipidemic and antioxidant status inatherogenic rats. *Vascul. Pharmacol.* 2008;49(4-6):173–177. doi: 10.1016/j.vph.2008.07.007

49. Yao S., Sang H., Song G., Yang N., Liu Q., Zhang Y., Jiao P., Zong C., Qin S. Quercetin protects macrophages from oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis by inhibiting the endoplasmic reticulum stress-C/EBP homologous protein pathway. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2012;237(7):822–831. doi: 10.1258/ebm.2012.012027

50. Цибулькин Н.А., Тухватуллина Г.В., Цибулькина В.Н., Абдрахманова А.И. Воспалительные механизмы в патогенезе атеросклероза. *Практ. мед.* 2016;96(4-2):165–169.

51. Писарев Д.И., Новиков О.О., Селютин О.А., Писарева Н.А. Биологическая активность полифенолов растительного происхождения. Перспектива использования антоцианов в медицинской практике. *Науч. ведомости БелГУ. Сер. Мед. Фармация.* 2012;129(10-2):17–24.

52. Джафарова Р.Э., Гараев Г.Ш., Джафаркулиева З.С. Действие экстракта цветков боярышника на течение сахарного диабета в эксперименте. *Актуал. пробл. гуманит. и естеств. наук.* 2011;(4):284–288.

53**.** Коротько Г.Ф. Постпрандиальная секреция поджелудочной железы. *Журн. фундам. медицины и биологии.* 2016;(2):4–15.

54. Чекина Н.А. Флавоноиды в лечении сахарного диабета. *Мол. ученый.* 2010;(6):369–373.

55. Драпкина О.М. Атеросклероз – болезнь печени. *Consil. med.* 2015;17(12):13–14.

References

1. Kurkin V.A., Morozova T.V., Pravdivtseva O.E. Research on the development of a methodology for standardization of blood-red hawthorn leaves. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya = Chemistry of Plant Raw Material*. 2017;3:169–173. [In Russian]. doi: 10.14258/jcprm.2017031286

2. Barnaulov O.D. Phytotherapy of patients with cardiovascular diseases. Saint-hPetersburg: Eco-vector, 2018. 271 p. [In Russian].

3. Morozova T.V., Kurkin V.A., Pravdivtseva O.E. Actual problems of raw materials chemical standardization of medicinal plants of the genus hawthorn *Rataegus L. Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy and Pharmacology*. 2018;6(2):104–120. [In Russian]. doi: 10.19163/2307-9266-2018-6-2-104-120

4. Morozova T.V. Pharmacognostic study of some species of the genus hawthorn (*Crataegus* L.): dis. ...

candidate of pharmaceutical sciences. Samara, 2019. [In Russian].

5. Rodionova T.V., Hishova O.M. Standardization of hawthorn leaves. *Vestnik farmatsii = Bulletin of Pharmacy*. 2008;(2):70–79. [In Russian].

6. Samylina I.A., Sorokina A.A., Pyatigorskaya N.V. Hawthorn (*Rataegus*): options for medical use. *Farmateka = Pharmateca*. 2010; 202(8):83–85. [In Russian].

7. Arslan R., Bor Z., Bektas N., Meriçli A.H., Ozturk Y. Antithromboticeffects of ethanol extract of *Crataegus orientalis* in the carrageenaninduced mice tail thrombosis model. *Thromb. Res.* 2011;127(3):210–213. doi: 10.1016/j.thromres.2010.11.028

8. Bahri-Sahloul R., Ammar S., Fredj R.B., Saguem S., Grec S., Trotin F., Skhiri F.H. Polyphenol contents and antioxidant activities ofextracts from flowers. *Pak. J. Biol. Sci.* 2009;12(9):660–668. doi: 10.3923/pjbs.2009.660.668

9. Nazhand A., Lucarini M., Durazzo A., Zaccardelli M., Cristarella S., Souto S.B., Silva A.M., Severino P., Souto E.B., Santini A. Hawthorn (*Crataegus* spp.): an updated overview on its beneficial properties. *Forests.* 2020;11(5):564. doi: 10.3390/f11050564

10. Qi C., Zhong Z., Francisco H., Moses S., Sum C. Hawthorn. *J. Clin. Pharmacol.* 2002;42(6):605–612. doi: 10.1177/00970002042006003

11. Rigelsky J.M., Sweet B.V. Hawthorn: Pharmacology and therapeutic uses. *Am. J. Healt. Syst. Pharm.* 2002;59(5):417–422. doi: 10.1093/ajhp/59.5.417

12. Trofimova S.V. Pharmacognostic study of the leaves of the blood-red hawthorn *Crataegus sanguinea* Pall. from the flora of Bashkortostan: abstract of thesis ... cand. pharmac. sci. Ufa, 2014. [In Russian].

13. Lesiovskaya E.E. Evidence-based phytotherapy: a guide for doctors and pharmacists. Saint-Petersburg: Fitotime, 2021. 275 p. [In Russian].

14. Walker A.F., Marakis G., Simpson E., Hope J.L., Robinson P.A., Hassanein M., Simpson H.C. Hypotensive effects of hawthorn forpatients with diabetes taking prescription drugs: a randomised controlled trial. *Br. J. Gen. Pract*. 2006;56(527):437–443.

15. Suleymanova S.V., Abakarov M.G., Khanakhmedova K.Sh., Mallaeva R.M. Pharmacological and pharmacotherapeutic properties of hawthorn (*Crataegus oxycanha*). *Uspekhi sovremennoy nauki i obrazovaniya = Successes of Modern Science and Education*. 2017;4(3):28-33. [In Russian].

16. Kuznetsova L.A., Basova N.E., Shpakov A.O. Neuronal nitric oxide synthases in the pathogenesis of metabolic syndrome. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(4):33–48. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220403

17. Prokofiev I.I. The role of the nitric oxide system in the cardioprotective effect of neuroactive amino acid derivatives: abstract of thesis … cand. med. sci. Volgograd, 2017. [In Russian].

18. Ebrahimzadeh M.A., Bahramian F. Antioxidant activity of *Crataegus pentaegyna* subsp. elburensis fruits extracts used in traditional medicine in Iran. *Pak. J. Biol. Sci.* 2009;12(5):413–419. doi: 10.3923/pjbs.2009.413.419

19. Kuznetsova V.L., Solovieva A.G. Nitric oxide: properties, biological role, mechanisms of action. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2015;4:462. [In Russian].

20. Tsydendambayev P.B., Khyshiktuev S.M., Nikolaev S.M. Biological effects of flavonoids. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of East Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences.* 2006;(6):229–232. [In Russian].

21. Arkhipov V.V. Clinical pharmacology of phosphodiesterase inhibitors. *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical Pulmonology.* 2014;(3):35–41. [In Russian].

22. Bailey J., Ollis D. Fundamentals of biochemical engineering. Moscow: Mir, 1989. 1282 p. [In Russian].

23. Miller A.L. Botanical influences on cardiovascular disease. *Altern. Med. Rev*.1998;3(6):422–431.

24. Walker A.F., Marakis G., Morris A.P., Robinson P.A. Promising hypotensive effect of hawthorn extract: A randomized double-blind pilot study of mild, essential hypertension. *Phytother. Res.* 2002;16(1):48–54. doi: 10.1002/ptr.947

25. Cui T., Nakamura K., Tian S., Kayahara H., Tian Y.L. Polyphenolic content and physiological activities of Chinese hawthorn extracts. *Biosci. Biotechnol. Biochem*. 2006;70(2):2948–2956. doi: 10.1271/bbb.60361

26. Miller L.G. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch. Intern. Med.* 1998;158(20):2200–2211. doi: 10.1001/archinte.158.20.2200

27. Schussler M., Holzl J., Ramp A.F., Fricke U. Functional and antiischaemic effects of Monoacetyl-vitexinrhamnoside in different *in vitro* models. *Gen. Pharmacol.* 1995;26(7):1565–1570. doi: 10.1016/0306-3623(95)00051-8.

28. Khutkina G.A. Emploiment of preparations of hawthorn (crataegus) in medicine. *Vestnik farmatsii = Bulletin of Pharmacy.* 2004;(2):22–27. [In Russian].

29. Kurkin V.A., Zaitseva E.N., Morozova T.V., Pravdivtseva O.E., Dubishchev A.V., Kurkina A.V., Avdeeva E.V., Agapov A.I., Belousov M.V. The study of the *Crataegus sanguinea* Pall. extractsdiuretic and antidepressant action. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine.* 2018;17(4):65-71. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2018-4-65–71

30. Morozova T.V., Kurkin V.A., Kurkina A.V., Pravdivtseva O.E., Dubishchev A.V., Zaitseva E.N. Pharmacological and pharmacognostic study of raw hawthorn. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra*

Rossiyskoy akademii nauk = Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. 2015;5(3):959–963. [In Russian].

31. Tarakhovsky Yu.S., Kim Yu.A., Abdrasilov B.S., Muzafarov E.N. Flavonoids: biochemistry, biophysics, medicine. Pushchino: Sunchrobook, 2013. 310 p. [In Russian].

32. Aguirre-Hernandez E., Gonzalez-Trujano M.E., Martinez A.L., Moreno J., Kite G., Terrazas T., Soto-Hernandez M. HPLC/MS analysis and anxiolytic-like effect of quercetin and kaempferol flavonoids from *Tilia americana* var. Mexicana. *J. Ethnopharmacol*. 2010;127(1):91–97. doi: 10.1016/j.jep.2009.09.044

33. Kurkin V.A., Kurkina A.V., Zaitseva E.N., Dubishchev A.V., Pravdivtseva O.E., Morozova T.V. Neurotropic and diuretic activity of thick extract of the blood-red hawthorn's fruits. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine.* 2015.14(3):18–22. [In Russian].

34. Lim D.W., Han T., Jung J., Song Y., Um M.Y., Yoon M., Kim Y.T., Cho S., Kim I.H., Han D., Lee C., Lee J. Chlorogenic acid from hawthorn berry (*Crataegus pinnatifida* fruit) prevents stress hormone-induced depressive behavior, through monoamine oxidase B-reactive oxygen species signaling in hippocampal astrocytes of mice. *Mol. Nutr. Food Res*. 2018;62(15):e1800029. doi: 10.1002/mnfr.201800029

35. Deev R.V., Telesheva I.B., Sinitsky A.I., Agletdinov E.F., Nurgaleeva E.A. Changes in the catalytic specificity of monoamine oxidases of the liver in experimental modeling of post-traumatic stress disorder. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research.* 2014;10(8):1485–1489. [In Russian].

36. Krishna A., San L., Valderrabano M., Palejd F.T., Klark D.U. Modeling CICR in rat ventricular myocytes: voltage clamp studies. *Theor. Biol. Med. Model.* 2010;7:43. doi: 10.1186/1742-4682-7-43

37. Weiss R.F., Fintelman F. Phytotherapy: manual. Moscow: Meditsina, 2004. 552 p. [In Russian].

38. Slepneva L.V., Khmylova G.A. Failure mechanism of energy metabolism during hypoxia and possible ways to correction of fumaratecontaining solutions. *Transfuziologiya = Transfusiology.* 2013;14(2):49–65. [In Russian].

39. Svishchenko E.P., Mishchenko L.A. Phytotherapy of arterial hypertension from the standpoint of evidence-based medicine. Kiev: Morion, 2009. 112 p. [In Russian].

40. Khishova O.M., Kravchenko E.V., Rodionova T.V. Pharmacological action of blood-red hawthorn and its use in medicine. *Vestnik farmacii = Bulletin of Pharmacy.* 2004;2(24):69–76. [In Russian].

41. Baklykova O.B., Sizova Zh.M., Shikh E.V. Possible use of standardized crataegus sanguinea extract in correction of cardiac phythm impairment in patients with chronic heart failure. *Antibiotiki i himioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy.* 2009;54: (1-2):47–52. [In Russian].

42. Chervyakovsky E.M., Kurchenko V.P., Kostyuk V.A. The role of flavonoids in biological reactions with electron transfer. *Trudy Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Fiziologicheskiye, biokhimicheskiye i molekulyarnyye osnovy funktsionirovaniya biosistem = Proceedings of the Belarusian State University. Series of Physiological, Biochemical and Molecular Biology Sciences.* 2009;4(1):9–26. [In Russian].

43. Zverev Ya.F., Bryukhanov V.M. Flavonoids as advanced natural antioxidants. *Byulleten' meditsinskoy nauki = Bulletin of Medical Science.* 2017;1(5):20–27. [In Russian].

44. Zverev Ya.F. Flavonoids through the eyes of a pharmacologist. Antioxidant and anti-inflammatory activity. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2017;15(4):5–13. [In Russian].

45. Zenkov N.K., Kolpakov A.R., Menshchikova E.B. Keap1/Nrf2/ARE redox-sensitive system as a phagmacological target in cardiovascular diseases. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2015;35(5):5–24. [In Russian].

46. Zverev Ya.F. Antiplatelet activity of flavonoids. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition.* 2017;86(6):6–20. [In Russian].

47. Cloud A.M.E., Vilcins D., McEwen B.J. The effect of hawthorn (*Crataegus* spp.) on blood pressure: A systematic review. *Adv. Integr. Med.* 2019;7(3):167–175. doi: 10.1016/j.aimed.2019.09.002

48. Akila M., Devaraj H. Synergistic effect of tincture of Crataegus and *Mangifera indica* L. extract on hyperlipidemic and antioxidant status inatherogenic rats. *Vascul*. *Pharmacol.* 2008;49(4-6):173–177. doi: 10.1016/j.vph.2008.07.007

49. Yao S., Sang H., Song G., Yang N., Liu Q., Zhang Y., Jiao P., Zong C., Qin S. Quercetin protects macrophages from oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis by inhibiting the endoplasmic reticulum stressC/EBP homologous protein pathway. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2012;237(7):822–831. doi: 10.1258/ebm.2012.012027

50. Tsybulkin N.A., Tukhvatullina G.V., Tsybulkina V.N., Abdrakhmanova A.I. Inflammatory mechanisms in pathogenesis of atherosclerosis. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine.* 2016;96(4-2):165–169. [In Russian].

51. Pisarev D.I., Novikov O.O., Selyutin O.A., Pisareva N.A. Biological activity of plant polyphenols. The prospect of using anthocyanins in medical practice. *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya = Scientific Statements of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy.* 2012;129(10-2):17–24. [In Russian].

52. Jafarova R.E., Garaev G.Sh., Jafarkulieva Z.S. The effect of hawthorn flower extract on the course of diabetes mellitus in an experiment. *Aktual'nye problemy*

gumanitarnyh i estestvennyh nauk = Actual Problems of Humanities and Natural Sciences. 2011;(4):284–288. [In Russian].

53**.** Korotko G.F. Postprandial of pancreatic serecia. *Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii = Journal of Basic Medicine and Biology.* 2016;(2):4–15. [In Russian].

54. Chekina N.A. Flavonoids in the treatment of diabetes mellitus. *Molodoy uchenyy = Young Scientist*. 2010;(6):369–373. [In Russian].

55. Drapkina O.M. Atherosclerosis – liver disease. *Consilium Medicum*. 2015;17(12):13–14. [In Russian].

Сведения об авторе:

Атабаева Ольга Шукурулловна, к.б.н., ORCID: 0009-0007-6591-6326, e-mail: oatabaeva@mail.ru

Information about the author:

Olga Sh. Atabaeva, candidate of biological sciences, ORCID: 0009-0007-6591-6326, e-mail: oatabaeva@mail.ru

Поступила в редакцию 11.04.2023
После доработки 24.05.2023
Принята к публикации 21.06.2023

Received 11.04.2023
Revision received 24.05.2023
Accepted 21.06.2023

УДК 612.821.1+611.81 DOI: 10.18699/SSMJ20230506
Обзор литературы / Review article

Нейроморфологические основы сенсомоторных реакций

В.В. Криштоп, В.Г. Никонорова

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Минобороны России
19504, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4

Резюме

Сенсомоторная деятельность – типичная форма целенаправленного функционирования человека, играющая значимую роль в работе силовых структур. Исследования ее особенностей широко распространены во всех сферах военной медицины. Цель работы – на основании литературных данных систематизировать компоненты и принципы организации структурно-функциональных элементов центральной нервной системы, обеспечивающих сенсомоторные реакции. Получены результаты о сочетании соматотопического устройства и иерархического принципа организации сенсомоторных цепей, согласно которому выделяют три уровня – медуллярный, подкорковый и корковый. Сенсорные сигналы как можно раньше преобразуются в явные моторные сигналы и в последующем на каждом из вышеуказанных уровней подвергаются модулирующим влияниям со стороны памяти, внимания и других нейрофизиологических процессов. Таким образом, сенсорную и моторную обработку информации следует рассматривать как результат работы не изолированных нейронных цепей, а обширных и тесно взаимосвязанных сетей, охватывающих кору головного мозга и подкорковые структуры, в единстве с другими нейрофизиологическими феноменами, такими как память и внимание. Нейроморфологические основы организации сенсомоторных реакций необходимо учитывать при разработке комплекса мероприятий профессионального отбора, подготовки, фармакологической коррекции боевых состояний и при лечении посттравматического синдрома у работников силовых структур.

Ключевые слова: сенсомоторная реакция, нейронные сети, кора головного мозга, подкорковые структуры головного мозга.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Никонорова В.Г., e-mail: bgnikon@gmail.com
Для цитирования: Криштоп В.В., Никонорова В.Г. Нейроморфологические основы сенсомоторных реакций. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(5):62–73. doi: 10.18699/SSMJ20230506

Neuromorphological bases of sensorimotor reactions

V.V. Chrishtop, V.G. Nikonorova

State Research Test Institute of Military Medicine of Minoborony of Russia
195043, Saint Petersburg, Lesoparkovaya st., 4

Abstract

Sensory motor activity is a typical form of purposeful human functioning that plays a significant role in the work of power structures. Its research is widespread in all spheres of military medicine. The aim of the study is to systematize the components and principles of organization of structural and functional elements of the central nervous system providing sensorimotor reactions based on the literature data. We obtained results on the combination of the somatotopic arrangement and the hierarchical principle of organization of sensorimotor circuits, according to which three levels are distinguished - medullary, subcortical and cortical. Sensory signals are converted into explicit motor signals as early as possible, and are subsequently subjected to modulating influences from memory, attention, and other neurophysiological processes at each of the above levels. Thus, sensory and motor information processing should not be regarded as the result of isolated neural circuits, but as extensive and closely interconnected networks covering the cerebral cortex and subcortical structures, in unity with other neurophysiological phenomena, such as memory and attention. The neuromorphological basis for the organization of sensorimotor reactions should be considered when developing a set of measures for professional selection, training, pharmacological correction of combat conditions and treatment of posttraumatic syndrome in employees of power structures.

Key words: sensorimotor response, neural networks, cortex, subcortical structures of the brain.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Nikonorova V.G., e-mail: bgnikon@gmail.com
Citation: Chrishtop V.V., Nikonorova V.G. Neuromorphological bases of sensorimotor reactions. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(5):62–73 [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230506

Введение

Сенсомоторная деятельность (от лет. sensus – чувство, ощущение и motor – двигатель) – типичная и многообразная форма целенаправленной активности человека, предполагающая взаимодействие сенсорных и двигательных компонентов психического функционирования [1]. Сенсомоторная интеграция представляет собой мозговой процесс, который позволяет посредством сложных нейронных операций осознанно выполнить определенные двигательные действия в ответ на конкретные стимулы – изменения окружающей среды [2]. Другими словами, это динамическая трансформация сенсорной информации в намеренную двигательную реакцию [3].

Для повышения качества подготовки военных кадров, контроля и анализа освоения обучающимися образовательных программ, а также автоматизации процессов повседневной деятельности образовательных организаций Министерства обороны Российской Федерации активно внедряются аппаратно-программные комплексы, представляющие собой комбинированные тренажеры с технологией виртуальной реальности и имитационного моделирования для отработки сенсомоторных и интеллектуальных навыков [4].

Цель настоящего исследования – систематизировать компоненты и принципы организации структурно-функциональных элементов центральной нервной системы, обеспечивающих сенсомоторные реакции.

Структурные основы обеспечения сенсомоторных реакций

В классических исследованиях сформулированы два основных принципа нейронального обеспечения сенсомоторных реакций: первый предполагает, что каждая область мозга, участвующая в производстве движений, организована согласно принципу соматотопического представления тела, формируя его карту [5], второй постулирует существование иерархии с тремя организационными уровнями: медуллярным, подкорковым и корковым [6].

Медуллярный уровень – самый низкий, эволюционно древний и просто организованный. На нем происходит начальная ассоциация афферентной информации, поступающей от кожи, мышц и суставов. Двигательные паттерны, полученные в результате операций на этом уровне, включают стереотипные моторные реакции, например, рефлекс Бабинского [7]. Однако такие стереотипные действия даже у низкоорганизованных млекопитающих обычно заменяются другими, более сложными, формирующимися через нисходящие проекции, которые поступают в продолговатый мозг с самых верхних уровней мозга, с подкоркового и коркового [8].

Второй уровень сенсомоторной интеграции, подкорковый, отвечает за выбор и организацию моторных репертуаров спинного мозга, которые используются для управления мускулатурой осевого отдела, необходимой для постуральной стабилизации. Он включает в себя такие анатомические образования, как черепные ядра вестибулярного нерва, ретикулярную формацию и верхнее двухолмие четверохолмия, и обеспечивает регуляцию колебательных паттернов во время двигательного акта. Здесь происходит фильтрация, обработка и интеграция сенсорных сигналов движения тела с целью формирования сигнала ошибки между прогнозируемыми и фактическими сенсорными последствиями движений, связанных с балансом [8]. Другие паттерны, присутствующие на этом уровне, включают в себя предвосхищающую постуральную адаптацию к волевому движению, которая оценивает нарушения осевого отдела, вызванные собственными двигательными действиями [9]. В этом контексте осевая мускулатура активируется до и во время акта поднятия предмета. Кроме того, такие анатомические образования, как базальные ганглии и мозжечок, играют важную роль в планировании и контроле произвольных двигательных действий [10].

Третий уровень сенсомоторной интеграции происходит в коре головного мозга, а точнее в ее ассоциативных областях. Эти области не являются ни чисто моторными, ни чисто сенсорными, они работают, интегрируя различную сенсорную информацию в обработку нейронных сетей, в пределах модулей коры больших полушарий, ответственных за выполнение моторного акта. Этот процесс интеграции также опосредован когнитивными аспектами, такими как внимание, эмоции, планирование, память и др. [11, 12].

Информация из окружающей среды для каждой сенсорной модальности поступает по специфическим путям, а корковыми входами для нее являются различные первичные сенсорные области (слуховые, зрительные, соматические и т.д.). Они передают информацию в унимодальные ассоциативные области, которые интегрируют отдельные аспекты одной и той же сенсорной модальности (например, давление, температуру и боль в соматической области или форму, цвет и движение в зрительной области). После этого унимодальные ассоциативные области конвергируют в мультимодальные ассоциативные, число которых меньше: задняя ассоциативная (в теменной коре), лимбическая ассоциативная (в височной коре) и передняя ассоциативная область (в префронтальной коре) [5]. В дальнейшем информация передается двигательному компоненту коры, в котором можно выделить пирамидно-стриальный уровень, включающий пирамидную систему и полосатое тело (функционально обеспечивает движения, имеющие выраженный целевой характер), и высшие кортикальные уровни – теменно-премоторный и смысловой [13].

Функциональные проявления иерархического принципа организации анатомических структур в сенсомоторных реакциях

Сенсомоторные реакции классифицируют по нескольким основаниям. По перцептивному акту – на простые, в которых он элементарен (восприятие появления, изменения или прекращения действия раздражителя), и сложные (реакции выбора), где перцептивный акт более дифференцирован и предполагает необходимость избирательного реагирования на различные стимулы, отличные по форме, цвету, размеру и другим признакам [14, 15].

Сложные сенсомоторные реакции в свою очередь классифицируются на дифференцировочные реакции (испытуемый реагирует определенным двигательным паттерном лишь на один вид раздражителя, игнорируя все другие) и реакции выбора (испытуемый реагирует одним двигательным паттерном на один раздражитель и другим – на другие [14], т.е. происходит классификация перцептивных стимулов в категориальные решения). В рамках этого процесса выделяют два этапа: первый – восприятие перцептивных свидетельств, второй – оценка вида стимула в комплексе с памятью, вниманием и другими феноменами высшей нервной деятельности, которая является критерием ответа. Время дифференцировочных реакций и реакций выбора – один из важнейших факторов профессионального отбора. В настоящий момент учебные занятия по скоростной стрельбе в зависимости от условий выполнения по временному параметру составляют от 4 до 15 с. Для сравнения: у людей, увлеченных оборонной стрельбой, этот норматив составляет 1,2–1,3 секунды [15]. Также исследование сенсомоторных реакций активно используется для формирования специфических навыков, например, сложная сенсомоторная реакция используется при тренировке пространственной дезориентации военного летчика [16]. Чувствительность восприятия на первом этапе, а также второй этап могут модулироваться различными нейрофизиологическими феноменами.

По характеру раздражителя сенсомоторные реакции подразделяют на зрительно-моторные, слухо-моторные, тактильные и обонятельные. Каждая из этих видов реакций может быть простой или сложной [14]. Сенсомоторный процесс состоит из сенсорного (акт восприятия), центрального (процесс переработки воспринятого) и моторного момента реакции (процесс, определяющий начало движения) [17]. Для простых сенсомоторных реакций характерен пирамидно-стриальный уровень интеграции, для сложных – высшие кортикальные уровни [18, 19]. Латентный период простых сенсомоторных реакций меньше латентного периода сложных, так как скрытое время реакции выбора затрачивается не только на преобразование сигналов в рецепторах, эффекторах и на их перемещение по нервным проводникам, но и на анализ приходящих извне сигналов, на принятие решения о необходимости и характере моторных паттернов [20, 21]. Установлено, что сокращение целостного времени простой двигательной реакции в результате тренировки происходит главным образом за счет ее моторного компонента (75–80 %) [22].

Сенсомоторные реакции находятся под влиянием сложных психоэмоциональных функциональных систем, складывающихся на основе прошлого опыта, специальных инструкций и воздействия окружающей среды [19], объема и переключения внимания, оперативной памяти, мышления, личностных особенностей испытуемых [1, 20]. Кроме того, они связаны с определенными волевыми усилиями, а также отражают уровень неспецифической и специфической активации ЦНС [21–23]. При стрельбе существуют оптимальные и критические показатели ее скорости и точности. Под термином «критическое время» понимается время реакции, ниже оптимального, не обеспечивающее точной стрельбы. К примеру, критическое время реакции стрелков траншейного стенда составляет 0,30–0,35 с [22]. Показана взаимосвязь между простыми сенсомоторными реакциями и особенностями внимания [24–27]

как непроизвольного, так и произвольного [28]. Это играет значимую роль в современных автоматизированных системах контроля для выявления субъектов, не соответствующих уровню доступа в ракетных войсках стратегического назначения (укорочение времени простой сенсомоторной реакции может свидетельствовать как об оптимальном состоянии оператора, так и о неоптимальном состоянии монотонии – сниженной работоспособности) [29], а также используется при отборе и подготовке лиц при освоении военной специальности – например, операторы-манипуляторы транспортно-заряжающей машины реактивной системы залпового огня должны обладать высокими показателями точности сложных и простых сенсомоторных реакций, при этом быть осторожными, исполнительными и консервативными [30].

Продемонстрировано влияние сенсомоторной межполушарной асимметрии: так, операторы дежурных смен, имеющие выраженную праволатеральность, менее подвержены утомлению при круглосуточном дежурстве [31]. Это подразумевает необходимость исследования взаимоотношений структур трех «классических» иерархических уровней организации сенсомоторных реакций с другими структурами головного мозга. Использование лабораторных животных в течение последних десятилетий позволило выявить структурный базис этих взаимодействий [32] и существенно дополнить иерархический принцип, продемонстрировав возможность существенной регуляции сложных сенсомоторных реакций на всех уровнях организации.

Накопление «доказательств» для выбора двигательного паттерна в сенсомоторной реакции как основа влияния опыта индивида

Для поиска механизмов связи слухомоторных реакций выбора с поведенческими реакциями животных проводились эксперименты, организованные так, чтобы слуховые стимулы разного характера мысленно накапливались и с течением времени животное пришло к одному категориальному решению в виде одной моторной реакции. Количество сенсорных данных варьировалось в разных испытаниях. Как и ожидалось, животные быстро принимают решение на «легких» испытаниях (т.е. с большим количеством доказательств в пользу альтернативы) и медленно реагируют на «трудные» испытания с менее однозначными сенсорными доказательствами. В таких исследованиях на человекообразных приматах выявлены нейронные корреляты накопления доказательств в латеральной интрапариетальной области задней теменной коры и лобном глазном поле префронтальной коры. Также разработаны методологические подходы для исследований подобного рода у крыс и мышей [33–37]: использовали тест-систему накопления слуховых доказательств, в которой свободно перемещающиеся крысы помещались в клетку, расположенную в центре поля, в то время как с двух сторон звучали аудиостимулы в виде случайной комбинации щелчков [34]. В конце периода предъявления стимулов крысы должны были совершить ориентирующее движение в сторону, с которой раздавалось большее количество щелчков. Временно-специфическая оптогенетическая инактивация лобных ориентировочных полей, отдела префронтальной коры грызунов в конце, но не в начале периода накопления доказательств влияла на поведение выбора [38]. Этот результат позволил авторам предположить, что данные области не являются необходимыми для накопления слуховых доказательств как таковых, а скорее играют роль в выборе действия, связанного с накопленными доказательствами. Но тогда встает вопрос, где же накапливаются слуховые данные? На эту роль претендует передний дорзальный стриатум – крупная подкорковая область, участвующая в перцептивном, управляемом ценностями выборе действия [39, 40], которая шкалирует накопленные слуховые доказательства. Эксперименты по оптогенетической инактивации показали, что ее активность необходима для поведения выбора в течение всего периода накопления доказательств [41].

Проекционные шипиковые нейроны, основные отводящие нейроны стриатума, дают начало прямому и непрямому пути стриатума [42]. Считается, что баланс активности этих путей обеспечивает динамическое равновесие тормозных и активационных сигналов, что дает возможность осуществлять тонкий контроль движений в сенсомоторных реакциях [43, 44]. В полной мере это свойство проявляется в условиях боевого стресса, когда комплекс «гиппокамп – стриатум» включается в формирование активной поведенческой стратегии антистрессорного характера [45]. При моделировании посттравматического стрессорного расстройства, эквивалента боевого стресса комбатантов у животных с высокой степенью устойчивости, выявлены существенные изменения в стриатуме, заключающиеся в резком снижении содержания кортикостерона по сравнению с контролем при повышенном уровне N-ацетиласпартата [46]. Это представляет возможности для проведения целевой коррекции состояния стриатума как антистрессорной структуры, обеспечивающей адекватное реагирование комбатанта на внешние стимулы, перцептивные свидетельства (доказательств критерия ответа) и

страдающей при развитии боевой психологической травмы.

Другой нерешенный вопрос заключается в следующем: стриатум является унимодальной ассоциативной областью, обеспечивающей интеграцию с памятью, или мультимодальной? Исследование, посвященное роли стриатума в выборе действий при помощи зрительных ориентиров у мышей, показало, что активация выходных нейронов прямого/непрямого пути не влияла на перцептивную чувствительность [47]. Вместо этого происходило изменение критерия ответа (т.е. границы принятия решения, используемой для выбора действия на основе накопленных доказательств). Таким образом, вопрос о том, в какой степени стриатум играет общую роль в накоплении доказательств или определении критерия ответа (или в обоих), еще предстоит решить.

Области мозга, связанные с интеграцией феномена внимания и соответствующих аттенциональных механизмов с сенсомоторными реакциями индивида

Когда сенсомоторные реакции направляются вниманием, они более точны и быстры [48]. Многие нейрофизиологические исследования указывают на то, что внимание сильно модулирует активность нейронов, представляющих соответствующий стимул, по всему мозгу, включая зрительные, теменные и префронтальные области коры, а также подкорковые области, такие как *superior colliculus* [49–54]. Преимущества внимания для принятия перцептивных решений могут быть опосредованы двумя механизмами: внимание может повышать перцептивную чувствительность стимулов или снижать критерий, используемый для классификации перцептивных свидетельств в категориальные решения [45, 52–54]. Исследования показывают, что вклад в эти механизмы структурно-функциональных элементов головного мозга различается [55, 56]. В задаче отдельной оценки чувствительности восприятия или критерия ответа путем манипулирования вознаграждением в определенных пространственных точках активность нейронов зрительной коры модулировалась только тогда, когда внимание реализовывалось через усиление чувствительности восприятия [56–59]. Напротив, активность нейронов верхнего двухолмия, зарегистрированная в аналогичной задаче, была тесно связана с критерием ответа [60]; при их инактивации [61–64] также показана способность *superior colliculus* облегчать пространственное внимание преимущественно за счет снижения критерия ответа [61]. Следовательно, чувствительность и критериальные компоненты зрительного избирательного внимания различаются поведенчески и обеспечиваются специфическими цепями отдельно в зрительной коре и верхнем коленчатом теле соответственно [62–64].

Префронтальная кора больших полушарий головного мозга классически рассматривается в качестве ключевого звена, связывающего восприятие и выбор действия через внимание [65–72]. У пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством наблюдается сниженная активация дорсолатеральной префронтальной коры наряду с ослаблением связей между ней и передней поясной извилиной [73]. В соответствии с ведущей ролью префронтальной коры в управлении вниманием ее активность дифференцированно модулируется в зависимости от того, действует пространственное зрительное внимание через изменения в перцептивной чувствительности или через критерии ответа [62]. На субстратном уровне «сверхактивную реакцию на угрозу» связывают с гиперактивностью миндалины и правой префронтальной коры, а «замедление угасания страха» – со снижением активности гиппокампа и вентромедиальной префронтальной коры [74]. Важным вопросом является выбор оптимальной стратегии для целевого развертывания пространственного зрительного внимания. Префронтальная кора больших полушарий широко вовлечена в динамическую координацию поведения, направляя поток активности в нижележащие корковые и подкорковые структуры [75], что очень важно для операторской деятельности беспилотных авиационных комплексов, в которой эталонным сенсомоторным процессом является цепь отдельных сенсомоторных реакций с гибкой коррекцией выполняемого движения – сенсомоторная координация [17]. Интересно, что различные популяции нейронов в префронтальной коре формируют прямые проекции либо в зрительную кору, либо в верхний бугорок среднего мозга [69]. Эти анатомически специфические пути могут быть связаны с такими функциями префронтальной коры больших полушарий, как арбитраж, перераспределение между стратегиями для целевого развертывания пространственного зрительного внимания в зависимости от контекста. Например, в условиях задачи, в которой снижение критерия ответа является дизадаптивным, а повышение перцептивной чувствительности – выгодным [56, 67], связи префронтальной коры больших полушарий со зрительной корой могут усиливать перцептивную чувствительность последней, в то время как связи с верхними холмиками четверохолмия предотвращают сдвиг критерия ответа. Эта гипотеза подтверждается многочисленными доказательствами того, что префронтальная кора

больших полушарий формирует нисходящие сигналы, необходимые для наблюдаемой аттенциональной модуляции нейронов зрительной коры у обезьян [62, 68–76].

Нейрональные структуры, связанные с интеграцией феномена внимания и памяти со зрительно-моторными сенсомоторными реакциями

Генетически кодируемые молекулы-актуаторы, которые при их возбуждении светом способны изменить работу клетки, могут быть направлены на желаемые области мозга с помощью вирусов и экспрессироваться в телах клеток, а также в аксонах, что позволяет локально активировать или инактивировать специфические выходы на целевые нейрональные структуры и таким образом изучать роль специфических префронтальных нейрональных сетей, участвующих в принятии перцептивных решений [73]. Так, в медиальной лобной коре мыши была выявлена область с анатомическими и функциональными характеристиками, позволяющими предположить, что она осуществляет нисходящий контроль над перцептивным поведением, аналогично префронтальной коре у обезьян. Данная область получила название передней поясной коры, M2 и A24b [74–76], которое вошло в номенклатуру атласов мозга мыши [77]. Передняя поясная кора получает входные сигналы как от первичной, так и от высшей зрительной коры [78–80], демонстрирует зрительные реакции на уровне сети и отдельных нейронов [78, 81, 82] и посылает нисходящие проекции в зрительную кору и верхнее двухолмие четверохолмия [76, 79, 80, 83]. Исследования с использованием методов хемогенетики и оптогенетики показали, что активность передней поясной коры обеспечивает оптимальное выполнение задач на визуальное обнаружение, требующих устойчивого внимания, у свободно передвигающихся мышей [74, 84]. Опосредованная каналородопсином-2 (ChR2) активация ее прямых выходов в зрительную кору (под воздействием синего света ChR2 открывает доступ притоку Na^+ в клетку, а связанный с опсином на внутренней стороне цитоплазматической мембраны красный белок-флуорофор флуоресцирует под воздействием зеленого света в красно-оранжевом диапазоне, позволяя визуализировать ChR2-экспрессирующие клетки) способствует усилению сенсорных ответов передней поясной коры пространственно-специфическим образом и повышает производительность в задаче зрительной дискриминации, тем самым обозначая ее роль в зрительном пространственном внимании [85]. В совокупности эти исследования позволяют предположить, что передняя поясная кора принимает решающее участие в зрительном перцептивном поведении мышей.

Также различные субпопуляции проекционных нейронов передней поясной коры направлены либо на зрительную кору, либо на верхнее двухолмие [86]. Нейроморфологические исследования с использованием дисинаптического трассирования, опосредованного вирусом, показали, что данные субпопуляции получают входы от перекрывающихся, но разных пресинаптических областей, что позволяет предположить их анатомическую и функциональную специализацию [87]. В соответствии с этим показано, что они способствуют контекстно-зависимой модуляции выбора зрительно управляемых действий [79], а именно, что нисходящие выходы из передней поясной коры в зрительную кору необходимы для выбора правильных действий, в то время как связи с верхним двухолмием принимают решающее участие в предотвращении ошибочных ответов [79]. Это позволяет предполагать, что данные выходы координируют разные аспекты влияния зрительного внимания на сенсомоторные реакции.

Также исследован вклад нейрональной цепи, состоящей из зрительной, задней теменной и лобной моторной коры, в принятие зрительных решений, управляемых памятью [88]. Мышей обучали задаче дискриминации зрительной ориентации «иди / не иди», в которой паттерны сенсорного стимула были временно отделены от периода двигательного ответа, что требовало от животных удержания правильного двигательного ответа в кратковременной памяти. Двухфотонная кальциевая визуализация ответов на задание показала, что большинство нейронов в зрительной коре отвечали во время паттернов стимулов. Как и ожидалось, эксперименты по оптогенетической инактивации показали, что зрительная кора необходима для выполнения задания только в эпоху стимула. Большинство нейронов в лобной моторной коре было активно во время задержки и ответа; удивительно, но некоторое небольшое количество нейронов было активно и в сенсорный период. Таким образом, деятельность лобной моторной коры была необходима во время всех периодов сенсомоторной реакции. Эти результаты вместе с данными других исследований [89–91] позволяют предположить, что лобные моторные области коры, такие как M2, FOF и ALM, которые анатомически пересекаются [92], являются важнейшим узлом в схеме мозга, ответственным за выбор действия, включая сохранение моторного плана в кратковременной памяти для последующего выполнения.

Более ранние работы, посвященные изучению причинной роли задней теменной коры в принятии перцептивных решений, показали, что она играет минимальную роль в управлении выбором, обусловленным слуховыми стимулами у грызунов [92, 93]. Однако другие исследователи обнаружили, что ее активность необходима для зрительно-моторных реакций [35, 91, 94–105]. Важно отметить, что активность нейронов задней теменной коры отражает как параметры стимула, так и выбор животного, что позволяет предположить, что она играет ключевую роль в зрительно-моторных реакциях [104]. В совокупности эти результаты можно представить в виде следующей нейрональной сети: идентификация стимула трансформируется в выбор (вероятно, в задней теменной коре), а затем поведенческий выбор сохраняется в более высоких моторных областях (очевидно, во фронтальной моторной коре) до выполнения соответствующего моторного действия.

Заключение

Таким образом, сенсорную и моторную обработку информации следует рассматривать как результат работы не изолированных нейронных цепей, а обширных и тесно взаимосвязанных сетей, охватывающих кору головного мозга и подкорковые структуры, в единстве с другими нейрофизиологическими феноменами, такими как память и внимание. В сенсомоторных цепях иерархический принцип организации сочетается с соматотопическим. Сенсорная (входная) информация модулируется на подкорковых и корковых участках почти на каждом этапе обработки моторными (выходными) сигналами. Более того, сенсорные сигналы как можно раньше преобразуются в явные моторные сигналы. В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что восприятие и действие определяются совместно, а сенсорные сигналы, которые приводят к восприятию, приобретают смысл в свете целей, зависящих от задачи, и действий, которые выбираются для их достижения.

Список литературы / References

1. Ильин Е.П. Психомоторная организация человека. СПб.: Питер, 2003. 384 с.

Ilyin E.P. Psychomotor organization of the person. Saint-Petersburg: Piter, 2003. 384 p. [In Russian].

2. Machado S., Cunha M., Portella C.E., Silva J.G., Velasques B., Bastos V.H., Basile L., Cagy M., Piedade R.A., Ribeiro P. Participación de la corteza parietooccipital en el proceso de integración sensoriomotora: studio electroencefalográfco. *Rev. Neurol.* 2008;47(3):146–149.

3. Machado D., Bastos V.H., Cunha M., Velasques B., Machado S., Basile L., Cagy M., Piedade R., Ribeiro P. Efectos del bromacepam en el desarrollo de una actividad sensoriomotora: un estudio electroencefalográfco. *Rev. Neurol.* 2009;49(6):295–299.

4. Федер А.Л., Султанов А.Э., Новиков Е.А., Мещеряков С.Е. Повышая объективность оценки инновационные подходы при подготовке высококвалифицированных военных кадров ВКС. *Вестник военного образования*. 2022;(4):91–95.

Feder A.L., Sultanov A.E., Novikov E.A., Mescheryakov S.E. Increasing objectivity of the evaluation of innovative approaches to the training highly qualified military personnel of the VKS. *Vestnik voyennogo obrazovaniya= Bulletin of Military Education*. 2022;(4):91–95. [In Russian].

5. Monfls M.H., Plautz E.J., Kleim J.A. In search of the motor engram: motor map plasticity as a mechanism for encoding motor experience. *Neuroscientist*. 2005;11(5):471–483. doi: 10.1177/1073858405278015

6. Bizzi E., Tresch M.C., Saltiel P., d'Avella A. New perspectives on spinal motor systems. *Nat. Rev. Neurosci.* 2000;1(2):101–108. doi: 10.1038/35039000

7. Субботина С.Н., Юдин М.А., Парфенова А.А., Кряжевских А.А., Орлова А.Б. Влияние нейропептидов – дельта-сон-индуцирующего пептида, кисспептина-10 и РТ-141 – на половое поведение самцов крыс. *Биомедицина*. 2021;17(1):43–56. doi: 10.33647/2074-5982-17-1-43-56

Subbotina S.N., Yudin M.A., Parfenova A.A., Kryazhevskikh A.A., Orlova A.B. Effects of delta-sleep-inducing, kisspeptin-10 and PT-141 neuropeptides on sexual behaviour in male rats. *Biomeditsina = Biomedicine.* 2021;17(1):43–56. [In Russian]. doi: 10.33647/2074-5982-17-1-43-56

8. Forbes P.A., Chen A., Blouin J.S. Sensorimotor control of standing balance. *Handb. Clin. Neurol*. 2018;159:61–83. doi: 10.1016/B978-0-444-63916-5.00004-5

9. Wolpert D.M., Flanagan J.R. Motor prediction. *Curr. Biol*. 2001;11(18):R729–732. doi: 10.1016/s0960-9822(01)00432-8

10. Imamizu H., Miyauchi S., Tamada T., Sasaki Y., Takino R., Pütz B., Yoshioka T., Kawato M. Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool. *Nature*. 2000;403(6766):192–195. doi: 10.1038/35003194

11. Chrishtop V.V., Nikonorova V.G., Gutsalova A.A., Rumyantseva T., Dukhinova M., Salmina A. Systematic comparison of basic animal models of cerebral hypoperfusion. *Tissue Cell*. 2022;75:101715. doi 10.1016/j.tice.2021.101715

12. Machado S., Cunha M., Velasques B., Minc D., Teixeira S., Domingues C.A., Silva J.G., Bastos V.H., Budde H., Cagy M., Basile L., Piedade R., Ribeiro P. Sensorimotor integration: basic concepts, abnormal-

ities related to movement disorders and sensorimotor training. induced cortical reorganization. *Rev. Neurol*. 2010;51(7):427–436.

13. Криштоп В.В., Никонорова В.Г., Румянцева Т.А. Изменения клеточного состава коры головного мозга у крыс с разным уровнем когнитивных функций при церебральной гипоперфузии. *Ж. анатомии и гистопатол*. 2019;8(4):22–29. doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-4-22-29

Chrishtop V.V., Nikonorova V.G., Rumyantseva T.A. Changes in cellular composition of cerebral cortex in rats with different levels of cognitive functions during cerebral hypoperfusion. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology*. 2019;8(4):22–29. [In Russian]. doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-4-22-29

14. Нехорошкова А.Н., Грибанов А.В., Депутат И.С. Сенсомоторные реакции в психологических исследованиях (обзор). *Вестн. Сев. (Аркт.) федер. ун-та. Сер. Мед-биол. н.* 2015;18(5):38–48.

Nekhoroshkova A.N., Gribanov A.V., Deputat I.S. Sensomotor reactions in psychological research (review). *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Seriya: Mediko-biologicheskiye nauki = Bulletin of the Northern (Arctic) Federal University. Series: Biomedical Sciences.* 2015;18(5):38–48. [In Russian].

15. Федотов А.Ю., Копылов В.В., Семенов Ю.Н. Психологическая готовность сотрудников полиции РФ к ведению ближнего стрелкового боя. *Вестник Московского университета МВД России.* 2022;(2):324–330. doi: 10.24412/2073-0454-2022-2-324-330

Fedotov A.Yu., Kopylov V.V., Semenov Yu.N. Psychological readiness of russian police employees for close fire combat. *Vestnik Moskovskogo universiteta MVD Rossii = Bulletin of the Moscow University of the Ministry of Internal Affairs of Russia.* 2022;(2):324–330. [In Russian]. doi: 10.24412/2073-0454-2022-2-324-330

16. Благинин А.А., Синельников С.Н., Трофименко С.В. На страже профессионального здоровья. *Вестник военного образования*. 2022;(1):96–99.

Blaginin A.A., Sinelnikov S.N., Trofimenko S.V. On guard of professional health flight safety issues in the training of an aviation doctor. *Vestnik voyennogo obrazovaniya= Bulletin of Military Education*. 2022;(1):96–99. [In Russian].

17. Михалев А.В. Развитие психических качеств и сенсомоторных навыков в профессиональной подготовке операторов беспилотных авиационных комплексов. *Научные труды Республиканского института высшей школы. Исторические и психолого-педагогические науки*. 2021;(21-4):267–276.

Mikhalev A.V. Development of mental qualitiy and sensorimotor skills in professional training of operators of unmanned aircraft complexes. *Nauchnyye trudy Respublikanskogo instituta vysshey shkoly. Istoricheskiye i psikhologo-pedagogicheskiye nauki = Scientific works of the Republican Institute of Higher Education. historical and psychological-pedagogical sciences.* 2021;(21-4):267–276. [In Russian].

18. Ананьев Б.Г. Психологическая структура человека как субъекта. *Человек и общество.* 1967;(2):241–242.

Ananyev B.G. Psychological structure of the person as a subject. *Chelovek i obshchestvo = Man and Society.* 1967;(2):241–242. [In Russian].

19. Бернштейн Н.А. Очерки по физиологии движений и физиологии активации. М.: Медицина, 1966. 349 с.

Bernshtein N.A. Essays on physiology of movements and physiology of activation. Moscow: Medicine, 1966. 349 p. [In Russian].

20. Коробейникова И.И. Параметры сенсомоторной реакции, психофизиологические характеристики, успеваемость и показатели ЭЭГ человека. *Психол. ж.* 2000;(3):132–136.

Korobeinikova I.I. The correlation of reaction timers properties with psychophysiological characteristics, academic achievement and EEG indices in humans. *Psikhologicheskiy zhurnal = Psychological Journal.* 2000;(3):132–136. [In Russian].

21. Юдин М.А., Быков В.Н., Никифоров А.С., Курпякова А.Ф., Субботина С.Н., Иванов И.М., Тюнин М.А., Фатеев И.В., Венгерович Н.Г. Исследование переносимости блокаторов центральных мускариновых рецепторов. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2013;76(11):19–22.

Yudin M.A., Bykov V.N., Nikiforov A.S., Kurpyakova A.F., Subbotina S.N., Ivanov I.M., Tyunin M.A., Fateev I.V., Vengerovich N.G. Study of tolerance of central muscarinic receptor blockers. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology.* 2013;76(11):19–22. [In Russian].

22. Хасанов А. Быстрота двигательной реакции и ее влияние на точность при стрельбе из боевого оружия. *Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта.* 2022;(4):102–112.

Khasanov A. Motor reaction speed and its influence on accuracy in shooting from combat weapons. *Zdorov'e cheloveka, teoriya i metodika fizicheskoy kul'tury i sporta = Human Health, Theory and Methodology of Physical Culture and Sports.* 2022;(4):102–112.. [In Russian].

23. Судаков К.В. Рефлексы и функциональная система. Новгород: НовГУ, 1997. 399 с.

Sudakov K.V. Reflexes and functional systems. Novgorod: NovGU, 1997. 399 p. [In Russian].

24. Грибанов А.В., Канжин А.В., Подоплекин Д.Н. Очерки сенсомоторной деятельности ребенка с СДВГ. Архангельск: Помор. ун-т, 2006. 115 р.

Gribanov A.V., Kanzhin A.V., Podoplyokin D.N. Sketches of sensorimotor activity of a child with ADHD. Arkhangelsk, 2006. 115 p. [In Russian].

25. Голубева Э.А. Индивидуальные особенности памяти человека: психофизиологические исследования. М.: Педагогика, 1980. 152 с.

Golubeva E.A. Individual peculiarities of human memory: psychophysiological research. Moscow: Pedagogy, 1980. 152 p. [In Russian].

26. Макаренко Н.В., Вороновская В.И., Ковтун Т.В., Панченко В.М. Электроэнцефалографические корреляты временных характеристик простых сенсомоторных реакций у людей с различными уровнями функциональной подвижности нервных процессов. *Физиол. человека.* 1992;18(3):33–41.

Makarenko N.V., Voronovskaya V.I., Kovtun T.V., Panchenko V.M. Electroencephalographic correlates of temporal characteristics of simple sensorimotor reactions in people with different levels of functional mobility of nervous processes. *Fiziologiya cheloveka = Human Physiology.* 1992;18(3):33–41. [In Russian].

27. Горожанин В.С. Свойства нервной системы, вызванные потенциалы и гормоны плазмы крови. *Психол. ж.* 1987;8(6): 57–68.

Gorozhanin V.S. Properties of the nervous system, evoked potentials and blood plasma hormones. *Psikhologicheskiy zhurnal = Psychological Journal.* 1987;8(6): 57–68. [In Russian].

28. Канжин А.В., Грибанов А.В. Особенности зрительно-моторных реакций у детей-северян при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью. *Экол. человека.* 2005;(5):14–16.

Kanzhin A.V., Gribanov A.V. Features of visual-motor reactons in northern children by the syndrome of attention deficiency with hyperactivity. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology.* 2005;(5):14–16. [In Russian].

29. Ловцов Д.А., Карпов Д.С., Раковенко А.А. Достоверная биометрическая идентификация в автоматизированных системах контроля доступа. *Правовая информатика.* 2021;(2):48–58. doi: 10.21681/1994-1404-2021-2-48-58

Lovtsov D.A., Karpov D.S., Rakovenko A.A. Reliable biometric identification in automated access control systems. *Pravovaya informatika = Legal Informatics.* 2021;(2):48–58. [In Russian]. doi: 10.21681/1994-1404-2021-2-48-58

30. Зайцев А.В., Лупандин В.И., Сурнина О.Е. Возрастная динамика времени реакции на зрительные стимулы. *Физиол. человека.* 1999;25(6):34–37.

Zaitsev A.V., Lupandin V.I., Surnina O.E. Age dynamics of reaction time on visual stimuli. *Fiziologiya cheloveka = Human Physiology.* 1999;25(6):34–37. [In Russian].

31. Коновалов Е.А., Козырева Е.С., Калтыгин М.В., Фатеев И.В. Психологические особенности операторов-манипуляторов, проходящих профессиональную подготовку на тренажере-имитаторе транспортно заряжающей машины реактивной системы залпового огня. *Прикладные вопросы военной медицины*: сб. тр. конф. Санкт-Петербург, 22–23 сентября 2021 г. СПб., 2021. С. 120–124.

Konovalov E.A., Kozyreva E.S., Kaltygin M.V., Fateev I.V. Psychological make-up of operators-manipulators doing apprenticeship in a simulator of a multiple rocket system transporter loader. *Applied Problems of Military Medicine:* proc. conf., St. Petersburg, September 22–23, 2021. Saint-Petersburg, 2021. P. 120–124. [In Russian].

32. Ржепецкая М.К., Гринчук С.С., Щукина Н.А. Выполнение операторской деятельности в зависимости от индивидуального индекса сенсомоторной асимметрии. *Изв. Рос. воен.-мед. акад.* 2019;38(3): 202–206.

Rzhepetskaya M.K., Grinchuk S.S., Shchukina N.A Performance of operating activity depending on the individual sensomotor asymmetry index. *Izvestiya Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii = Russian Military Medical Academy Reports.* 2019;38(3): 202–206. [In Russian].

33. Грибанов А.В., Канжин А.В., Иорданова Ю.А., Депутат И.С. Особенности поведенческого реагирования и сенсомоторной организации у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью. *Экол. человека.* 2008;(4):28–32.

Gribanov A.V., Kanzhin A.V., Jordanova Yu.A., Deputat I.S. Features of behavioral reaction and sensorimotor organization in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology.* 2008;(4):28–32. [In Russian].

34. Нехорошкова А.Н., Грибанов А.В. Особенности зрительно-моторных реакций детей 8–11 лет с высоким уровнем тревожности. *Экол. человека*. 2011;(5):43–48.

Nekhoroshkova A.N., Gribanov A.V. Features of visual-motor reactions of children 8–11 years old with a high level of anxiety. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2011;(5):43–48. [In Russian].

35. Айдаркин Е.К. Исследование особенностей взаимодействия зрительной и слуховой систем в условиях сенсомоторной интеграции. *Проблемы нейрокибернетики*: сб. тр. конф. Ростов-на-Дону, 27–30 сентября 2005 г. Ростов-на-Дону: ЦВВР, 2005. С. 125–128.

Aydarkin E.K. Research of features of interaction of visual and auditory systems in conditions of sensorimotor integration. *Problems of Neurocybernetics:* proc. conf., Rostov-on-Don, September 27–30, 2005. Rostov-on-Don, 2005. P. 125–128. [In Russian].

36. Gold J.I., Shadlen M.N. The neural basis of decision-making. *Annu. Rev. Neurosci.* 2007;30:535–574. doi: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.113038

37. Brunton B.W., Botvinick M.M., Brody C.D. Rats and humans can optimally accumulate evidence for decision-making. *Science*. 2013;340(6128):95–98. doi: 10.1126/science.1233912

38. Raposo D., Kaufman M.T., Churchland A.K. A category-free neural population supports evolving demands during decision-making. *Nat. Neurosci.* 2014;17(12):1784–1792. doi: 10.1038/nn.3865

39. Marques T., Summers M.T., Fioreze G., Fridman M., Dias R.F., Feller M.B., Petreanu L. A role for mouse primary visual cortex in motion perception. *Curr. Biol.* 2018;28(11):1703–1713. doi: 10.1016/j.cub.2018.04.012

40. Pinto L., Koay S.A., Engelhard B., Yoon A.M., Deverett B., Thiberge S.Y., Witten I.B., Tank D.W., Tank D.W., Brody C.D. An accumulation-of-evidence task using visual pulses for mice navigating in virtual reality. *Front. Behav. Neurosci.* 2018;12:36. doi: 10.3389/fnbeh.2018.00036

41. Hanks T.D., Kopec C.D., Brunton B.W., Duan C.A., Erlich J.C., Brody C.D. Distinct relationships of parietal and prefrontal cortices to evidence accumulation. *Nature.* 2015;520(7546):220–223. doi: 10.1038/nature14066

42. Redgrave P., Prescott T.J., Gurney K. The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection problem? *Neuroscience.* 1999;89(4):1009–1023. doi: 10.1016/s0306-4522(98)00319-4

43. Ding L., Gold J.I. The basal ganglia's contributions to perceptual decision making. *Neuron.* 2013;79(4):640–649. doi: 10.1016/j.neuron.2013.07.042

44. Yartsev M.M., Hanks T.D., Yoon A.M., Brody C.D. Causal contribution and dynamical encoding in the striatum during evidence accumulation. *bioRxiv.* 2018;7:e34929. doi: 10.7554/eLife.34929

45. de Kloet E.R. From receptor balance to rational glucocorticoid therapy. *Endocrinology.* 2014;155(8):2754–2769. doi: 10.1210/en.2014-1048

46. Цейликман В.Э., Шевелев О.Б., Хоцкин Н.В., Доценко А.С., Концевая Г.В., Лапшин М.С., Мошкин М.П., Комелькова М.В., Фекличева И.В., Цейликман О.Б., Дременков И.В., Завьялов Е.Л. Магнитно-резонансная спектроскопия нейрометаболитов гиппокампа и стриатума при синдроме посттравматических стрессорных расстройств. *Вавил. ж. генет. и селекции*. 2017;21(7):783–787. doi 10.18699/VJ17.293

Tseylikman V.E., Shevelev O.B., Khotskin N.V., Dotsenko A.S., Kontsevaya G.V., Lapshin M.S., Moshkin M.P., Komelkova M.V., Feklicheva I.V., Tseylikman O.B., Dremenkov I.V., Zavyalov E.L. Magnetic resonance spectroscopy of hippocampal and striatal neurometabolites in experimental PTSD rat modeling. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2017;21(7):783–787. [In Russian]. doi 10.18699/VJ17.293

47. Graybiel A.M. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci*. 1990;13(7):244–254. doi: 10.1016/0166-2236(90)90104-i

48. Friedman A., Homma D., Gibb L.G., Amemori K., Rubin S.J., Hood A.S., Riad M.H., Graybiel A.M. A corticostriatal path targeting striosomes controls decision-making under conflict. *Cell.* 2015;161(6):1320–1333. doi: 10.1016/j.cell.2015.04.049

49. Bloem B., Huda R., Sur M., Graybiel A.M. Two-photon imaging in mice shows striosomes and matrix have overlapping but differential reinforcement-related responses. *Elife.* 2017;6:e32353. doi: 10.7554/eLife.32353

50. Wang L., Krauzlis R.J. Visual selective attention in mice. *Curr. Biol*. 2018;28(5):676–685. doi: 10.1016/j.cub.2018.01.038

51 Carrasco M. Visual attention: the past 25 years. *Vision. Res*. 2011;51(13):1484–1525. doi: 10.1016/j.visres.2011.04.012

52. Desimone R., Duncan J. Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu. Rev. Neurosci.* 1995;18:193–222. doi: 10.1146/annurev.ne.18.030195.001205

53. Treue S. Neural correlates of attention in primate visual cortex. *Trends Neurosci.* 2001:24(5);295–300. doi: 10.1016/s0166-2236(00)01814-2

54. Maunsell J.H., Cook E.P. The role of attention in visual processing. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2002;357(1424):1063–1072. doi: 10.1098/rstb.2002.1107

55. Reynolds J.H., Chelazzi L. Attentional modulation of visual processing. *Annu. Rev. Neurosci.* 2004;27:611–647. doi: 10.1146/annurev.neuro.26.041002.131039

56. Moore T., Zirnsak M. Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu. Rev. Psychol.* 2017;68:47–72. doi: 10.1146/annurev-psych-122414-033400

57. Paneri S., Gregoriou G.G. Top-down control of visual attention by the prefrontal cortex. Functional specialization and long-range interactions. *Front. Neurosci.* 2017;11:545. doi: 10.3389/fnins.2017.00545

58. White C.N., Mumford J.A., Poldrack R.A. Perceptual criteria in the human brain. *J. Neurosci.* 2012;32(47):16716–16724. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1744-12.2012

59. Luo T.Z., Maunsell J.H. Neuronal modulations in visual cortex are associated with only one of multiple components of attention. *Neuron*. 2015;86(5):1182–1188. doi: 10.1016/j.neuron.2015.05.007

60. Banerjee S., Grover S., Ganesh S., Sridharan D. Sensory and decisional components of end ogenous attention are dissociable. *J. Neurophysiol.* 2019;122(4):1538–1554. doi: 10.1152/jn.00257.2019

61. Sridharan D., Steinmetz N.A., Moore T., Knudsen E.I. Does the superior colliculus control perceptual sensitivity or choice bias during attention? Evidence from a multialternative decision framework. *J. Neurosci*. 2017;37(3):480–511. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4505-14.2017

62. Luo T.Z., Maunsell J.H.R. Attentional changes in either criterion or sensitivity are associated with

robust modulations in lateral prefrontal cortex. *Neuron*. 2018;97(6):1382–1393.e7. doi: 10.1016/j.neuron.2018.02.007

63. Crapse T.B., Lau H., Basso M.A. A role for the superior colliculus in decision criteria. *Neuron.* 2018;97(1):181–194.e6. doi: 10.1016/j.neuron.2017.12.006

64. Cavanaugh J., Wurtz R.H. Subcortical modulation of attention counters change blindness. *J. Neurosci.* 2004;24(50):11236–11243. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3724-04.2004

65. Muller J.R., Philiastides M.G., Newsome W.T. Microstimulation of the superior colliculus focuses attention without moving the eyes. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2005;102(3):524–529. doi: 10.1073/pnas.0408311101

66. Lovejoy L.P., Krauzlis R.J. Inactivation of primate superior colliculus impairs covert selection of signals for perceptual judgments. *Nat. Neurosci.* 2009;13(2):261–266. doi: 10.1038/nn.2470

67. Zenon A., Krauzlis R.J. Attention deficits without cortical neuronal deficits. *Nature*. 2012;489(7416):489–434. doi: 10.1038/nature11497

68. Moore T., Fallah M. Control of eye movements and spatial attention. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001;98(3):1273–1276. doi: 10.1073/pnas.98.3.1273

69. Wardak C., Ibos G., Duhamel J.R., Olivier E. Contribution of the monkey frontal eye field to covert visual attention. *J. Neurosci*. 2006;26(16):4228–4235. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3336-05.2006

70. Zikopoulos B., Barbas H. Prefrontal projections to the thalamic reticular nucleus form a unique circuit for attentional mechanisms. *J. Neurosci.* 2006;26(28):7348–7361. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5511-05.2006

71. Barbas H., Zikopoulos B. The prefrontal cortex and flexible behavior. *Neuroscientist.* 2007;13(2):532–545. doi: 10.1177/1073858407301369

72. Monosov I.E., Thompson K.G. Frontal eye field activity enhances object identification during covert visual search. *J. Neurophysiol*. 2009;102(6):3656–3672. doi: 10.1152/jn.00750.2009

73. Исполатова Е.Н., Цукарзи Э.Э. Посттравматическое стрессовое расстройство: морфологические субстраты, нейроннные сети и перспективы применения транскраниальной магнитной стимуляции. *Современная терапия психических расстройств*. 2022;(3):45–49. doi: 10.21265/PSYPH.2022.78.73.005

Ispolatova E.N., Tsukarzi E.E. Post-traumatic stress disorder: morphological substrates, neural networks transcranial magnetic stimulation potential benefits. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Modern Therapy of Mental Disorders.* 2022;(3):45–49. [In Russian]. doi: 10.21265/PSYPH.2022.78.73.005

74. Leanne W., Coman J.T., Stetz P.C., Walker N.C., Kozel F.A., George M.S., Yoon J., Hack L.M., Madore M.R., Lim K.O., Philip N.S., Holtzheimer P.E. Identifying response and predictive biomarkers for Transcranial magnetic stimulation outcomes: protocol and rationale for a mechanistic study of functional neuroimaging and behavioral biomarkers in veterans with pharmacoresistant depression. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):35. doi: 10.1186/s12888-020-03030-z

75. Squire R.F., Noudoost B., Schafer R.J., Moore T. Prefrontal contributions to visual selective attention. *Annu. Rev. Neurosci*. 2013;36:451–466. doi: 10.1146/annurev-neuro-062111-150439

76. Gregoriou G.G., Rossi A.F., Ungerleider L.G., Desimone R. Lesions of prefrontal cortex reduce attentional modulation of neuronal responses and synchrony in V4. *Nat. Neurosci.* 2014;17(7):1003–1011. doi: 10.1038/nn.3742

77. Baruni J.K., Lau B., Salzman C.D. Reward expectation differentially modulates attentional behavior and activity in visual area V4. *Nat. Neurosci.* 2015;18(11):1656–1663. doi: 10.1038/nn.4141

78. Miller E.K., Cohen J.D. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu. Rev. Neurosci*. 2001;24:167–202. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.167

79. Pouget P., Stepniewska I., Crowder E.A., Leslie M.W., Emeric E.E., Nelson M.J., Schall J.D. Visual and motor connectivity and the distribution of calcium-binding proteins in macaque frontal eye field: implications for saccade target selection. *Front. Neuroanat*. 2009;3:2. doi: 10.3389/neuro.05.002.2009

80. Gregoriou G.G., Gotts S.J., Zhou H., Desimone R. High-frequency, long-range coupling between prefrontal and visual cortex during attention. *Science.* 2009;324(5931):1207–1210. doi: 10.1126/science.1171402

81. Squire R.F., Noudoost B., Schafer R.J., Moore T. Prefrontal contributions to visual selective attention. *Annu. Rev. Neurosci.* 2013;36:451–466. doi: 10.1146/annurev-neuro-062111-150439

82. Chrishtop V.V., Mironov V.A., Prilepskii A.Y., Nikonorova V.G., Vinogradov V.V. Organ-specific toxicity of magnetic iron oxide-based nanoparticles. *Nanotoxicology.* 2021;15(2):167–204. doi: 10.1080/17435390.2020.1842934

83. Paneri S., Gregoriou G.G. Top-down control of visual attention by the prefrontal cortex. Functional specialization and long-range interactions. *Front. Neurosci.* 2017;11:545. doi: 10.3389/fnins.2017.00545

84. Tye K.M., Deisseroth K. Optogenetic investigation of neural circuits underlying brain disease in animal models. *Nat. Rev. Neurosci*. 2012;13(4):251–266. doi: 10.1038/nrn3171

85. Koike H., Demars M.P., Short J.A., Nabel E.M., Akbarian S., Baxter M.G. Morishita H. Chemogenetic inactivation of dorsal anteriocingulate cortex neurons disrupts attentional behavior in mouse. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41(4):1014–1023. doi: 10.1038/npp.2015.229

86. Zhang S., Xu M., Chang W.C., Ma C., Hoang Do J.P., Jeong D., Lei T., Fan J.L., Dan Y. Organization

of long-range inputs and outputs of frontal cortex for top-down control. *Nat. Neurosci.* 2016;19(12):1733–1742. doi: 10.1038/nn.4417

87. Leinweber M., Ward D.R., Sobczak J.M., Attinger A., Keller G.B. A sensorimotor circuit in mouse cortex for visual flow predictions. *Neuron.* 2017;96(5):1204. doi: 10.1016/j.neuron.2017.11.009

88. Paxinos G., Franklin K.B. The mouse brain in stereotaxic coordinates. Houston: Gulf Professional Publishing, 2004. 242 p.

89. Huda R., Pho G.N., Wickersham I.R., Sur M. Circuit mechanisms underlying visual responses of the anterior cingulate cortex. *In: Society for Neuroscience*. Washington, 2015. P. 1423–1431.

90. Huda D.C., Sipe R., Adam G.O., Breton-Provencher E., Pho V., Gunter G., Wickersham L., Sur I.R. Bidirectional control of orienting behavior by distinct prefrontal circuits. *bioRxiv6:* 2018;9:1423–1431.

91. Fillinger C., Yalcin I., Barrot M., Veinante P. Afferents to anterior cingulate areas 24a and 24b and midcingulate areas 24a' and 24b' in the mouse. *Brain Struct. Funct*. 2017;222(3):1509–1532. doi: 10.1007/s00429-016-1290-1

92. Murakami T., Yoshida T., Matsui T., Ohki K. Wide-field Ca(2^+) imaging reveals visually evoked activity in the retrosplenial area. *Front. Mol. Neurosci*. 2015;8:20. doi: 10.3389/fnmol.2015.00020

93. Zhang S., Xu M., Kamigaki T., Hoang Do J.P., Chang W.C., Jenvay S., Miyamichi K., Luo L., Dan Y. Selective attention. Long-range andlocal circuits for top-down modulation of visual cortex processing. *Science.* 2014;345(6197):660–665. doi: 10.1126/science.1254126

94. White M.G., Panicker M., Mu C., Carter A.M., Roberts B.M., Dharmasri P.A., Mathur B.N. Anterior cingulate cortex input to the claustrum is required for top-down action control. *Cell Rep.* 2018;22(1):84–95. doi: 10.1016/j.celrep.2017.12.023

95. Goard M.J., Pho G.N., Woodson J., Sur M. Distinct roles of visual, parietal, and frontal motor cortices in memory-guided sensorimotor decisions. *Elife.* 2016;5:13764. doi: 10.7554/eLife.13764

96. Erlich J.C., Bialek M., Brody C.D. A cortical substrate for memory-guided orienting in the rat. *Neuron*. 2011;72(2):330–343. doi: 10.1016/j.neuron.2011.07.010

97. Li N., Chen T.W., Guo Z.V., Gerfen C.R., Svoboda K. A motorcortex circuit for motor planning and movement. *Nature*. 2015;519(7541):51–56. doi: 10.1038/nature14178

98. Kamigaki T., Dan Y. Delay activity of specific prefrontal interneuron subtypes modulates memory-guided behavior. *Nat. Neurosci*. 2017;20(6):854–863. doi: 10.1038/nn.4554

99. Svoboda K., Li N. Neural mechanisms of movement planning: motor cortex and beyond. *Curr. Opin. Neurobiol*. 2018;49:33–41. doi: 10.1016/j.conb.2017.10.023

100. Raposo D., Kaufman M.T., Churchland A.K. A category-free neural population supports evolving demands during decision-making. *Nat. Neurosci*. 2014;17(12):1784–1792. doi: 10.1038/nn.3865

101. Harvey C.D., Coe P., Tank D.W. Choice-specific sequences in parietal cortex during a virtual-navigation decision task. *Nature.* 2012; 484(7392):62–68. doi: 10.1038/nature10918

102. Driscoll L.N., Pettit N.L., Minderer M., Chettih S.N., Harvey C.D. Dynamic reorganization of neuronal activity patterns in parietal cortex. *Cell*. 2017;170(5):986–999.e16. doi: 10.1016/j.cell.2017.07.021

103. Licata A.M., Kaufman M.T., Raposo D., Ryan M.B., Sheppard J.P., Churchland A.K. Posterior parietal cortex guides visual decisions in rats. *J. Neurosci*. 2017;37(19):4954–4966. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0105-17.2017

104. Pho G.N., Goard M.J., Woodson J., Crawford B., Sur M. Taskdependent representations of stimulus and choice in mouse parietal cortex. *Nat. Commun.* 2018;9(1):2596. doi: 10.1038/s41467-018-05012-y

105. Nikonorova V.G., Chrishtop V.V., Mironov V.A., Prilepskii A.Y. Advantages and potential benefits of using organoids in nanotoxicology. *Cells.* 2023;12(4):610. doi: 10.3390/cells12040610

Информация об авторах:

Криштоп Владимир Владимирович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9267-5800
Никонорова Варвара Геннадьевна, ORCID: 0000-0001-9453-4262, e-mail: bgnikon@gmail.com

Information about the authors:

Vladimir V. Chrishtop, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9267-5800
Varvara G. Nikonorova, ORCID: 0000-0001-9453-4262, e-mail: bgnikon@gmail.com

Поступила в редакцию 20.04.2023
После доработки 07.07.2023
Принята к публикации 17.08.2023

Received 20.04.2023
Revision received 07.07.2023
Accepted 17.08.2023

УДК 616.352-007.253 DOI: 10.18699/SSMJ20230507
Обзор литературы / Review article

Хирургическое лечение свищей заднего прохода

А.Я. Ильканич[1, 2], В.В. Дарвин[1, 2], Е.А. Краснов [2], Ф.Ш. Алиев[3], К.З. Зубаилов[1, 2]

[1] Сургутский государственный университет
628412, г. Сургут, пр. Ленина, 1
[2] Сургутская окружная клиническая больница
628408, г. Сургут, ул. Энергетиков, 24, корп. 7
[3] Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России
625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54

Резюме

Свищ заднего прохода – это хронический воспалительный процесс в параректальной клетчатке, межсфинктерном пространстве и анальной крипте с наличием сформированного свищевого хода, где пораженная анальная крипта является внутренним отверстием свища. Актуальность проблемы хирургического лечения свищей прямой кишки обусловлена его неудовлетворительными результатами, заключающимися в высокой частоте развития анальной инконтиненции и рецидивов заболевания. В связи с этим большинство авторов подчеркивают, что лечение свищей заднего прохода по-прежнему остается актуальной проблемой колоректальной хирургии, а поиск новых методов – ее приоритетной задачей. Анализ литературы, выполненный с использованием баз данных Elsevier, PubMed, eLIBRARY.RU, КиберЛенинка, Google Scholar, показал, что применяемые на сегодняшний день технологии и методы хирургического лечения свищей заднего прохода не позволяют определить их «золотой стандарт». В связи этим необходимы дальнейший анализ эффективности и безопасности их использования, оценка осложнений хирургического вмешательства и частоты рецидивов заболевания.

Ключевые слова: свищ заднего прохода, хирургическое лечение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Ильканич А.Я., e-mail: ailkanich@yandex.ru
Для цитирования: Ильканич А.Я., Дарвин В.В., Краснов Е.А., Алиев Ф.Ш., Зубаилов К.З. Хирургическое лечение свищей заднего прохода. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(5):74–84. doi: 10.18699/SSMJ20230507

Surgical treatment of anal fistula

A.Ya. Ilkanich[1, 2], V.V. Darwin[1, 2], E.A. Krasnov[2], F.Sh. Aliyev[3], K.Z. Zubailov[1, 2]

[1] Surgut State University
628412, Surgut, Lenina ave., 1
[2] Surgut Regional Clinical Hospital
628408, Surgut, Energetikov st., 24, bld. 7
[3] Tyumen State Medical University of Minzdrav of Russia
6250233, Tyumen, Odesskaya st., 54

Abstract

A fistula of the anus is a chronic inflammatory process in the pararectal cell, intersphincter space and anal crypt with the presence of a formed fistula passage, where the affected anal crypt is the internal opening of the fistula. The urgency of surgical treatment of rectal fistulas is due to unsatisfactory results because of frequent anal incontinence and relapses of the disease. In this regard, most authors emphasize that the treatment of anal fistulas, as before, remains an urgent problem of colorectal surgery, and the search for new methods is a priority task of colorectal surgery. Literature analysis performed using the Elsevier, PubMed, eLIBRARY.RU, CyberLeninka, Google Scholar databases showed that the currently used technologies and methods of surgical treatment of anal fistulas do not allow us to determine their “gold

standard". In this regard, further analysis of the effectiveness and safety of their use, an assessment of the complications of surgical intervention and the frequency of relapses of the disease is necessary.

Key words: anal fistula, surgical treatment.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Ilkanich A.Ya, e-mail: ailkanich@yandex.ru
Citation: Ilkanich A.Ya., Darwin V.V., Krasnov E.A., Aliyev F.Sh., Zubailov K.Z. Surgical treatment of anal fistula. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(5):74–84. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230507

Введение

Свищ заднего прохода, он же хронический парапроктит, – хронический воспалительный процесс в параректальной клетчатке, межсфинктерном пространстве и анальной крипте с наличием сформированного свищевого хода, где пораженная анальная крипта является внутренним отверстием свища [1]. Актуальность проблемы хирургического лечения свищей прямой кишки обусловлена неудовлетворительными результатами, заключающимися в высокой частоте развития анальной инконтиненции и рецидивов заболевания. A.P. Visscher et al. опубликовали результаты долгосрочного наблюдения после операций по поводу простых и сложных криптогландулярных свищей с медианой наблюдения 7,8 года. При этом различная степень недержания зафиксирована у 34 % пациентов: после операций по поводу простых свищей заднего прохода – в среднем 1,2 балла, после операций по поводу сложных свищей – 4,7 балла (по шкале Wexner). Число рецидивов колеблется в широком диапазоне – от 3 до 57 %, при этом отмечается связь с характером оперативного вмешательства [2].

В связи с этим большинство авторов подчеркивают, что лечение свищей заднего прохода по-прежнему остается актуальной проблемой колоректальной хирургии, а поиск новых методов хирургического лечения – ее приоритетной задачей [3]. Цель данной публикации – на основании анализа литературы дать возможную оценку эффективности и безопасности широко распространенных и инновационных хирургических технологий лечения свищей заднего прохода.

Материал и методы

Анализ литературы проводился с использованием баз данных Elsevier, PubMed, eLIBRARY.RU, КиберЛенинка. Были включены статьи, содержащие ключевые слова: свищ заднего прохода, хирургическое лечение свищей заднего прохода. Проанализированы англоязычные и русскоязычные полнотекстовые работы, обзоры литературы, систематические обзоры, метаанализы, когортные исследования и традиционные обзоры с глубиной поиска, не превышающей 15 лет.

Результаты

Эпидемиология

Распространенность свищей прямой кишки колеблется от 8 до 23 случаев на 100 000 населения. При этом удельный вес сложных свищей составляет от 25 до 30 % [4]. Ежегодно в США регистрируется от 20000 до 25000 новых подтвержденных случаев свищей прямой кишки [5]. Статистический анализ, основанный на большой популяционной базе данных в Великобритании, показал, что заболеваемость анальной фистулой составляет 1,69 случая на 10000 человек. Доля свищей прямой кишки криптогландулярного происхождения и связанных с болезнью Крона составляет 95 %; на оставшиеся 5 % приходится множество заболеваний, включая инфекции, травмы, рак и врожденные пороки развития анального канала [6]. Отмечено, что средняя ежегодная заболеваемость анальными свищами в Италии достигает 2,32, в Германии – 2,02 на 10000 населения в год [7].

Обращает на себя внимание, что наибольшее число больных – лица трудоспособного возраста, в основном от 30 до 50 лет, что обусловливает социальную значимость и актуальность данного заболевания [8]. По данным разных авторов, частота его развития у мужчин выше, чем у женщин, это соотношение колеблется от 2:1 до 5:1 [9].

Этиология

Свищи возникают по множеству причин. Ведущее, если не решающее, значение имеет проникновение инфекции в параректальную клетчатку. Как правило, воротами инфекции являются выводные протоки анальных желез. Эта теория возникновения парапроктита известна как «криптогландулярная». Обструкция протоков анальных желез по тем или иным причинам вызывает застой секрета и развитие инфекционного процесса. Слабая сопротивляемость и регенераторная способность околопрямокишечных клетчаточных пространств приводит к формированию аб-

сцесса [10, 11]. Известны и другие пути проникновения инфекции в параректальную клетчатку с дальнейшим формированием свища – это травмы прямой кишки, лечебные манипуляции и вмешательства, хроническая анальная трещина, новообразования анального канала, постлучевой радиационный проктит [12]. Анальные свищи у молодых пациентов, особенно если они сложные или множественные, должны вызывать подозрение на воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит) [13]. Пациенты с инфекцией, передающейся половым путем, вирусом иммунодефицита человека, со СПИД или без него, предрасположены к аноректальным заболеваниям и анальным свищам, к развитию перианального абсцесса и свища. Аноректальные инфекции чаще всего представлены гонореей, хламидиозом, а также сифилисом и простым герпесом [14, 15]. Анальные свищи могут служить проявлением анального туберкулеза, и их следует подозревать в эндемичных регионах при незаживающих рецидивирующих свищах [16, 17].

Патогенез

В анальном канале обычно имеется 6 анальных желез, которые распределены довольно равномерно по кругу на уровне зубчатой линии и сообщаются с каналом через крипты или протоки, хотя до половины всех крипт не имеют входящих в них желез. Анальные железы и крипты пронизаны бокаловидными клетками, выделяющими слизь [18]. A.G. Parks исследовал 30 образцов свищевого хода и обнаружил, что 8 из них связаны с кистозным расширением анальных желез, 13 выстланы эпителием переходной зоны, подобным эпителию в анальном канале по зубчатой линии, и у 7 в образце присутствовали анальные железы, которые, однако, не были частью свищевого хода. Основываясь на этих доказательствах, он пришел к выводу, что инфицированные анальные железы являлись источником анальных свищей более чем в 90 % случаев [19].

Согласно этой работе, инфекция через крипты попадает в анальные железы, инфицируя их, после чего развивается отек и наступает закупорка протока, который соединяет железу с криптой, вследствие чего формируется нагноившаяся киста. Из вышеизложенного становится ясным, что инфекция при парапроктите распространяется со стороны прямой кишки. Входными воротами являются анальные крипты, куда, соответственно, открываются протоки анальных желез. Вначале воспаляется какая-либо крипта, где формируется внутреннее отверстие свища. Затем инфекция проникает по протокам анальных желез в их разветвления, локализующиеся в подслизистом или межмышечном слоях. Распространяясь и разрушая их, экссудат поступает в параректальные клетчаточные пространства. В зависимости от степени вирулентности флоры, реактивности организма процесс может быть отграниченным в какой-либо одной области или распространяться по клетчатке соседних анатомических областей, имея разное отношение к анальному сфинктеру [20, 21]. Понимание патогенеза криптогландулярных анальных свищей имеет основополагающее значение для достижения лучших результатов и разработки новых методов лечения.

Классификация

В определении тактики лечения большое значение имеет анатомия свищевого хода: местонахождение внутреннего свищевого отверстия, ход свища относительно волокон анального сфинктера. Это позволяет выбрать оптимальный метод оперативного вмешательства [22]. В 1969 г. А.М. Аминевым в курсе лекций по проктологии описана подробная классификация хронического парапроктита по этиологии и патогенезу, по характеру инфекции, по анатомическому признаку, по клиническому течению и рентгенологическим данным [23]. Позже в 1976 г. A.G. Parks et al. составили классификацию анальных свищей, согласно которой они делятся на внутрисфинктерные (интерсфинктерные), чрессфинктерные (транссфинктерные), надсфинктерные и внесфинктерные [24].

В соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению свищей заднего прохода в зависимости от расположения свищевого хода по отношению к наружному сфинктеру заднего прохода выделяют интрасфинктерные, или подкожно-подслизистые, транссфинктерные и экстрасфинктерные свищи, которые делятся на четыре степени сложности [1]. Разработанная классификация достаточно проста и позволяет учитывать наиболее значимые для практикующего врача особенности анатомии свищей заднего прохода, а именно рубцово-склеротические изменения вокруг внутреннего свищевого отверстия, наличие гнойно-воспалительных и инфильтративных изменений в параректальной клетчатке, а также геометрию свищевого хода.

Помимо этого, существуют другие классификации, которые могут быть приняты ко вниманию отечественными специалистами. Появление новых технологий дооперационной топографической верификации свищей прямой кишки предопределило появление классификации Университетской больницы Сент-Джеймса (St. James's University Hospital, SJUH) [25]. Попытка унифицированного хирургического подхода к лечению

больных с криптогландулярными свищами хорошо определена в руководстве Американского общества колоректальных хирургов, которое делит анальные свищи на «простые» и «сложные»; последняя категория указывает на повышенный риск недержания после операции [26, 27]. Целевая группа по стандартной практике (Standard Practice Task Force, SPTF) также подразделяет анальные свищи на простые и сложные. Согласно этой классификации, лечение сложных свищей фистулотомией связано с высоким риском анального недержания, а при простых свищах фистулотомия как наиболее распространенный метод может быть выполнена безопасно без риска недержания [28]. Обращает на себя внимание новая классификация, опубликованная в 2017 г. P. Garg, который делит свищи заднего прохода на 5 классов в порядке возрастания сложности: свищи I и II степени – простые, III, IV и V степени – высокой сложности. При этом для каждого типа свищей автор предлагает хирургическую методику лечения [29].

Хирургическое лечение

Лечение свищей заднего прохода является серьезной хирургической проблемой, его основная задача состоит в том, чтобы ликвидировать воспалительный процесс с максимальным сохранением структуры замыкательного аппарата прямой кишки и функции держания и свести к минимуму частоту рецидивов. Ориентиром для выбора метода операции наиболее часто служат характер и локализация свища [30, 31]. К настоящему времени разработано большое количество методов хирургического лечения свищей заднего прохода, но единственного и наилучшего пока не существует [32]. В настоящее время у колопроктологов имеется целый арсенал возможностей лечения анальных свищей, тем не менее не существует «золотого стандарта», а анализ отдаленных результатов лечения неудовлетворительный [33].

Лечение методом рассечения или иссечения свища в просвет кишки (фистулотомия, или фистулэктомия) является оптимальным технологическим методом лечения простых анальных свищей, захватывающих менее 30 % наружного сфинктера, и рекомендована как безопасная технология лечения клиническими рекомендациями Ассоциации колопроктологов России и Американского общества хирургов толстой и прямой кишки [34, 35]. Правильное выполнение метода оперативного вмешательства минимизирует рецидив анального свища, а полное заживление раны обычно достигается в короткие сроки. Рассечение свища в просвет кишки имеет ряд преимуществ в сравнении с иссечением, но сопровождается более высоким риском недержания в диапазоне от 10 до 50 %. В целом показатель же выздоровления при этих методиках достигает 93–100 % [36, 37].

Введение в свищевой ход фибринового клея. В колопроктологии первым применил клей на основе фибрина для заполнения иссеченного свищевого хода A. Hjortrup в 1991 г. В исследовании участвовали 23 пациента со свищами различной этиологии, среди них 8 (34,8 %) – с криптогенными. Период наблюдения составил 26 месяцев. У 12 (52 %) больных излечение наступило после первого применения клея. В течение 9 недель у 11 (48 %) пациентов отмечен рецидив заболевания. Из них у 5 (45 %) человек эффект был достигнут после повторной пломбировки свищевого хода [38]. Эффективность фибринового клея обусловлена тем, что закрытие свищевого хода фибриновым субстратом исключает травму анального сфинктера, тем самым позволяя уменьшить раневую поверхность и снизить риск травматизации последнего, а следовательно, минимизировать риск возникновения анальной инконтиненции [39]. Применение фибринового клея имеет немаловажное значение для лечения свищей прямой кишки, он рекомендуется для использования в качестве дополнения к стандартным хирургическим методам в качестве как кровоостанавливающего средства, так и первого этапа в лечении свища заднего прохода. При неудаче сохраняется возможность применить этот метод повторно либо перейти к традиционному хирургическому лечению [40]. Использование фибринового клея предпочтительнее для простых анальных свищей. Еще одним из преимуществ метода является уменьшение сроков нетрудоспособности пациента [41].

Применение биопластического материала позволяет минимизировать интраоперационное повреждение анального сфинктера, что существенно снижает риск развития анальной инконтиненции [42]. Исследование, включающее долгосрочное наблюдение (> 5 лет) после лечения сложных свищей с применением биопластической пробки анального свища Surgisis (Biodesign), продемонстрировало приемлемый общий уровень успеха в 38 %. Учитывая высокую частоту рецидивов, применение биопластического материала может рассматриваться как один из методов лечения первой линии для пациентов с анальными свищами [43]. Недавнее ретроспективное исследование с медианой наблюдения в течение 59 недель выявило рецидивы у 86,7 % пациентов. Тем не менее использование биопластического материала при лечении анальных свищей представляется безопасным. Метод прост в применении, минимально инвазивен и не нарушает

функцию замыкательного аппарата [44]. Одна из самых основных причин неудач и рецидивов при использовании биопластического материала – раннее смещение имплантата и неадекватное удаление грануляционной и инфицированной ткани, выстилающей свищевой тракт [45].

Лазерная термооблитерация свищевого хода. Применение лазера при лечении свища заднего прохода первоначально описано в 2011 г. в пилотном исследовании A. Wilhelm. Закрытие свища лазером (fistula laser closure, FiLaC) является одним из перспективных направлений малоинвазивного, сфинктеросохраняющего метода лечения свищей прямой кишки [46, 47]; совокупная частота выздоровления после его применения составляет 80 %, FiLaC обладает рядом преимуществ по сравнению с другими сфинктеросохраняющими методами – отсутствие открытых ран в анальном канале и перианальной области, простота техники выполнения и короткая продолжительность операции [48]. Клинические результаты 10-летнего опыта применения лечения с помощью FiLaC у 175 пациентов с криптогландулярной анальной фистулой показали успех в 73,7 % случаев (129 из 175), авторы утверждают, что FiLaC является безопасным для замыкательного аппарата прямой кишки методом лечения, и возможно его рутинное использование для лечения анальных свищей при отсутствии эффективности других сфинктеросохраняющих методов [49]. Несмотря на это, по данным систематического обзора и метаанализа, опубликованного в 2023 г., эффективность лазерного лечения криптогландулярных анальных свищей является спорной вследствие крайне разных результатов как интервенционных, так и обсервационных исследований, проведенных за несколько последних десятилетий. При более сложной анатомии свищей может потребоваться использование FiLaC в качестве дополнения к другим методам. Часто в литературе встречается комбинация лазерного метода с видеоассистированным лечением свищей прямой кишки (video-assisted anal fistula treatment, VAAFT) и перевязкой свищевого хода в межсфинктерном пространстве (ligation of the intersphincteric fistula tract, LIFT). Реальная эффективность лазерного лечения криптогландулярных анальных свищей до сих пор не определена [50].

Низведение лоскута стенки прямой кишки – сфинктерсохраняющая методика для лечения сложных анальных свищей. Инфекция, некроз и ретракция лоскута слизистой оболочки являются основными побочными эффектами, приводящими к неудаче или рецидиву заболевания [51]. В систематическом обзоре 30 исследований проведен анализ лечения 797 пациентов, у которых была применена технология низведения лоскута стенки прямой кишки. Отмечено, что общий успех достиг 74,6 %, частота рецидивов – 25,6 %. При этом, несмотря на то что выполнение оперативного вмешательства не предполагало повреждения замыкательного аппарата, частота недержания составила 7,8 % [52].

Процедура LIFT, впервые представленная в 2007 г., приобрела популярность благодаря многообещающим первоначальным результатам и технической простоте. Частота выздоровления после LIFT составляет около 75 % в течение 12 месяцев наблюдения [53]. Чтобы улучшить ее результаты, некоторые авторы использует комбинированный подход, сочетая LIFT с инъекцией мононуклеарных клеток костного мозга. Объединенный анализ семи исследований, включающих лечение 192 пациентов, показал, что эффективность такого комбинированного подхода составила 83,5 % [54]. Существует множество модификаций процедуры LIFT. Одна из них предполагает перевязку свищевого хода на уровне наружного сфинктера с последующим выполнением фистулотомии через внутренний сфинктер, эффективность – 71,42 % [55]. Стоит подчеркнуть, что процедура LIFT легка в освоении и представляет собой хороший и безопасный метод при выборе лечения анальных свищей [56].

Иссечение свища со сфинктеропластикой является эффективным хирургическим способом лечения сложных вариантов, особенно при рецидивирующих свищах [57, 58]. Лечение трансфинктерных свищей данным методом показывает хорошие результаты, при экстрасфинктерных свищах риск рецидива значительно выше. По мнению отдельных авторов, метод позволяет отказаться от двух- или трехэтапной процедуры хирургического лечения экстрасфинктерных свищей прямой кишки, предотвращает синдром «замочной скважины» [59]. Иссечение свища с ушиванием сфинктера ассоциируется с хорошими показателями заживления и высокой удовлетворенностью пациентов, более низким риском недержания кала по сравнению с фистулотомией или фистулэктомией [60]. В нерандомизированных исследованиях показатель успеха при применении данного метода составил более 90 % [61].

Применение дренирующих и режущих лигатурных методов. Свободная дренирующая лигатура является вариантом лечения свищей прямой кишки, поскольку дренирующий сетон ускоряет процесс заживления без увеличения риска повреждения сфинктера [62]. Установка свободного сетона в ряде случаев приводит к постепенному, медленному пересечению анального сфинктера или к «миграции» лигатуры в дис-

тальном направлении и формированию более поверхностного свища [63]. Применение режущей, пересекающей лигатуры причиняет пациентам сильную боль, что сказывается на клиническом применении данного метода [64]. Проспективное исследование с участием 372 пациентов в Саудовской Аравии, у которых был диагностирован высокий анальный свищ и применено лечение режущим сетоном, показало, что продолжительность симптомов варьировала от 3 до 21 месяца. Полностью свищ зажил у 363 (97,6 %) больных; 58 (15,6 %) пациентов сообщили о некоторой степени недержания газов, но не кала. У 9 (2,4 %) больных свищ рецидивировал [65].

Выполненное в Судане проспективное исследование применения у 72 пациентов режущего сетона показало, что техника рассечения сетона является хорошим вариантом лечения высоких транссфинктерных анальных свищей с положительными результатами и низким уровнем недержания кала. 48 (66,7 %) пациентам потребовалось два сеанса подтяжки сетона при продолжительности лечения 30 дней, 24 (33,3 %) – три сеанса при продолжительности лечения 45 дней. Только у одного (1,4 %) больного отмечено недержание газа. У 3 (4,2 %) пациентов было минимальное кровотечение из места установки и у 2 (2,8 %) наблюдался рецидив свища. В 26 (36 %) случаях достигнуто полное заживление в течение 30 дней, в 36 (54,3 %) – в течение 60 дней. Остальные 7 (9,7 %) пациентов выздоровели позже 60 дней. О хронической боли сообщили 2 (2,8 %) человека после полного заживления [66].

Применение лигатурных методов не теряет своей актуальности. В отдельных случаях использование режущего сетона вполне оправданно для достижения положительного результата лечения. Использование же дренирующих сетонов приобретает все большую значимость в привычной клинической практике.

VAAFT – это минимально инвазивный метод лечения анальных свищей, позволяющий сохранить целостность замыкательного аппарата прямой кишки [67]. Первое опубликованное рандомизированное клиническое исследование результатов хирургического лечения высоких криптогландулярных анальных свищей с помощью VAAFT в сравнении с методом иссечения свища со сфинктеропластикой показало, что частота рецидивов свища в первом случае была значительно выше (соответственно 65 и 27 %), нарушения функции удержания кала после обоих методов лечения не продемонстрировано [68]. Полное безрецидивное заживление достигнуто у 44 (84,6 %) из 52 больных, получивших лечение методом VAAFT, через 9 месяцев наблюдения, при этом 31 (59,6 %) пациент ранее перенес операцию и имел рецидивирующее течение заболевания, у 8 (25,8 %) из них в анамнезе было более трех операций. Недержание кала не наблюдалось. Среднее время операции составило 55 минут (от 35 до 90 минут), средняя продолжительность послеоперационной госпитализации – 3 дня (от 2 до 7 дней) [69]. По данным метаанализа, включающего лечение 786 пациентов с криптогландулярным анальным свищом (8 исследований), частота выздоровления составила 76,01 %, частота осложнений – 16,20 %, большинство из них были незначительными и не доставляли серьезных неудобств пациентам. Влияние на недержание анального сфинктера не отмечено. Большинство пациентов смогли вернуться к работе в течение двух недель [70].

В попытке достичь трех основных целей лечения свищей (закрытие свища, сохранение функции сфинктера и минимизация времени заживления раны) за последние три десятилетия описано множество *новых методов лечения свищей заднего прохода*. Тем не менее остаются открытыми вопросы о том, как адаптировать доступные хирургические варианты к более сложным случаям, и поиск новых методов хирургического лечения сложных свищей прямой кишки не прекращается.

Трансанальное вскрытие межсфинктерного пространства (transanal opening of intersphincteric space, TROPIS) – новая простая процедура, сохраняющая сфинктер и весьма эффективная при лечении сложных анальных фистул. Так, в работе P. Garg, в которой трансанальное вскрытие межсфинктерного пространства выполнено у 61 больного с высокими сложными свищами в анусе, частота успеха составила 90,4 % [71]. В метаанализе, основанном на результатах 29 исследований, включающих исходы лечения 3608 пациентов, утверждается, что использование TROPIS может предполагать наиболее высокую частоту излечения. Поскольку вывод этого исследования основан на результатах косвенного сравнения, есть надежда, что последующее рандомизированное контролируемое исследование со строгим протоколом может достоверно подтвердить высказанные в нем предположения, получить более надежную доказательную поддержку и стать руководством для клинического лечения пациентов с рецидивирующими анальными свищами [72].

Применение бесклеточного кожного матрикса для лечения сложных криптогландулярных анальных свищей является одним из новых вариантов. Проведенный ретроспективный анализ базы данных пациентов показал общий показатель успеха лечения 59,1 % при медиане наблю-

дения 42 месяца. Небольшой размер выборки в этом исследовании (22 пациента) затрудняет получение окончательных выводов, но многообещающие результаты, достигнутые с точки зрения сохранения удержания и улучшения самочувствия, требуют дальнейшего изучения в рандомизированных исследованиях [73].

Использование пробки из подслизистой основы тонкой кишки (using small intestinal submucosa, SIS) все чаще становится стандартным методом лечения анальных свищей. Децеллюляризованная пробка из подслизистой основы тонкой кишки свиньи, производимая Beijing Biosis Healing Biological Technology (КНР), представляет собой новый биологический материал, обладающий рядом преимуществ для безопасного и эффективного восстановления тканей. В многоцентровом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с участием пациентов с хроническими анальными свищами обследовано 186 пациентов, из них 82 – в группе Biosis SIS и 81 пациент – в контрольной (коммерческой) группе SIS. Выздоровление через 6 месяцев наблюдения в первой группе составило 92,0 %, во второй – 89,8 %. Серьезные нежелательные явления или летальные исходы отсутствовали [74].

Клипирование внутреннего свищевого отверстия с помощью зажима (over-the-scope clip, OTSC) предложено десять лет назад [75]. Проанализировано 100 случаев использования устройства для клипирования OTSC Proctology для оценки его эффективности при лечении сложных аноректальных свищей. При использовании устройства в качестве первой линии показатель заживления составил 79 %, тогда как при рецидивирующих свищах – 26 %. Частота заживления транс-, супра-, экстрасфинктерных и ректовагинальных свищей составила 61, 74, 100 и 20 % соответственно [76]. Однако другие результаты были более разочаровывающими: общий показатель успеха – 47 %, в случае простых и сложных свищей – соответственно 66,7 и 38,5 %. Подчеркнуто, что необходимо многоцентровое контролируемое исследование, чтобы определить роль клипирования внутреннего свищевого отверстия с помощью OTSC в лечении анальных свищей [77]. По данным Американского общества колоректальных хирургов, устройства для клипирования не обладают достоверной эффективностью в лечении свищей прямой кишки [78].

Применение мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани, показывает многообещающие результаты при лечении свищей при болезни Крона. Успехи лечения криптогландулярных свищей с применением стволовых клеток недостаточно убедительны, особенно при использовании метода как единственного способа терапии. Необходимы рандомизированные контролируемые испытания для оценки их широкого применения. Главной проблемой применения стволовых клеток является возможность того, что они могут способствовать развитию злокачественных новообразований, вызывая пролиферацию опухолевых клеток и неоангиогенез [79].

Заключение

Данные литературы демонстрируют, что применяемые на сегодняшний день технологии и методики хирургического лечения свищей заднего прохода не позволяют определить «золотой стандарт» лечения. В связи с этим необходим дальнейший анализ эффективности и безопасности их использования, оценка осложнений хирургического вмешательства и частоты рецидивов заболевания.

Список литературы / References

1. Шелыгин Ю.А., Васильев С.В., Веселов А.В., Грошилин В.С., Кашников В.Н., Королик В.Ю., Костарев И.В., Кузьминов А.М., Москалев А.И., Мудров А.А., Фролов С.А., Титов А.Ю. Клинические рекомендации. Свищ заднего прохода. *Колопроктология.* 2020;19(3):10–25. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-3-10-25

Shelygin Yu.A., Vasil'ev S.V., Veselov A.V., Groshilin V.S., Kashnikov V.N., Korolik V.Yu., Kostarev I.V., Kuz'minov A.M., Moskalev A.I., Mudrov A.A., Frolov S.A., Titov A.Yu. Clinical recommendations. Fistula of the anus. *Koloproktologiya= Coloproctology.* 2020;19(3):10–25. [In Russian]. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-3-10-25

2. Visscher A.P., Schuur D., Roos R., van der Mijnsbrugge G.J., Meijerink W.J., Felt-Bersma R.J. Long-term follow-up after surgery for simple and complex cryptoglandular fistulas: fecal incontinence and impact on quality of life. *Dis. Colon. Rectum.* 2015;58(5):533–539. doi: 10.1097/DCR.0000000000000352

3. Perregaard H., Dalby H.R., Hagen K.B., Dige A., Lundby L., Nordholm-Carstensen A. Cryptoglandular anal fistulas. *Ugeskr. Laeger.* 2021;183(36):V04210365

4. Айсаев А.Ю., Туркменов А.А., Турдалиев С.И., Чой Е.Д. Этиология сложных свищей прямой кишки. *Урал. мед. ж.* 2020;(3):159–163. doi: 10.25694/URMJ.2020.03.31

Ajsaev A.Yu., Turkmenov A.A., Turdaliev S.I., Choj E.D. Ethiology and pathogenesis of rectal fistulas. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal.* 2020;(3):159–163. [In Russian]. doi: 10.25694/URMJ.2020.03.31

5. Ji L., Zhang Y., Xu L., Wei J., Weng L., Jiang J. Advances in the treatment of anal fistula: A mini-re-

view of recent five-year clinical studies. *Front. Surg.* 2021;7:586891. doi: 10.3389/fsurg.2020.586891

6. García-Olmo D., van Assche G., Tagarro I., Diez M.C., Richard M.P., Khalid J.M., van Dijk M., Bennett D., Hokkanen S.R.K., Panés J. Prevalence of anal fistulas in Europe: systematic literature reviews and population-based database analysis. *Adv. Ther.* 2019;36(12):3503–3518. doi: 10.1007/s12325-019-01117-y

7. Zanotti C., Martinez-Puente C., Pascual I., Pascual M., Herreros D., García-Olmo D. An assessment of the incidence of fistula-in-ano in four countries of the European Union. *Int. J. Colorectal. Dis.* 2007;22(12):1459–1462. doi: 10.1007/s00384-007-0334-7

8. Hokkanen S.R., Boxall N., Khalid J.M., Bennett D., Patel H. Prevalence of anal fistula in the United Kingdom. *World. J. Clin. Cases.* 2019;7(14):1795–1804. doi: 10.12998/wjcc.v7.i14.1795

9. Yamana T. Japanese practice guidelines for anal disorders II. Anal fistula. *J. Anus Rectum Colon.* 2018;2(3):103–109. doi: 10.23922/jarc.2018-009

10. Хомочкин В.В., Маскин С.С., Хомочкина Н.В., Ерофицкая В.В. Операция лигирования свищевого хода в межсфинктерном слое в лечении хронического парапроктита. *Новости хирургии.* 2018;26(5):616–623. doi: 10.18484/2305-0047.2018.5.616

Khomochkin V.V., Maskin S.S., Khomochkina N.V., Erofitskaya V.V. Ligation of the intersphincteric fistula tract in treatment of chronic paraproctitis. *Novosti khirurgii = News of Surgery.* 2018;26(5):616–623. [In Russian]. doi: 10.18484/2305-0047.2018.5.616

11. Федоров В.Д., Дульцев Ю.В. Проктология. М.: Медицина, 1984. 384 с.

Fedorov V.D., Dul'tsev Yu.V. Proctology. Moscow: Meditsina, 1984. 384 p. [In Russian].

12. Steele S.R., Kumar R., Feingold D.L., Rafferty J.L., Buie W.D. Practice parameters for the management of perianal abscess and fistula-in-ano. *Diseases of the colon & rectum*. 2011;54:1465–1474 doi: 10.1097/DCR.0b013e31823122b3

13. Данилов М.А., Поздняков С.В., Атрощенко А.О., Николаева А.О. VAAFT (Video-assistedanalfistulatreatment) в лечении перианальных проявлений болезни крона (литературный обзор). *Моск. хирург. ж.* 2019;(1):40–45. doi: org/10.17238/issn2072-3180.2019.1.40-45

Danilov M.A., Pozdnyakov S.V., Atroshchenko A.O., Nikolaeva A.O. VAAFT (Video-assistedanalfistulatreatment) in the treatment of perianal manifestations of crohn's disease (literary review). *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal = Moscow Surgical Journal.* 2019;(1):40–45. [In Russian]. doi: 10.17238/issn2072-3180.2019.1.40-45

14. Assi R., Hashim P.W., Reddy V.B., Einarsdottir H., Longo W.E. Sexually transmitted infections of the anus and rectum. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(41):15262–15268. doi: 10.3748/wjg.v20.i41.15262

15. Gonzalez-Ruiz C., Heartfield W., Briggs B., Vukasin P., Beart R.W. Anorectal pathology in HIV/AIDS-infected patients has not been impacted by highly active antiretroviral therapy. *Dis. Colon. Rectum.* 2004;47(9):1483–1486. doi: 10.1007/s10350-004-0606-z

16. Garg P., Garg M., Das B.R., Khadapkar R., Menon G.R. Perianal tuberculosis: lessons learned in 57 patients from 743 samples of histopathology and polymerase chain reaction and a systematic review of literature. *Dis. Colon. Rectum*. 2019;62(11):1390–1400. doi: 10.1097/DCR.0000000000001493

17. Choi Y.S., Kim D.S., Lee J.B., Kim J.K., Jung H.J., Lee S.D., Song K.H., Lee D.H., Kim M.J. Clinical features of tuberculous versus crohn's anal fistulas, in Korea. *J. Crohns. Colitis.* 2015;9(12):1132–1137. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv164

18. Sugrue J., Nordenstam J., Abcarian H., Bartholomew A., Schwartz J.L., Mellgren A., Tozer P.J. Pathogenesis and persistence of cryptoglandular anal fistula: a systematic review. *Tech. Coloproctol.* 2017;21(6):425–432. doi: 10.1007/s10151-017-1645-5

19. Parks AG. Pathogenesis and treatment of fistuila-in-ano. *Br Med* J. 1961; 18;1(5224):463-469. doi: 10.1136/bmj.1.5224.463

20. Yang J., Han S., Xu J. Deep learning-based magnetic resonance imaging features in diagnosis of perianal abscess and fistula formation. *Contrast Media Mol. Imaging.* 2021;2021:9066128. doi: 10.1155/2021/9066128

21. Айсаев А.Ю., Турдалиев С.И. К вопросу этиологии и патогенеза свищей прямой кишки. *Медицина Кыргызстана.* 2018;(5);14–16.

Ajsaev A.Yu., Turdaliev S.I. On the issue of etiology and pathogenesis of rectal fistulas. *Meditsina Kyrgyzstana =Medicine of Kyrgyzstan.* 2018;(5);14–16. [In Russian].

22. Carr S., Velasco AL. Fistula-in-ano. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557517

23. Аминев А.М. Лекции по проктологии. М.: Медицина, 1969. 364 с.

Aminev A.M. Lectures on proctology. Moscow: Meditsina, 1969. 364 p. [In Russian].

24. Parks A.G., Gordon P.H., Hardcastle J.D. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg*. 1976;63(1):1-12. doi: 10.1002/bjs.1800630102

25. Garg P. Assessing validity of existing fistula-in-ano classifications in a cohort of 848 operated and MRI-assessed anal fistula patients – Cohort study. *Ann. Med. Surg. (Lond)*. 2020;59:122–126. doi: 10.1016/j.amsu.2020.09.022

26. Konan A., Onur M.R., Özmen M.N. The contribution of preoperative MRI to the surgical management of anal fistulas. *Diagn. Interv. Radiol.* 2018;24(6):321–327. doi: 10.5152/dir.2018.18340

27. Singh A., Kaur G., Singh J.I., Singh G. Role of transcutaneous perianal ultrasonography in evaluation of perianal fistulae with MRI correlation. *Indian J. Radiol. Imaging.* 2022;32(1):51–61. doi: 10.1055/s-0042-1743111

28. Whiteford M.H., Kilkenny J., Hyman N., Buie W.D., Cohen J., Orsay C., Dunn G., Perry W.B., Ellis C.N., Rakinic J., … American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the treatment of perianal abscess and fistula-in-ano (revised). *Dis. Colon Rectum.* 2005;48(7):1337–1342. doi: 10.1007/s10350-005-0055-3

29. Garg P. Comparing existing classifications of fistula-in-ano in 440 operated patients: Is it time for a new classification? A retrospective cohort study. *Int. J. Surg.* 2017;42:34–40. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.04.019

30. Litta F., Bracchitta S., Naldini G., Mistrangelo M., Tricomi N., la Torre M., Altomare D.F., Mozzon M., Testa A., Zigiotto D., … Società Italiana di Chirurgia Colo-Rettale FISSIT Study Group. A retrospective survey on the surgical management of anal fistulas in Italy over the last 15 years. *Surgery*. 2021;170(3):689–695. doi: 10.1016/j.surg.2021.02.055

31. Farag A.F.A., Elbarmelgi M.Y., Mostafa M., Mashhour A.N. One stage fistulectomy for high anal fistula with reconstruction of anal sphincter without fecal diversion. *Asian J. Surg.* 2019;42(8):792–796. doi: 10.1016/j.asjsur.2018.12.005

32. Zahra A., Malla J., Selvaraj R., Dhanoa R.K., Venugopal S., Shoukrie S.I., Selvamani T.Y., Hamouda R.K., Hamid P. A comparison of different surgical treatments for complex anal fistula: A systematic review. *Cureus*. 2022;14(8):e28289. doi: 10.7759/cureus.28289

33. Adegbola S.O., Sahnan K., Tozer P., Warusavitarne J. Emerging data on fistula laser closure (FiLaC) for the treatment of perianal fistulas; patient selection and outcomes. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2021;14:467–475. doi: 10.2147/CEG.S269464

34. Anan M., Emile S.H., Elgendy H., Shalaby M., Elshobaky A., Abdel-Razik M.A., Elbaz S.A., Farid M. Fistulotomy with or without marsupialisation of wound edges in treatment of simple anal fistula: a randomised controlled trial. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2019;101(7):472–478. doi: 10.1308/rcsann.2019.0057

35. Hwang S.H. Trends in treatment for hemorrhoids, fistula, and anal fissure: go along the current trends. *J. Anus Rectum Colon.* 2022;6(3):150–158. doi: 10.23922/jarc.2022-012

36. Hiremath S.C.S., Patil R. Fistulotomy versus fistulectomy for fistula-in-ano: a randomized prospective study. *Surg. J. (NY).* 2022;8(4):336–340. doi: 10.1055/s-0042-1758633

37. Kang W.H., Yang H.K., Chang H.J., Ko Y.T., Yoo B.E., Lim C.H., Hwang J.K., Lee Y.C., Shin H.K., Son H.J. High ligation of the anal fistula tract by lateral approach: A prospective cohort study on a modification of the ligation of the intersphincteric fistula tract (LIFT) technique. *Int. J. Surg.* 2018;60:9–14. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.08.008

38. Hiortrup A., Moesgaard F., Kjergaard J. Fibrin adhesive in the treatment of perineal fistulas. *Dis. Colon Rectum.* 1991;34(9):752–754. doi: 10.1007/BF02051064

39. de la Portilla F., Muñoz-Cruzado M.V.D., Maestre M.V., García-Cabrera A.M., Reyes M.L., Vázquez-Monchul J.M., Jimenez-Rodríguez R.M., Díaz-Pavón J.M., Padillo F.J. Platelet-rich plasma (PRP) versus fibrin glue in cryptogenic fistula-in-ano: a phase III single-center, randomized, double-blind trial. *Int. J. Colorectal Disase.* 2019;34(6):1113–1119. doi: 10.1007/s00384-019-03290-6

40. Pérez Lara F.J., Hernández González J.M., Prieto-Puga Arjona T., Moya Donoso F.J., Doblas Fernández J. A new, conservative treatment for perianal fistula that may halve the need for surgical intervention: *Surg. Innov*. 2022;29(1):50–55. doi: 10.1177/15533506211015196

41. Ramachandran R., Gunasekharan V., Pillai A.V., Raja S., Nair A.S. Fibrin glue versus autologous platelet-rich fibrin – comparison of effectiveness on the cohort of patients with fistula-in-ano undergoing video-assisted anal fistula treatment. *J. Minim. Access. Surg.* 2022;18(3):443–449. doi: 10.4103/jmas.jmas_297_21

42. Tao Y., Zheng Y., Han J.G., Wang Z.J., Cui J.J., Zhao B.C., Yang X.Q. Effects of an anal fistula plug on anal function after surgery for treatment of a trans-sphincteric anal fistula. *Langenbecks Arch. Surg.* 2021;406(3):855–861. doi: 10.1007/s00423-020-02024-5

43. Aho Fält U., Zawadzki A., Starck M., Bohe M., Johnson L.B. Long-term outcome of the Surgisis® (Biodesign®) anal fistula plug for complex cryptoglandular and Crohn's fistulas. *Colorectal. Dis.* 2021;23(1):178–185. doi: 10.1111/codi.15429

44. Hansen M.S., Kjær M.L., Andersen J. Efficacy of plug treatment for complex anorectal fistulae: long-term Danish results. *Ann. Coloproctol.* 2019;35(3):123–128. doi: 10.3393/ac.2018.07.14

45. Zhao B., Wang Z., Han J., Zheng Y., Cui J., Yu S. Long-term outcomes of ligation of the inter-sphincteric fistula tract plus bioprosthetic anal fistula plug (LIFT-Plug) in the treatment of trans-sphincteric perianal fistula. *Med. Sci. Monit.* 2019;25:1350–1354. doi: 10.12659/MSM.914925

46. Wilhelm A. A new technique for sphincter-preserving anal fistula repair using a novel radial emitting laser probe. *Tech. Coloproctol.* 2011;15(4):445–449. doi: 10.1007/s10151-011-0726-0

47. Атрощенко А.О., Киселев Д.О., Позднякова С.В., Тетерин А.В., Давидович Д.Л. Эволюция лечения свищей прямой кишки: от методов резекции к лазерной аблации FiLaC®. *Тазовая хирургия и онкол.* 2021;11(1):35–41. doi: 10.17650/2686-9594-2021-11-1-35-41

Atroshchenko A.O., Kiselev D.O., Pozdnyakov S.V., Teterin A.V., Davidovich D.L. Evolution of treatment for rectal fistula: from resection to FiLaC® laser ablation. *Tazovaya khirurgiya i onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology.* 2021;11(1):35–41. [In Russian]. doi: 10.17650/2686-9594-2021-11-1-35-41

48. de Hous N., de Gheldere C., van den Broeck S., Komen N. FiLaC™ as a last, sphincter-preserving resort for complex perianal fistula. *Tech. Coloproctol*. 2019;23(9):937–938. doi: 10.1007/s10151-019-02070-2

49. Giamundo P., de Angelis M. Treatment of anal fistula with FiLaC®: results of a 10-year experience with 175 patients. *Tech. Coloproctol*. 2021;25(8):941–948. doi: 10.1007/s10151-021-02461-4

50. Mei Z., Zhang Z., Han Y., Du P., Yang W., Wang Q., Zheng D. Surgical laser therapy for cryptoglandular anal fistula: Protocol of a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2023;18(1):e0279388. doi: 10.1371/journal.pone.0279388

51. Balciscueta Z., Uribe N., Balciscueta I., Andreu-Ballester J.C., García-Granero E. Rectal advancement flap for the treatment of complex cryptoglandular anal fistulas: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Colorectal Disase.* 2017;32(5):599–609. doi: 10.1007/s00384-017-2779-7

52. Chaveli Diaz C., Esquiroz Lizaur I., Marzo Virto J., Oteiza Martínez F., Gonzalez Álvarez G., de Miguel Velasco M., Ciga Lozano M.Á. Fistulectomy and endorectal advancement flap repair for cryptoglandular anal fistula: recurrence and functional outcome over 10 years of follow-up. *Int. J. Colorectal Disase.* 2021;36(4):841–846. doi: 10.1007/s00384-021-03867-0

53. Emile S.H., Khan S.M., Adejumo A., Koroye O. Ligation of intersphincteric fistula tract (LIFT) in treatment of anal fistula: An updated systematic review, meta-analysis, and meta-regression of the predictors of failure. *Surgery*. 2020;167(2):484–492. doi: 10.1016/j.surg.2019.09.012

54. Rezk M., Emile S.H., Fouda E.Y., Khaled N., Hamed M., Omar W., Khafagy W., AbdelMawla A. Ligation of intersphincteric fistula tract (LIFT) with or without injection of bone marrow mononuclear cells in the treatment of trans-sphincteric anal fistula: a randomized controlled trial. *J. Gastrointest. Surg.* 2022;26(6):1298–1306. doi: 10.1007/s11605-022-05316-x

55. Celayir M.F., Bozkurt E., Aygun N., Mihmanli M. complex anal fistula: long-term results of modified ligation of intersphincteric fistula tract LIFT. *Sisli Etfal Hastan. Tip. Bul.* 2020;54(3):297–301. doi: 10.14744/SEMB.2020.89106

56. Cianci P., Tartaglia N., Fersini A., Giambavicchio L.L., Neri V., Ambrosi A. The ligation of intersphincteric fistula tract technique: a preliminary experience. *Ann. Coloproctol.* 2019;35(5):238–241. doi: 10.3393/ac.2018.08.16.1

57. Aguilar-Martínez M.D.M., Sánchez-Guillén L., Barber-Valles X., Alcaide-Quirós M.J., Bosch-Ramírez M., López-Delgado A., Tozer P., Arroyo A. Long-term evaluation of fistulotomy and immediate sphincteroplasty as a treatment for complex anal fistula. *Dis. Colon. Rectum.* 2021;64(11):1374–1384. doi: 10.1097/DCR.0000000000001800

58. Seyfried S., Bussen D., Joos A., Galata C., Weiss C., Herold A. Fistulectomy with primary sphincter reconstruction. *Int. J. Colorectal Disase.* 2018;33(7):911–918. doi: 10.1007/s00384-018-3042-6

59. Mascagni D., Pironi D., Pontone S., Tonda M., Eberspacher C., Panarese A., Miscusi G., Grimaldi G., Catania A., Santoro A., Filippini A., Sorrenti S. Total fistulectomy, sphincteroplasty and closure of the residual cavity for trans-sphincteric perianal fistula in the elderly patient. *Aging Clin. Exp. Res.* 2017;29(Suppl.1):101–108. doi: 10.1007/s40520-016-0652-0

60. Litta F., Parello A., de Simone V., Grossi U., Orefice R., Ratto C. Fistulotomy and primary sphincteroplasty for anal fistula: long-term data on continence and patient satisfaction. *Tech. Coloproctol.* 2019;23(10):993–1001. doi: 10.1007/s10151-019-02093-9

61. Farag A.F.A., Elbarmelgi M.Y., Mostafa M., Mashhour A.N. One stage fistulectomy for high anal fistula with reconstruction of anal sphincter without fecal diversion. *Asian J. Surg.* 2019;42(8):792–796. doi: 10.1016/j.asjsur.2018.12.005

62. Daodu O.O., O'Keefe J., Heine J.A. Draining setons as definitive management of fistula-in-ano. *Dis. Colon. Rectum.* 2018;61(4):499–503. doi: 10.1097/DCR.0000000000001045

63. Zhi C., Huang Z., Liu D., Zheng L. Long-term follow-up study of loose combined cutting seton surgery for patients with high anal fistula. *Ann. Transl. Med.* 2021;9(14):1160. doi: 10.21037/atm-21-3242

64. Jiang J., Zhang Y., Ding X., Zhang N., Ji L. Efficacy and safety of an innovatively modified cutting seton technique for the treatment of high anal fistula: A protocol for a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(5):e24442. doi: 10.1097/MD.0000000000024442

65. Shirah B.H., Shirah H.A. The impact of the outcome of treating a high anal fistula by using a cutting seton and staged fistulotomy on Saudi Arabian patients. *Ann. Coloproctol*. 2018;34(5):234–240. doi: 10.3393/ac.2018.03.23

66. Elnaim Ali A.L.K., Wong M.P., Sagap I. The value of cutting Seton for high transsphincteric anal fistula in the era of its misery. *Malays J. Med. Sci.* 2022;29(1):55–61. doi: 10.21315/mjms2022.29.1.6

67. Zarin M., Khan M.I., Ahmad M., Ibrahim M., Khan M.A. VAAFT: Video Assisted Anal Fistula Treatment; Bringing revolution in Fistula treatment. *Pak. J. Med. Sci.* 2015;31(5):1233–1235. doi: 10.12669/pjms.315.6836

68. Sorensen K.M., Miller S., Kvist N. Video-assisted treatment of anal fistula in comparison with fistulectomy and restoration of the sphincter in the treatment

of high cryptoglandular anal fistula: a randomized clinical trial. *BJS Open.* 2021;5(5):zrab097. doi: 10.1093/bjsopen/zrab097

69. Jiang H.H., Liu H.L., Li Z., Xiao Y.H., Li A.J., Chang Y., Zhang Y., Lv L., Lin M.B. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT) for complex anal fistula: A preliminary evaluation in China. *Med. Sci. Monit.* 2017;23:2065–2071. doi: 10.12659/msm.904055

70. Garg P., Singh P. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT) in cryptoglandular fistula-in-ano: a systematic review and proportional meta-analysis. *Int. J. Surg.* 2017;46:85–91. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.08.582

71. Garg P. Transanal opening of intersphincteric space (TROPIS) – A new procedure to treat high complex anal fistula. *Int. J. Surg.* 2017;40:130–134. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.02.095

72. Huang H., Ji L., Gu Y., Li Y., Xu S. Efficacy and safety of sphincter-preserving surgery in the treatment of complex anal fistula: a network meta-analysis. *Front. Surg.* 2022;9:825166. doi: 10.3389/fsurg.2022.825166

73. Gomez-Jurado M.J., Marti-Gallostra M., Pellino G., Galvez A., Kreisler E., Biondo S., Espin-Basani E. Long-term results of the use of a cell-free dermal matrix for the treatment of complex cryptoglandular anal fistula: a pilot study. *Tech. Coloproctol*. 2022;26(6):453–459. doi: 10.1007/s10151-022-02593-1

74. Chen Z.W., Zheng Y., Zhao R., Wang Z.J. Treatment of anal fistula using a decellularized porcine small intestinal submucosa plug: A non-inferiority trial. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(29):e29110. doi: 10.1097/MD.0000000000029110

75. Prosst R.L., Herold A., Joos A.K., Bussen D., Wehrmann M., Gottwald T., Schurr M.O. The anal fistula claw: the OTSC clip for anal fistula closure. *Colorectal Dis.* 2012;14(9):1112–1117. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02902.x

76. Prosst R., Joos A. Short-term outcomes of a novel endoscopic clipping device for closure of the internal opening in 100 anorectal fistulas. *Tech. Coloproctol*. 2016;20(11):753–758. doi: 10.1007/s10151-016-1537-0

77. Grossberg S.J., Harran N., Bebington B., Lutrin D.L. Use of the OVESCO OTSC® proctology clip for closure of fistula-in-ano at Wits Donald Gordon Medical Centre – a single centre experience. *S. Afr. J. Surg*. 2020;58:74–77.

78. Gaertner W.B., Burgess P.L., Davids J.S., Lightner A.L., Shogan B.D., Sun M.Y., Steele S.R., Paquette I.M., Feingold D.L. The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guidelines for the management of anorectal abscess, fistula-in-ano, and rectovaginal fistula. *Dis. Colon Rectum*. 2022;65(8):964–985. doi: 10.1097/DCR.0000000000002473

79. Eberspacher C., Mascagni D., Ferent I.C., Coletta E., Palma R., Panetta C., Esposito A., Arcieri S., Pontone S. Mesenchymal stem cells for cryptoglandular anal fistula: current state of art. *Front. Surg.* 2022;9:815504. doi: 10.3389/fsurg.2022.815504

Сведения об авторах:

Ильканич Андрей Яношевич, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2293-136X, e-mail: ailkanich@yandex.ru
Дарвин Владимир Васильевич, д.м.н., проф., e-mail: DarvinVV@surgutokb.ru
Краснов Евгений Анатольевич, к.м.н., e-mail: KrasnovEA@surgutokb.ru
Алиев Фуад Шамильевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-3496-3740, e-mail: Alifuad@yandex.ru
Зубаилов Казимагомед Зубаилович, e-mail: zkazim@mail.ru

Information about the authors:

Andrey Ya. Ilkanich, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2293-136X, e-mail: ailkanich@yandex.ru
Vladimir V. Darwin, doctor of medical sciences, professor, e-mail: DarvinVV@surgutokb.ru
Evgeny A. Krasnov, candidate of medical sciences, e-mail: KrasnovEA@surgutokb.ru
Fuad Sh. Aliyev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3496-3740, e-mail: Alifuad@yandex.ru
Kazimagomed Z. Zubailov, e-mail: zkazim@mail.ru

Поступила в редакцию 22.03.2023
После доработки 22.07.2023
После повторной доработки 12.09.2023
Принята к публикации 13.09.2023

Received 22.03.2023
Revision received 22.07.2023
Second revision received 12.09.2023
Accepted 13.09.2023

УДК 617.585.2 DOI: 10.18699/SSMJ20230508
Обзор литературы / Review article

Пластика передней таранно-малоберцовой связки у пациентов с хронической нестабильностью голеностопного сустава (обзор литературы)

Г.Г. Захаров[1], М.А. Захарова[2], А.В. Лычагин[1], А.Р. Дрогин[1], А.А. Подлесная[1]

[1] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2
[2] Клиника «Чайка»
123112, г. Москва, Пресненская наб., 8, стр. 1

Резюме

Травма голеностопного сустава признана одной из ведущих нозологий в общей структуре поражений опорно-двигательного аппарата не только среди профессиональных спортсменов, но и среди взрослого населения в общем. При неэффективности консервативной терапии развивается хроническая нестабильность голеностопного сустава, способная значительно снизить качество жизни пациентов, в этой ситуации безальтернативным становится оперативное лечение. Выбор метода хирургического вмешательства определяется не только характером травмы, но и состоянием связочно-сухожильного аппарата. Кроме того, в значительной степени хирургическая тактика выбирается на основании предпочтений конкретного хирурга. В статье описаны анатомо-физиологические особенности и факторы риска, определяющие возникновение острой нестабильности голеностопного сустава и ее переход в хроническое состояние, а также основные методики пластики передней таранно-малоберцовой связки и их распространенные модификации. Отдельное внимание уделено способам оценки эффективности оперативных методик на трупном связочном материале. Анализ литературы убеждает в том, что изученность вопроса остается недостаточной. Получение новых клинических данных позволит увеличить эффективность хирургической методики лечения нестабильности голеностопного сустава и значительно повысить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: таранно-малоберцовая связка, нестабильность голеностопного сустава, качество жизни, хирургическое лечение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Захарова М.А., e-mail: mariia_gabitova91@mail.ru
Для цитирования: Захаров Г.Г., Захарова М.А., Лычагин А.В., Дрогин А.Р., Подлесная А.А. Пластика передней таранно-малоберцовой связки у пациентов с хронической нестабильностью голеностопного сустава (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(5):85–94. doi: 10.18699/SSMJ20230508

Anterior talofibular ligament plastic in patients with chronic ankle instability (literature review)

G.G. Zakharov[1], M.A. Zakharova[2], A.V. Lychagin[1], A.R. Drogin[1], A.A. Podlesnaya[1]

[1] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
119991, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya st., 2
[2] "Chaika" Clinic
123112, Moscow, Presnenskaya emb., 8/1

Abstract

Ankle joint injury is one of the leading nosologies in the general structure of the musculoskeletal system lesions, not only among professional athletes, but also among the adult population in general. In case of conservative therapy ineffectiveness, chronic instability of the ankle joint develops, which can significantly reduce the patient's quality of

life, in this situation, the surgical treatment becomes uncontested. The choice of the surgical intervention method is determined not only by the nature of the injury, but also by the ligamentous-tendon apparatus condition. In addition, to a large extent, surgical tactics is chosen based on the preferences of the individual surgeon. The article describes the anatomical and physiological features and risk factors that determine the occurrence of acute the ankle joint instability and its transition to a chronic state, as well as the main methods of the anterior talofibular ligament plastic surgery and their common modifications. Special attention is paid to the effectiveness evaluating methods of surgical techniques on cadaveric ligamentous material. An analysis of the literature shows that the study of the issue remains insufficient. New clinical data obtaining will increase the effectiveness of the surgical technique for ankle instability treating and significantly improve the quality of life of patients.

Key words: talofibular ligament, ankle joint instability, quality of life, surgical treatment.

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

Correspondence author: Zakharova M.A., e-mail: mariia_gabitova91@mail.ru

Citation: Zakharov G.G., Zakharova M.A., Lychagin A.V., Drogin A.R., Podlesnaya A.A. Anterior talofibular ligament plastic in patients with chronic ankle instability (literature review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(5):85–94. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230508

Растяжение связочного аппарата голеностопного сустава – одна из наиболее распространенных причин обращения за медицинской помощью [1]. В структуре всех спортивных травм на его повреждение приходится от 10 до 30 % эпизодов [2]. Интересно, что более 3/4 острых растяжений связок голеностопного сустава среди спортсменов сопряжены именно с повреждением латеральной лодыжки и до 73 % из них – с травмой передней таранно-малоберцовой связки (ПТМС) [3, 4]. Такое неравномерное распределение связано, прежде всего, с самой анатомией сустава и механизмом растяжения связок – инверсионным усилием во время подошвенного сгибания стопы [5].

Однако обсуждая травму голеностопного сустава, некорректно говорить исключительно о пациентах, занимающихся спортом профессионально [1]. Среди факторов риска ее возникновения выделяют не только бег в различных его вариациях (в том числе подвижные игры), но также «проваливание» стопы в неровности дороги при обычной ходьбе или резком переступании с ноги на ногу (например, при резком торможении общественного транспорта), а также ношение обуви на высоких каблуках [6]. Более уязвимыми в отношении травм голеностопного сустава социальными группами признают людей конкретных профессий (танцоры, военнослужащие, сотрудники спасательных служб), а также занимающиеся парашютным спортом [6]. В общей популяции жителей США по данным ряда исследований острое растяжение связок голеностопного сустава фиксируется у 2–7 человек на 1000 [7]. Ежегодно регистрируется около 2 миллионов таких случаев, но речь идет только о пациентах, обратившихся за медицинской помощью [4, 7]. По данным некоторых исследований, до половины случаев острого растяжения связок не связаны с профессиональным спортом. Это позволяет сделать вывод о широкой распространенности травмы не только среди специализированных групп пациентов, главным образом профессиональных спортсменов, но и среди взрослого населения в целом [7].

Механизм возникновения травмы определяется, прежде всего, анатомией связок. В общем стабильность в голеностопном суставе обеспечивают три группы факторов: пассивный связочный аппарат, конгруэнтность суставных поверхностей и активные мышечно-сухожильные элементы, которые обеспечивают статическое удержание латеральной части лодыжки [8, 9]. ПТМС является самой слабой в суставе и обладает наименьшим показателем предельной нагрузки, что в сочетании с ее анатомическим положением и прикреплением определяет уязвимость при растяжении связок боковой лодыжки [1, 10]. Именно ПТМС предотвращает смещение таранной кости вперед и ограничивает чрезмерное сгибание в суставе [9, 10]. Поэтому после инверсионной травмы стопы с избыточной флексией именно эта тонкая связка больше других подвержена растяжению и разрыву [10]. Кроме того, возможны варианты в самой анатомии ПТМС. По данным исследования, выполненного на трупном материале, в 50 % случаев связка представляла собой одну ленту, в остальных 50 % – две [11]. По сравнению с ПТМС пяточно-малоберцовая связка (ПМС) гораздо толще, крепче и проходит под углом. Травмы задней таранно-малоберцовой связки (ЗТМС) случаются редко, поскольку она не уступает ПМС по прочности и толщине, а также имеет трапециевидную форму и лежит в горизонтальной плоскости [1, 10]; если на ПТМС приходится 50–75 % травм, то на ЗТМС – не более 10 % от всех повреждений голеностопного сустава [12]. При прямом сравнении прочности всех трех связок, выполненном на трупном донорском материале, разница между

ними оказалась весьма значительной: если для разрыва ПТМС необходимо было приложить силу в 138,9 Н, то для ЗТМС эта величина составила 261,2 Н, а для ПМС – 345,7 Н [13].

Как правило, острое растяжение латеральной связки голеностопного сустава лечится консервативно и не требует госпитализации [1, 12], но у некоторого количества пациентов в отдаленном посттравматическом периоде развиваются боль и так называемая хроническая нестабильность голеностопного сустава (ХНГС) [14]. Речь идет примерно о 10–30 % больных, перенесших острое состояние, причем абсолютно не имеет значения, какое именно проводилось лечение по поводу растяжения связок [15]. Исследователи часто связывают развитие ХНГС с тем, что полученная травма оказалось слишком выраженной и/или обширной и не может полностью разрешиться в течение 6 недель. В результате сустав не способен в полной мере восстановить свои механические и функциональные характеристики [1, 16].

В настоящее время и практикующие врачи, и исследователи не всегда одинаково трактуют понятие ХНГС. Чаще всего под этим термином понимают многократные повторяющиеся эпизоды латеральной нестабильности сустава, возникающие в течение минимум 1 года после первичной травмы и приводящие к многочисленным частым растяжениям связочного аппарата [17, 18]. Исторически сложилось так, что само это состояние в разных клинических школах называют разными взаимозаменяемыми терминами: ХНГС, хроническая латеральная нестабильность голеностопного сустава, нестабильность голеностопного сустава, рецидивирующая нестабильность голеностопного сустава, остаточная нестабильность голеностопного сустава и т.д. [18–21]. При этом нет единого мнения, какой из терминов наиболее корректен [18].

Несмотря на большую распространенность ХНГС, ее феномен плохо изучен; исследователи не до конца понимают причины возникновения ХНГС, а также взаимосвязь с конкретными внешними и внутренними факторами и степенью выраженности ограничений, привносимых полученной травмой в жизнь пациента [18]. При этом специалисты сходятся во мнении, что одной из ведущих причин хронизации состояния становится именно анатомия связочного аппарата сустава [16, 18], а самыми распространенными физическими ограничениями признаются затруднения при ходьбе, беге и прыжках; некоторые спортсмены сталкиваются с необходимостью полного прекращения профессиональной деятельности [16].

В соответствии с классификацией ВОЗ, объединяющей степень выраженности патологических изменений при тех или иных заболеваниях и являющейся одним из немногих согласительных документов, хроническая латеральная нестабильность (ХЛН) сопряжена с повышенной слабостью связок и проприоцептивными нарушениями. Клинические проявления ХНГС включают в себя две большие группы: механическую и функциональную нестабильность. Теория функциональной нестабильности была предложена M.A. Freeman et al., под этим термином он понимал тенденцию к подворачиванию лодыжки [23]. Позднее были описаны параметры, наличие которых дало возможность заподозрить ХНГС: оценивалось нарушение баланса конечности после травмы сустава [22]. Исследователи подтвердили, что нестабильность может быть следствием проприоцептивного дефицита, мышечной слабости и нервно-мышечного дефицита, возникшего в результате повреждения связочного аппарата [24]. Однако универсального определения, какие именно состояния свидетельствуют о функциональной нестабильности, исследователи так и не привели [18]. G.A. Evans et al. понимали под функциональной нестабильностью субъективную жалобу на слабость [25]. В дальнейшем это утверждение было расширено: кроме боли также учитывали субъективное ощущение пациента, что лодыжка функционирует хуже по сравнению со здоровой ногой и с тем, как она работала до травмы [25]. H. Tropp et al. отделили один из симптомов от, казалось бы, логичной в этом случае механической нестабильности в пользу функциональной: когда объем движений в травмированном суставе не превышает физиологическую норму, но оказывается вне произвольного контроля пациента [26]. Среди других критериев функциональной ХНГС упоминают существующие или кажущиеся подворачивания ноги (или обеих) [21], боль, отек и рецидивирующее растяжение связок [27]. Вариабельность критериев функциональной нестабильности определяется, прежде всего, тем набором критериев включения, которые использовали в отборе пациентов для клинических исследований. Вероятно, этим и обусловлены столь противоречивые результаты различных исследований, посвященных тематике ХНГС [18].

Через несколько десятилетий J. Hertel представил новую модель, которая дополнила функциональную нестабильность механической, т.е. слабостью связочного аппарата как такового [8, 28]. До этого исследователи делали множество попыток связать механическую и функциональную нестабильность и понять, какое из нарушений возникает первым и провоцирует развитие другого: функциональная возникает в результате механической [29] или наоборот [30]. Не было

единого мнения о том, является ли рецидивирующее растяжение связок следствием одного из видов нестабильности [31, 32] или их сочетанием [30]. Появление модели развития ХНГС, в которой признается вклад обеих форм нестабильности, в том числе в развитие рецидивирующего растяжения связок, позволило взглянуть на проблему комплексно.

На протяжении следующих 10 лет исследователи стремились понять, насколько велик вклад каждого из механизмов нестабильности, а также комбинации их отдельных факторов в развитие ХНГС [28]. Предполагается, что механическая нестабильность развивается в исходе анатомических изменений (комбинированных или изолированных), которые становятся предрасполагающим фактором для эпизодов нестабильности [18]. Под функциональной нестабильностью понимают в основном последствия нарушений проприоцептивной чувствительности и нервно-мышечного контроля.

Однако исследования в области механизмов развития ХНГС не останавливаются. Так, например, C.E. Hiller et al. представили данные, о том, что в ряде случаев пациент предъявляет жалобы на чувство нестабильности и слабости в суставе, но травмы не происходит, что тоже можно расценивать как проявление ХНС. В результате научная группа представила модифицированную модель развития ХНГС, расширив классическую модель C.E. Hertel до семи подгрупп [18]. Пациентов в этом случае объединяют в группы в зависимости от наличия тех симптомов, которые возникают после первичного растяжения связок голеностопного сустава, которые в свою очередь зависят от вариантов комбинации механической нестабильности, частоты повторных травм и субъективного ощущения нестабильности в суставе [33].

E. Delahunt et al. систематизировали всю исследовательскую базу, касающуюся рецидивирующего растяжения связок голеностопного сустава и вытекающих отсюда противоречивых определений для таких понятий, как ХЛН, функциональная нестабильность и т.д. Они пришли к выводу, что именно ХЛН чаще всего становится термином выбора для описания пациентов, у которых после перенесенного растяжения фиксируются продолжающиеся симптомы. Чаще всего с ХЛН связывают частые и/или повторяющиеся растяжения связочного аппарата, а также эпизоды и/или жалобы на ощущение «податливости» сустава и склонности к подворачиванию стопы [34, 35]. Впоследствии авторы выступали за унификацию терминов и формирование единого набора критериев для отбора пациентов в исследования. Для того чтобы ликвидировать несогласованность характеристик и факторов, определяющих ХЛН, Международный консорциум по голеностопному суставу предложил ряд критериев отбора, который целесообразно использовать для получения единообразных и корректных данных. Такой подход позволил увеличить достоверность данных научных исследований [33]. Через два года консорциум опубликовал согласительный документ о предрасположенности и отдаленных последствиях растяжения латеральной связки [34], а затем – консенсус-заявление и рекомендации о клинической оценке острого растяжения латеральных связок голеностопного сустава Rehabilitation-Oriented ASsessmenT (ROAST) [35].

Лечение ХПЛН состоит из двух блоков: консервативные методы и различные варианты хирургических вмешательств [9]. Вне зависимости от того, получена ли травма впервые или состояние уже расценено как ХНГС, лечение начинается с консервативных методов. Индивидуально подобранная схема реабилитации в течение как минимум трех месяцев является ее важным компонентом, поскольку учитывает потребности каждого пациента [36, 37]. В случае, если у пациента диагностирована ХНГС, программа реабилитации должна состоять из функционального и профилактического компонентов [36]. Пациенты выполняют разнонаправленные укрепляющие упражнения с упором на улучшение проприоцептивной чувствительности, укрепление малоберцовых мышц и специализированную спортивную подготовку в случае, если пациент атлет [36, 37].

Устранение факторов риска повторных растяжений важно и для профилактики, и для выбора тактики лечения [17]. Очень эффективным методом считают фиксацию и тейпирование. В рандомизированном исследовании сравнивалась профилактическая эффективность применения фиксатора и нервно-мышечных тренировок по отдельности, а также их комбинации. Исследователи продемонстрировали, что фиксатор превосходит физические упражнения в отношении профилактики повторных растяжений, но не степень их тяжести [38]. Пациенты, в терапии которых сочетали оба метода, имели более низкую частоту рецидивов, однако различие не было статистически значимым [38]. В другой работе продемонстрировано значительное снижение частоты повторных эпизодов несостоятельности в суставе у футболистов с травмой голеностопного сустава, носивших полужесткий ортез, однако речь шла только о пациентах, имеющих анамнез растяжения связок голеностопного сустава [39]. Авторы предположили, что полужесткий ортез улучшает проприоцептивную и механическую поддержку голеностопного сустава у пациентов

с перенесенным растяжением связок [39]. Также обнаружено, что профилактические мероприятия в целом снижают частоту растяжений и вероятность повторной травмы у пациентов с отягощенным анамнезом [40].

В случае, если пациент не отвечает на реабилитационные мероприятия (физическую терапию, тейпирование и бандажирование), и ХНГЛ прогрессирует, показано хирургическое лечение [1, 9, 41, 42]. Все хирургические методики делятся на две большие группы в зависимости от подхода: анатомические и неанатомические [9, 41]. Выбор того или иного подхода хирургического лечения ХНГС, как правило, становится сложным вопросом с множеством аргументов как в теории, так и в клинической практике [12].

Неанатомические подходы не ставят своей целью восстановление нормальных с точки зрения анатомии точек прикрепления связки [43]. В этом случае для восстановления ослабленных связок, как правило, используют местные трансплантаты [42]. При этом речь идет о восстановлении ограничительной функции связки без восстановления ее структуры [12]. Основными методами считают полный или частичный тенодез Ахиллова и малоберцового сухожилия [44], а также применение аллотрансплантата, имитирующего функцию латеральной связки голеностопного сустава, например процедура Крисмана – Снука, Уотсона – Джонса или модифицированная процедура Эванса [45–47].

У неанатомической реконструкции есть ряд существенных недостатков. Прежде всего, пытаясь наладить нормальное функционирование работы одной связки, хирург во время забора трансплантата для пластики вынужден травмировать другую. Также часто отмечаются снижение амплитуды движения в голеностопном суставе и продолжительные дегенеративные изменения [48, 49]. Однако в ряде случаев именно неанатомические методики становятся вариантом выбора. Чаще всего речь идет о пациентах с исходным низким качеством ткани связок, длительной нестабильностью голеностопного сустава и кавоварусной деформацией стопы. В этом случае невозможно достигнуть клинического улучшения ни после оперативного лечения с использованием местных тканей, ни после применения свободного аллотрансплантата [50]. В этих ситуациях использование неанатомических методов оперативного лечения является оправданным [1].

Анатомические методы восстановления связочного аппарата включают две основные техники: пластика и реконструкция [43]. По данным литературы, они оказываются успешными у 85 % пациентов [49]. Анатомическая реконструкция представляет собой применение сухожильного трансплантата для восстановления анатомически верной биомеханики. Для этого воссоздают анатомическую позицию точек прикрепления ПТМС и ПМС. Основные оперативные техники различаются способами перемещения связок в нужное положение, в том числе количеством и углом туннелей в малоберцовой кости, и техникой фиксации в каждом из костных туннелей [24, 43, 51–53]. Анатомическая реконструкция чаще всего становится методом выбора при ревизионных операциях, длительной нестабильности и общей слабости связочного аппарата [24, 54].

При пластике восстанавливают анатомию и механические способности связки путем соединения ее поврежденных частей. Для этого ПТМС либо укорачивают и фиксируют в нужном положении на поверхности кости, либо выполняют аугментацию локальных структур для улучшения их восстановления [12]. Подобные процедуры доказали свою высокую эффективность без ущерба для других структур сустава, однако при их проведении необходимо учитывать качество связочной ткани [9, 44]. Впервые техника анатомической пластики ПМБС и ПМС была разработана L. Broström еще в 1960-х годах [55, 56]. Он предложил прошивать концы ПТМС непрерывными швами и затягивать их. Позднее методика была модифицирована N. Gould: для улучшения восстановления он предложил подшивать нижний удерживатель сухожилий разгибателя к малоберцовой кости [54, 57, 58]. Выполнение этой модификации не только обеспечивает восстановление объема подошвенного и тыльного сгибаний стопы, но и сохраняет малоберцовую функцию (peroneal function). Открытая анатомическая пластика по Broström – Gould считается одной из наиболее применяемых оперативных методик в лечении ХНГС: процедура проста в проведении и надежна; вмешательство выполняется только за счет исходной связочной ткани и не требует повреждения здоровых сухожильных структур. W.G. Hamilton et al. оценили эффективность этой модификации [59]. Исследователи проанализировали данные 27 пациентов с ХНГС, не продемонстрировавших положительной динамики на фоне проводимой консервативной терапии; средний период наблюдения составил 64,3 месяца. Из выполненных 28 вмешательств (у одного из пациентов травма была двусторонней) только одно не дало ожидаемого результата. W. Liu et al. ретроспективно проанализировали изменения в структуре ПТМС у пациентов с механической нестабильностью в пред- и послеоперационном периоде, фиксируемые с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), чтобы определить,

насколько весом вклад вмешательства в восстановление структуры связочного аппарата сустава; в качестве группы контроля выступили пациенты без признаков ХНГС [60]. В результате ученые обнаружили, что до вмешательства поврежденная ПТМС длиннее ($p = 0,03$) или шире ($p < 0,001$) по сравнению с интактной, а отношение сигнал/шум (SNR) выше ($p = 0,006$). После операции SNR статистически значимо снижалось ($p < 0,001$), чего нельзя было сказать об изменении длины или ширины скомпрометированной ПТМС.

В последнее десятилетие активно развиваются малоинвазивные методики оперативных вмешательств. Состояние ХНГС не осталось в стороне. Артроскопические операции позволяют одновременно диагностировать и лечить другие внутрисуставные заболевания параллельно с ликвидацией травмы связочного аппарата [61]. Так, N. Maffulli et al. впервые выполнили малоинвазивную операцию Broström на ПТМС у 42 пациентов; в результате они добились значительного снижения слабости голеностопного сустава как в раннем послеоперационном, так и в отдаленном периоде [62]. Позже в рандомизированных исследованиях сравнивалась эффективность и безопасность процедур, выполненных открытым доступом и артроскопически. В основном результаты этих работ свидетельствуют о том, что выбор доступа не оказывает значимого влияния на эффективность вмешательства; клиническая и рентгенологическая картины практически идентичны [63]. Но период послеоперационного восстановления в случае артроскопического доступа оказывается короче почти вдвое [64], а эндоскопическая техника наложения швов без использования узлов позволяет избежать послеоперационного неврита [65]. Эндоскопические методики с течением времени также модифицируются. Отечественными травматологами представлено исследование, напрямую сравнивающее классическую методику ArthroBroström с методикой, подразумевающей применение нескольких фиксаторов из биокомпозитных материалов [66].

Несмотря на столь явные преимущества, у артроскопического доступа есть и свои недостатки. Прежде всего, речь идет о повреждении структур, в которые заякоривают швы, например сухожилие разгибателей, поверхностный малоберцовый нерв и peroneus tertius [65]. При этом исследователи признают: данные об осложнениях носят малодостоверный характер из-за ограниченной выборки пациентов [65].

Не прекращаются попытки сравнить методики реконструкции и пластики связочного аппарата и выявить наиболее предпочтительную для использования. L.M. Matheny et al. провели прямое сравнение пластики по Broström и анатомической реконструкции с применением сухожильного аллотрансплантата; пациенты в группах были сопоставимы по функциональному уровню и степени физической активности в течение минимум двух лет наблюдения после вмешательства. Исследователи предположили, что реконструкция может стать надежным методом оперативного вмешательства для пациентов, у которых пластика связок, вероятнее всего, не даст желаемого результата [54].

Несмотря на то что модификация Broström – Gould является одной из самых часто применяемых оперативных методик у пациентов с ХНГС, называть ее лучшей на сегодняшний день некорректно. Прежде всего это связано с появлением новых технических средств в хирургической практике и вероятностью того, что классическое хирургическое лечение не даст желанного результата, и ХНГС не исчезнет. Кроме того, всегда остается риск инфицирования раны [68]. Так, например M. Petrera et al. представили данные о 55 пациентах, которым была выполнена модифицированная операция Broström по поводу ХНГС, не разрешившейся после курса консервативного лечения. Хотя больные продемонстрировали улучшение по шкале исходов Foot and Ankle Outcome Scores (FAOS) после операции ($p < 0,001$), три человека сообщили о явлениях остаточной нестабильности в суставе, в двух случаях подтвердилась раневая инфекция, в одном – преходящая нейропраксия малоберцового нерва [69].

Более новой модификацией анатомической пластики связочного аппарата голеностопного сустава стало наложение шовной ленты и/или аугментации при помощи анкерной фиксации шва для усиления латеральной связки и уменьшения частоты осложнений. Для того чтобы подойти к решению вопроса о поиске наиболее эффективной и безопасной операционной техники, N.E. Waldrop et al. выполнили исследование на аутопсийном материале, разделив 24 свежезамороженных трупа на 4 группы. Первую группу составили образцы без повреждения связочного аппарата, второй выполнили традиционную операцию по модифицированной методике Broström, третьей – модификацию с наложением анкерного шва на таранную кость, четвертой – модификацию с использованием анкерной фиксацией шва на малоберцовую кость. В результате в группах, где были использованы анкерные швы, соединение оказалось крепче (79,2 ± 34,3 Н), чем в случае применения стандартной модифицированной методики Broström (68,2 ± 27,8 Н) [70].

В кадаверном исследовании R. Schuh et al. сравнивали классическую пластику по Broström

с наложением анкерного шва, а также анкерного шва с аугментационной лентой. Авторы продемонстрировали, что пациенты, у которых провели пластику с укрепляющей лентой, демонстрировали более высокий по сравнению с остальными уровень биомеханики [71]. Использование шовной ленты может быть особенно эффективным в случае, если классическая пластика по Broström имеет высокий риск стать неэффективной, например, заболевания соединительной ткани, ревизионная хирургия или генерализованная слабость связочного аппарата.

B.K. Cho et al. представили результаты проспективного наблюдения 28 клинических случаев пациентов с генерализованной слабостью связочного аппарата. В качестве оперативной методики была выбрана пластика с использованием укрепляющей ленты; средний период наблюдения составил 35,8 мес. Авторы зафиксировали значительное улучшение значений по шкалам (FAOS) и Foot and Ankle Ability Measure scores (FAAM) по сравнению с показателями до операции, только у одного пациента вернулись симптомы ХНГС [72]. Похожие по дизайну и результатам исследования получены в работах [68, 73–75]. Таким образом, использование укрепляющей ленты представляется удачным дополнением пластики по Broström. При этом прямых сравнений конкретных методик с применением фиксирующих материалов практически нет. В имеющихся же приведены данные об очень ограниченном количестве клинических случаев.

На сегодняшний день, несмотря на значительное количество новой информации о ХНГС, в среде исследователей и практикующих врачей не появилось ясного понимания, какую именно методику хирургического вмешательства можно считать наиболее предпочтительной для пациентов с ХНГС; главным образом проблема связана с гетерогенностью пациентов, включенных в анализ, а также крайне малым количествам качественно выполненных клинических исследований [12]. И практикующие врачи, и исследователи продолжают искать наиболее эффективный и безопасный метод оперативного вмешательства.

Список литературы / References

1. Al-Mohrej O.A., Al-Kenani N.S. Chronic ankle instability: Current perspectives. *Avicenna J. Med.* 2016;6(4):103–108. doi: 10.4103/2231-0770.191446

2. Hølmer P., Søndergaard L., Konradsen L., Nielsen P.T., Jørgensen L.N. Epidemiology of sprains in the lateral ankle and foot. *Foot Ankle Int*. 1994;15(2):72–74. doi: 10.1177/107110079401500204

3. Waterman B.R., Belmont P.J. Jr., Cameron K.L., Svoboda S.J., Alitz C.J., Owens B.D. Risk factors for syndesmotic and medial ankle sprain: role of sex, sport, and level of competition. *Am. J. Sports Med.* 2011;39(5):992–998. doi: 10.1177/0363546510391462

4. Herzog M.M., Kerr Z.Y., Marshal S.W., Wikstrom E.A. Epidemiology of ankle sprains and chronic ankle instability. *J. Athl. Train*. 2019;54(6):603–610. doi: 10.4085/1062-6050-447-17

5. Giannini S., Ruffilli A., Pagliazzi G., Mazzotti A., Evangelisti G., Buda R., Faldini C. Treatment algorithm for chronic lateral ankle instability. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014;4(4):455–460.

6. Куров М.А., Голубев В.Г. Роль факторов риска в развитии хронической посттравматической нестабильности голеностопного сустава. *Рос. мед.-биол. вестн.* 2018;26(3):430–439. doi: 10.23888/PAVLOVJ2018263430-439

Kurov M.A., Golubev V.G. The role of the risk factors on the development of chronic post-traumatic instability of the ankle joint. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika Ivana Petrovicha Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2018;26(3):430–439. [In Russian]. doi: 10.23888/PAVLOVJ2018263430-439

7. Waterman B.R., Owens B.D., Davey S., Zacchilli M.A., Belmont P. Jr. The epidemiology of ankle sprains in the United States. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2010;92(13):2279–2284. doi: 10.2106/JBJS.I.01537

8. Hertel J. Functional anatomy, pathomechanics, and pathophysiology of lateral ankle instability. *J. Athl. Train.* 2002;37(4):364–375.

9. Sarcon A.K., Heyrani N., Giza E., Kreulen C. Lateral ankle sprain and chronic ankle instability. *Foot Ankle Orthop*. 2019;4(2):2473011419846938. doi: 10.1177/2473011419846938

10. Golanó P., Vega J., de Leeuw P.A., Malagelada F., Manzanares M.C., Götzens V., van Dijk C.N. Anatomy of the ankle: a pictorial essay. *Knee Surg. Sports. Traumatol. Arthrosc*. 2010;18(5):557–569. doi: 10.1007/s00167-010-1100-x

11. Clanton T.O., Campbell K.J., Wilson K.J. Qualitative and quantitative anatomic investigation of the lateral ankle ligaments for surgical reconstruction procedures. *J. Bone Joint Surg. Am*. 2014;96(12):e98. doi: 10.2106/JBJS.M.00798

12. Cao Y., Hong Y., Xu Y., Zhu Y., Xu X. Surgical management of chronic lateral ankle instability: a meta-analysis. *J. Orthop. Surg. Res.* 2018;13(1):159. doi: 10.1186/s13018-018-0870-6

13. Attarian D.E., McCrackin H.J., Devito D.P., McElhaney J.H., Garrett W.E. A biomechanical study of human lateral ankle ligaments and autogenous reconstructive grafts. *Am. J. Sports Med.* 1985;13(6):377–381. doi: 10.1177/036354658501300602

14. van Rijn R.M., van Os A.G., Bernsen R.M., Luijsterburg P.A., Koes B.W., Bierma-Zeinstra S.M. What is the clinical course of acute ankle sprains? A systematic literature review. *Am. J. Med*. 2008;121(4):324–331. e6. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.11.018

15. Renstrom P.A., Lynch S.A. Ankle ligament injuries. *Br. J. Sports Med.* 1997;31(1):11–20. doi: 10.1136/bjsm.31.1.11

16. Valovich McLeod T.C., Snyder A.R., Parsons J.T., Curtis Bay R., Michener L.A., Sauers E.L. Using disablement models and clinical outcomes assessment to enable evidence-based athletic training practice, part I: disablement models. *J. Athl. Train*. 2008;43(4):428–436. doi: 10.4085/1062-6050-43.4.437

17. Vuurberg G., Hoorntje A., Wink L.M., van der Doelen B.F.W., van den Bekerom M.P., Dekker R., van Dijk C.N., Krips R., Loogman M.C.M., Ridderikhof M.L., … Kerkhoffs G.M.M. Diagnosis, treatment and prevention of ankle sprains: update of an evidence-based clinical guideline. *Br. J. Sports. Med*. 2018;52(15):956. doi: 10.1136/bjsports-2017-098106

18. Hiller C.E., Kilbreath S.L., Refshauge K.M. Chronic ankle instability: evolution of the model. *J. Athl. Train.* 2011;46(2):133–141. doi: 10.4085/1062-6050-46.2.133

19. Safran M.R., Benedetti R.S., Bartolozzi A.R. 3rd, Mandelbaum B.R. Lateral ankle sprains: a comprehensive review, part 1: etiology, pathoanatomy, histopathogenesis, and diagnosis. *Med. Sci. Sports Exerc*. 1999;31(7 Suppl):429–437. doi: 10.1097/00005768-199907001-00004

20. Davis P.F., Trevino S.G. Ankle injuries. *In: Baxter D.E., ed. The Foot and Ankle in Sport.* Vol 1. St Louis, MO: Mosby-Yearbook, 1995. P. 158–164.

21. Karlsson J., Lansinger O. Lateral instability of the ankle joint. *Clin. Orthop. Relat. Res*. 1992;(276):253–261.

22. Bernier J.N., Perrin D.H., Rijke A. Effect of unilateral functional instability of the ankle on postural sway and inversion and eversion strength. *J. Athl. Train.* 1997;32(3):226–232.

23. Freeman M.A. Instability of the foot after injuries to the lateral ligament of the ankle. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1965;47(4):669–677.

24. Coughlin M.J., Schenck R.C. Jr, Grebing B.R., Treme G. Comprehensive reconstruction of the lateral ankle for chronic instability using a free gracilis graft. *Foot Ankle Int*. 2004;25(4):231–241. doi: 10.1177/107110070402500407

25. Evans G.A., Hardcastle P., Frenyo A.D. Acute rupture of the lateral ligament of the ankle. To suture or not to suture? *J. Bone Joint Surg. Br*. 1984;66(2):209–212. doi: 10.1302/0301-620X.66B2.6368563

26. Tropp H., Odenrick P., Gillquist J. Stabilometry recordings in functional and mechanical instability of the ankle joint. *Int. J. Sports. Med*. 1985;6(3):180–182. doi: 10.1055/s-2008-1025836

27. Casillas M.M. Ligament injuries of the foot and ankle in adult athletes. *In: Sports Medicine: Principles and Practice.* Vol 2. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2002. P. 2323–2348.

28. Konradsen L., Bech L., Ehrenbjerg M., Nickelsen T. Seven years follow-up after ankle inversion trauma. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 2002;12(3):129–135. doi: 10.1034/j.1600-0838.2002.02104.x

29. Ryan L. Mechanical stability, muscle strength and proprioception in the functionally unstable ankle. *Aust. J. Physiother.* 1994;40(1):41–47. doi: 10.1016/S0004-9514(14)60453-0

30. Rosenbaum D., Becker H.P., Gerngroß H., Claes L. Peroneal reaction times for diagnosis of functional ankle instability. *Foot Ankle Surg*. 2000;6(1):31–38. doi: 10.1046/j.1460-9584.2000.00177.x

31. MacAuley D. Review Ankle injuries: same joint, different sports. *Med. Sci. Sports. Exerc*. 1999;31(7 Suppl):409–411. doi: 10.1097/00005768-199907001-00001

32. Wester J.U., Jespersen S.M., Nielsen K.D., Neumann L. Wobble board training after partial sprains of the lateral ligaments of the ankle: a prospective randomized study. *J. Orthop. Sports. Phys. Ther*. 1996;23(5):332–336. doi: 10.2519/jospt.1996.23.5.332

33. Gribble P.A., Delahunt E., Bleakley C.M., Caulfield B., Docherty C.L., Fong D.T., Fourchet F., Hertel J., Hiller C.E., Kaminski T.W., … Wikstrom E.A. Selection criteria for patients with chronic ankle instability in controlled research: a position statement of the International Ankle Consortium. *J. Athl. Train.* 2014;49(1):121–127. doi: 10.4085/1062-6050-49.1.14

34. Gribble P.A., Bleakley C.M., Caulfield B.M., Docherty C.L., Fourchet F., Fong D.T.P., Hertel J., Hiller C.E., Kaminski T.W., McKeon P.O., … Delahunt E. 2016 consensus statement of the International Ankle Consortium: prevalence, impact and long-term consequences of lateral ankle sprains. *Br. J. Sports. Med.* 2016;50(24):1493–1495. doi: 10.1136/bjsports-2016-096188

35. Delahunt E., Bleakley C.M., Bossard D.S., Caulfield B.M., Docherty C.L., Doherty C., Fourchet F., Fong D.T., Hertel J., Hiller C.E., … Gribble P.A. Clinical assessment of acute lateral ankle sprain injuries (ROAST): 2019 consensus statement and recommendations of the International Ankle Consortium. *Br. J. Sports. Med*. 2018;52(20):1304–1310. doi: 10.1136/bjsports-2017-098885

36. Ajis A., Maffulli N. Conservative management of chronic ankle instability. *Foot Ankle Clin*. 2006;11(3):531–537. doi: 10.1016/j.fcl.2006.07.004

37. Mattacola C.G., Dwyer M.K. Rehabilitation of the ankle after acute sprain or chronic instability. *J. Athl. Train*. 2002;37(4):413–429.

38. Janssen K.W., van Mechelen W., Verhagen E.A. Bracing superior to neuromuscular training for the prevention of self-reported recurrent ankle sprains: a three-arm randomised controlled trial. *Br. J. Sports. Med*. 2014;48(16):1235–1239. doi: 10.1136/bjsports-2013-092947

39. Surve I., Schwellnus M.P., Noakes T., Lombard C. A fivefold reduction in the incidence of recurrent ankle sprains in soccer players using the Sport-Stir-

rup orthosis. *Am. J. Sports. Med.* 1994;22(5):601–606. doi: 10.1177/036354659402200506

40. McGuine T.A., Keene J.S. The effect of a balance training program on the risk of ankle sprains in high school athletes. *Am. J. Sports. Med*. 2006;34(7):1103–1111. doi: 10.1177/0363546505284191

41. Baumhauer J.F., O'Brien T. Surgical considerations in the treatment of ankle instability. *J. Athl. Train*. 2002;37(4):458–462.

42. McCriskin B.J., Cameron K.L., Orr J.D., Waterman B.R. Management and prevention of acute and chronic lateral ankle instability in athletic patient populations. *World J. Orthop*. 2015;6(2):161–171. doi: 10.5312/wjo.v6.i2.161

43. Guillo S., Bauer T., Lee J.W., Takao M., Kong S.W., Stone J.W., Mangone P.G., Molloy A., Perera A., Pearce C.J., … Calder J. Consensus in chronic ankle instability: aetiology, ssessment, surgical indications and place for arthroscopy. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2013;99(8 Suppl):411–419. doi: 10.1016/j.otsr.2013.10.009

44. Gerstner Garces J.B. Chronic ankle instability. *Foot Ankle Clin*. 2012;17(3):389–398. doi: 10.1016/j.fcl.2012.06.001

45. Chrisman O.D., Snook G.A. Reconstruction of lateral ligament tears of the ankle: an experimental study and clinical evaluation of seven patients treated by a new modification of the Elmslie procedure. *J. Bone Joint Surg. Ser A*. 1969;51:904–912. doi: 10.2106/00004623-196951050-00007

46. Evans D.L. Recurrent instability of the ankle; a method of surgical treatment. *Proc. R. Soc. Med.* 1953;46(5):343–344.

47. Watson-Jones R. Recurrent forward dislocation of the ankle joint. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1952;34:519.

48. Bahr R., Pena F., Shine J., Lew W.D., Tyrdal S., Engebretsen L. Biomechanics of ankle ligament reconstruction. An in vitro comparison of the Brostrom repair, Watson-Jones reconstruction, and a new anatomic reconstruction technique. *Am. J. Sports. Med*. 1997;25(4):424–432. doi: 10.1177/036354659702500402

49. Bell S.J., Mologne T.S., Sitler D.F., Cox J.S. Twenty-six-year results after Brostrom procedure for chronic lateral ankle instability. *Am. J. Sports. Med*. 2006;34(6):975–978. doi: 10.1177/0363546505282616

50. Nakata K., Shino K., Horibe S., Natsuume T., Mae T., Ochi T. Reconstruction of the lateral ligaments of the ankle using solvent-dried and gamma-irradiated allogeneic fascia lata. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2000;82(4):579–582. doi: 10.1302/0301-620x.82b4.10368

51. Boyer D.S., Younger A.S. Anatomic reconstruction of the lateral ligament complex of the ankle using a gracilis autograft. *Foot Ankle Clin*. 2006;11(3):585–595. doi: 10.1016/j.fcl.2006.06.017

52. Xu X., Hu M., Liu J., Zhu Y., Wang B. Minimally invasive reconstruction of the lateral ankle ligaments using semitendinosus autograft or tendon allograft. *Foot Ankle Int*. 2014;35(10):1015–1021. doi: 10.1177/1071100714540145

53. Paterson R., Cohen B., Taylor D., Bourne A., Black J. Reconstruction of the lateral ligaments of the ankle using semi-tendinosis graft. *Foot Ankle Int*. 2000;21(5):413–419. doi: 10.1177/107110070002100510

54. Matheny L.M., Johnson N.S., Liechti D.J., Clanton T.O. Activity level and function after lateral ankle ligament repair versus reconstruction. *Am. J. Sports. Med*. 2016;44(5):1301–1308. doi: 10.1177/0363546515627817

55. Brostrom L. Sprained ankles. V. Treatment and prognosis in recent ligament ruptures. *Acta Chir. Scand*. 1966;132(5):537–550.

56. Brostrom L. Sprained ankles. VI. Surgical treatment of "chronic" ligament ruptures. *Acta Chir. Scand.* 1966;132(5):551–565.

57. Gould N. Repair of lateral ligament of ankle. *Foot Ankle*. 1987;8(1):55–58. doi: 10.1177/107110078700800111

58. Gould N., Seligson D., Gassman J. Early and late repair of lateral ligament of the ankle. *Foot Ankle.* 1980;1(2):84–89. doi: 10.1177/107110078000100206

59. Hamilton W.G., Thompson F.M., Snow S.W. The modified Brostrom procedure for lateral ankle instability. *Foot Ankle*. 1993;14(1):1–7. doi: 10.1177/107110079301400101

60. Liu W., Li H., Hua Y. Quantitative magnetic resonance imaging (MRI) analysis of anterior talofibular ligament in lateral chronic ankle instability ankles pre- and postoperatively. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):397. doi: 10.1186/s12891-017-1758-z

61. Drakos M.C., Behrens S.B., Paller D., Murphy C., DiGiovanni C.W. Biomechanical comparison of an open vs arthroscopic approach for lateral ankle instability. *Foot Ankle Int.* 2014;35(8):809–815. doi: 10.1177/1071100714535765

62. Maffulli N., Del Buono A., Maffulli G.D., Oliva F., Testa V., Capasso G., Denaro V. Isolated anterior Talofibular ligament Broström repair for chronic lateral ankle instability. *Am. J. Sports. Med*. 2013;41(4):858–864. doi: 10.1177/0363546512474967

63. Yeo E.D., Lee K.T., Sung I.H., Lee S.G., Lee Y.K. Comparison of all-inside arthroscopic and open techniques for the modified Brostrom procedure for ankle instability. *Foot Ankle Int.* 2016;37(10):1037–1045. doi: 10.1177/1071100716666508

64. Rigby R.B., Cottom J.M. A comparison of the "all-inside" arthroscopic Brostrom procedure with the traditional open modified Brostrom-Gould technique: a review of 62 patients. *Foot Ankle Surg.* 2019;25(1):31–36. doi: 10.1016/j.fas.2017.07.642

65. Vega J., Golano P., Pellegrino A., Rabat E., Pena F. All-inside arthroscopic lateral collateral ligament repair for ankle instability with a knotless suture

anchor technique. *Foot Ankle Int.* 2013;34(12):1701–1709. doi: 10.1177/1071100713502322

66. Мацакян А.М., Кесян Г.А., Очкуренко А.А., Бутаев Б.Г., Ширмазанян А.Г., Процко В.Г. Использование модифицированной артроскопической стабилизации голеностопного сустава в лечении хронической наружной нестабильности. *Вестн. травматол. и ортопедии.* 2017;(1):32–36.

Matsakyan A.M., Kesyan G.A., Okhurenko A.A., Butaev B.G., Shirmazanyan A.G., Protsko V.G. Use of modified arthroscopic ancle joint stabilization for the treatment of chronic lateral instability *Vestnik travmatologii i ortopedii = Reporter of Traumatology and Orthopedics.* 2017;(1):32–36. [In Russian].

67. Guelfi M., Zamperetti M., Pantalone A., Usuelli F.G., Salini V., Oliva X.M. Open and arthroscopic lateral ligament repair for treatment of chronic ankle instability: a systematic review. *Foot Ankle Surg*. 2018;24(1):11–18. doi: 10.1016/j.fas.2016.05.315

68. Xu D.L., Gan K.F., Li H.J., Zhou S.Y., Lou Z.Q., Wang Y., Li G.Q., Ruan C., Hu X., Chen Y.L., Ma W.H. Modified Broström repair with and without augmentation using suture tape for chronic lateral ankle instability. *Orthop. Surg*. 2019;11(4):671–678. doi: 10.1111/os.12516

69. Petrera M., Dwyer T., Theodoropoulos J.S., Ogilvie-Harris D.J. Short- to medium-term outcomes after a modified Brostrom repair for lateral ankle instability with immediate postoperative weightbearing. *Am. J. Sports Med.* 2014;42(7):1542–1548. doi: 10.1177/0363546514530668

70. Waldrop N.E. 3rd, Wijdicks C.A., Jansson K.S., LaPrade R.F., Clanton T.O. Anatomic suture anchor versus the Brostrom technique for anterior talofibular ligament repair: a biomechanical comparison. *Am. J. Sports. Med*. 2012;40(11):2590–2596. doi: 10.1177/0363546512458420

71. Schuh R., Benca E., Willegger M., Hirtler L.3, Zandieh S., Holinka J., Windhager R. Comparison of Brostrom technique, suture anchor repair, and tape augmentation for reconstruction of the anterior talofibular ligament. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2016;24(4):1101–1107. doi: 10.1007/s00167-015-3631-7

72. Cho B.K., Park K.J., Park J.K., SooHoo N.F. Outcomes of the modified brostrom procedure augmented with suture-tape for ankle instability in patients with generalized ligamentous laxity. *Foot Ankle Int*. 2017;38(4):405–411. doi: 10.1177/1071100716683348

73. Messer T.M., Cummins C.A., Ahn J., Kelikian A.S. Outcome of the modified Brostrom procedure for chronic lateral ankle instability using suture anchors. *Foot Ankle Int*. 2000;21(12):996–1003. doi: 10.1177/107110070002101203

74. Cho B.K., Park K.J., Kim S.W., Lee H.J., Choi S.M. Minimal invasive suture-tape augmentation for chronic ankle instability. *Foot Ankle Int.* 2015;36(11):1330–1338. doi: 10.1177/1071100715592217

75. Li X., Killie H., Guerrero P., Busconi B.D. Anatomical reconstruction for chronic lateral ankle instability in the high-demand athlete: functional outcomes after the modified Brostrom repair using suture anchors. *Am. J. Sports Med*. 2009;37(3):488–494. doi: 10.1177/0363546508327541

Сведения об авторах:

Захаров Григорий Геннадьевич, ORCID: 0000-0002-0442-8149
Захарова Мария Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3299-4743; e-mail: mariia_gabitova91@mail.ru
Лычагин Алексей Владимирович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-2202-8149
Дрогин Андрей Роальдович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-2006-6088
Подлесная Анна Александровна, ORCID: 0000-0002-6694-0199

Information about the authors:

Grigorii G. Zakharov, ORCID 0000-0002-0442-8149
Mariia A. Zakharova, candidate of medical sciences; ORCID: 0000-0003-3299-4743; e-mail: mariia_gabitova91@mail.ru
Alexey V. Lychagin, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2202-8149
Andrey R. Drogin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2006-6088
Anna A. Podlesnaya, ORCID: 0000-0002-6694-0199

Поступила в редакцию 20.04.2023
После доработки 01.08.2023
Принята к публикации 06.09.2023

Received 20.04.2023
Revision received 01.08.2023
Accepted 06.09.2023

УДК 616-092.19 DOI: 10.18699/SSMJ20230509
Оригинальное исследование / Research article

Оценка вклада глутатионовой системы и продуктов окисления биомолекул в состояние свободнорадикального гомеостаза у женщин двух этнических групп с инсомнией

Н.В. Семёнова, А.С. Лесная, И.М. Мадаева, О.А. Никитина, Л.И. Колесникова

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

Резюме

Результаты последних исследований, в том числе и собственные, показали изменение уровня продуктов свободнорадикального окисления и параметров системы глутатиона у женщин с инсомнией в климактерическом периоде в зависимости от этнической принадлежности пациенток. Цель исследования – оценить информативность данных показателей и их вклад в состояние свободнорадикального гомеостаза у женщин русского и бурятского этносов с инсомнией в климактерическом периоде. **Материал и методы.** Исследование проведено на 230 женщинах климактерического периода, представительницах русского (n = 136) и бурятского (n = 94) этносов. Женщины прошли общеклиническое обследование, были проанкетированы и после этого разделены по фазам климактерия на группы контроля и группы с инсомнией. Для определения значений показателей глутатионовой системы и продуктов окисления биомолекул использованы иммуноферментные, спектрофотометрические и флуориметрические методы анализа. Информативность исследуемых показателей и их вклад в состояние свободнорадикального гомеостаза оценивали с помощью дискриминантного анализа. **Результаты и их обсуждение.** Наиболее информативными показателями в группе женщин русского этноса с инсомнией в перименопаузе были содержание конечных продуктов неферментативного гликирования (AGEs), окисления белков (AOPP), окислительной модификации ДНК, окисленного глутатиона, активность глутатионредуктазы; в постменопаузе – концентрация AOPP, продуктов окислительной модификации ДНК и активность глутатионредуктазы. У женщин бурятского этноса в перименопаузе наиболее информативными были содержание AGEs, восстановленного и окисленного глутатиона и их соотношение, а в постменопаузе – уровень AGEs, окисленного глутатиона и активность глутатионредуктазы. Разработаны математические модели, демонстрирующие превалирование вклада прооксидантного компонента редокс-баланса у пациенток русского этноса и антиоксидантного компонента у женщин бурятского этноса и позволяющие с высокой точностью охарактеризовать лиц с инсомнией в зависимости от фазы климактерия и этнической принадлежности. **Заключение.** У женщин русского этноса при наличии инсомнии в климактерическом периоде наибольший вклад в состояние свободнорадикального гомеостаза вносят продукты окисления биомолекул, характеризующие преобладание процессов дизадаптации, у женщин бурятского этноса – компоненты глутатионовой системы, характеризующие активацию адаптационных возможностей на протяжении всего периода климактерия.

Ключевые слова: глутатионовая система, свободнорадикальное окисление, этника, инсомния.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена в рамках НИР ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (121022500180-6) с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека.

Автор для переписки: Лесная А.С., e-mail: tasi121212@mail.ru

Для цитирования: Семёнова Н.В., Лесная А.С., Мадаева И.М., Никитина О.А., Колесникова Л.И. Оценка вклада глутатионовой системы и продуктов окисления биомолекул в состояние свободнорадикального гомеостаза у женщин двух этнических групп с инсомнией**.** *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(5):95–101. doi: 10.18699/SSMJ20230509

Assessment of the glutathione system and the biomolecules oxidation products contribution to the state of free radical homeostasis in women of two ethnic groups with insomnia

N.V. Semenova, A.S. Lesnaya, I.M. Madaeva, O.A. Nikitina, L.I. Kolesnikova

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

Abstract

Own and literature data showed a change in the free radical oxidation products and indicators of the glutathione system concentration in menopausal women with insomnia. The change in the studied parameters depended on the ethnicity of the patients. The aim of the study was to assess the informative value of these indicators and their contribution to the state of free radical homeostasis in menopausal women of Russian and Buryat ethnic groups with insomnia. **Material and methods.** The study involved women of the menopausal period of the Russian (n = 136) and Buryat ethnos (n = 94). The women underwent a general clinical examination and a questionnaire. Then they were divided into climacteric phases, control groups and groups with insomnia. Enzyme immunoassay, spectrophotometric and fluorometric methods of analysis were used to determine values of glutathione system and biomolecule oxidation products. The informative value of the studied indicators and their contribution to the state of free-radical homeostasis was assessed with the help of discriminant analysis. **Results and discussion.** The most informative indicators in the group of Russian women with insomnia in perimenopause were content of advanced glycation end products (AGEs), advanced oxidation protein products (AOPP), products of DNA oxidative modification, oxidized glutathione, glutathione reductase activity; in postmenopause – concentration of AOPP, products of DNA oxidative modification, and glutathione reductase activity. In Buryat perimenopausal women the most informative values were content of AGEs, of reduced and oxidized glutathione and their ratio, and in postmenopause – content of AGEs, of oxidized glutathione and glutathione reductase activity. Mathematical models have been developed that demonstrate the prevalence of the redox balance prooxidant component contribution in Russian ethnic group and the antioxidant component in Buryat ethnic group and allow characterizing patients with insomnia with high accuracy depending on the phase of menopause and ethnicity. **Conclusions.** In women of the Russian ethnic group with insomnia in the menopausal period, the greatest contribution to the state of free radical homeostasis is made by the products of oxidation of biomolecules, which characterizes the predominance of the processes of disadaptation. In women of the Buryat ethnic group, in response to insomnia in the climacteric period, the components of the glutathione system make the greatest contribution to the state of free radical homeostasis, which characterizes the activation of adaptive capabilities throughout the climacteric period.

Key words: glutathione system, free radical oxidation, ethnicity, insomnia.

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

Acknowledgments. The work was carried out within the framework of the research of the Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems» (121022500180-6) using the equipment of the Center for Collective Use “Center for the Development of Progressive Personalized Health Technologies” of the Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems.

Correspondence author: Lesnaya A.S., e-mail: tasi121212@mail.ru

Citation: Semenova N.V., Lesnaya A.S., Madaeva I.M., Nikitina O.A., Kolesnikova L.I. Assessment of the glutathione system and the biomolecules oxidation products contribution to the state of free radical homeostasis in women of two ethnic groups with insomnia. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(5):95–101. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230509

Введение

По данным Минздрава России, средняя продолжительность жизни за последние 100 лет достигла своего исторического максимума, а при разделении общей популяции по половому признаку выявлено, что у женщин она на 10 лет больше, чем мужчин. Однако бóльшая продолжительность жизни у женского населения не связана с увеличением ее качества, потому как первые возрастные изменения у них, т.е. наступление менопаузы, сопровождаются увеличением метаболических нарушений и обострением хронических патологий, приводя к климактерическому синдрому [1].

Одной из основных и наименее изученных составляющих климактерического синдрома служат нарушения сна, интерес к которым достиг своего пика в последние годы. Нарушения сна

обнаруживаются у большинства женщин, переступивших порог менопаузы, хотя сама по себе инсомния не является нормальной частью процесса старения [2, 3]. Лидирующим мнением об этиологии инсомнических расстройств является представление о том, что сон и циркадные ритмы чувствительны к изменениям гормонального фона, где особенно выделяют влияние гипоэстрогении и гипомелатонинемии на развитие нарушений сна [4–6]. При этом как эстрогенам, так и мелатонину присущи свойства антиоксидантов, поэтому представленные гормональные дефициты являются также факторами риска для развития нарушений свободнорадикального гомеостаза с формированием метаболических стрессов. За счет перекрестных механизмов патогенеза метаболические стрессы и инсомния могут не только развиваться параллельно, но и усиливать друг друга с формированием кругов патогенеза [7].

Для сохранения свободнорадикального баланса в организме функционирует система антиоксидантной защиты, а наиболее значимым компонентом в ней отмечают трипептид глутатион. Глутатион активно участвует в редокс-регуляции, также реализация его функций может осуществляться посредством соответствующих ферментов, что расширяет роль глутатиона в защите основных видов макромолекул [8].

Освещая данный вопрос, нельзя не отметить различия в интенсивности свободнорадикальных окислительных процессов у людей разных этнических групп. Предполагается, что такие различия могут являться следствием формирования у лиц внутри этноса, проживающих долгое время на одной территории, защитно-приспособительных механизмов саногенеза, что характеризует их адаптационные возможности [9, 10]. Проведенные ранее исследования показали этнические особенности течения свободнорадикальных окислительных процессов у женщин в климактерическом периоде, в том числе с инсомническими расстройствами [11–13], однако не установлена информативность параметров глутатионовой системы и окисления биомолекул, а также вклад про- и антиоксидантного компонентов в свободнорадикальный гомеостаз, что и стало целью настоящего исследования.

Материал и методы

Исследование проведено на 230 женщинах климактерического периода, которые составили группы русского (n = 136) и бурятского (n = 94) этноса. Этническая принадлежность женщин определялась на основании генеалогического анамнеза (три поколения одной этнической группы) и самоидентификации с учетом элементов фенотипа. Выполнялись сбор анамнеза и общеклиническое обследование для выявления сопутствующих заболеваний. Женщины с обострением хронических заболеваний, имеющие сахарный диабет, применяющие заместительную гормональную терапию и антиоксидантные препараты, а также вступившие в период климактерия после хирургических вмешательств, были исключены из исследования. Распределение участниц по группам климактерия осуществлялось после осмотра гинеколога согласно клиническим рекомендациям [14]. Для выявления нарушений сна применяли диагностические опросники: специализированный опросник сна (Стэнфордский центр изучения сна, США) и тест для оценки субъективной тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI) [15]. Пациенткам с жалобами на храп дополнительно проводили полисомнографическое исследование с целью верификации синдрома обструктивного апноэ сна для исключения этих женщин из исследования. В результате женщины были разделены на восемь групп:

– группы русского этноса: перименопауза, контроль (n = 21); перименопауза, инсомния (n = 34); постменопауза, контроль (n = 31); постменопауза, инсомния (n = 50);

– группы бурятского этноса: перименопауза, контроль (n = 18); перименопауза, инсомния (n = 26); постменопауза, контроль (n =16); постменопауза, инсомния (n = 34).

Далее у всех обследованных изучили параметры интенсивности процессов свободнорадикального окисления. В качестве материала для исследования использовали сыворотку, плазму крови и лизат эритроцитов. Последний получали путем двойной отмывки эритроцитов физиологическим раствором с последующим добавлением к 0,5 мл полученной эритроцитарной массы 4,5 мл дистилированной воды. Исследуемый материал хранили при температуре –40 °С.

Лабораторные методы анализа включали оценку содержания продуктов свободнорадикального окисления, характеризующих интенсивность деструктивных процессов, и компонентов системы глутатиона, характеризующих адаптивный ответ. В сыворотке крови иммуноферментным методом на фотометре ELx808» (BioTek, США) измеряли уровень конечных продуктов неферментативного гликирования (AGEs) (набор фирмы Cloud-Clone Corporation, США) и 8-OH-2-деоксигуанозина (8-OHdG) (Assay Designs DNA Damage ELISA Kit, США), в плазме крови – содержание конечных продуктов окисления белков (AOPP) (Immundiagnostik, Германия). Оценивали компоненты глутатионовой системы: содержание восстановленного (GSH) и окисленного глутатиона (GSSG) в лизате эритроцитов с расчетом их

соотношения (GSH/GSSG) [16], концентрацию глутатион-S-трансферазы π (Immundiagnostik) и активность глутатионредуктазы (RANDOX, Великобритания) в сыворотке крови.

Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с помощью критериев Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро – Уилка, а также визуально-графическим методом. Распределение показателей свободнорадикального гомеостаза отличалось от нормального, поэтому данные представлены в виде медианы (*Me*) и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. Анализ межгрупповых различий для независимых выборок проводили с использованием критерия Краскела – Уоллиса и медианного теста с последующими апостериорными сравнениями с использованием критерия Манна – Уитни. Для выбора наиболее информативных показателей, оценки вклада факторов в свободнорадикальный гомеостаз и составления уравнений линейной классификационной функции использовали многофакторный дискриминантный анализ. Критический уровень значимости составил 5 % (0,05).

Результаты

Ранее нами исследовано содержание продуктов свободнорадикального окисления и параметров системы глутатиона у женщин с инсомнией в период климактерия [11–13]. У пациенток русского этноса она сопровождалась повышением содержания AGEs, AOPP, активности глутатионредуктазы и соотношения GSH/GSSG в перименопаузе, окислительной модификации ДНК в постменопаузе, у женщин бурятского этноса – увеличением концентрации GSH и соотношения GSH/GSSG вне зависимости от стадии климактерического периода.

На основании полученных данных в настоящем исследовании проведена оценка информативности параметров свободнорадикального гомеостаза с использованием дискриминантного анализа, которая показала, что наиболее показательны в группе женщин русского этноса с инсомнией в перименопаузе содержание AGEs, AOPP, 8-OHdG, GSH и активность глутатионредуктазы, в постменопаузе – концентрация AOPP, 8-OHdG и активность глутатионредуктазы. У женщин бурятского этноса наблюдалось различие между фазами климактерия: в перименопаузе наиболее информативными были содержание AGEs, GSH, GSSG и соотношение GSH/GSSG, а в постменопаузе – концентрация AGEs, GSSG и активность глутатионредуктазы (рис. 1).

Представление данных дискриминантного анализа в процентном соотношении позволило оценить вклад прооксидантного и антиоксидантного компонентов в различие профилей свободнорадикального гомеостаза для двух этнических групп в зависимости от стадии климактерия (рис. 2). У женщин русского этноса при наличии возраст-ассоциированной инсомнии наблюдается сдвиг редокс-баланса в сторону интенсификации процессов свободнорадикального окисления на фоне недостаточной активности антиоксидантной системы. С возрастом и продолжительностью климактерического периода вклад прооксидантных факторов приобретает более выраженный характер наряду со снижением общей антиоксидантной активности в 2 раза. У женщин бурятского этноса при наличии инсомнии в климактерическом пе-

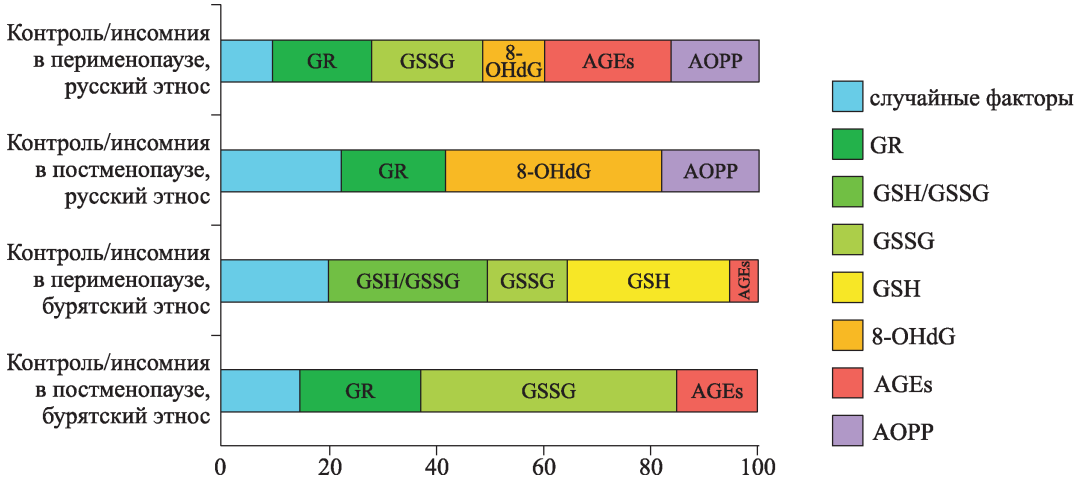


Рис. 1. *Наиболее информативные показатели свободнорадикального гомеостаза у женщин двух этнических групп с инсомнией в разных фазах климактерия; GR – глутатионредуктаза*

Fig. 1. *The most informative indicators of free radical homeostasis in menopausal women of two ethnic groups with insomnia; GR – glutathione reductase*

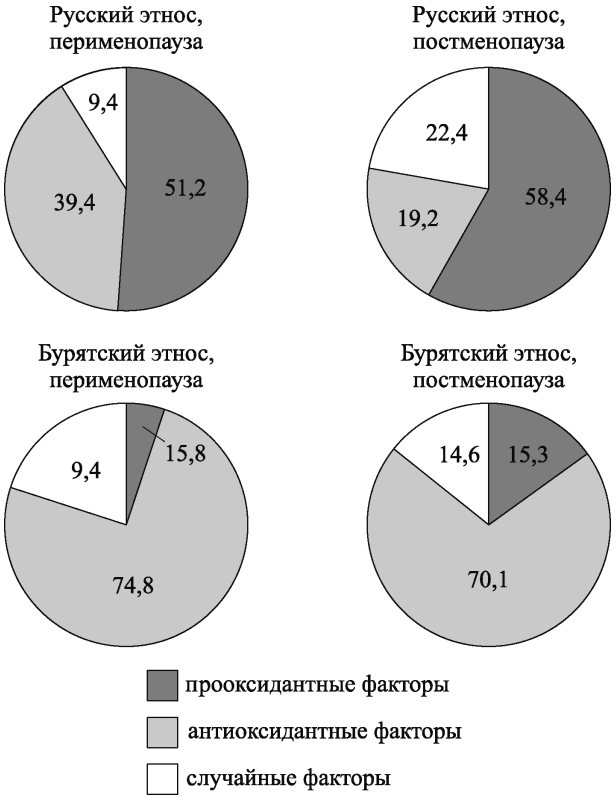


Рис. 2. *Оценка вклада глутатионовой системы (антиоксидантных факторов) и продуктов окисления биомолекул (прооксидантных факторов) в состояние свободнорадикального гомеостаза в исследуемых группах*

Fig. 2. *Assessment of the glutathione system (antioxidant factors) and biomolecule oxidation products contribution (pro-oxidant factors) in the state of free radical homeostasis in the study groups*

риоде, напротив, показано значительное преобладание антиоксидантных факторов над прооксидантными, что указывает на высокие адаптивные возможности и активную реализацию механизмов адаптации в ответ на развитие инсомнических расстройств. С возрастом и продолжительностью климактерия, несмотря на слабо выраженное снижение адаптивного ответа за счет увеличения окислительной нагрузки, наибольший вклад также вносят факторы антиоксидантного звена.

Далее были составлены уравнения линейной классификационной функции, характеризующие профили свободнорадикального гомеостаза у женщин русского и бурятского этноса в зависимости от наличия инсомнии и фазы климактерического периода (таблица). Точность правильности классификации для женщин русского этноса в перименопаузе составляет 90,7 %, в постменопаузе – 77,6 %, для женщин бурятского этноса – соответственно 80,0 и 85,4 %.

Обсуждение

Согласно современным представлениям, сам по себе процесс старения является физиологическим, закономерным и регулируемым явлением, но, несмотря на это, доказано, что наступление менопаузы зачастую сопровождается развитием окислительного стресса [17]. При этом окислительный стресс служит неспецифическим звеном патогенеза большинства заболеваний, в том числе может сформироваться и у людей с инсомнией [18, 19]. Как показывают результаты настоящего исследования, наличие инсомнии действительно вносит вклад в редокс-дисбаланс, что наряду с менопаузой приводит к дополнительной прооксидантной нагрузке на организм женщин. Интересно, что в группах испытуемых наблюдается различный антиоксидантный ответ на данный вид нарушений. В связи с этим соотношение про- и антиоксидантных факторов позволяет выделить профили свободнорадикального гомеостаза в зависимости от этнической принадлежности женщин.

Профиль свободнорадикального гомеостаза у женщин русского этноса с возраст-ассоциированной инсомнией отражает дизадаптацию, при которой происходит смещение редокс-баланса в сторону интенсификации окислительных реакций. При этом в перименопаузе в ответ на такое смещение происходит активация глутатионредуктазы, что позволяет повышать восстановительную способность глутатионовой системы. В постменопаузе повышения активности глутатионовой системы не наблюдается, в результате чего избыток свободных радикалов модифицирует нуклеотидные основания. Такая ригидность глутатионовой системы на фоне активного образования продуктов окисления свидетельствует о явлении саногенетической недостаточности, в результате чего у пациенток русского этноса можно наблюдать геноповреждающий эффект [20]. В итоге инсомния у женщин русского этноса на протяжении всего периода климактерия ассоциирована с развитием свободнорадикальных нарушений и окислительным повреждением ДНК по мере длительности менопаузы. В связи с этим можно предположить, что сон у них является ключевым механизмом реализации приспособительных реакций, заключающихся в активации антиоксидантных ферментов, а его недостаток снижает способность защитных механизмов, что проявляется преобладанием свободнорадикальных окислительных процессов над антиоксидантными [21].

Профиль свободнорадикального гомеостаза у женщин бурятского этноса с возраст-ассоциированной инсомнией, напротив, отражает проявление адаптационных возможностей у данных групп женщин, доказательством чего служит не

только рост уровня GSH и восстановительного потенциала этой системы, но и, как следствие, отсутствие увеличения содержания продуктов свободнорадикального окисления. Судя по всему, у женщин бурятского этноса восполнение запасов глутатиона происходит за счет его активного синтеза ввиду отсутствия изменений в активности глутатионредуктазы [22]. Ранее в данной этнической группе также было отмечено наиболее благоприятное течение сахарного диабета, сердечно-сосудистых патологий и артериальной гипертензии, а по результатам настоящего исследования теперь к ним можно отнести и инсомнию, ведь оценка сано- и патогенетических взаимоотношений при данной патологии указывает на преобладание процессов восстановления [23].

Заключение

Применение дискриминантного анализа позволило определить наиболее информативные показатели свободнорадикального гомеостаза, составить уравнения линейной классификационной функции и выделить профили редокс-баланса у женщин с инсомнией в климактерическом периоде в зависимости от их этнической принадлежности. У женщин русского этноса при наличии инсомнии в климактерическом периоде наибольший вклад в свободнорадикальный гомеостаз вносят продукты окисления биомолекул, характеризующие преобладание процессов дизадаптации, у пациенток бурятского этноса – компоненты глутатионовой системы, характеризующие активацию адаптационных возможностей на протяжении всего периода климактерия.

Список литературы / References

1. Mumusoglu S., Yildiz B.O. Metabolic syndrome during menopause. *Curr. Vasc. Pharmacol*. 2019;17(6):595–603. doi: 10.2174/1570161116666180904094149

2. Brewster G.S., Riegel B., Gehrman P.R. Insomnia in the older adult. *Sleep Med. Clin*. 2022;17(2):233–239. doi: 10.1016/j.jsmc.2022.03.004

3. Ляшенко Е.А., Левин О.С., Полуэктов М.Г. Расстройства сна у пожилых пациентов. *Соврем. терапия в психиатрии и неврол.* 2015;(2):4–9.

Lyashenko E.A., Levin O.S., Poluektov M.G. Sleep and cognitive disorders in elderly people. *Sovremennaya terapiya v psikhiatrii i nevrologii = Modern Therapy in Psychiatry and Neurology*. 2015;(2):4–9. [In Russian].

4. Baker F.C., Lee K.A. Menstrual cycle effects on sleep. *Sleep. Med. Clin*. 2022;17(2):283–294. doi: 10.1016/j.jsmc.2022.02.004

5. Fatemeh G., Sajjad M., Niloufar R., Neda S., Leila S., Khadijeh M. Effect of melatonin supplementation on sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Neurol*. 2022;269(1):205–216. doi: 10.1007/s00415-020-10381-w

6. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Мадаева И.М., Семенова Н.В. Этногенетические и молекулярно-метаболические аспекты нарушений сна в климактерическом периоде. М.: РАН, 2019. 138 с.

Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Madaeva I.M., Semenova N.V. Ethnogenetic and molecular-metabolic aspects of sleep disorders in the menopausal period. Moscow, 2019. 138 p. [In Russian].

7. Hill V.M., O'Connor R.M., Sissoko G.B., Irobunda I.S., Leong S., Canman J.S., Stavropoulos N., Shirasu-Hiza M. A bidirectional relationship between sleep and oxidative stress in Drosophila. *PLoS Biol*. 2018;16(7):2005206. doi: 10.1371/journal.pbio.2005206

8. Борисенок О.А., Бушма М.И., Басалай О.Н., Радковец А.Ю. Биологическая роль глутатиона. *Мед. новости*. 2019;(7):3–8.

Borisenok O.A., Bushma M.I., Basalai O.N., Radkovets A.Y. Glutathione biological role. *Meditsinskie novosti = Medical News*. 2019;(7):3–8. [In Russian].

9. Манчук В.Т. Этнические и экологические факторы в развитии патологии у коренного населения Севера и Сибири. *Бюл. СО РАМН*. 2012;32(1):93–98.

Manchuk V.T. Ethnic and ecological factors in the development of pathology in natives of Siberia and the North. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences.* 2012;32(1):93–98. [In Russian].

10. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Лабыгина А.В., Долгих М.И., Натяганова Л.В., Первушина О.А. Проблемы этноса в медицинских исследованиях (обзор литературы). *Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН.* 2013;(4):153–159.

Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Labygina A.V., Dolgikh M.I., Natyaganova L.V., Pervushina O.A. The ethnos in medical researches (literature review). *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of East Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;(4):153–159. [In Russian].

11. Семенова Н.В., Бричагина А.С., Никитина О.А., Мадаева И.М., Колесников С.И., Колесникова Л.И. Параметры карбонильного стресса и окислительная модификация ДНК при возрастной менопаузе у женщин русской и бурятской этнических групп. *Экол. человека*. 2022;(6):415–423. doi: 10.17816/humeco105578

Semenova N.V., Brichagina A.S., Nikitina O.A., Madaeva I.M., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I. Carbonil stress parameters and DNA oxidative modification in russian and buryat women with age-related menopause. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*.

2022;(6):415–423. [In Russian]. doi: 10.17816/humeco105578

12. Семенова Н.В., Мадаева И.М., Бричагина А.С., Колесников С.И., Колесникова Л.И. Глутатионовый компонент антиоксидантного статуса у женщин с инсомнией в менопаузе. *Бюл. эксперим. биол. и мед*. 2022;173(6):765–769. doi: 10.47056/0365-9615-2022-173-6-765-769

Semenova N.V., Madaeva I.M., Brichagina A.S., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I. Glutathione component of antioxidant status in menopausal women with insomnia. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2022;173(6):775–778. doi: 10.1007/s10517-022-05628-7

13. Лесная А.С., Семенова Н.В., Мадаева И.М., Колесникова Л.И. Функциональное состояние глутатионовой системы у женщин бурятского этноса с инсомнией в климактерическом периоде. *Acta Biomed. Sci*. 2022;7(5-1):195–202. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.21

Lesnaya A.S., Semenova N.V., Madaeva I.M., Kolesnikova L.I. Functional state of glutathione system in menopausal women of the Buryat ethnic group with insomnia. *Acta Biomed. Sci*. 2022;7(5-1):195–202. [In Russian]. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.21

14. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Юренева С.В., Ермакова Е.И., Чернуха Г.Е., Якушевская О.В. Менопауза и климактерическое состояние у женщин. Клинические рекомендации. М.: НМИЦ АГП им В.И. Кулакова, 2016. 38 с.

Sukhikh G.T., Smetnik V.P., Yureneva S.V., Ermakova E.I., Chernukha G.E., Yakushevskaya O.V. Menopause and menopausal condition in women. Clinical recommendations. Moscow, 2016. 38 p. [In Russian].

15. Savard J., Simard S., Morin C. Insomnia. *In: Formulation and treatment in clinical health psychology*. Eds. A. Nikcevic, A. Kuczmierczyk, M. Bruch. London: Routledge, 2006. 302 p.

16. Hissin P.J., Hilf R. A fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. *Anal. Biochem.* 1976;74(1):214–226. doi: 10.1016/0003-2697(76)90326-2

17. Sanchez-Rodriguez M.A., Zacarías-Flores M., Arronte-Rosales A., Correa-Munoz E., Mendoza-Nunez V.M. Menopause as risk factor for oxidative stress. *Menopause*. 2012;19(3):361–367. doi: 10.1097/gme.0b013e318229977d

18. Gulec M., Ozkol H., Selvi Y., Tuluce Y., Aydin A., Besiroglu L., Ozdemir P.G. Oxidative stress in patients with primary insomnia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2012;37(2):247–251. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.02.011

19. Liang B., Li Y.H., Kong H. Serum paraoxonase, arylesterase activities and oxidative status in patients with insomnia. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2013;17(18):2517–2522.

20. Артеменков А.А. Генетико-физиологическое и эволюционное значение дезадаптаций (обзор). *Ж. мед.-биол. исслед*. 2018;6(4):319–331. doi: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.319

Artemenkov A.A. Genetic, physiological and evolutionary significance of maladaptation (review). *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy = Journal of Medical and Biological Research*. 2018; 6(4): 319–331. [In Russian]. doi: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.319

21. Reimund E. The free radical flux theory of sleep. *Med. Hypotheses*. 1994;43(4):231–233. doi: 10.1016/0306-9877(94)90071-x

22. McCarty M.F., O'Keefe J.H., DiNicolantonio J.J. Dietary glycine is rate-limiting for glutathione synthesis and may have broad potential for health protection. *Ochsner. J*. 2018;18(1):81–87.

23. Даренская М.А. Этнические и региональные аспекты патологических процессов у человека. *Acta Biomed. Sci.* 2012;(2-2):152–159.

Darenskaya M.A. Ethnic and regional aspects of the human pathology processes. *Acta Biomed. Sci.* 2012;(2-2):152–159. [In Russian].

Сведения об авторах:

Семёнова Наталья Викторовна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-6512-1335, e-mail: natkor_84@mail.ru
Лесная Анастасия Сергеевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-1055-4608, e-mail: tasi121212@mail.ru
Мадаева Ирина Михайловна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-3423-7260, e-mail: nightchild@mail.ru
Никитина Ольга Андреевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-1926-9694, e-mail: olga_tolpygina@mail.ru
Колесникова Любовь Ильинична, д.м.н., акад. РАН, ORCID: 0000-0003-3354-2992, e-mail: kolesnikova20121@mail.ru

Information about the authors:

Natalya V. Semenova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-6512-1335, e-mail: natkor_84@mail.ru
Anastasiya S. Lesnaya, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-1055-4608, e-mail: tasi121212@mail.ru
Irina M. Madaeva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3423-7260, e-mail: nightchild@mail.ru
Olga A. Nikitina, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-1926-9694, e-mail: olga_tolpygina@mail.ru
Lyubov I. Kolesnikova, doctor of medical sciences, academician of the RAS, ORCID: 0000-0003-3354-2992, e-mail: kolesnikova20121@mail.ru

Поступила в редакцию 20.04.2023
После доработки 08.06.2023
Принята к публикации 25.07.2023

Received 20.04.2023
Revision received 08.06.2023
Accepted 25.07.2023

УДК 616-092.6 DOI: 10.18699/SSMJ20230510
Оригинальное исследование / Research article

Ассоциации содержания белков сурфактанта SP-A и SP-D с липидными показателями крови у мужчин и женщин г. Новосибирска

К.Ю. Николаев[1, 2, 3], И.А. Косарев[1], Н.Ф. Дадашова[2], Я.К. Лапицкая[3]

[1] НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1
[2] Сургутский государственный университет
628412, г. Сургут, пр. Ленина, 1
[3] Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Резюме

Цель исследования – оценить ассоциации между содержанием белков сурфактанта SP-A и SP-D и липидными показателями крови у мужчин и женщин г. Новосибирска. **Материал и методы**. В 2022 г. обследовано 174 человека (87 мужчин и 87 женщин) в возрасте от 45 до 69 лет, отобранных случайным образом из жителей г. Новосибирска. Содержание в крови общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) определялось прямым энзиматическим методом, белков сурфактанта SP-A и SP-D – методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Установлено, что в общей выборке обследованных содержание SP-A в крови прямо связано с уровнем ХС ЛПВП и обратно – с концентрацией ТГ и гипертриглицеридемией; у мужчин оно положительно коррелировало с содержанием ХС ЛПВП, а у женщин – с низким уровнем ХС ЛПВП (гипоХС ЛПВП). По результатам ROC-анализа и многофакторного анализа установлено, что содержание SP-A в крови не менее 1642 пг/мл имеет диагностическое значение в детекции гипоХС ЛПВП у женщин (чувствительность 56,3 %, специфичность 81,7 %,) и увеличивает риск наличия гипоХС ЛПВП в общей выборке обследованных и у женщин в 3,4 и 7,4 раза соответственно. С помощью многофакторного анализа определено обратное влияние уровня SP-A на гипертриглицеридемию в общей выборке мужчин и женщин Новосибирска. Не обнаружено связи между концентрацией SP-D и изучаемыми липидными характеристиками крови. Одним из возможных механизмов влияния SP-A на показатели липидного обмена (уровень ХС ЛПВП, ТГ, гипоХС ЛПВП, гипертриглицеридемию) у мужчин и женщин г. Новосибирска является его эффект на мембраны клеток, индуцирующий перераспределение скэвинджер-рецептора CD36, а также изменения в экспрессии этого рецептора.

Ключевые слова: липидные показатели, дислипидемия, белки сурфактанта SP-A и SP-D, атеросклероз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке гранта Российского научного фонда, № 22-25-00670.

Автор для переписки: Николаев К.Ю., e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Для цитирования: Николаев К.Ю., Косарев И.А., Дадашова Н.Ф., Лапицкая Я.К. Ассоциации содержания белков сурфактанта SP-A и SP-D с липидными показателями крови у мужчин и женщин г. Новосибирска. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(5):102–107. doi: 10.18699/SSMJ20230510

Associations of surfactant protein SP-A and SP-D content with blood lipid parameters in men and women of Novosibirsk

K.Yu. Nikolaev[1, 2, 3], I.A. Kosarev[1], N.F. Dadashova[2], Ya.K. Lapitskaya[3]

[1] 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
[2] Surgut State University
628412, Surgut, Lenina ave., 1
[3] Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 2

Abstract

The aim of the study was to evaluate associations between content of surfactant proteins SP-A and SP-D and blood lipid parameters in men and women in Novosibirsk. **Material and methods**. In 2022, 174 people (87 men and 87 women), aged 45 to 69 years, randomly selected from the residents of Novosibirsk, were examined. Content of total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG) in blood was determined by direct enzymatic method, concentration of surfactant proteins SP-A and SP-D – by enzyme immunoassay. **Results**. It was found that in the general sample of examined individuals, the content of SP-A in the blood is directly related to the level of HDL cholesterol and negative with the concentration of TG and hypertriglyceridemia; in men it was positively correlated with the level of HDL cholesterol, and in women it was positively correlated with low levels of HDL cholesterol (hypoHDL cholesterol). According to the results of ROC and multivariate analyze, it was found that blood SP-A level of at least 1642 pg/ml has a diagnostic value in the detection of hypo HDL-C in women (sensitivity is 56.3 %, specificity is 81.7 %,) and increases the risk of having hypo HDL-C in the total sample of the examined persons and in the women by 3.4 and 7.4 times, respectively. Using multivariate analysis, the reverse effect of blood SP-A content on hypertriglyceridemia was determined in the total sample of men and women in Novosibirsk. No associations were found between SP-D concentration and the studied lipid characteristics of the blood. One of the possible mechanisms of the SP-A influence on lipid metabolism (level of HDL-C, TG, hypoHDL-C, hypertriglyceridemia) in men and women in Novosibirsk is its effect on cell membranes, inducing the redistribution of the CD36 scavenger receptor, as well as changes in expression of this receptor.

Key words: lipid parameters, dyslipidemia, surfactant proteins SP-A and SP-D, atherosclerosis.

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

Financing. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation, No. 22-25-00670.

Correspondence author: Nikolaev K.Yu., e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Citation: Nikolaev K.Yu., Kosarev I.A., Dadashova N.F., Lapitskaya Ya.K. Associations of surfactant protein SP-A and SP-D content with blood lipid parameters in men and women in Novosibirsk. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(5):102–107. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230510

Введение

Белки сурфактанта SP-A и SP-D – крупные гидрофильные гликопротеины, играющие значительную роль в системе защиты легких. Они относится к семейству коллектинов С-типа и активно участвуют в ранней противоинфекционной защите респираторного тракта. SP-A, являясь частью системы врожденного иммунитета, способен посредством взаимодействия с дендритными клетками и Т-клетками регулировать иммунный ответ в легких. Одна из основных задач этого белка – предотвратить чрезмерную активацию каскадов воспалительного ответа, которая может привести к повреждению легочной ткани. SP-D также играет ключевую функцию в легких, в системе гуморального и врожденного иммунитета, связывает широкий спектр патогенных микроорганизмов, подавляет рост микроорганизмов, участвует в повреждении бактериальной мембраны, стимулирует фагоцитоз, хемотаксис, регулирует экспрессию цитокинов и продукцию активных форм кислорода [1]. Широкое распространение внелегочной экспрессии SP-A и SP-D задокументировано во многих исследованиях. Эти белки обнаружены в пищеварительной, выделительной, репродуктивной, центральной нервной системе, в зрительном тракте, синовиальной выстилке суставов, в кожном покрове. Таким образом, хотя легкие являются основным местом синтеза SP-A и SP-D, предполагается существенное влияние этих белков на иммунный ответ и воспаление в других органах и тканях, а в настоящее время уже определен ряд их внелегочных эффектов [2]. Так, установлены положительные связи содержания SP-D крови с толщиной комплекса «интима–медиа» сонных артерий, кальцификацией коронарных артерий, риском общей и сердечно-сосудистой смертности, также предполагается участие SP-D в сосудистом воспалении и развитии атеросклероза [3]. При этом в настоящее время недостаточно изучена ассоциация уровня белков сурфактанта SP-A и SP-D с липидными показателями крови.

Цель исследования – оценить ассоциации между содержанием белков сурфактанта SP-A и SP-D и липидными показателями крови у мужчин и женщин г. Новосибирска.

Материал и методы

На базе НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН) в 2022 г. обследовано 174 человека (87 мужчин и 87 женщин), жителей г. Новосибирска в возрасте от 45 до 69 лет, отобранных случайным образом из скрининговых баз данных НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН. Исследование одобрено Этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Антропометрические исследования включали в себя измерение роста (на стандартном ростомере в положении стоя, без верхней одежды и обуви) и массы тела (на стандартных весах без верхней одежды и обуви, точность измерения 0,1 кг). Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле: ИМТ (кг/м^2) = масса (кг)/рост^2 (м^2). Измерение артериального давления (АД) проводилось трехкратно осциллометрическим автоматическим тонометром (OMRON, Япония) на правой руке в положении сидя после пятиминутного отдыха с интервалами 2 минуты между измерениями, рассчитывалось среднее значение трех измерений АД.

Уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) определяли прямым энзиматическим методом. Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычисляли по формуле Фридвальда:

ХС ЛПНП (ммоль/л) = ОХС – ХС ЛПВП – ТГ / 2,2.

Гипертриглицеридемию (ГТГ) диагностировали при уровне ТГ натощак более 1,7 ммоль/л (150 мг/дл), гипохолестеринемию ЛПВП (гипоХС ЛПВП) и гиперхолестеринемию ЛПНП (гиперХС ЛПНП) – соответственно при содержании ХС ЛПВП менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин, при уровне ХС ЛПНП более 3,0 ммоль/л [4]. Содержание белков сурфактанта SP-A и SP-D в крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов ELISA (Cloud-Clone Corp., США) на анализаторе MultiscanEX (ThermoLabsystem, Финляндия).

Характер распределения количественных признаков определяли методом Колмогорова – Смирнова, и на основании полученных результатов использовали параметрические и непараметрические методы. Непрерывные переменные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения (M ± SD), при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы и межквартильных интервалов (Me [25 %; 75 %]), для оценки различий использовали соответственно t-критерий Стьюдента и критерий Манна – Уитни. Номинальные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования (n, %), при оценке их сопряженности использовали критерий χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ проводили с использованием метода Спирмена, многофакторный анализ – с помощью бинарной логистической регрессии. Для оценки диагностической значимости переменных применяли ROC-анализ. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

У обследованных мужчин были выше, чем у женщин, рост, масса тела и ниже уровень ХС ЛПВП и SP-A в крови (табл. 1). Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 2. Определено, что в общей выборке обследованных лиц и у мужчин содержание SP-A прямо связано с концентрацией ХС ЛПВП и обратно –

Таблица 1. *Клинические и лабораторные характеристики обследованных лиц*

Table 1. *Clinical and laboratory characteristics of the examined persons*

Показатель	Мужчины (1) (n = 87)	Женщины (2) (n = 87)	Оба пола (n = 174)	p_{1-2}
Возраст, лет	56,4 ± 7,1	55,9 ± 7,3	56,1 ± 7,2	0,613
Рост, м	1,76 ± 0,08	1,63 ± 0,06	1,70 ± 0,09	< 0,001
Масса тела, кг	87,5 ± 16,8	75,6 ± 14,9	81,5 ± 16,9	< 0,001
Индекс массы тела, кг/м^2	28,4 ± 5,6	28,5 ± 6,0	28,4 ± 5,8	0,994
ИМТ ≥ 30 кг/м^2	29 (33,3 %)	27 (31,0 %)	56 (32,2 %)	0,436
Систолическое АД, мм рт. ст.	133,7 ± 19,4	130,9 ± 18,2	132,3 ± 18,8	0,327
Диастолическое АД, мм рт. ст.	87,5 ± 13,1	84,5 ± 12,6	86,0 ± 12,9	0,125
Содержание SP-A, пг/мл	1016 ± 544	1251 ± 554	1134 ± 560	0,005
Содержание SP-D, нг/мл	1493 ± 654	1320 ± 576	1407 ± 621	0,066
Содержание ОХС, ммоль/л	5,21 ± 1,11	5,51 ± 1,39	5,36 ± 1,26	0,113
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	3,06 ± 0,99	3,25 ± 1,27	3,15 ± 1,14	0,280
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	1,46 ± 0,45	1,64 ± 0,42	1,55 ± 0,44	0,008
Содержание ТГ, ммоль/л	1,22 [0,90;1,91]	1,12 [0,79;1,84]	1,21 [0,85;1,84]	0,373
ГиперХС ЛПНП	38 (43,7 %)	44 (50,6 %)	82 (47,1 %)	0,224
ГипоХС ЛПВП	10 (11,5 %)	16 (18,4 %)	26 (14,9 %)	0,288
ГТГ	24 (27,6 %)	22 (25,3 %)	46 (26,4 %)	0,432

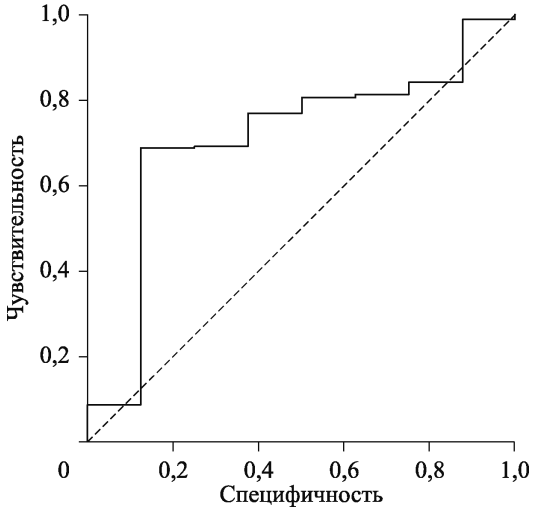
Таблица 2. *Ассоциации SP-A крови с показателями липидного обмена у обследованных лиц*

Table 2. *Associations of blood SP-A with lipid metabolism in the examined individuals*

Корреляционная пара	Мужчины (n = 87)	Женщины (n = 87)	Оба пола (n = 174)
SP-A – ХС ЛПВП	r = 0,340, p = 0,001	r = 0,066, p = 0,542	r = 0,224, p = 0,003
SP-A – ТГ	r = –0,205, p = 0,057	r = –0,080, p = 0,460	r = –0,160, p = 0,035
SP-A – ГТГ	r = –0,209, p = 0,052	r = –0,146, p = 0,176	r = –0,175, p = 0,021
SP-A – гипоХС ЛПВП	r = –0,017, p = 0,874	r = 0,248, p = 0,021	r = 0,137, p = 0,072

с уровнем ТГ и ГТГ. В группе женщин содержание SP-A положительно коррелировало с гипоХС ЛПВП. Достоверных ассоциаций SP-D с липидными показателями крови у обследованных не выявлено. ROC-анализ показал, что SP-A является маркером гипоХС ЛПВП у женщин (площадь под ROC-кривой равна 68,5 %) (рисунок). При уровне SP-A в крови не менее 1642 пг/мл его чувствительность в отношении гипоХС ЛПВП составляла 56,3 %, специфичность – 81,7 %. Установлено, что концентрация SP-A в крови не менее 1642 пг/мл прямо сопряжена с гипоХС ЛПВП у женщин (χ^2 = 9,9, p = 0,003), а также в общей выборке обследованных лиц (χ^2 = 7,6, p = 0,012).

В выборке всех обследованных лиц проведен многофакторный анализ. В бинарную логистическую регрессию в качестве зависимой введена переменная «гипоХС ЛПВП», а в качестве независимых использовались переменные «возраст», «мужской пол», «ИМТ ≥ 30 кг/м²» и «уровень SP-A в крови не менее 1642 пг/мл». Регрессионная модель корректно сгруппировала 86,2 % случаев. Переменная «уровень SP-A в крови не менее 1642 пг/мл» оказалась единственным независимым фактором, статистически значимо (прямо) влияющим на зависимую переменную «гипоХС ЛПВП» в общей выборке обследованных лиц (отношение шансов (ОШ) 3,45, 95%-й доверительный интервал (95% CI) 1,32–9,01, p = 0,012). Таким образом, при уровне SP-A в крови не менее 1642 пг/мл риск наличия гипоХС ЛПВП в общей выборке обследованных лиц увеличен в 3,45 раза.



Результаты ROC-анализа для оценки значимости SP-A крови в качестве маркера гипоХС ЛПВП у женщин

Results of ROC analysis to assess the significance of blood SP-A as a marker of hypoHDL-C in women

Также с помощью бинарной логистической регрессии оценено влияние SP-A в крови не менее 1642 пг/мл на гипоХС ЛПВП у обследованных женщин: в качестве зависимой введена переменная «гипоХС ЛПВП», в качестве независимых – переменные «возраст», «ИМТ ≥ 30 кг/м²» и «уровень SP-A в крови не менее 1642 пг/мл». Регрессионная модель корректно сгруппировала 83,9 % случаев. Переменная «уровень SP-A в крови не менее 1642 пг/мл» и в этом анализе оказалась единственным независимым фактором, значимо (прямо) влияющим на зависимую переменную «гипоХС ЛПВП» (ОШ 7,43, 95% CI 1,97–28,06, p = 0,003), т.е. при содержании SP-A в крови не менее 1642 пг/мл риск наличия гипоХС ЛПВП у обследованных женщин увеличен в 7,43 раза.

Бинарная логистическая регрессия использовалась для определения влияния содержания SP-A в крови на ГТГ в общей выборке мужчин и женщин г. Новосибирска. В качестве зависимой в данный анализ введена переменная «ГТГ», а в качестве независимых – переменные «возраст», «мужской пол», «ИМТ ≥ 30 кг/м²» и «уровень SP-A в крови». Регрессионная модель корректно сгруппировала 72,4 % случаев. Переменная «уровень SP-A в крови» в этом анализе также была единственным независимым фактором, значимо (обратно) влияющим на зависимую переменную «ГТГ» (ОШ 0,99, 95 % CI 0,99–1,00, p = 0,040).

Обсуждение

Ранее в единичных исследованиях определялись ассоциации содержания белков сурфактанта SP-A и SP-D с некоторыми липидными показателями крови. Так, обнаружено повышение уровня ХС ЛПВП плазмы крови у мышей с дефицитом SP-D [3]. В единственном исследовании, выполненном на людях, у лиц с субклиническими проявлениями интерстициальных болезней легких определено наличие обратной связи вариабельности концентрации в крови SP-A и ХС ЛПВП, не зависящей от демографических показателей, курения и маркеров воспаления [5].

В нашем исследовании определено, что в общей выборке обследованных мужчин и женщин г. Новосибирска содержание SP-A в крови прямо связано с уровнем ХС ЛПВП и обратно – с концентрацией ТГ и ГТГ, в группе мужчин прямо ассоциировано с содержанием ХС ЛПВП, в группе женщин – с гипоХС ЛПВП. Учитывая, что у женщин уровень SP-A значимо больше, чем у мужчин, мы предполагаем разные зависимые от половой принадлежности механизмы влияния SP-A на липидный обмен и, в частности, на метаболизм ХС ЛПВП. В научной литературе мы не нашли сведений о влиянии половой принадлежности на SP-A и его эффекты на липиды крови.

В 2004 г. K. Kuronuma et al. обнаружили, что SP-A усиливает захват окисленных ЛПНП альвеолярными макрофагами [6]. Недавно проведенные эксперименты *in vitro* показали, что глобальный дефицит SP-A снижает накопление внутриклеточного ХС, поглощение окисленных ЛПНП и образование пенистых клеток. По мнению авторов, SP-A обусловливает развитие атеросклероза, усиливая образование пенистых клеток, и активирует механизмы атерогенеза за счет увеличения экспрессии скэвенджер-рецепторов. Предполагается, что SP-A влияет на экспрессию CD36 в мембранах клеток и модулирует этим липидный обмен [7]. Известно, что в сердце и скелетных мышцах человека скэвенджер-рецептор CD36 является основным переносчиком жирных кислот, в жировой ткани регулирует процессы депонирования липидов и липолиз. Таким образом, в организме человека CD36 необходим для поддержания липидного гомеостаза [8]. Под воздействием SP-A происходит перераспределение скэвенджер-рецептора CD36, а также изменение его экспрессии в мембране клеток [9]. Возможно, вышеуказанные механизмы вносят определенный вклад в формирование выявленных в настоящем исследовании ассоциаций содержания SP-A в крови с рядом характеристик липидного обмена (уровень ХС ЛПВП и ТГ, гипоХС ЛПВП, ГТГ) у мужчин и женщин г. Новосибирска. С этой гипотезой корреспондируются результаты ROC-анализа, а также многофакторного анализа, продемонстрировавших, что концентрация SP-A в крови не менее 1642 пг/мл имеет диагностическое значение в детекции гипоХС ЛПВП у женщин и статистически значимо увеличивает риск наличия гипоХС ЛПВП в общей выборке и у женщин. Также в пользу высказанной гипотезы свидетельствует регрессионный анализ, позволивший установить наличие обратной зависимости между содержанием SP-A в крови и ГТГ в общей выборке мужчин и женщин г. Новосибирска.

В настоящем исследовании мы не обнаружили ассоциаций между концентрацией SP-D и изучаемыми липидными характеристиками. Однако имеются экспериментальные сведения о том, что SP-D может способствовать атерогенезу за счет снижения уровня ХС ЛПВП крови, а также усиления продукции TNFα макрофагами, стимуляции пролиферации циркулирующих моноцитов и макрофагов, усиления накопления пенистых клеток и уменьшения количества гладкомышечных клеток в покрышке атеросклеротических бляшек [3, 10, 11]. В связи с этим очевидна необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

Выводы

В общей выборке обследованных мужчин и женщин г. Новосибирска содержание SP-A прямо связано с уровнем ХС ЛПВП и обратно – с концентрацией ТГ, а также с гипертриглицеридемией; у мужчин оно положительно коррелировало с содержанием ХС ЛПВП, у женщин – с гипоХС ЛПВП. Вероятно, это обусловлено разными, зависимыми от половой принадлежности, механизмами влияния SP-A на липидный обмен и, в частности, на метаболизм ХС ЛПВП.

По результатам ROC-анализа и многофакторного анализа установлено, что содержание SP-A в крови не менее 1642 пг/мл имеет диагностическое значение в детекции гипоХС ЛПВП у женщин (чувствительность 56,3 %, специфичность 81,7 %,) и увеличивает риск наличия гипоХС ЛПВП в общей выборке обследованных и у женщин в 3,4 и 7,4 раза соответственно.

С помощью многофакторного анализа определено обратное влияние уровня SP-A на гипертриглицеридемию в общей выборке мужчин и женщин г. Новосибирска.

Одним из возможных механизмов влияния SP-A на показатели липидного обмена (уровень ХС ЛПВП, ТГ, гипоХС ЛПВП, гипертриглицеридемию) у мужчин и женщин г. Новосибирска

является его эффект на мембраны клеток, индуцирующий перераспределение скэвинджер-рецептора CD36, а также изменения в экспрессии этого рецептора.

Список литературы / References

1. Харламова О.С., Николаев К.Ю., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Сурфактантные белки A и D: роль в патогенезе внебольничной пневмонии и возможные прогностические перспективы. *Терапевт. арх*. 2020;92(3):109–115. doi: 10.26442/00403660.2020.03.000275

Kharlamova O.S., Nikolaev K.Yu., Ragino Yu.I., Voevoda M.I. Surfactant proteins A and D: role in the pathogenesis of community-acquired pneumonia and possible predictive perspectives. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(3):109–115. doi: 10.26442/00403660.2020.03.000275

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

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

3. Colmorten K., Nexoe A., Sorensen G. The dual role of surfactant protein-D in vascular inflammation and development of cardiovascular disease. *Front. Immunol*. 2019;10:2264. doi: 10.3389/fimmu.2019.02264

4. 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. … ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart. J.* 2019;41(1):111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455

5. Podolanczuk A.J., Raghu G., Tsai M.Y., Kawut S.M., Peterson E., Sonti R., Rabinowitz D., Johnson C., Barr R.G., Hinckley Stukovsky K., … Lederer D.J. Cholesterol, lipoproteins and subclinical interstitial lung disease: the MESA study. *Thorax*. 2017;72(5):472–474. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209568

6. Kuronuma K., Sano H., Kato K., Kudo K., Hyakushima N., Yokota S., Takahashi H., Fujii N., Suzuki H., Kodama T., Abe S., Kuroki Y. Pulmonary surfactant protein A augments the phagocytosis of Streptococcus pneumoniae by alveolar macrophages through a casein kinase 2-dependent increase of cell surface localization of scavenger receptor A. *J. Biol. Chem*. 2004;279(20):21421–21430. doi: 10.1074/jbc.M312490200

7. King S.D., Cai D., Fraunfelder M.M., Chen S.Y. Surfactant protein A promotes atherosclerosis through mediating macrophage foam cell formation. *bioRxiv* [Preprint]. 2023:2023.03.23.533959. doi: 10.1101/2023.03.23.533959

8. Zhao L., Varghese Z., Moorhead J.F., Chen Y., Ruan X.Z. CD36 and lipid metabolism in the evolution of atherosclerosis. *Br. Med. Bull*. 2018;126(1):101–112. doi: 10.1093/bmb/ldy006

9. Dodd C.E., Pyle C.J., Glowinski R., Rajaram M.V., Schlesinger L.S. CD36-mediated uptake of surfactant lipids by human macrophages promotes intracellular growth of *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Immunol*. 2016;197(12):4727–4735. doi: 10.4049/jimmunol.1600856

10. Sorensen G.L. Surfactant protein D in respiratory and non-respiratory diseases. *Front. Med. (Lausanne)*. 2018;5:18. doi: 10.3389/fmed.2018.00018

11. Labarrere C.A., Kassab G.S. Pattern recognition proteins: first line of defense against coronaviruses. *Front. Immunol*. 2021;12:652252. doi: 10.3389/fimmu.2021.652252

Сведения об авторах:

Николаев Константин Юрьевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4601-6203, e-mail: nikolaevky@yandex.ru
Косарев Илья Александрович, ORCID: 0009-0009-0608-1415, e-mail: kia-93@bk.ru
Дадашова Назлы Фархад-кызы, ORCID: 0009-0009-5578-0386, e-mail: nf9555@yandex.ru
Лапицкая Яна Константиновна, ORCID: 0009-0003-1392-0893, e-mail: y.lapitskaya@g.nsu.ru

Information about the authors:

Konstantin Yu. Nikolaev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4601-6203, e-mail: nikolaevky@yandex.ru
Ilya A. Kosarev, ORCID: 0009-0009-0608-1415, e-mail: kia-93@bk.ru
Nazly F. Dadashova, ORCID: 0009-0009-5578-0386, e-mail: nf9555@yandex.ru
Yana K. Lapitskay, ORCID: 0009-0003-1392-0893, e-mail: y.lapitskaya@g.nsu.ru

Поступила в редакцию 17.08.2023
После доработки 24.08.2023
Принята к публикации 26.08.2023

Received 17.08.2023
Revision received 24.08.2023
Accepted 26.08.2023

УДК 615.277.3:616-005:577.33 DOI: 10.18699/SSMJ20230511

Оригинальное исследование / Research article

Синтетический антиоксидант ТС-13 уменьшает кардиотоксичность доксорубицина

Е.Б. Меньщикова[1], Р.А. Князев[1, 2], Н.В. Трифонова[1], Н.А. Деева[1], А.Р. Колпаков[1], Л.П. Ромах[1], Н.В. Кандалинцева[2]

[1] ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2
[2] Новосибирский государственный педагогический университет
630126, г. Новосибирск, ул. Вилюйская, 28

Резюме

Противоопухолевый антибиотик доксорубицин, представитель большой группы антрациклинов, широко и достаточно эффективно используется для лечения больных со злокачественными новообразованиями. Однако серьезным побочным действием этого препарата является кардиотоксичность, во многом обусловленная способностью антрациклина индуцировать окислительный стресс. Целью настоящего исследования послужило изучение влияния ТС-13, синтетического фенольного антиоксиданта и активатора редокс-чувствительной сигнальной системы антиоксидант-респонсивного элемента Keap1/Nrf2/ARE, на функциональные показатели изолированного сердца крысы после курсового введения доксорубицина. **Материал и методы.** Самцы крыс линии Вистар (n = 24) были разделены на три группы: контрольная (n = 10), группа доксорубина (n = 7) (3 еженедельные внутрибрюшинные инъекции раствора доксорубицина в кумулятивной дозе 15 мг/кг) и группа доксорубицин + ТС-13 (n = 7) (введение доксорубицина по аналогичной схеме, раствор ТС-13 с питьевой водой). На 21-й день после начала эксперимента проводили оценку наличия у ТС-13 кардиопротективного эффекта *ex vivo* на модели перфузии изолированного по Лангендорфу сердца. В качестве параметров функциональной активности миокарда регистрировали коронарный поток, частоту сердечных сокращений (ЧСС), давление в левом желудочке (сократимость миокарда); интегральный показатель сократимости миокарда (работоспособность) рассчитывали как произведение ЧСС на давление в левом желудочке. **Результаты и их обсуждение.** Общетоксическое действие доксорубицина проявлялось в виде существенного уменьшения массы тела животных (на 21 %), назначение ТС-13 уменьшало кахектический эффект цитостатика. Доксорубицин ухудшал работу сердца по всем исследованным параметрам (коронарный поток, ЧСС, сократимость миокарда и интегральный показатель сократимости); эффект сохранялся на протяжении всего периода перфузии (40 мин). Животные, получавшие наряду с внутрибрюшинными инъекциями доксорубицина ТС-13 *per os*, в меньшей степени теряли в весе, существенно улучшалась функциональная активность изолированных сердец – увеличивался коронарный поток, давление в левом желудочке, работоспособность. **Заключение.** Поскольку, как показано нами ранее, назначение ТС-13 не только не отменяет, но даже потенцирует противоопухолевую активность доксорубицина, полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования ТС-13 в качестве средства вспомогательной терапии злокачественных новообразований, усиливающего антинеопластическое действие цитостатика и нивелирующего его побочные эффекты, в том числе кардиотоксичность.

Ключевые слова: доксорубицин, изолированное сердце, крысы, кардиотоксичность, окислительный стресс, антиоксиданты, сигнальная система Keap1/Nrf2/ARE.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена за счет средств государственного бюджета в рамках темы государственного задания ФИЦ ФТМ, с использованием оборудования ЦКП «Современные оптические системы» и «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

Автор для переписки: Меньщикова Е.Б., e-mail: lemen7383@mail.ru

Для цитирования: Меньщикова Е.Б., Князев Р.А., Трифонова Н.В., Деева Н.А., Колпаков А.Р., Ромах Л.П., Кандалинцева Н.В. Синтетический антиоксидант ТС-13 уменьшает кардиотоксичность доксорубицина. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2023;43(5):108–117. doi: 10.18699/SSMJ20230511

Synthetic antioxidant TS-13 reduces doxorubicin cardiotoxicity

E.B. Menshchikova[1], R.A. Knyazev[1, 2], N.V. Trifonova[1], N.A. Deeva[1], A.R. Kolpakov[1], L.P. Romakh[1], N.V. Kandalintseva[2]

[1] Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117 Novosibirsk, Timakova st. 2
[2] Novosibirsk State Pedagogical University
630126 Novosibirsk, Vilyuiskaya st. 28

Abstract

The antitumor antibiotic doxorubicin, a representative of a large group of anthriacyclines, is widely and quite effectively used to treat patients with malignant neoplasms. The aim of this study was to study the effect of TS-13, a synthetic phenolic antioxidant and an activator of the antioxidant-responsive element redox-sensitive signaling system Keap1/Nrf2/ARE, on the functional parameters of an isolated rat heart after a course of doxorubicin administration. **Material and methods.** Male Wistar rats (n = 24) were divided into three groups: control (n = 10), doxorubicin group (n = 7) (3 weekly intraperitoneal injections of doxorubicin solution at a cumulative dose of 15 mg/kg) and doxorubicin + TS-13 (n = 7) (administration of doxorubicin according to a similar scheme, TS-13 solution with drinking water). On the 21st day after the start of the experiment, the cardioprotective effect of TS-13 was assessed on the ex vivo model of perfusion of the heart isolated according to Langendorff. Coronary flow, heart rate (HR), pressure in the left ventricle (myocardial contractility) were recorded as parameters of myocardial functional activity; the integral indicator of myocardial contractility (working capacity) was calculated as the product of HR and pressure in the left ventricle. **Results and discussion.** The general toxic effect of doxorubicin was manifested in a significant decrease in rat body weight (by 21 %), the administration of TS-13 reduced the cachectic effect of the cytostatic. Doxorubicin worsened heart work by all studied parameters (coronary flow, HR, myocardial contractility and integral index of contractility); the effect persisted throughout the entire perfusion period (40 min). Animals treated with intraperitoneal injections of doxorubicin and TS-13 *per os* lost weight to a lesser extent, the functional activity of isolated hearts improved significantly – coronary flow, pressure in the left ventricle, and working capacity increased. **Conclusions.** Since, as we have shown earlier, TS-13 administration not only does not cancel, but even potentiates the antitumor activity of doxorubicin, the results obtained indicate the promise of using TS-13 as an adjuvant therapy for malignant neoplasms, enhancing the antitumor effect of the cytostatic and leveling its side effects, including cardiotoxicity.

Key words: doxorubicin, isolated heart, rats, cardiotoxicity, oxidative stress, antioxidants, Keap1/Nrf2/ARE signaling system.

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

Acknowledgments. The work was performed at the expense of the state budget within the framework of the state assignment of FRC FTM, using the equipment of the Center for Collective Use «Modern Optical Systems» and «Proteomic Analysis», supported by funding from the Russian Ministry of Education and Science (agreement No. 075-15-2021-691).

Correspondence author: Menshchikova E.B., e-mail: lemen7383@mail.ru

Citation: Menshchikova E.B., Knyazev R.A., Trifonova N.V., Deeva N.A., Kolpakov A.R., Romakh L.P., Kandalintseva N.V. Synthetic antioxidant TS-13 reduces doxorubicin cardiotoxicity. *Sibirskiy nauchnyy medtsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(5):108–117. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230511

Введение

Доксорубицин (адриамицин, адрибластин, 14-гидроксидаунорубицин) представляет собой антрациклиновый антибиотик, около полувека использующийся при лечении широкого спектра злокачественных новообразований, в настоящее время – как изолированно, так и в составе схем лекарственной терапии (AC, TAC, ABVD, BEACOPP, CHOP, FAC) [1]. На сегодняшний день он остается доминирующим антрациклином в лечении ряда раковых заболеваний вследствие высокой эффективности в малых дозах и широкого спектра антинеопластических эффектов. Общепризнанны два основных механизма действия доксорубицина в опухолевой клетке: 1) интеркаляция в ДНК и нарушение опосредованной топоизомеразой-II репарации ДНК, что приводит к нарушению ее репликации и транскрипции; 2) метаболизм микросомальными ферментами до семихинонного радикала, который заново окисляется молекулярным кислородом в исходное состояние с одновременным образованием активированных кислородных метаболитов (АКМ), вызывающих повреждение ДНК, белков

и липидов и, соответственно, жизненно важных структур клетки [2–4].

Свойства доксорубицина, обеспечивающие его противоопухолевую активность, негативным образом сказываются и на жизнеспособности здоровых клеток, органов и тканей. Самым известным и наиболее полно изученным побочным эффектом цитостатика является его кардиотоксичность [3, 5–8] (на июнь 2023 г. в БД PubMed по запросу «doxorubicin AND cardiotoxicity» 5779 результатов), отмечают также поражение других органов, в том числе головного мозга, печени и почек, алопецию, нейтропению. Симптомы хронической кардиотоксичности возникают через несколько недель или месяцев после начала лечения и проявляются дисфункцией левого желудочка, дилатационной кардиомиопатией, аритмиями, сердечной недостаточностью. В патофизиологию доксорубицин-индуцированного повреждения миокарда вовлечены многие механизмы, но краеугольным камнем считается развитие окислительного стресса [2, 9, 10], с которым так или иначе связаны митохондриальная дисфункция (нарушение метаболизма субстратов окисления, работы электронтранспортной цепи и запасания АТФ, открытие митохондриальной поры и т.д. [5]), индукция различных форм гибели (апоптоз, ферроптоз, пироптоз) и старения клеток, ингибирование аутофагического потока [3, 8].

Поскольку нарушения работы сердца представляют собой жизнеугрожающий побочный эффект доксорубицина, ведутся интенсивные поиски способов и средств его преодоления. При этом исследователям необходимо решить сложную парадоксальную задачу – предлагаемый кардиопротектор должен уменьшать вызванное цитостатиком повреждение здоровых, но не опухолевых клеток; возможно, именно этим объясняется тот факт, что на сегодняшний день в качестве средства терапии индуцированной доксорубицином кардиомиопатии FDA одобрен единственный препарат – дексразоксан [4, 11].

Учитывая, что противоопухолевая активность доксорубицина во многом сопряжена с его способностью индуцировать окислительный стресс, особое внимание при разработке соединений для преодоления нежелательных эффектов цитостатика, в том числе кардиотоксичности, уделяется веществам с прямым и опосредованным антиоксидантным действием [5, 12–14]. Нами синтезирован водорастворимый монофенол 3-(3’-*трет*-бутил-4’-гидроксифенил)пропилтиосульфонат натрия (ТС-13), способный как служить непосредственным скэвенджером АКМ, так и индуцировать сигнальную систему антиоксидант-респонсивного элемента Keap1/Nrf2/ARE – главный регулятор редокс-гомеостаза в живых системах [15–17]. Целью настоящего исследования послужило изучение влияния ТС-13 на функциональные показатели изолированного сердца крысы после курсового введения доксорубицина.

Материал и методы

Оригинальный гидрофильный монозамещенный фенол ТС-13 синтезирован из 2,6-ди-*трет*-бутилфенола по последовательности превращений, описанной ранее [17, 18], его строение подтверждали данными элементного анализа, ЯМР-, ИК- и УФ-спектроскопии.

В настоящем исследовании использовали 24 самца крыс линии Вистар массой 350 ± 15 г. Уход за экспериментальными животными и их содержание в условиях вивария были стандартными и соответствовали требованиям приказов «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию вивариев» № 1045-73 от 06.04.1973, а также № 1179 от 10.10.1983 МЗ СССР, № 267 от 19.06.2003 МЗ РФ, «Правилам по обращению, содержанию, обезболиванию и умерщвлению экспериментальных животных», утвержденным МЗ СССР (1977) и МЗ РСФСР (1977), принципам Европейской конвенции (Страсбург, 1986) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996). Протоколы экспериментов одобрены комитетом по биоэтике ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (протокол № 23 от 07.07.2023). Крысы имели свободный доступ к корму и воде, их массу контролировали еженедельным взвешиванием.

Животные были разделены на три группы: крысам группы К (n = 10) в течение 21 дня трижды еженедельно внутрибрюшинно вводили изотонический раствор NaCl, крысам группы Dox (n = 7) – раствор доксорубицина (Pfizer, США) в кумулятивной дозе 15 мг/кг для моделирования сердечной недостаточности [19, 20], животные группы Dox-ТС-13 (n = 7) в течение 21 дня получали раствор ТС-13 с питьевой водой из расчета 100 мг/кг массы тела и раствор доксорубицина трижды внутрибрюшинно в кумулятивной дозе 15 мг/кг.

На 21-й день после начала эксперимента проводили оценку наличия у ТС-13 кардиопротективного эффекта *ex vivo* на модели перфузии изолированного по Лангендорфу сердца [21, 22]. Эта модель позволяет оценить влияние исследуемого соединения на функциональные процессы в сердце в условиях отсутствия нейрогуморальных факторов. За 1 час до выделения сердца животным внутрибрюшинно вводили гепарин (500 ЕД

на крысу). После декапитации сердце извлекали и помещали в стаканчик с перфузионным раствором при $t = 0$ °C. После прекращения сокращений канюлировали аорту и проводили перфузию на установке для работы на изолированном по Лангендорфу сердце крысы (рис. 1). В качестве перфузата использовали модифицированный буфер Кребса – Хензеляйта, содержащий 118 мМ NaCl, 4,7 мМ KCl, 3 мМ $CaCl_2$, 1,2 мМ $MgSO_4$, 1,2 мМ KH_2PO_4, 25 мМ $NaHCO_3$, 0,5 мМ ЭДТА-Na_2, 5 мМ глюкозы. Перфузию выполняли при постоянном контроле pH (7,4) и температуре раствора (37,5 °C), раствор оксигенировали карбогеном (95 % O_2 и 5 % CO_2).

В качестве параметров функциональной активности миокарда регистрировали коронарный поток, частоту сердечных сокращений (ЧСС), давление в левом желудочке; интегральный показатель сократимости миокарда (работоспособность) рассчитывали как произведение ЧСС на давление в левом желудочке [12]. Скорость коронарного потока оценивали по объему оттекающей жидкости. Для регистрации давления, развиваемого левым желудочком, и ЧСС в левом предсердии за ушком делали разрез, затем через него вводили латексный баллончик, впоследствии заполненный физиологическим раствором до необходимого объема, соединенный с цифровым датчиком давления (MPX5010GP, Motorola, KHP). Запись и регистрацию давления в левом желудочке и ЧСС осуществляли при помощи аналогово-цифрового преобразователя DiSco 2 и программы DiSco ver. 3.46.1.1 (ООО «Мотор-Мастер», Россия). Каждое выделенное сердце работало не менее 15 минут без рециркуляции перфузионного раствора до установления постоянных показателей амплитуды и ЧСС (стадия отмывки), затем – в режиме рециркуляции в течение 40 мин.

Выполненная на предварительном этапе статистического анализа оценка распределения данных с помощью критерия Шапиро – Уилка показала его нормальность. Переменные представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки ($M \pm m$), для оценки различий между группами использовали t-критерий Стьюдента.

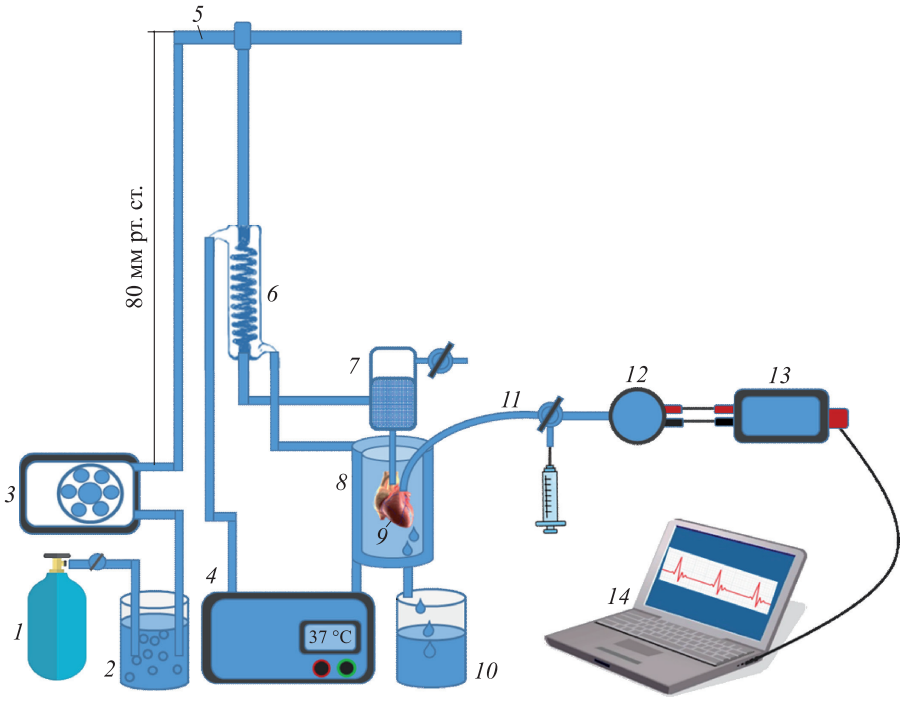


Рис. 1. *Установка для перфузии изолированного по Лангендорфу сердца крысы. 1 – карбоген; 2 – емкость с перфузионным раствором; 3 – перистальтический насос; 4 – термостатическая водяная баня; 5 – мерная трубка; 6 – обратный холодильник; 7 – газоуловитель; 8 – термостатируемая камера; 9 – сердце; 10 – емкость для сбора оттекающего перфузата; 11 – катетер с латексным баллончиком; 12 – цифровой датчик давления; 13 – аналогово-цифровой преобразователь; 14 – персональный компьютер*

Fig. 1. *A device for perfusion of Langendorff isolated rat heart. 1 – carbogen; 2 – container with perfusion solution; 3 – peristaltic pump; 4 – thermostatic water bath; 5 – measurement tube; 6 – return refrigerator; 7 – gas catcher; 8 – thermostatically controlled chamber, 9 – heart; 10 – container for collecting outflowing perfusate; 11 – catheter with latex balloon; 12 – digital pressure sensor; 13 – analog to digital converter; 14 – personal computer*

Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Общетоксическое действие доксорубицина проявлялось в виде существенного уменьшения массы тела животных, которая на 21-й день эксперимента составила 337,8 ± 25,9 г в группе К и 267,5 ± 20,2 г в группе Dox ($p < 0,05$). Назначение ТС-13 уменьшало кахектический эффект цитостатика: масса тела крыс группы Dox-ТС-13 (300,2 ± 18,7 г) не имела достоверных отличий от величины показателя группы контроля и была статистически значимо больше, чем в группе Dox ($p < 0,05$).

На рис. 2 представлены данные записи работы левого желудочка изолированного сердца, из которого видно, что доксорубицин снижает давление в левом желудочке в группах Dox (рис. 2, *в*) и Dox-ТС-13 (рис. 2, *б*). Это отражается в уменьшении высоты пиков относительно группы К (рис. 2, *а*). Увеличение расстояния между пиками указывает на снижение ЧСС. Полученные данные свидетельствуют об ослаблении функциональной активности миокарда и формировании сердечной недостаточности, которые, однако, менее выражены у животных, получавших ТС-13 (рис. 2, *б*), что, в свою очередь, указывает на кардиопротекторное действие ТС-13 в условиях индуцированной доксорубицином сердечной недостаточности.

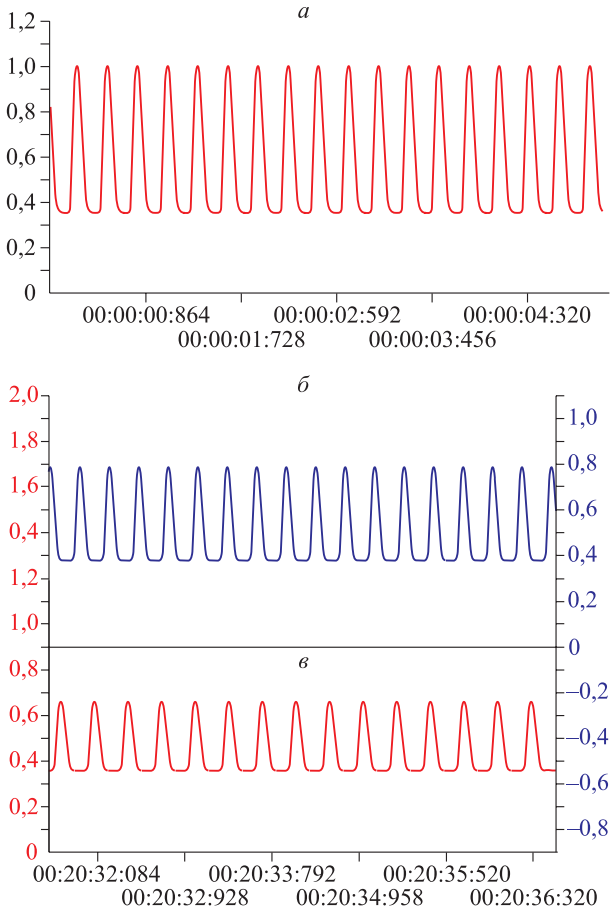


Рис. 2. *Образцы осциллограмм работы левого желудочка интактных животных (а), крыс группы Dox-ТС-13 (б) и Dox (в). Время перфузии 20 мин*

Fig. 2. *Samples of left ventricular oscillograms of intact animals (a), Dox-TS-13 (б) and Dox rats (в). Perfusion time 20 min*

Важным параметром работы сердца является коронарный поток. В условиях нагрузки или гипоксии миокард способен увеличивать просвет коронарных сосудов для компенсации потери кислорода и энергетических субстратов. В то же время при нарушении метаболических процессов, обусловленных, в частности, токсическим действием лекарственных препаратов или окислительным стрессом, миокард суживает просвет коронарных артерий в отсутствие потребности к большему объему кровотока. Установлено, что доксорубицин оказывает эффекты, связанные со снижением функциональной активности кардиомиоцитов, что приводит к ухудшению показателей работы сердца и, как следствие, уменьшению коронарного потока [6, 7].

Как видно из представленных на рис. 3 данных, в нашем исследовании также установлено, что доксорубицин существенно уменьшает коронарный поток относительно интактных жи-

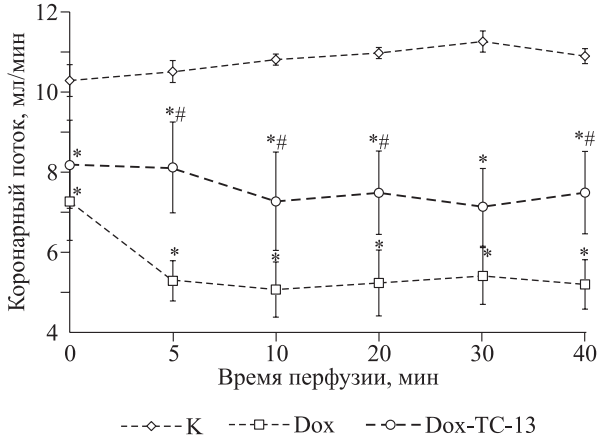


Рис. 3. *Изменение коронарного потока при назначении доксорубицина и ТС-13; перфузия изолированного сердца в течение 40 мин. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы К, # – группы Dox*

Fig. 3. *Change of coronary flow at doxorubicin and TS-13 administration; isolated heart perfusion for 40 min (* – compared to control group, # – compared to Dox group)*

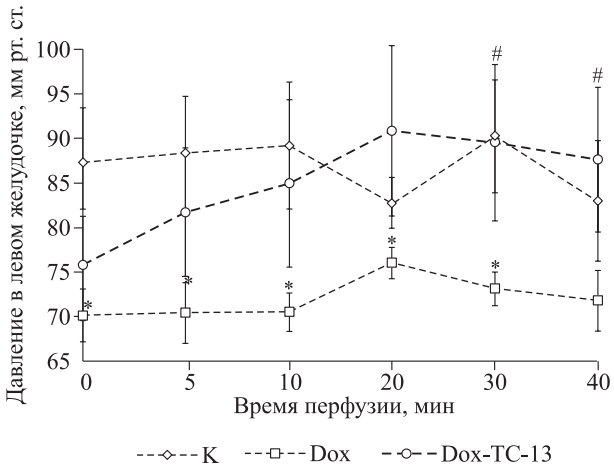


Рис. 4. *Изменение давления в левом желудочке при назначении доксорубицина и ТС-13; перфузия изолированного сердца в течение 40 мин. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы К, # – группы Dox*

Fig. 4. *Change of left ventricular pressure at doxorubicin and TS-13 administration; isolated heart perfusion for 40 min (* – compared to control group, # – compared to Dox group)*

вотных. Назначение ТС-13 способствовало ослаблению токсического действия цитостатика, статистически значимо увеличивая коронарный поток на протяжении всего времени перфузии, величина которого к 40-й минуте на 44 % превышала показатели в группе Dox. В то же время защитный эффект ТС-13 не был абсолютным: коронарный поток в данной группе был достоверно меньше, чем у животных группы К (см. рис. 3).

К числу проявлений кардиотоксичности доксорубицина следует также отнести его негативное действие на сократимость миокарда, оцениваемую нами по величине давления, развиваемого левым желудочком (рис. 4). В группе Dox-ТС-13 значения данного показателя не отличались от соответствующих контрольных на протяжении всего срока перфузии, при этом на 30-й и 40-й минуте были статистически значимо больше, чем в группе Dox.

У крыс в результате курсового введения доксорубицина развивалась брадикардия, сохраняющаяся вплоть до 40-й минуты перфузии изолированного сердца (рис. 5). Назначение ТС-13 не влияло на ЧСС. В то же время определение интегрального показателя сократимости миокарда, рассчитываемого как произведение ЧСС на давление в левом желудочке, показало следующее (рис. 6). Работоспособность сердца животных, которым вводили доксорубицин, на протяжении всего периода регистрации была на 30–45 % мень-

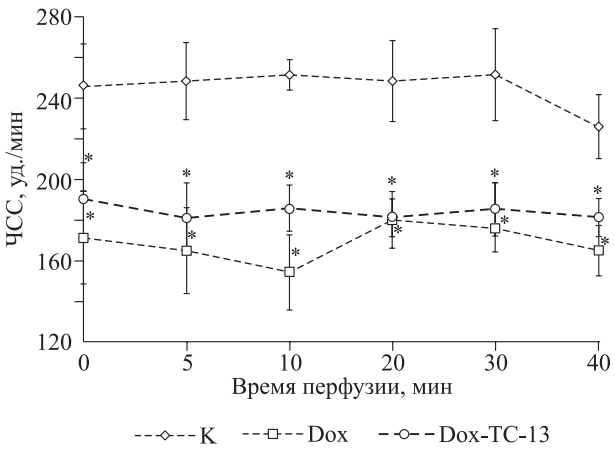


Рис. 5. *Изменение ЧСС при назначении доксорубицина и ТС-13; перфузия изолированного сердца в течение 40 мин; * – обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей группы К*

Fig. 5. *Change of heart rate at doxorubicin and TS-13 administration; isolated heart perfusion for 40 min (* – compared to control group)*

ше, чем аналогичный показатель группы контроля ($p < 0,05$); сократимость миокарда крыс группы Dox-ТС-13 не имела статистически значимых отличий от показателей группы контроля (за исключением начального значения), так же как и от показателей группы Dox. В каждой отдельно взятой временной точке перфузии величины показателей групп Dox-ТС-13 и Dox также не различались, однако при суммировании значений за весь период перфузии обнаружено статистически

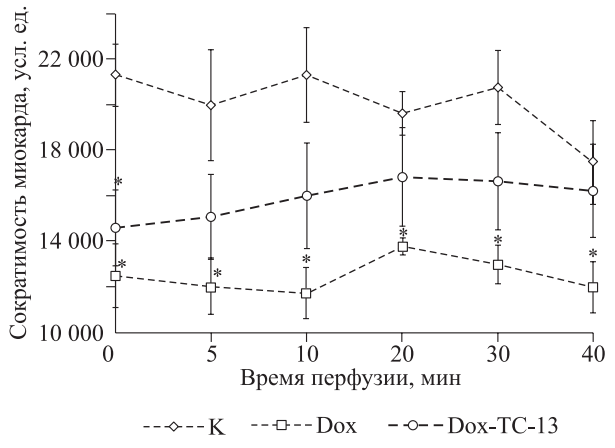


Рис. 6. *Изменение работоспособности при назначении доксорубицина и ТС-13; перфузия изолированного сердца в течение 40 мин; * – обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей группы К*

Fig. 6. *Change of working capacity at doxorubicin and TS-13 administration; isolated heart perfusion for 40 min (* – compared to control group)*

значимое (p = 0,0003) улучшение сократимости миокарда крыс, получавших ТС-13.

Обсуждение

Неудивительно, что практически все механизмы доксорубициновой кардиотоксичности и Nrf2-зависимой регуляции перекрываются, поскольку непосредственно связаны с развитием окислительного стресса. В целом обнаруженные в настоящем исследовании позитивные эффекты ТС-13 можно объяснить как непосредственной антиоксидантной активностью соединения, так и его способностью индуцировать редокс-чувствительную систему антиоксидант-респонсивного элемента Keap1/Nrf2/ARE [15–17].

Ранее нами на экспериментальных моделях солидных [23] и гематологических злокачественных новообразований [24] показано, что ТС-13 не только не ослабляет противоопухолевое действие доксорубицина и других цитостатиков, но потенцирует его и сам подавляет опухолевый рост, при этом отчасти нивелируя вызванную доксорубицином потерю массы тела. К одному из механизмов, обусловливающих кахексию (в том числе атрофию скелетной мускулатуры и мышечной ткани сердца) при терапии антрациклиновыми антибиотиками, относится нарушение аутофагического потока [8, 13] (хотя существует и противоположная точка зрения [25, 26]), в этой связи частной причиной обнаруженной в настоящем исследовании способности ТС-13 уменьшать данное негативное действие доксорубицина может послужить обнаруженная нами *in vitro* способность монофенола усиливать аутофагию [15], что согласуется с его способностью индуцировать систему Keap1/Nrf2/ARE. Так, известно о наличии прямых регуляторных взаимодействий между аутофагией и передачей сигналов, опосредованной Nrf2, и об их роли в формировании индуцированного доксорубицином повреждения сердца [27].

Сдвиг редокс-баланса в сторону окисления приводит к активации находящейся в динамическом равновесии системы Keap1/Nrf2/ARE: окисление сульфгидрильных групп Keap1, ингибитора Nrf2, сопровождается модификацией его структуры и усилением транспорта Nrf2 в ядро, связывания транскрипционного фактора с последовательностью ARE и транскрипции большого количества генов, кодирующих главным образом антиоксидантные ферменты и ферменты II фазы биотрансформации.

Показано, что в условиях введения доксорубицина активность системы Keap1/Nrf2/ARE снижается, а ее индукторы уменьшают кардиотоксичность [10, 14, 28]. К числу белков и ферментов, кодируемых Nrf2-подконтрольными генами или находящимися с ними в непосредственной регуляторной взаимосвязи, относятся не только непосредственно ингибирующие АКМ (супероксиддисмутазы, каталаза, глутатионпероксидазы, тио- и пероксиредоксины), но и участвующие в метаболизме железа (гемоксигеназа-1, ABCB6, HRG1, ферритин), биогенезе и функционировании митохондрий (коактиваторы PPARγ, транскрипционный фактор митохондрий А), воспалении, запрограммированной клеточной гибели, старении.

Как сказано выше, назначение доксорубицина сопровождается гиперпродукцией АКМ и развитием окислительного стресса, в том числе связанного с нарушением гомеостаза железа и дисфункцией митохондрий – главного источника АКМ в кардиомиоцитах [2, 28]. Сердечная мускулатура имеет крайне высокие метаболические потребности, в этой связи кардиомиоциты содержат большее количество митохондрий (около 40 % объема клетки), при этом имея меньший антиоксидантный потенциал по сравнению с другими органами [29, 30], что делает их крайне уязвимыми в условиях развития окислительного стресса. Вызванное доксорубицином угнетение аутофагии нарушает элиминацию поврежденных митохондрий, что способствует кахексии гладкомышечной мускулатуры.

Одним из проявлений эффектов доксорубицина, негативно сказывающихся на работе сердца, служит воспаление. Гемодинамический стресс, связанный с нарушениями функционального состояния сердца, провоцирует его развитие и, соответственно, высвобождение провоспалительных цитокинов из кардиомиоцитов и фибробластов, что, в свою очередь, усиливает повреждение структуры и функций сердца [9, 11]. Индукция системы Keap1/Nrf2/ARE способна разрывать этот порочный круг, ингибируя воспалительный процесс [10, 14, 31]; в экспериментах *in vitro* и *in vivo* показана высокая противовоспалительная активность ТС-13 [16, 32].

Известно, что химиотерапия, в том числе антрациклиновыми антибиотиками, направлена в том числе на индукцию старения опухолевых клеток с формированием так называемого секреторного фенотипа, связанного со старением (SASP) (остановка клеточного цикла, экспрессия β-галактозидазы, укорачивание теломер, гиперметилирование гистона H3K9, продукция провоспалительных факторов и т.д.) [3, 31]. Однако такое же действие доксорубицин оказывает и на нормальные клетки, к которым относятся и кардиомиоциты; для преодоления такого нежелательного эффекта с 2015 г. разрабатывается

новый класс препаратов – сенолитики и сеностатики. К их числу относят и индукторы системы Keap1/Nrf2/ARE, как натуральные, так и синтетические; в наших работах также показана способность ТС-13 влиять на старение [33].

Заключение

В настоящем исследовании показана способность нового синтетического монофенола ТС-13 смягчать нежелательные общетоксические и кардиотоксические проявления противоопухолевой антрациклиновой терапии. Животные, получавшие наряду с внутримышечными инъекциями доксорубицина ТС-13 *per os*, в меньшей степени теряли в весе, существенно улучшалась функциональная активность изолированных сердец – увеличивались коронарный поток, давление в левом желудочке, сократимость миокарда. Поскольку, как показано нами ранее, назначение ТС-13 не только не отменяет, но даже потенцирует противоопухолевое действие доксорубицина, полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования ТС-13 в качестве средства вспомогательной терапии злокачественных новообразований.

Список литературы / References

1. Liu X. An overview of doxorubicin in cancer therapy. *J. Cancer Res. Immunooncol.* 2021;(S2):e001. doi: 10.35248/2684-1266.21.s2.e001

2. Thorn C.F., Oshiro C., Marsh S., Hernandez-Boussard T., McLeod H., Klein T.E., Altman R.B. Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. *Pharmacogenet. Genomics*. 2011;21(7):440–446. doi: 10.1097/FPC.0b013e32833ffb56

3. Kciuk M., Gielecinska A., Mujwar S., Kolat D., Kaluzinska-Kolat Z., Celik I., Kontek R. Doxorubicin – an agent with multiple mechanisms of anticancer activity. *Cells.* 2023;12(4):659. doi: 10.3390/cells12040659

4. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Кардиопротективные стратегии при доксорубицин-индуцированной кардиотоксичности: настоящее и перспективы. *Рац. фармакотерапия в кардиол.* 2022;18(1):103–112. doi: 10.20996/1819-6446-2022-02-11

Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Cardioprotective strategies for doxorubicin-induced cardiotoxicity: present and future. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(1):103–112. [In Russian]. doi: 10.20996/1819-6446-2022-02-11

5. Ling G., Wang X., Tan N., Cao J., Li W., Zhang Y., Jiang J., Sun Q., Jiang Y., Wang W., Wang Y. Mechanisms and drug intervention for doxorubicin-induced cardiotoxicity based on mitochondrial bioenergetics. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022;2022:7176282. doi: 10.1155/2022/7176282

6. Hesari M., Shackebaei D., Asadmobini A. Protective effect of paracetamol in doxorubicin-induced cardiotoxicity in ischemia/reperfused isolated rat heart. *Anatol. J. Cardiol.* 2018;19(2):94–99. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.8038

7. Radonjic T., Rankovic M., Ravic M., Zivkovic V., Srejovic I., Jeremic J., Jeremic N., Sretenovic J., Matic S., Jakovljevic V., Nikolic Turnic T. The effects of thiamine hydrochloride on cardiac function, redox status and morphometric alterations in doxorubicin-treated rats. *Cardiovasc. Toxicol.* 2020;20(2):111–120. doi: 10.1007/s12012-019-09536-7

8. Zhang S., Wei X., Zhang H., Wu Y., Jing J., Huang R., Zhou T., Hu J., Wu Y., Li Y., You Z. Doxorubicin downregulates autophagy to promote apoptosis-induced dilated cardiomyopathy via regulating the AMPK/mTOR pathway. *Biomed. Pharmacother.* 2023;162:114691. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114691

9. Shi S., Chen Y., Luo Z., Nie G., Dai Y. Role of oxidative stress and inflammation-related signaling pathways in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Cell Commun. Signal.* 2023;21(1):61. doi: 10.1186/s12964-023-01077-5

10. Mirzaei S., Zarrabi A., Hashemi F., Zabolian A., Saleki H., Azami N., Hamzehlou S., Farahani M.V., Hushmandi K., Ashrafizadeh M., Khan H., Kumar A.P. Nrf2 signaling pathway in chemoprotection and doxorubicin resistance: Potential application in drug discovery. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(3):349. doi: 10.3390/antiox10030349

11. Chen Y., Shi S., Dai Y. Research progress of therapeutic drugs for doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Biomed. Pharmacother.* 2022;156:113903. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113903

12. Лакомкин В.Л., Капелько В.И. Защитный эффект митохондриального антиоксиданта SkQ1 при ишемии и реперфузии сердца. *Кардиология*. 2009;49(10):55–60.

Lakomkin V.L., Kapelko V.I. Protective effect of mitochondrial antioxidant SkQ1 at cardiac ischemia and reperfusion. *Kardiologiya = Cardiology*. 2009;49(10):55–60. [In Russian].

13. Karakuyu N.F., Savran M., Candan I.A., Buyukbayram H.I., Erzurumlu Y. Investigation of cardioprotective effect of lercanidipine on doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2023. doi: 10.1007/s00210-023-02566-7

14. Yarmohammadi F., Rezaee R., Karimi G. Natural compounds against doxorubicin-induced cardiotoxicity: A review on the involvement of Nrf2/ARE signaling pathway. *Phytother. Res.* 2021;35(3):1163–1175. doi: 10.1002/ptr.6882

15. Menshchikova E.B., Chechushkov A.V., Kozhin P.M., Kholshin S.V., Kandalintseva N.V., Martinovich G.G., Zenkov N.K. Activation of autophagy and Nrf2 signaling in human breast adenocarcinoma

MCF-7 cells by novel monophenolic antioxidants. *Cell Tissue Biol.* 2019;13(2):85–92. doi: 10.1134/S1990519X1902007X

16. Zenkov N.K., Menshchikova E.B., Kandalintseva N.V., Oleynik A.S., Prosenko A.E., Gusachenko O.N., Shklyaeva O.A., Vavilin V.A., Lyakhovich V.V. Antioxidant and antiinflammatory activity of new water-soluble sulfur-containing phenolic compounds. *Biochemistry (Mosc.)*. 2007;72(6):644–651. doi: 10.1134/S0006297907060077

17. Гайнутдинов П.И., Кожин П.М., Чечушков А.В., Мартинович Г.Г., Хольшин С.В., Кандалинцева Н.В., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Обратная зависимость между антиоксидантной активностью синтетических монофенолов структурно взаимосвязанного ряда и их токсичностью в отношении опухолевых клеток. *Сиб. науч. мед. ж.* 2018;38(1):22–31. doi: 10.15372/SSMJ20180104

Gaynutdinov P.I., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Martinovich G.G., Kholshin S.V., Kandalintseva N.V., Zenkov N.K., Menshchikova E.B. Inverse relationship between antioxidant activity of structurally related synthetic monophenols and their toxicity in tumor cells. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2018;38(1):22–31. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20180104

18. Oleynik A.S., Kuprina T.S., Pevneva N.Y., Markov A.F., Kandalintseva N.V., Prosenko A.E., Grigoriev I.A. Synthesis and antioxidant properties of sodium S-[3-(hydroxyaryl)propyl] thiosulfates and [3-(hydroxyaryl)propane]-1-sulfonates. *Russ. Chem. Bull*. 2007;58(6):1135–1143. doi: 10.1007/s11172-007-0172-3

19. Ulusan S., Gulle K., Peynirci A., Sevimli M., Karaibrahimoglu A., Kuyumcu M.S. Dapagliflozin may protect against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Anatol. J. Cardiol.* 2023;27(6):339–347. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2023.2825

20. Sakr H.F., Abbas A.M., Elsamanoudy A.Z. Effect of valsartan on cardiac senescence and apoptosis in a rat model of cardiotoxicity. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2016;94(6):588–598. doi: 10.1139/cjpp-2015-0461

21. King D.R., Hardin K.M., Hoeker G.S., Poelzing S. Reevaluating methods reporting practices to improve reproducibility: an analysis of methodological rigor for the Langendorff whole heart technique. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2022;323(3):H363–H377. doi: 10.1152/ajpheart.00164.2022

22. Князев Р.А., Трифонова Н.В., Рябченко А.В., Котова М.В., Колпаков А.Р., Поляков Л.М. Изучение влияния рекомбинантного аполипопротеина А-I на работу сердечной мышцы в эксперименте. *Патол. кровообращения и кардиохирургия*. 2018;22(4):88–94. doi: 10.21688/1681-3472-2018-4-88-94

Knyazev R.A., Trifonova N.V., Ryabchenko A.V., Kotova M.V., Kolpakov A.R., Polyakov L.M. Impact of recombinant apolipoprotein A-I on myocardial function in experiment. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2018;22(4):88–94. [In Russian]. doi: 10.21688/1681-3472-2018-4-88-94

23. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Кожин П.М., Чечушков А.В., Ковнер А.В., Храпова М.В., Кандалинцева Н.В., Мартинович Г.Г. Синтетический фенольный антиоксидант ТС-13 подавляет рост перевиваемой карциномы легких Льюис и потенцирует онколитический эффект доксорубицина. *Бюл. эксперим. биол. мед.* 2018;166(11):592–597.

Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Kovner A.V., Khrapova M.V., Kandalintseva N.V., Martinovich G.G. Synthetic phenolic antioxidant TS-13 suppresses the growth of Lewis lung carcinoma and potentiates oncolytic effect of doxorubicin. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2019;166(5):646–650. [In Russian]. doi: 10.1007/s10517-019-04410-6

24. Богатыренко Т.Н., Кандалинцева Н.В., Сашенкова Т.Е., Аллаярова У.Ю., Мищенко Д.В. Гидрофильный серосодержащий антиоксидант 3-(3-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилтиосульфат натрия как модулятор активности противоопухолевых цитостатиков и их комбинаций с донором NO. *Изв. АН. Сер. хим.* 2022;(3):517–523.

Bogatyrenko T.N., Kandalintseva N.V., Sashenkova T.E., Allayarova U.Yu., Mishchenko D.V. Hydrophilic sulfur-containing antioxidant sodium 3-(3-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)propylthiosulfate as a modulator of the activity of antitumor cytostatics and their combinations with a NO donor. *Russ. Chem. Bull.* 2022;71:517–523. doi: 10.1007/s11172-022-3442-1

25. Pedrosa M.B., Barbosa S., Vitorino R., Ferreira R., Moreira-Goncalves D., Santos L.L. Chemotherapy-induced molecular changes in skeletal muscle. *Biomedicines*. 2023;11(3):905. doi: 10.3390/biomedicines11030905

26. Dirks-Naylor A.J. The role of autophagy in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Life Sci.* 2013;93(24):913–916.

27. Sun B., Xu Y., Liu Z.Y., Meng W.X., Yang H. Autophagy assuages myocardial infarction through Nrf2 signaling activation-mediated reactive oxygen species clear. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020;24(13):7381–7390. doi: 10.26355/eurrev_202007_21906

28. Roberts J.A., Rainbow R.D., Sharma P. Mitigation of cardiovascular disease and toxicity through NRF2 signalling. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(7):6723. doi: 10.3390/ijms24076723

29. Doenst T., Nguyen T.D., Abel E.D. Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circ. Res.* 2013;113(6):709–724. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300376

30. Chen Y., Saari J.T., Kang Y.J. Weak antioxidant defenses make the heart a target for damage in copper-deficient rats. *Free Radic. Biol. Med.* 1994;17(6):529–536. doi: 10.1016/0891-5849(94)90092-2

31. Malavolta M., Bracci M., Santarelli L., Sayeed M.A., Pierpaoli E., Giacconi R., Costarelli L., Piacenza F., Basso A., Cardelli M., Provinciali M. Inducers of senescence, toxic compounds, and senolytics: The multiple faces of Nrf2-activating phytochemicals in cancer adjuvant therapy. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:4159013. doi: 10.1155/2018/4159013

32. Menshchikova E.B., Tkachev V.O., Zenkov N.K., Lemza A.E., Sharkova T.V., Kandalintseva N.V. Anti-inflammatory activity of TS-13, ARE-inducing phenol antioxidant. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013;155(3):366–369. doi: 10.1007/s10517-013-2155-8

33. Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Weisman N.Y., Kandalintseva N.V., Prosenko A.E. Effect of phenol inducing the antioxidant responsive element on *Drosophila melanogaster* lifespan. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2010;150(1):65–67. doi: 10.1007/s10517-010-1070-5

Сведения об авторах:

Меньщикова Елена Брониславовна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2367-0114, e-mail: lemen7383@mail.ru
Князев Роман Александрович, к.б.н., ORCID: 0000-0003-2678-8783, e-mail: knjazev_roman@mail.ru
Трифонова Наталия Викторовна, e-mail: nataliya-tverdohleb@yandex.ru
Деева Наталья Андреевна, e-mail: ms.nataliaandreevna@mail.ru
Колпаков Аркадий Ростиславович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-8007-631X, e-mail: kolpakov2@yandex.ru
Ромах Лидия Петровна, e-mail: lpromakh@frcftm.ru
Кандалинцева Наталья Валерьевна, д.х.н, ORCID: 0000-0001-6022-934X, e-mail: aquaphenol@mail.ru

Information about the authors:

Elena B. Menshchikova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2367-0114, e-mail: lemen7383@mail.ru
Roman A. Knyazev, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2678-8783, e-mail: knjazev_roman@mail.ru
Natalia V. Trifonova, e-mail: nataliya-tverdohleb@yandex.ru
Natalya A. Deeva, e-mail: ms.nataliaandreevna@mail.ru
Arkady R. Kolpakov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8007-631X, e-mail: kolpakov2@yandex.ru
Lidia P. Romakh, e-mail: lpromakh@frcftm.ru
Natalya V. Kandalintseva, doctor of chemical sciences, ORCID: 0000-0001-6022-934X, e-mail: aquaphenol@mail.ru

Поступила в редакцию 04.07.2023
Принята к публикации 21.07.2023

Received 04.07.2023
Accepted 21.07.2023

УДК 615.015.5 DOI: 10.18699/SSMJ20230512
Оригинальное исследование / Research article

Исследование иммунотоксических свойств пегилированной гиалуронидазы

К.И. Ершов[1, 2], А.М. Швецова[2], Е.Ю. Шерстобоев[3], А.А. Чурин[3], В.В. Жданов[3], М.А. Королев[2], П.Г. Мадонов[1, 2]

[1] Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52
[2] НИИ клинической и экспериментальной лимфологии –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2
[3] НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга
Томского национального исследовательского медицинского центра РАН
634028, г. Томск, пр. Ленина, 3

Резюме

Разработка безопасных лекарственных средств занимает особое место в фарминдустрии. Одной из основных задач ее доклинического этапа является оценка возможного токсического действия разрабатываемого препарата на организм и на различные системы, в том числе иммунную. Целью работы было изучить иммунотоксические свойства пегилированной гиалуронидазы (ПЭГ-ГИАЛ). **Материал и методы**. Мышей F1(CBA/C57Bl/6) разделили на подгруппы, которым вводили ПЭГ-ГИАЛ внутрижелудочно и внутрибрюшинно в разных дозах (50, 500, 1250, 2500 и 5000 ЕД/кг). У животных определяли количество антителообразующих клеток в селезенке, массу и клеточность центральных и периферических органов иммунитета, фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов и нейтрофилов, реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), уровень гемагглютининов к эритроцитам барана, спонтанную и индуцированную митогенами пролиферацию спленоцитов. **Результаты**. ПЭГ-ГИАЛ не индуцировала ГЗТ, не подавляла фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов, в дозе 50 ЕД/кг не влияла существенно на содержание гемагглютининов к эритроцитам, однако в дозе 500 ЕД/кг статистически значимо снижала титр специфических антител. При воздействии ПЭГ-ГИАЛ в дозе 50 и 500 ЕД/кг у подопытных животных уменьшалась спонтанная и индуцированная митогенами пролиферация спленоцитов. **Заключение.** В ходе проведенного эксперимента по введению ПЭГ-ГИАЛ мышам получены результаты, которые можно использовать для обоснования возможности применения лекарственного препарата на основе ПЭГ-ГИАЛ.

Ключевые слова: пегилированная гиалуронидаза, иммунотоксические свойства.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Швецова А.М., e-mail: aleksa-2904@mail.ru
Для цитирования: Ершов К.И., Швецова А.М., Шерстобоев Е.Ю., Чурин А.А., Жданов В.В., Королев М.А., Мадонов П.Г. Исследование иммунотоксических свойств пегилированной гиалуронидазы. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(5):118–126. doi: 10.18699/SSMJ20230512

Study of the immunotoxic properties of pegylated hyaluronidase

K.I. Ershov[1, 2], A.M. Shvetsova[2], E.Yu. Sherstoboev[3], A.A. Churin[3], V.V. Zhdanov[3], M.A. Korolev[2], P.G. Madonov[1, 2]

[1] Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52
[2] Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS
630060, Novosibirsk, Timakova st., 2
[3] Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine E.D. Goldberg Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences
634028, Tomsk, Lenina ave., 3

Abstract

The development of safe drugs occupies a special place in the pharmaceutical industry. One of the main tasks of its preclinical phase is to evaluate possible toxic effects of the developed drug on the body and on various systems, including the immune system. The aim of our work was to study immunotoxic properties of pegylated hyaluronidase (PEG-HYAL). **Material and methods**. Mice F1(CBA/C57Bl/6) were divided into subgroups which were intragastric and intraperitoneally administered with PEG-HYAL in different dosages (50, 500, 1250, 2500 and 5000 U/kg). The number of antibody-producing cells in the spleen, the mass and cellularity of central and peripheral immune organs, phagocytic activity of peritoneal macrophages and neutrophils, delayed hypersensitivity reaction (DHR), level of hemagglutinin to sheep erythrocytes, spontaneous and mitogen-induced splenocyte proliferation were determined. **Results.** PEG-HYAL did not induce DHR, did not suppress phagocyte activity of peritoneal macrophages, at a dose of 50 ED/kg did not significantly affect the hemagglutinin content to erythrocytes, but at a dose of 500 ED/kg did statistically significantly reduce the titer of specific antibodies. When experimental animals were exposed to PEG-HYAL at doses of 50 and 500 U/kg, spontaneous and mitogen-induced proliferation of splenocytes decreased. **Conclusions**. The PEG-HYAL trial produced results that can be used to substantiate the administration of the PEG-HYAL-based medication.

Key words: pegylated hyaluronidase, immunotoxic properties.

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

Correspondence author: Shvetsova A.M., e-mail: aleksa-2904@mail.ru

Citation: Ershov K.I., Shvetsova A.M., Sherstoboev E.Yu., Churin A.A., Zhdanov V.V., Korolev M.A., Madonov P.G. Study of the immunotoxic properties of pegylated hyaluronidase. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(5):118–126. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230512

Введение

Гиалуронидазы представляют собой семейство ферментов, расщепляющих гиалуроновую кислоту и другие гликозаминогликаны до полимеров с различной молекулярной массой и разным влиянием на «клеточное поведение» [1]. Гиалуроновая кислота широко распространена по всему организму, является составным компонентом межклеточного матрикса тканей, гликокаликса клеток и их рецепторов. Показана возможность увеличения резерва стволовых клеток в организме, потенцирования выхода в кровь клеток-предшественников под влиянием факторов мобилизации с помощью гиалуронидазы, а также усиления специфического действия определенных цитокинов путем предварительной обработки клеток-мишеней данным ферментом [2]. Препараты на основе гиалуронидазы обладают способностью увеличивать проницаемость гистогематических барьеров для соединений. Имеются сведения о способности фермента оказывать терапевтический эффект при лечении рубцов и контрактур, стимулировать процесс кроветворения [3].

Обширное рациональное использование препаратов на основе ферментов весьма ограничено ввиду того, что они физиологически нестабильны, быстро выводятся, пирогенны, а также обладают высокой антигенностью в силу того, что организм распознает их в качестве чужеродных белков. Молекулы гиалуронидазы стабилизируют с помощью молекулярного носителя с образованием комплекса, пригодного для эффективного и безопасного использования. На фармацевтическом рынке иммобилизованная на полимерном носителе гиалуронидаза существует в виде лекарственного препарата лонгидазы, который представляет собой композицию конъюгата фермента с физиологически активным высокомолекулярным носителем из группы производных N-оксида поли-1,4-этиленпиперазина. Нативная гиалуронидаза за сутки при температуре 37 °С распадется, в то время как в комплексе с носителем сохраняется более 70 % фермента в активном состоянии в течение 20 суток при инкубации в условиях, которые максимально приближены к физиологическим [4]. Еще одним вариантом является иммобилизация гиалуронидазы на активированном с помощью пучка свободных электронов полиэтиленоксиде (ПЭГ) с молекулярной массой 1,5 кДа [5].

Гиалуронидаза имеет белковую природу, вследствие чего, как сказано выше, может быть распознана организмом как чужеродный объект и стимулировать направленный против нее иммунный ответ, что может стать причиной различных аллергических реакций. При валидации по оценке иммунотоксических свойств препаратов-кандидатов, которые находятся в стадии разработки, особое внимание сосредоточено на потенциальном риске возникновения и проявления реакции иммуносупрессии или гиперстимуляции иммунных процессов. Изучение данных процессов позволяет избежать снижения резистентности организма к различным инфекционным агентам, риска развития заболевания в условиях, где патологическим звеном выступает гиперреактивность иммунной системы [6].

Цель исследования – изучить иммунотоксические свойства пегилированной по технологии электронно-лучевого синтеза тестикулярной гиалуронидазы (ПЭГ-ГИАЛ).

Материал и методы

Исследование выполнено в трех учреждениях, которые указаны в аффилиации. Публикация данной статьи одобрена на заседании Локального этического комитета клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, протокол № 179 от 23.03.2023.

Объект исследования

ПЭГ-ГИАЛ, изготовленная в АО «Сибирский центр фармакологии и биотехнологии» (г. Новосибирск) и любезно предоставленная для экспериментальных исследований в рамках научного сотрудничества, представляет собой тестикулярную гиалуронидазу Н20, подвергнутую электронно-лучевой иммобилизации на полиэтиленоксиде (макрогол 1500) потоком ускоренных электронов в дозе 1,5 МРад, которые создаются импульсным линейным ускорителем ИЛУ-10 (Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН, г. Новосибирск). Использованная в настоящей работе ПЭГ-ГИАЛ – лиофилизированный порошок светло-серого цвета с ферментативной активностью 2800 ЕД в 1 грамме сухого вещества, легко растворяющийся в кристаллоидных и коллоидных растворах. Для исследования иммунотоксических свойств ПЭГ-ГИАЛ применялась в жидком виде во флаконах по 4 мл с концентрацией 167 ЕД/мл в 2%-м ПЭГ.

На основе ПЭГ-ГИАЛ нет зарегистрированных лекарственных препаратов. Однако имеется многолетний опыт исследований по выявлению влияния соединения на регенеративную активность. Ввиду вышесказанного была выдвинута идея о возможности использовании ПЭГ-ГИАЛ в качестве средства для регенеративной медицины, которое предусматривает курсовое применение. В таком случае наиболее приемлемым и комплаентным будет местный и пероральный прием.

Минимальная доза ПЭГ-ГИАЛ, равная 50 ЕД/кг массы тела мышей, выбрана на основании проведенных нами ранее исследований, в которых, будучи введена внутрижелудочно, демонстрировала специфическую фармакологическую активность [7].

Экспериментальные животные

В исследовании использованы мыши-гибриды обоего пола F1(CBA/C57Bl/6) в количестве 154, полученные из питомника НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга ТНИМЦ РАН. Данные мыши являются наиболее изученной линией инбредных грызунов с полностью расшифрованным геномом. Они неприхотливы, легко размножаются, достаточно долгоживущие и не склонны к образованию опухолей [8].

Животных содержали согласно правилам Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986), ГОСТ 33216-2014 Межгосударственный стандарт «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» от 01.07.2016, ГОСТ 33215-2014 Межгосударственный стандарт «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» от 01.07.2016. Заключительным этапом было выведение животных из эксперимента, которое состоялось через 24 часа методами эвтаназии согласно Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях.

ПЭГ-ГИАЛ вводили внутрибрюшинно однократно в дозах 50, 500, 1250, 2500 и 5000 ЕД/кг, предварительно растворив в 0,2 мл стерильного 0,9%-го раствора NaCl, а также курсом внутрижелудочно в течение 5 суток в тех же дозах, в то время как группе контроля вводили в эквивалентном объеме растворитель (2%-й ПЭГ). Группу мышей использовали в качестве фона при изучении влияния ПЭГ-ГИАЛ на гуморальный иммунный ответ при однократном и курсовом введении, при определении интенсивности реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), им вводили антиген без курсового введения 2%-го раствора ПЭГ. Группу интактных мышей соответствующего возраста и пола использовали в качестве фона при изучении влияния ПЭГ-ГИАЛ на такие показатели, как масса и клеточность центральных и периферических органов иммунитета, а также при оценке фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов и нейтрофилов, спонтанной и индуцированной митогенами пролиферации спленоцитов. В каждой группе было по 6–8 особей.

Оценка иммунотоксических свойств ПЭГ-ГИАЛ

Исследование иммунотоксических свойств ПЭГ-ГИАЛ проведено согласно «Методическим указаниям по оценке иммунотоксического действия фармакологических веществ» [9].

Предварительная оценка иммунотоксичности ПЭГ-ГИАЛ при однократном введении

ПЭГ-ГИАЛ вводили однократно внутрибрюшинно в дозах 500, 1250, 2500 и 5000 ЕД/кг. Животных контрольной и опытных групп через 1 час иммунизировали эритроцитами барана из расчета 2×10^7 на одну мышь, на четвертые сутки детектировали антителообразующие клетки (АОК) в селезенке методом локального гемолиза [10]. Для этого выделенную и очищенную селезенку гомогенизировали в 5 мл раствора Хенкса, фильтровали и подсчитывали общее количество спленоцитов (ОКС). Комплемент разводили в 5 мл раствора Хенкса, к 0,5 мл полученной суспензии добавляли 0,5 мл 10%-й взвеси эритроцитов барана, заполняли полученной смесью камеру из двух покровных стекол, соединенных тонким слоем парафина, и инкубировали 45 минут при 37 °С. Под световым микроскопом подсчитывали количество АОК из расчета на 1000 клеток, выражали в относительных (%) и абсолютных (10^6/орган) единицах.

Определение влияния ПЭГ-ГИАЛ на массу и клеточность центральных и периферических органов иммунитета

Завершив курсовое внутрижелудочное введение ПЭГ-ГИАЛ, мышей забивали методом цервикальной дислокации под эфирным наркозом. Извлекали тимус, селезенку, подколенный лимфатический узел и бедренную кость, взвешивали [9], из органов готовили суспензию в виде взвеси клеток в растворе Хенкса при pH 7,4, фильтровали и методом центрифугирования отмывали в течение 5 минут. Подсчитывали ОКС и общее количество тимоцитов, общее количество лимфоцитов в лимфоузле. Костный мозг из бедренной кости вытесняли, используя среду 199, гомогенизировали и подсчитывали общее количество кариоцитов и долю ядросодержащих клеток.

Определение влияния ПЭГ-ГИАЛ на фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов

Фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов оценивали после курсового внутрижелудочного введения ПЭГ-ГИАЛ. Мышей забивали путем декапитации, вводили внутрибрюшинно 5 мл раствора Хенкса, переднюю стенку брюшной полости массировали, шприцем осуществляли забор ее содержимого в силиконизированные пробирки и центрифугировали в течение 10 минут при 1000 оборотов в минуту. Осадок ресуспендировали в растворе Хенкса, в камере Горяева подсчитывали число клеток и доводили до концентрации 1×10^6 макрофагов/мл. Добавив в соотношении 1:10 равный объем частиц меламиноформальдегидного латекса размером 1,5–2 мкм ($60–80 \times 10^3$/мкл), инкубировали 30 минут при 37 °С на шейкере, затем готовили мазки на предметном стекле, фиксировали по методу Май – Грюнвальда метиленовым синим 5 минут, окрашивали азуром II и эозином в течение 15 минут. Учтя процент макрофагов, поглотивших частички латекса, определяли фагоцитарный индекс (ФИ). Подсчитав среднее число частиц, поглощенных одной клеткой, находили фагоцитарное число (ФЧ) [9].

Определение влияния ПЭГ-ГИАЛ на фагоцитарную активность нейтрофилов

Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли через 24 часа после завершения курсового внутрижелудочного введения ПЭГ-ГИАЛ. В лунки круглодонных планшетов добавляли по 3 мкл раствора гепарина (5000 ЕД/мл) и 10 мкл взвеси частиц латекса ($60–80 \times 10^3$/мкл), вносили 10 мкл периферической крови из хвостовой вены и инкубировали 30 минут при 37 °С на шейкере. Затем планшеты центрифугировали в течение 5 минут при 1000 оборотов в минуту, удаляли надосадочную жидкость, осадок ресуспендировали, готовили мазки на предметном стекле, фиксировали по методу Май – Грюнвальда метиленовым синим 5 минут, окрашивали азуром II и эозином в течение 15 минут, определяли ФИ и ФЧ [9].

Определение влияния ПЭГ-ГИАЛ на реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ)

Влияние ПЭГ-ГИАЛ на клеточный иммунный ответ исследовали с помощью проведения реакции ГЗТ [9]. Для этого после курсового внутрижелудочного введения ПЭГ-ГИАЛ мышей сенсибилизировали 10 мМ раствором тринитробензолсульфоновой кислоты (подкожно, 0,2 мл в основание хвоста), через 6 сут в подушечку задней лапы вводили разрешающую дозу (50 мкл 10 мМ раствора), в контралатеральную лапу – равный объем стерильного 0,9 % NaCl. Интенсивность реакции ГЗТ оценивали через 24 ч, рассчитывая индекс реакции (ИР) по формуле:

$$ИР = (М_{оп} – М_к)/М_к \times 100\ \%,$$

где $М_{оп}$ – масса «опытной» лапы; $М_к$ – масса «контрольной» лапы.

Определение влияния ПЭГ-ГИАЛ на уровень гемагглютининов к эритроцитам барана

Чтобы определить, как введение ПЭГ-ГИАЛ влияет на выработку антител, по завершении курсового внутрижелудочного введения ПЭГ-ГИАЛ с помощью стандартной реакции гемагглютинации определяли титр гемагглютининов ($\log_2 Т$) в сыворотке крови мышей на 7-е сутки после им-

мунизации внутрибрюшинно эритроцитами барана в субоптимальной дозе (5×10^7 на мышь) [11].

Использовали 96-луночные круглодонные планшеты, в которые вносили по 50 мкл 0,9%-го раствора NaCl. В 1-ю лунку вносили 50 мкл сыворотки крови, разбавленной в 5 раз и предварительно нагретой до 56 °С в течение 30 минут для инактивации комплемента, все перемешивали и переносили по 50 мкл из одной лунки в другую. В каждую лунку добавляли по 25 мкл суспензии эритроцитов барана, инкубировали при комнатной температуре в течение 3 ч, периодически встряхивая планшеты. Проанализировав результаты реакции, определили наибольшее разведение сыворотки, где наблюдали отчетливую агглютинацию эритроцитов барана.

Определение влияния ПЭГ-ГИАЛ на спонтанную и индуцированную митогенами пролиферацию спленоцитов

Проведение реакции бласттрансформации позволяет полно и объективно оценить пролиферативную активность спленоцитов [9]. Данный метод основан на способности некоторых лектинов вызывать поликлональную активацию и пролиферацию лимфоцитов [12]. Активировать Т- и В-лимфоциты можно с помощью конканавалина А (Кон А) и липополисахарида (ЛПС) соответственно. Полной ростовой средой (среда RPMI 1640, 10 % эмбриональной телячьей сыворотки, 2 мМ L-глутамина и 40 мкг/мл гентамицина) спленоциты доводили до концентрации 2×10^6/мл, вносили по 50 мкл в лунки 96-луночных плоскодонных планшетов, добавляли по 50 мкл 10 мкг/мл Кон А или ЛПС, инкубировали в течение 72 ч при 37 °С в CO_2-инкубаторе (Sanyo, Япония). Предварительно смешивали 5 мл раствора 2,3-бис-(2-метокси-4-нитро-5-сульфофенил)-2Н-тетразолий-5-карбоксанилида (1 мг/мл), 5 мл раствора Хенкса и 100 мкл раствора феназина метасульфата (0,383 мг/мл), за 6 часов до окончания культивирования вносили в каждую лунку по 50 мкл полученной смеси. На иммуноферментном анализаторе «Униплан» (ЗАО «Пикон», г. Москва) при длине волны $\lambda = 492$ нм измеряли оптическую плотность в лунках без добавления митогена (спонтанная пролиферация) и с митогеном, определяли индекс стимуляции путем деления последней на первую.

Статистическую обработку результатов исследования, в случае нормального распределения, проводили, вычисляя среднее значение (M), стандартное отклонение (m), и представляли в виде $M \pm m$. Нормальность распределения данных проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. В случае нормального распределения для сравнения выборочных средних использовали t-критерий, в случае распределения, отличающегося от нормального, – критерий Манна – Уитни. Различия считались достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Предварительная оценка иммунотоксичности ПЭГ-ГИАЛ при однократном введении

Однократное внутрибрюшинное введение ПЭГ-ГИАЛ в дозе 5000 ЕД/кг привело к гибели 4 из 7 мышей, в связи с чем данные, полученные в этой группе, исключены из дальнейшего анализа. При введении ПЭГ-ГИАЛ в дозах 500 и 1250 ЕД/кг не наблюдали статистически значимых изменений изученных показателей по сравнению с группой контроля (табл. 1). Отмечали лишь достоверное снижение относительного числа АОК по сравнению с фоном, в то время как их абсолютное количество статистически значимо не изменялось. При введении ПЭГ-ГИАЛ в дозе 2500 ЕД/кг относительное число АОК было достоверно больше, чем в группе контроля. По полученным данным можно сделать заключение, что ПЭГ-ГИАЛ в различных дозах при однократ-

Таблица 1. *Влияние на гуморальный иммунный ответ мышей-гибридов F1(CBA/C57Bl/6) ПЭГ-ГИАЛ при однократном введении*

Table 1. *Effect on the humoral immune response of F1(CBA/C57Bl/6) hybrid mice by PEG-HYAL single injection*

Группа	Число ОКС, 10^6/орган	Число АОК, %	Число АОК, 10^6/орган
Фон	187,14 ± 20,60	14,14 ± 0,57	26,52 ± 3,37
Контрольная	185,0 ± 6,35	10,37 ± 0,80*	19,36 ± 1,96
500 ЕД/кг ПЭГ-ГИАЛ	218,86 ± 15,42	10,20 ± 0,40*	22,44 ± 2,08
1250 ЕД/кг ПЭГ-ГИАЛ	231,43 ± 21,32	11,97 ± 0,52*	28,23 ± 3,61
2500 ЕД/кг ПЭГ-ГИАЛ	205,57 ± 23,51	12,91 ± 0,50#	26,34 ± 2,73
5000ЕД/кг ПЭГ-ГИАЛ	216,33 ± 84,41	10,93 ± 2,37	26,37 ± 11,46

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – фона, # – группы контроля.

ном введении не вызывает подавления гуморального иммунного ответа у экспериментальных животных.

Влияние ПЭГ-ГИАЛ на массу и клеточность центральных и периферических органов иммунитета при курсовом введении

По окончании курсового введения ПЭГ-ГИАЛ в дозе 500 ЕД/кг не отмечали достоверных различий в массе и клеточности центральных и периферических органов иммунитета с аналогичными показателями в контрольной группе, при применении ПЭГ-ГИАЛ в дозе 50 ЕД/кг наблюдали достоверное увеличение числа лейкоцитов в периферической крови, как абсолютного, так и относительного количества спленоцитов и тимоцитов (табл. 2). В обеих группах опыта отмечали статистически значимое снижение относительного содержания клеток лимфоузла по сравнению с фоном, а в группе с применением ПЭГ-ГИАЛ в дозе 50 ЕД/кг – достоверное увеличение массы подколенного лимфоузла, общего количества лейкоцитов, абсолютного и относительного количества спленоцитов и тимоцитов по сравнению с фоновым уровнем.

Можно заключить, что курсовое введение ПЭГ-ГИАЛ в дозе 500 ЕД/кг не оказывает существенного влияния на массу и клеточность центральных и периферических органов иммунитета мышей-гибридов F1(CBA/C57Bl/6), а в дозе 50 ЕД/кг способствует повышению числа лейкоцитов в периферической крови, клеточности селезенки и тимуса.

Влияние ПЭГ-ГИАЛ на фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов и нейтрофилов

Курсовое введение ПЭГ-ГИАЛ в дозе 50 ЕД/кг не приводило к достоверным изменениям фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов по сравнению как с контрольной, так и с фоновой группой (табл. 3). В группе мышей с применением ПЭГ-ГИАЛ в дозе 500 ЕД/кг наблюдали статистически значимое снижение числа поглощенных перитонеальными макрофагами частиц латекса по сравнению с фоном, но не с группой контроля. Как видно из табл. 3, в группах животных, которым вводили ПЭГ-ГИАЛ в дозах 50 и 500 ЕД/кг, отмечали статистически значимое повышение относительного количества фагоцитирующих нейтрофилов (ФИ) по сравнению со значениями как в контрольной, так и в фоновой группе. Применение 500 ЕД/кг ПЭГ-ГИАЛ приводило к достоверному снижению числа поглощенных нейтрофилами частиц латекса относительно показателей группы контроля.

Таблица 2. *Влияние курсового введения ПЭГ-ГИАЛ на массу и клеточность центральных и периферических органов иммунитета мышей-гибридов F1(CBA/C57Bl/6)*

Table 2. *Effect of a course administration of PEG-HYAL on the mass and cellularity of the central and peripheral immune organs of F1(CBA/C57Bl/6) hybrid mice*

Показатель	Фон	Контрольная группа	ПЭГ-ГИАЛ, 50 ЕД/кг	ПЭГ-ГИАЛ, 500 ЕД/кг
Масса селезенки, мг	85,29 ± 6,70	83,29 ± 2,92	98,86 ± 10,57	84,43 ± 4,52
Масса тимуса, мг	39,57 ± 3,55	31,43 ± 2,46	38,57 ± 3,08	37,86 ± 3,33
Масса подколенного лимфоузла, мг	1,61 ± 0,32	2,80 ± 0,42*	3,40 ± 0,30*	2,04 ± 0,23
Общее количество кариоцитов, 10^6/бедро	21,07 ± 1,96	22,14 ± 2,30	21,89 ± 1,77	21,36 ± 1,73
Количество лейкоцитов в крови, 10^9/л	8,86 ± 0,66	8,0 ± 0,42	10,61 ± 0,94#	9,86 ± 1,36
ОКС, 10^6/на орган	230,00 ± 10,57	221,43 ± 13,76	352,57 ± 33,98*,#	274,43 ± 29,66
ОКС, %	2,80 ± 0,24	2,69 ± 0,23	3,62 ± 0,23*,#	3,24 ± 0,29
Общее количество тимоцитов, 10^6/орган	135,86 ± 14,75	125,14 ± 13,68	197,0 ± 9,66*,#	159,0 ± 17,86
Общее количество тимоцитов, %	3,62 ± 0,58	3,99 ± 0,35	5,29 ± 0,48*,#	4,18 ± 0,25
Общее количество лимфоцитов в лимфоузле, 10^6/орган	2,86 ± 0,22	3,18 ± 0,60	3,61 ± 0,60	2,32 ± 0,19
Общее количество лимфоцитов в лимфоузле, %	2,21 ± 0,40	1,47 ± 0,45	1,07 ± 0,13*	1,18 ± 0,10*

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – фона, # – группы контроля.

Таблица 3. *Влияние курсового введения ПЭГ-ГИАЛ на фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов и нейтрофилов мышей-гибридов F1(CBA/C57Bl/6)*

Table 3. *Effect of a course administration of PEG-HYAL on the peritoneal macrophage and neutrophil phagocytic activity of F1(CBA/C57Bl/6) mouse hybrids*

Группа	Перитонеальные макрофаги		Нейтрофилы	
	ФИ, %	ФЧ	ФИ, %	ФЧ
Фон	24,43 ± 2,03	1,84 ± 0,14	19,71 ± 2,03	3,0 ± 0,33
Контрольная	21,43 ± 1,54	1,83 ± 0,18	18,29 ± 3,39	3,29 ± 0,29
ПЭГ-ГИАЛ, 50 ЕД/кг	27,29 ± 3,40	1,71 ± 0,09	28,0 ± 2,52*#	2,60 ± 0,43
ПЭГ-ГИАЛ, 500 ЕД/кг	22,57 ± 1,48	1,48 ± 0,09*	31,71 ± 3,26*#	2,21 ± 0,22#

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – фона, # – группы контроля.

Таблица 4. *Влияние курсового введения ПЭГ-ГИАЛ на интенсивность реакции ГЗТ и уровень гемагглютининов к эритроцитам барана*

Table 4. *Effect of a course administration of PEG-HYAL on the intensity of delayed-type hypersensitivity reactions and on haemagglutinin levels to ram red blood cells*

Группа	Индекс реакции ГЗТ	Log_2T
Фон	24,57 ± 4,42	12,14 ± 0,40
Контрольная	18,75 ± 3,04	12,71 ± 0,18
ПЭГ-ГИАЛ, 50 ЕД/кг	27,11 ± 4,87	11,71 ± 0,42
ПЭГ-ГИАЛ, 500 ЕД/кг	17,60 ± 1,93	11,57 ± 0,48#

Влияние ПЭГ-ГИАЛ на реакцию ГЗТ и уровень гемагглютининов к эритроцитам барана

В группах животных, которым вводили ПЭГ-ГИАЛ в дозах 50 и 500 ЕД/кг, статистически значимых различий в выраженности реакции ГЗТ не выявлено по сравнению как с группой контроля, так и с фоновой (табл. 4). После курсового введения ПЭГ-ГИАЛ в дозе 50 ЕД/кг не наблюдали существенного изменения уровня гемагглютининов в периферической крови мышей по сравнению с группой контроля и фоном; использование ПЭГ-ГИАЛ в дозе 500 ЕД/кг приводило к статистически значимому снижению титра специфических антител относительно значений контрольной группы (см. табл. 4).

Влияние ПЭГ-ГИАЛ на спонтанную и индуцированную митогенами пролиферацию спленоцитов

Как видно из табл. 5, курсовое введение ПЭГ-ГИАЛ в дозах 50 и 500 ЕД/кг приводило к достоверному снижению спонтанной пролиферации спленоцитов мышей по сравнению с контрольной группой и фоном. В группе с применением ПЭГ-ГИАЛ в дозе 500 ЕД/кг при этом также наблюдалось статистически значимое уменьшение стимулированной митогенами пролиферации лимфоидных клеток по сравнению как с контрольной, так и с фоновой группой.

Заключение

Результаты проведенного исследования по изучению иммунотоксических свойств ПЭГ-ГИАЛ показали, что не происходит подавления фагоцитарной функции макрофагов, не вызывается подавление гуморального иммунного ответа и не возникает реакция ГЗТ.

В дозе 50 ЕД/кг ПЭГ-ГИАЛ при курсовом введении не оказывает существенного влияния на уровень гемагглютининов в периферической крови, однако при увеличении дозы в 10 раз наблюдаются некоторые негативные эффекты, в

Таблица 5. *Влияние курсового введения ПЭГ-ГИАЛ на функциональную активность спленоцитов мышей-гибридов F1(CBA/C57Bl/6) в реакции бласттрансформации*

Table 5. *Effect of a course administration of PEG-HYAL on the functional activity of splenocytes of F1(CBA/C57Bl/6) mice in the blast-transformation reaction*

Группа	Спонтанная пролиферация (единицы оптической плотности)	Индекс стимуляции	
		Кон А	ЛПС
Фон	0,295 ± 0,027	1,25 ± 0,05	1,90 ± 0,08
Контрольная	0,235 ± 0,004*	1,13 ± 0,04	1,50 ± 0,09*
ПЭГ-ГИАЛ, 50 ЕД/кг	0,201 ±0,004*#	1,04 ± 0,03*	1,33 ± 0,05*
ПЭГ-ГИАЛ, 500 ЕД/кг	0,202 ± 0,004*#	0,97 ± 0,02*#	1,08 ± 0,03*#

частности снижение титра специфических антител. Введении ПЭГ-ГИАЛ в дозах 50 и 500 ЕД/кг приводило к снижению спонтанной пролиферации спленоцитов, в то время как уменьшение стимулированной митогенами пролиферации лимфоидных клеток наблюдается только при дозе препарата 500 ЕД/кг. Курсовое введение ПЭГ-ГИАЛ в дозе 500 ЕД/кг не оказало существенного влияния на массу и клеточность центральных и периферических органов иммунитета, а при использовании дозы 50 ЕД/кг наблюдалось повышение в периферической крови экспериментальных животных числа лейкоцитов, спленоцитов и тимоцитов.

Результаты, полученные в данном исследовании, могут быть использованы для обоснования возможностей применения лекарственного препарата на основе ПЭГ-ГИАЛ.

Список литературы

1. Забанова В.Е., Фурсова А.Ж., Мадонов П.Г. Фармакологические свойства гиалуронидазы и возможности ее клинического применения в офтальмологии. *Сиб. науч. мед. ж.* 2020;40(4):11–19. doi: 10.15372/SSMJ20200402

2. Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н., Жданов В.В., Верещагин Е.И. Регуляция функций прогениторных клеток с помощью гиалуронидазы. *Вестн. РАМН*. 2009;(11):6–9.

3. Дыгай А.М., Першина О.В., Крупин В.А., Ермолаева Л.А., Ермакова Н.Н., Шилова М.А., Мадонов П.Г., Киншт Д.Н., Скурихин Е.Г. Изучение антифибротической активности модифицированной и нативной гиалуронидазы при пневмофиброзе. *Сиб. науч. мед. ж.* 2017;37(4):5–10.

4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лонгидаза. Регистрационное удостоверение ЛС-000764-220818. Режим доступа: https://petrovax.ru/upload/instructions/20180822_longidaza_IMP.pdf

5. Мадонов П.Г., Ершов К.И., Дубровин А.В., Заполоцкий Е.Н., Мирошников П.Н., Шилова М.А., Киншт Д.Н. Электронно-лучевая модификация препаратов белковой природы для улучшения их фармакологических свойств. *Мед. и образ. в Сибири*. 2013;(4):83.

6. Dusinska M., Tulinska J., El Yamani N., Kuricova M., Liskova A., Rollerova E., Rundén-Pran E., Smolkova B. Immunotoxicity, genotoxicity and epigenetic toxicity of nanomaterials: new strategies for toxicity testing? *Food Chem. Toxicol*. 2017;109(Pt1):797–811. doi: 10.1016/j.fct.2017.08.030

7. Артамонов А.В., Афтанас Л.И., Бекарев А.А., Дыгай А.М., Жданов В.В., Зюзьков Г.Н., Удут Е.В. Средство, обладающее регенеративной активностью. Пат. РФ № 2480236. Опубл. 27.04.2013.

8. Макаров В.Г., Макарова М.Н. Новое в науке и практике доклинических исследований. Сообщение 2. *Лаб. живот. для науч. исслед.* 2020;(3):3–6. doi: 10.29296/2618723X-2020-03-01

9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Ремедиум; 2000. 398 с.

10. Cunningham A.I. A method of increased sensitivity for detecting single antibody-forming cells. *Nature*. 1965;207:1106–1107. doi: 10.1038/2071106a0

11. Амброзиус Х., Фибих Х., Вихнер З. Иммунологические методы. М.: Медицина, 1987. 472 с.

12. Scudiero D.A., Shoemaker R.H., Paull K.D., Monks A., Tierney S., Nofziger T.N., Currens M.J., Seniff D., Boyd M.R. Evaluation of a soluble tetrazolium/formazan assay for cell growth and drug sensitivity in culture using human and other tumor cell lines. *Cancer Res*. 1988;48(17):4827–4833.

References

1. Zabanova V.E., Fursova A.J., Madonov P.G. Hyaluronidase pharmacological properties and clinical application in ophthalmology. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020;40(4):11–19. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200402

2. Dygai A.M., Zyuzkov G.N., Zhdanov V.V., Vereshchagin E.I. Regulation of progenitor cell functions by hyaluronidase. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2009;(11):6–9. [In Russian].

3. Dygai A.M., Pershina O.V., Krupin V.A., Ermolaeva L.A., Ermakova N.N., Shilova M.A., Madonov P.G., Kinsht D.N., Skurikhin E.G. Study of antifibrotic activity of modified and native hyaluronidase in pneumofibrosis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2017;37(4):5–10. [In Russian].

4. Instructions for medical use of the medicine Longidaza. Registration certificate LS-000764-220818. Available at: https://petrovax.ru/upload/instructions/20180822_longidaza_IMP.pdf [In Russian].

5. Madonov P.G., Ershov K.I., Dubrovin A.V., Zapolotsky E.N., Miroshnikov P.N., Shilova M.A., Kinsht D.N. Electron-beam modification of preparations of the albuminous nature for improvement of their pharmacological properties. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri = Medicine and Education in Siberia*. 2013;(4).83. [In Russian].

6. Dusinska M., Tulinska J., El Yamani N., Kuricova M., Liskova A., Rollerova E., Rundén-Pran E., Smolkova B. Immunotoxicity, genotoxicity and epigenetic toxicity of nanomaterials: new strategies for toxicity testing? *Food Chem. Toxicol*. 2017;109(Pt1):797–811. doi: 10.1016/j.fct.2017.08.030

7. Artamonov A.V., Aftanas L.I., Bekarev A.A., Dygai A.M., Zhdanov V.V., Zyuzkov G.N., Udut E.V. A remedy with regenerative activit. Patent RF N 2480236; published 27.04.2013. [In Russian].

8. Makarov V.G., Makarova M.N. New in science and practice of preclinical research. Report 2. *Laboratornyye zhivotnyye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*. 2020;(3):3–6. [In Russian]. doi.org/10.29296/2618723X-2020-03-01

9. Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moscow: Remedium, 2000. 398 p. [In Russian].

10. Cunningham A.I. A method of increased sensitivity for detecting single antibody-forming cells. *Nature*. 1965;207:1106–1107. doi: 10.1038/2071106a0

11. Ambrosius Kh., Fibich Kh., Wikhner Z. Immunological methods. Moscow: Meditsina, 1987. 472 p. [In Russian].

12. Scudiero D.A., Shoemaker R.H., Paull K.D., Monks A., Tierney S., Nofziger T.N., Currens M.J., Seniff D., Boyd M.R. Evaluation of a soluble tetrazolium/formazan assay for cell growth and drug sensitivity in culture using human and other tumor cell lines. *Cancer Res*. 1988;48(17):4827–4833.

Сведения об авторах:

Ершов Константин Игоревич, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4139-036X, e-mail: ershov_k@bk.ru
Швецова Александра Михайловна, ORCID: 0009-0002-7735-6032, e-mail: aleksa-2904@mail.ru
Шерстобоев Евгений Юрьевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-6178-5329, e-mail: sherstoboev_eu@pharmso.ru
Чурин Алексей Александрович, д.м.н., e-mail: churin_aa@pharmso.ru
Жданов Вадим Вадимович, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, e-mail: zhdanov_vv@pharmso.ru
Королев Максим Александрович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0471-652X, e-mail: kormax@bk.ru
Мадонов Павел Геннадьевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1093-8938, e-mail: pmadonov@yandex.ru

Information about the authors:

Konstantin I. Ershov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4139-036X, e-mail: ershov_k@bk.ru
Alexandra M. Shvetsova, ORCID: 0009-0002-7735-6032, e-mail: aleksa-2904@mail.ru
Evgeniy Yu. Sherstoboev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-6178-5329, e-mail: sherstoboev_eu@pharmso.ru
Aleksey A. Churin, doctor of medical sciences, e-mail: churin_aa@pharmso.ru
Vadim V. Zhdanov, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, e-mail: zhdanov_vv@pharmso.ru
Maksim A. Korolev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4890-0847, e-mail: kormax@bk.ru
Pavel G. Madonov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1093-8938, e-mail: pmadonov@yandex.ru

Поступила в редакцию 12.04.2023
После доработки 25.05.2023
Принята к публикации 29.05.2023

Received 12.04.2023
Revision received 25.05.2023
Accepted 29.05.2023

УДК 577.33:615.033:612.82 DOI: 10.18699/SSMJ20230513
Оригинальное исследование / Research article

Новый синтетический монофенольный антиоксидант ТС-13 проникает через гематоэнцефалический барьер

М.В. Храпова[1], О.С. Брюшинина[2], Ю.Г. Зюзькова[2], Н.В. Кандалинцева[3], Е.Б. Меньщикова[1]

[1] ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2
[2] НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга
Томского национального исследовательского медицинского центра РАН
634028, г. Томск, пр. Ленина, 3
[3] Новосибирский государственный педагогический университет
630126, г. Новосибирск, ул. Вилюйская, 28

Резюме

ТС-13 (3-(3′-*трет*-бутил-4′-гидроксифенил)пропилтиосульфонат) – синтетический антиоксидант, в многочисленных исследованиях продемонстрировавший биологическую эффективность при моделировании патологических состояний *in vivo*, в частности, на модели болезни Паркинсона. С целью установить, являются ли эти эффекты опосредованными или связаны в том числе с непосредственным воздействием ТС-13 на органы и ткани животных, в настоящей работе выполнено определение концентрации ТС-13 в плазме крови и головном мозге крыс после внутрижелудочного введения. **Материал и методы.** После однократного внутрижелудочного введения раствора ТС-13 в дозе 100 мг/кг самцам крыс стока Sprague Dawley (n = 57) на протяжении 24 ч проводили забор биоматериала (кровь, головной мозг). Для измерения концентрации вещества в образцах разработана и валидирована биоаналитическая методика с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием. **Результаты и их обсуждение.** Методика количественного определения разработана нами впервые и валидирована перед исследованием. Установлено, что расчетные значения калибровочных образцов соответствуют критериям приемлемости (обладают требуемой точностью и прецизионностью) в диапазоне концентраций от 0,05 до 6 мкг/мл, R = 0,9998. Результаты определения концентрации ТС-13 в плазме крови и головном мозге крыс показали, что после однократного введения *per os* соединение попадает в кровь, где детектируется в течение 15 ч (среднее время удерживания 7,94 ч, время полувыведения 7,59 ч, константа элиминации 0,13 $ч^{-1}$, общий клиренс 40,1 л/(кг×ч)), а также проникает через гематоэнцефалический барьер, быстро поступая в головной мозг (максимальная концентрация достигается через 1 ч). Соединение обладает низким сродством к ткани головного мозга (тканевая доступность 0,32), в связи с чем его концентрация не достигает высоких значений, однако наблюдается медленное выведение вещества – среднее время удерживания 6,56 ч, период полувыведения 6,43 ч, константа элиминации 0,11 $ч^{-1}$. **Заключение.** После однократного внутрижелудочного введения крысам ТС-13 попадает в кровь, где по меньшей мере часть его в неизменном виде детектируется уже через 30 мин, достигая максимальных значений через 1 ч. Схожая кинетика вещества характерна для головного мозга, где оно обнаруживается в меньших количествах. Таким образом, в результате проведенного исследования показано, что ТС-13 проникает через гематоэнцефалический барьер и способен прямо воздействовать на структуры головного мозга, что, однако, не отменяет возможность и косвенного эффекта, опосредованного способностью изменять активность внутри- и межклеточных сигнальных систем.

Ключевые слова: 3-(3′-*трет*-бутил-4′-гидроксифенил)пропилтиосульфонат натрия (ТС-13), высокоэффективная жидкостная хроматография, крысы, плазма крови, головной мозг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-25-00231, https://rscf.ru/project/22-25-00231, с использованием оборудования ЦКП «Современные оптические системы» и «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

Автор для переписки: Меньщикова Е.Б., e-mail: lemen7383@mail.ru

Для цитирования: Храпова М.В., Брюшинина О.С., Зюзькова Ю.Г., Кандалинцева Н.В., Меньщикова Е.Б. Новый синтетический монофенольный антиоксидант ТС-13 проникает через гематоэнцефалический барьер. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(5):127–134. doi: 10.18699/SSMJ20230513

New synthetic monophenolic antioxidant TS-13 penetrates the blood-brain barrier

M.V. Khrapova[1], O.S. Bryushinina[2], Yu.G. Zyuzkova[2], N.V. Kandalintseva[3], E.B. Menshchikova[1]

[1] Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117 Novosibirsk, Timakova st., 2
[2] E. D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine,
Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences
634028, Tomsk, Lenina ave., 3
[3] Novosibirsk State Pedagogical University
630126 Novosibirsk, Vilyuiskaya st., 28

Abstract

TS-13 (sodium 3-(3'-tert-butyl-4'-hydroxyphenyl)propylthiosulfonate) is a synthetic antioxidant that has demonstrated biological effectiveness in numerous studies in modeling pathological conditions in vivo, in particular, in the model of Parkinson's disease. In order to establish whether these effects are mediated or associated, among other things, with the direct effect of TS-13 on the organs and tissues of animals, in this work, the concentration of TS-13 in rat blood plasma and brain after intragastric administration was determined. **Material and methods.** After a single intragastric administration of a solution of TS-13 at a dose of 100 mg/kg, biomaterial (blood, brain) was taken for 24 h in male Sprague Dawley stock rats (n = 57). To measure the concentration of a substance in samples, a bioanalytical method was developed and validated using high-performance liquid chromatography with UV detection. **Results and discussion.** The method of quantitative determination was developed by us for the first time and validated before the study. It has been established that the calculated values of the calibration samples meet the acceptance criteria (have the required accuracy and precision) in the concentration range from 0.05 to 6 μg/ml, R=0.9998. The results of determining TS-13 concentration in rat blood plasma and brain showed that after a single administration *per os*, the compound enters the blood, where it is detected for 15 h (mean retention time 7.94 h, half-life 7.59 h, elimination constant 0.13 h^{-1}, total clearance 40.1 l/(kg × h)), and also penetrates the blood-brain barrier, quickly entering the brain (maximum concentration is reached after 1 h). The compound has a low affinity for brain tissue (tissue availability 0.32), and therefore its concentration does not reach high values, however, a slow excretion of the substance is observed - the average retention time is 6.56 h, the half-life is 6.43 h, the elimination constant 0.11 h^{-1}. **Conclusions.** After a single intragastric administration to rats, TS-13 enters the blood, where at least part of it is detected unchanged after 30 minutes, reaching maximum values after 1 hour. Similar kinetics of the substance is characteristic of the brain, where it is found in smaller amounts. Thus, as a result of the study, it was shown that TS-13 penetrates the blood-brain barrier and is able to directly affect brain structures, which, however, does not negate the possibility of an indirect effect mediated by the ability to change the activity of intra- and intercellular signaling systems.

Key words: 3-(3'-*tert*-butyl-4'-hydroxyphenyl) sodium propylthiosulfonate (TS-13), high performance liquid chromatography, rats, blood plasma, brain.

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

Acknowledgements. This work was supported by the Russian Science Foundation (grant no. 22-25-00231, https://rscf.ru/project/22-25-00231), using the equipment of the Center for Collective Use «Modern Optical Systems» and «Proteomic Analysis», supported by funding from the Russian Ministry of Education and Science (agreement No. 075-15-2021-691).

Correspondence author: Menshchikova E.B., e-mail: lemen7383@mail.ru

Citation: Khrapova M.V., Bryushinina O.S., Zyuzkova Yu.G., Kandalintseva N.V., Menshchikova E.B. New synthetic monophenolic antioxidant TS-13 penetrates the blood-brain barrier. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023; 43 (5): 127–134. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230513

Введение

ТС-13 (3-(3′-*трет*-бутил-4′-гидроксифенил) пропилтиосульфонат натрия) – синтетический антиоксидант, синтезированный в НИИ химии антиоксидантов (ФГБОУ ВО Новосибирский государственный педагогический университет). Будучи гидрофильным соединением, ТС-13 обладает высокой биодоступностью, при этом демонстрируя как прямой антиоксидантный эффект, так и опосредованный, сопряженный с запуском транскрипционных механизмов [1, 2]. К настоящему времени опубликовано достаточно боль-

шое количество работ, описывающих действие ТС-13 как в химических, так и в биологических системах. Именно эксперименты на биологических объектах выявили непрямое антиоксидантное действие ТС-13. Так, показано увеличение продолжительности жизни плодовых мушек *Drosophila melanogaster* и снижение их чувствительности к H_2O_2- и паракват-индуцированному окислительному стрессу [3, 4] при применении ТС-13. В исследованиях *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* показана антиоксидантная активность препарата в различных системах [1, 2], а также противовоспалительный [5] и противоопухолевый/онколитический эффект [6].

Среди выявленных на животных эффектов ТС-13, напрямую не связанных со свободнорадикальными процессами, показано изменение поведения лабораторных мышей при моделировании болезни Паркинсона [7]. Полученные данные ставят вопрос: связано ли оно с проникновением ТС-13 в головной мозг через гематоэнцефалический барьер, либо же препарат действует периферически, а влияние на поведение опосредовано биохимическими каскадами, конечные продукты которых проникают через гематоэнцефалический барьер и уже непосредственно взаимодействуют с мозговыми структурами. В конце концов, не стоит отрицать возможность комплексного влияния ТС-13 на организм, что отражается на поведении животных как интегративном показателе состояния организма.

Из общепринятых доклинических показателей на сегодняшний день описана лишь острая токсичность: полулетальная доза ТС-13 составляет 936 мг/кг при пероральном применении и 450 мг/кг – при внутрибрюшинном введении [8]. Следующим вполне логичным шагом является описание фармакокинетики ТС-13, исследованию отдельных показателей которой посвящена настоящая работа.

Материал и методы

ТС-13 синтезирован из 2,6-ди-*трет*-бутилфенола по последовательности превращений, описанной ранее [2, 9], его строение подтверждали данными элементного анализа, ЯМР-, ИК- и УФ-спектроскопии. Для извлечения аналита из плазмы крысы использовали этилацетат (х.ч., АО «ЭКОС-1», Москва). Хроматографический анализ проводили с использованием ацетонитрила (сорт 0, ООО «Криохром», Санкт-Петербург), формиатного буфера (pH 2,93), воды бидистиллированной, полученной с помощью специализированной системы очистки Cyclon 044 (Fistreem, Великобритания).

Экспериментальные животные, введение ТС-13

Эксперименты выполнены на 57 взрослых половозрелых конвенциональных аутбредных самцах крыс (возраст 3 мес., масса тела 290–320 г) стока Sprague Dawley, полученных из отдела экспериментальных биологических моделей НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга. Животных содержали в клетках размером 610×435×215 мм (Tecniplast, Италия) со стерилизованной мелкой стружкой в качестве подстила в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986), и правилами лабораторной практики в Российской Федерации [10, 11]. Температура воздуха в виварии 20–26 °С, относительная влажность 50±20 %, вентиляция воздуха через HEPA-фильтр, воздухообмен – 12–15 объемов помещения/ч, световой режим – 12:12 ч, уровень шума – 50–55 дБ, освещенность – 300–350 Лк. Определяемый датчиком диапазон концентрации летучих веществ (аммиак, оксид углерода) – 0,4–1 мг/м^3. Животных кормили дважды в день полнорационным гранулированным комбикорм «Чара» (ЗАО «Ассортимент-Агро» для мелких лабораторных грызунов, категория СПФ, апатогенный, автоклавируемый, соответствующий требованиям ГТУС Р 50258-92, ГТУС Р 51849-2001 (с изм. №1, п. 5, п. 7), ветеринарно-санитарным нормам и требованиям к качеству кормов для непродуктивных животных № 13-7-3/1010 от 15.07.1997 и изменениям к ним № 13-5-2/1600 от 06.05.1999. Животные имели доступ к дистиллированной воде *ad libitum*.

Дизайн исследования

ТС-13 в 1%-м растворе крахмала вводили животным однократно внутрижелудочно в дозе 100 мг/кг при помощи изогнутого металлического внутрижелудочного зонда (длина зонда – 9 см, диаметр – 2 мм) по задней стенке глотки до уровня желудка, после чего на протяжении 24 ч забирали биоматериал (кровь, головной мозг). В течение периода исследования осуществляли контроль за общим состоянием животных: внешний вид, состояние шерстяного покрова, активность, аппетит, выделения. В исследовании согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств [11] использованы в качестве основных животных 57 самцов крыс, в том числе в разработке и валидации методики определения – дополнительно 12 крыс.

В качестве основного биологического материала использовали плазму крови, кровь в объеме 6 мл забирали у наркотизированных животных с помощью пункции сердца до введения раствора

ТС-13 и через 0,5 ч, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 15 ч, 24 ч после введения. Далее животное умерщвляли в CO_2-камере. При всех способах забора крови в качестве антикоагулянта применяли трехзамещенный 5,5-водный цитрат натрия в концентрации 3,8 % (0,11 моль), который добавляли в соотношении 9:1 (по объему), кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 минут, далее плазму хранили при –30 °С до начала анализа.

Забор головного мозга у крыс осуществляли после однократного внутрижелудочного введения препарата в тех же временных точках. После эвтаназии животных в CO_2-камере мозг немедленно забирали, промывали в холодном физиологическом растворе, высушивали фильтровальной бумагой в охлаждающем контейнере. Далее освобожденный от оболочек и сосудистых сплетений (с помощью фильтровальной бумаги) головной мозг взвешивали и замораживали. Все образцы хранили до начала аналитического этапа работы при –30 °С.

Пробоподготовка количественного определения ТС-13 из плазмы крови и тканей головного мозга крыс

Аналит из плазмы крови крысы извлекали методом жидкостно-жидкостной экстракции этилацетатом с добавлением 0,6 М H_2SO_4. Пробоподготовку осуществляли с помощью роботизированной системы MICROLAB® StarLet (Hamilton, Швейцария).

Образцы плазмы размораживали при комнатной температуре, в пробирки типа Эппендорф объемом 2 мл добавляли 300 мкл плазмы, 100 мкл 0,6М раствора H_2SO_4 и 800 мкл этилацетата и перемешивали на пробирочном вортексе MSV-3500 (Biosan, Латвия) при 2100 об/мин в течение 8 мин. Затем проводили разделение фаз на центрифуге SL 16L при 12000×g в течение 8 мин при 4 °С, отбирали верхнюю органическую фракцию в объеме 650 мкл и помещали в концентратор Concentrator plus/Vacufuge® plus (Eppendorf, США) для высушивания. Через 35 мин к сухому остатку добавляли 300 мкл 100%-го ацетонитрила для перерастворения. Далее пробирки помещали на пробирочный вортекс MSV-3500 и перемешивали при 2100 об/мин в течение 8 мин, после чего содержимое переносили в виалы из бесцветного стекла для дальнейшего анализа.

Процедура пробоподготовки и извлечение ТС-13 из тканей мозга проводилась следующим способом. Исследуемые образцы головного мозга животных размораживали при комнатной температуре, затем продавливали через пресс с тонкими фильтрами и делали гомогенат с помощью стеклянного гомогенизатора с тефлоновым пестиком. В пластиковые пробирки типа Эппендорф объемом 2 мл помещали 0,3 г навески ткани органа, добавляли 100 мкл 0,6М раствора H_2SO_4 и 800 мкл этилацетата, перемешивали на пробирочном вортексе MSV-3500 при 2100 об/мин в течение 8 мин. Затем проводили разделение фаз на центрифуге SL 16L при 12000×g в течение 8 мин при 4 °С, отбирали верхнюю органическую фракцию в объеме 650 мкл и помещали в концентратор Concentrator plus/Vacufuge® plus для высушивания. Через 35 мин к сухому остатку добавляли 300 мкл ацетонитрила (100 %) для перерастворения. Далее пробирки помещали на пробирочный вортекс MSV-3500 и перемешивали при 2100 об/мин в течение 8 мин, после чего содержимое переносили в виалы из бесцветного стекла для дальнейшего анализа.

Условия хроматографического анализа

Количественное определение ТС-13 в биологических образцах животных проводили чувствительным, избирательным и точным методом ВЭЖХ с использованием УФ-детектора на базе жидкостного хроматографа LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония). Использовали насосы высокого давления для подачи подвижной фазы LC-20AD, автоинжектор SIL-20A и термостат колонки СТО-20А, колонку аналитическую Phenomenex Luna C18 5 мкм, 100×4,6 мм с предколоночным картриджем. Хроматографические данные обрабатывали с помощью программного обеспечения Analyst (Algimed, Россия) в программе Multi Quant 2.1. Для проведения жидко-жидкостной экстракции применяли автоматический пробирочный встряхиватель MSV-3500 (BioSan, Латвия), для разделения фаз – центрифугу SL 16R (Thermo Fisher Scientific, США).

Хроматографический анализ выполняли в изократическом режиме с подвижной фазой состава: ацетонитрил (элюент Б) с добавлением формиатного буфера (10 мМ, раствор формиата аммония и муравьиной кислоты в бидистиллированной воде, pH 2,93) (элюент А) в соотношении 60:40 (по объему) при скорости потока элюента 0,55 мл/мин. Объем вводимой аликвоты образца составлял 10 мкл. Колонка термостатировалась при температуре 40 °С. Среднее время удерживания ТС-13 составило 3,24 ± 0,03 мин, общее время анализа – 7 мин.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методами вариационной статистики. Вычисляли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), коэффициент вариации (C_V). Расчет фармакокинетических па-

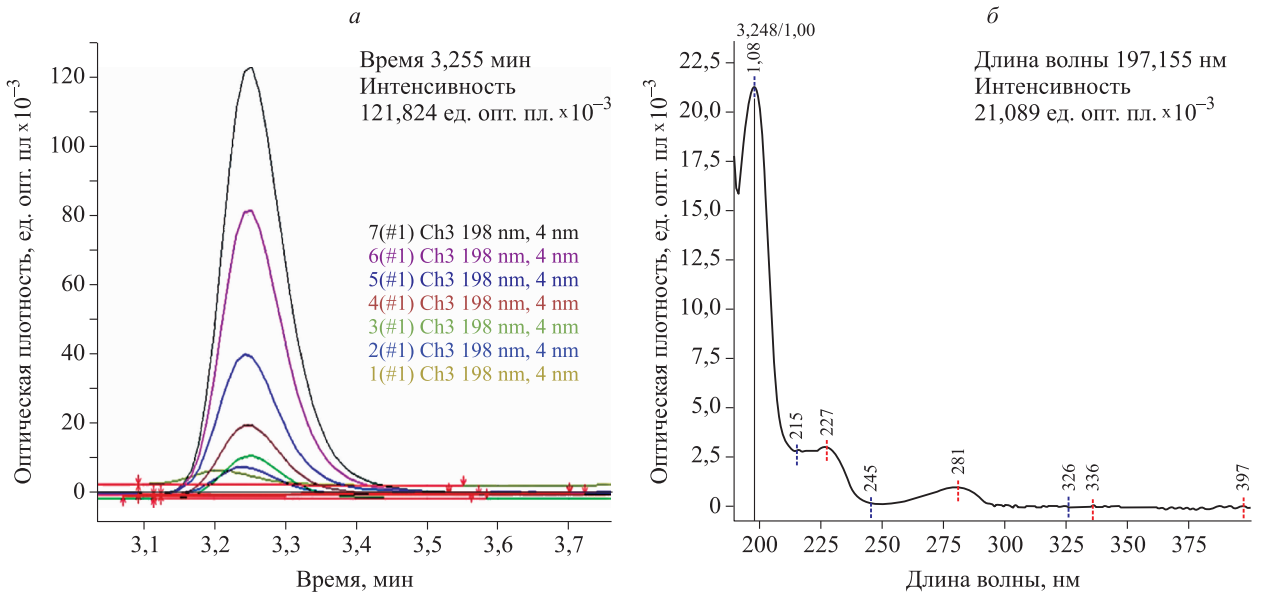


Рис. 1. *Хроматограмма калибровочного образца ТС-13 (концентрация 1 мкг/мл) (а) и спектр соединения (б)*
Fig. 1. *Chromatogram of TS-13 calibration sample (concentration 1 μg/ml) (a) and spectrum of the compound (б)*

раметров ТС-13 в тканях головного мозга крыс выполняли модельно независимым методом статистических моментов [12]. Рассчитывали следующие фармакокинетические параметры: максимальное экспериментальное значение концентрации лекарственного средства в плазме крови (органе/ткани) после однократного введения субстанции ТС-13 – C_{max}; объем распределения (степень захвата субстанции ТС-13 тканями из плазмы крови) – V_d; общий (кажущийся) клиренс субстанции ТС-13 – *CL*; площадь под экспериментальной кривой концентрации субстанции ТС-13 в плазме крови за исследуемый период – $AUC_{0\text{-}t}$; площадь под кривой «произведение времени на концентрацию ТС-13» – $AUCM_{0\text{-}t}$; период полувыведения субстанции ТС-13 – $T_{1/2}$; время достижения максимальной концентрации – T_{max}; среднее время удерживания субстанции ТС-13 в организме – *MRT*; константа элиминации – k_{el}; тканевая доступность – $f_{тк}$.

Результаты и их обсуждение

Методика количественного определения разработана нами впервые и валидирована перед исследованием [13]. Выбор оптимальной волны детекции ТС-13 обусловлен УФ-спектром исследуемого вещества (рис. 1, *а*), исходя из которого дальнейшие измерения проводили при длине волны 198 нм (рис. 1, *б*). Краткий обзор результатов валидации представлен в табл. 1. Градуировочные зависимости строили на основе регрессионного анализа результатов анализа калибровочных образцов с концентрациями ТС-13 0,05, 0,1, 0,2, 0,5, 0,6, 1, 2, 4, 6 мкг/мл (линейная функция с весовым фактором $1/x^2$). Установлено, что расчетные значения калибровочных образцов соответствуют критериям приемлемости (обладают требуемой точностью и прецизионностью) в диапазоне концентраций от 0,05 до 6 мкг/мл, R=0,9998.

Результаты определения концентрации ТС-13 в плазме крови и головном мозге крыс после однократного внутрижелудочного введения представлены в табл. 2, усредненный фармакокинети-

Таблица 1. *Результаты валидации количественного определения ТС-13 в плазме крови и органах крыс*

Table 1. *Results of validation of TS-13 quantitative determination in rat blood plasma and organs*

Параметр	Значение
Коэффициент корреляции градуировочной зависимости, *R*	0,9998
Диапазон градуировочной зависимости, мкг/мл	0,05–6
Внутрисерийная правильность, % от номинальных значений	96,22–111,67
Внутрисерийные C_V, %	7,71–13,68
Межсерийная правильность, % от номинальных значений	101,11–108,44
Межсерийные C_V %	8,51–12,18
Нижний предел количественного определения, мкг/мл	0,05

Таблица 2. *Концентрация ТС-13 в плазме крови (нг/мл) и головном мозге крыс (нг/г ткани) после однократного внутрижелудочного введения в дозе 100 мг/кг*

Table 2. *Concentration of TS-13 in rat blood plasma and brain (ng/ml) after a single intragastric administration at a dose of 100 mg/kg*

Номер крысы	Время, ч								
	0	0,5	1	2	4	6	8	15	24
Плазма крови									
1	0	200,27	331,76	210,4	89,37	43,71	19,99	9,12	BQL
2	0	281,38	365,94	249,09	71,14	37,16	16,31	15,63	BQL
3	0	221,23	317,61	237,58	68,66	35,33	18,29	12,04	BQL
4	0	338,86	369,05	288,42	87,29	42,26	20,67	17,99	BQL
5	0	366,94	373,28	281,16	78,34	39,92	24,3	18,23	BQL
Головной мозг									
1	0	40,03	82,94	69,32	46,41	35,04	15,37	BQL	BQL
2	0	58,62	95,27	78,25	50,19	48,54	20,59	BQL	BQL
3	0	43,38	76,33	60,62	55,64	31,15	12,78	BQL	BQL
4	0	70,59	99,08	81,17	59,38	50,91	27,08	BQL	BQL
5	0	76,13	102,84	84,2	54,51	52,83	22,46	BQL	BQL

Примечание: BQL – значение ниже предела количественного определения.

ческий профиль – на рис. 2, усредненные фармакокинетические параметры в ткани мозга крыс – в табл. 3.

Результаты исследования показали, что после однократного введения *per os* ТС-13 в неизмененном виде попадает в кровь, где его концентрация достигает максимального значения 351,53 нг/мл через 1 час после введения, затем постепенно снижается и достигает недетектируемо низких значений после 15 ч. Среднее время удерживания ТС-13 составляет 7,94 ч, т.е. молекула ТС-13 находится в организме в неизмененном виде достаточно длительное время. Медленное выведение субстанции из организма подтверждает и длительное время полувыведения (7,59 ч), и невысокая константа элиминации (0,13 $ч^{-1}$), что при

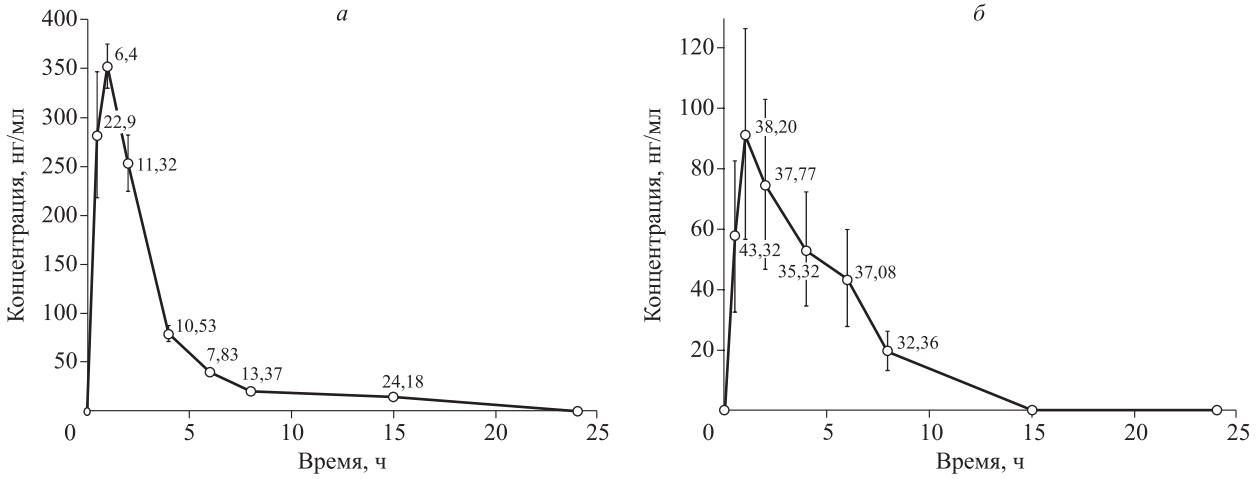


Рис. 2. *Фармакокинетический профиль ТС-13 в плазме крови (а) и головном мозге (б) крыс (по пять животных на точку) после однократного внутрижелудочного введения в дозе 100 мг/кг. Результаты представлены в виде M ± SD, цифрами обозначены C_V*

Fig. 2. *Pharmacokinetic profile of TS-13 in rat blood plasma (a) and brain (б) after a single intragastric administration at a dose of 100 mg/kg. The results are presented as M ± SD, numbers denote C_V*

Таблица 3. *Усредненные фармакокинетические параметры ТС-13 в плазме крови и в ткани мозга крыс после однократного внутрижелудочного введения в дозе 100 мг/кг*

Table 3. *Averaged pharmacokinetic parameters of TS-13 in rat blood plasm and brain tissue after a single intragastric administration at a dose of 100 mg/kg*

Параметр	Плазма крови	Головной мозг
C_{max}	351,53 нг/мл	91,29 нг/г
V_d, л/кг		291,64
$f_{тк}$		0,32
MRT, ч	7,94	6,56
T_{max}, ч	1	1
CL, л/(кг × ч)	40,1	32,7
k_{el}, $ч^{-1}$	0,13	0,11
$T_{1/2}$, ч	7,59	6,43
AUC_{0-t}, (нг × ч/мл)	517,25	401,82
$AUCM_{0-t}$, (нг × $ч^2$/мл)	2789,13	1968,91

высоком общем клиренсе (40,1 л/(кг×ч) указывает на значительный захват ТС-13 тканями, его интенсивную биотрансформацию и слабую реабсорбцию ТС-13.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ТС-13 в неизмененном виде проникает через гематоэнцефалический барьер, быстро поступая в головной мозг и достигая максимума концентрации в ткани мозга (91,29 нг/г) через 1 ч после введения, одновременно с пиком концентрации ТС-13 в плазме крови. Впоследствии содержание ТС-13 в ткани головного мозга постепенно снижается и не детектируется после 8 ч. Содержание соединения в ткани мозга невелико, что в совокупности с низкой тканевой доступностью (0,32) указывает на низкое сродство ТС-13 к ткани головного мозга. В то же время вещество достаточно медленно выводится из мозга: значение среднего времени удерживания составляет 6,56 ч, период полувыведения 6,43 ч, константа элиминации 0,11 $ч^{-1}$. Показатели элиминации ТС-13 из ткани мозга демонстрируют более быстрое выведение неизмененного препарата из мозга, чем из организма в целом. Тканевой клиренс субстанции составляет 32,7 л/(кг×ч), что ниже общего (кажущегося) клиренса, но, тем не менее, это высокое значение, отражающее интенсивность мозгового кровообращения, а также выраженную биотрансформацию ТС-13 в головном мозге.

Заключение

После однократного внутрижелудочного введения крысам ТС-13 попадает в кровь, где по меньшей мере часть его в неизменном виде детектируется уже через 30 мин, достигая максимальных значений через 1 ч и снижаясь до недетектируемого уровня через 15 ч. Это указывает на то, что для поддержания стабильной концентрации ТС-13 в плазме крови следует вводить вещество дважды в сутки. Схожая с кинетикой субстанции в крови картина характерна для головного мозга, где ТС-13 обнаруживается в меньших количествах и быстрее элиминируется. Остается открытым вопрос о распределении ТС-13 в тканях и органах, отличных от головного мозга, а также о биотрансформации вещества в организме. Таким образом, в результате проведенного исследования показано, что ТС-13 проникает через гематоэнцефалический барьер и способен прямо воздействовать на структуры головного мозга, что, однако, не отменяет возможность и косвенного эффекта, опосредованного способностью изменять активность внутри- и межклеточных сигнальных систем.

Литература/References

1. Zenkov N.K., Menshchikova E.B., Kandalintseva N.V., Oleynik A.S., Prosenko A.E., Gusachenko O.N., Shklyaeva O.A., Vavilin V.A., Lyakhovich V.V. Antioxidant and antiinflammatory activity of new water-soluble sulfur-containing phenolic compounds. *Biochemistry (Mosc.)*. 2007;72(6):644–651. doi: 10.1134/S0006297907060077

2. Гайнутдинов П.И., Кожин П.М., Чечушков А.В., Мартинович Г.Г., Хольшин С.В., Кандалинцева Н.В., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Обратная зависимость между антиоксидантной активностью синтетических монофенолов структурно взаимосвязанного ряда и их токсичностью в отношении опухолевых клеток. *Сиб. науч. мед. ж.* 2018;38(1):22–31. doi: 10.15372/SSMJ20180104

Gainutdinov P.I., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Martinovich G.G., Kholshin S.V., Kandalintseva N.V., Zenkov N.K., Menshchikova E.B. Inverse relationship between the antioxidant activity of structurally related synthetic monophenols and their toxicity to tumor cells. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2018;38(1):22–31. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20180104

3. Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Weisman N.Y., Kandalintseva N.V., Prosenko A.E. Effect of phenol inducing the antioxidant responsive element on *Drosophila melanogaster* lifespan. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2010;150(1):65–67. doi: 10.1007/s10517-010-1070-5

4. Menshchikova E.B., Wisman N.Y., Zenkov N.K., Tkachev V.O., Kandalintseva N.V. ARE-inducing phenol antioxidant TS-13 improves survival of *Drosophila melanogaster* in oxidative stress. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012;154(2):260–264. doi: 10.1007/s10517-012-1926-y

5. Menshchikova E., Tkachev V., Lemza A., Sharkova T., Kandalintseva N., Vavilin V., Safronova O., Zenkov N. Water-soluble phenol TS-13 combats acute but not chronic inflammation. *Inflamm. Res.* 2014;63(9):729–740. doi: 10.1007/s00011-014-0746-0

6. Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Kovner A.V., Khrapova M.V., Kandalintseva N.V., Martinovich G.G. Synthetic phenolic antioxidant TS-13 suppresses the growth of Lewis lung carcinoma and potentiates oncolytic effect of doxorubicin. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2019;166(5):646–650. doi: 10.1007/s10517-019-04410-6

7. Menshchikova E.B., Khrapova M.V., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Serykh A.E., Romakh L.P., Kandalintseva N.V. Protective effect of a new monophenolic antioxidant TS-13 in a mouse model of Parkinson's disease. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2023;175(2):233–238. doi: 10.1007/s10517-023-05847-6

8. Khrapova M.V., Chechushkov A.V., Kozhin P.M., Romakh L.P., Serykh A.E., Kholshin S.V., Kandalintseva N.V., Menshchikova E.B. The toxicity of a new monophenolic synthetic inducer of Keap1/Nrf2/ARE redox-sensitive signaling system *in vitro* and *in vivo*. *Cell Tissue Biol.* 2023;17(3):299–305. doi: 10.1134/S1990519X23030069

9. Oleynik A.S., Kuprina T.S., Pevneva N.Y., Markov A.F., Kandalintseva N.V., Prosenko A.E., Grigoriev I.A. Synthesis and antioxidant properties of sodium S-[3-(hydroxyaryl)propyl] thiosulfates and [3-(hydroxyaryl)propane]-1-sulfonates. *Russian Chemical Bulletin*. 2007;58(6):1135–1143. doi: 10.1007/s11172-007-0172-3

10. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях. Ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачев. М.: Профиль, 2010. 358 с.

Manual for laboratory animals and alternative models in biomedical technologies. Eds. N.N. Karkishchenko, S.V. Grachev. Moscow: Profil, 2010. 358 p. [In Russian].

11. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. Ред. А.Н. Миронов. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

Guidelines for pre-clinical drug research. Ed. A.N. Mironov. Pt. 1. Moscow: Grif i K, 2012. 944 p. [In Russian].

12. Мирошниченко И.И. Основы фармакокинетики. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 192 с.

Miroshnichenko I.I. Basics of pharmacokinetics. Moscow: GEOTAR-MED, 2002. 192 p. [In Russian].

13. ОФС 1.1.0012.15. Валидация аналитических методик. *В кн.: Государственная фармакопея Российской Федерации.* XIV изд. Т. 1. М.: МЗ РФ, 2018. 276.

General pharmacopoeia article 1.1.0012.15. Validation of analytical methods. *In: State Pharmacopoeia of the Russian Federation*. XIV edition. Vol. 1. Moscow, 2018. 276. [In Russian].

Сведения об авторах:

Храпова Марина Валерьевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-3397-8067, e-mail: marina.khrapova@gmail.com
Брюшинина Ольга Сергеевна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-7479-0733, e-mail: olga.brushinina@pharmso.ru
Зюзькова Юлия Геннадьевна, ORCID: 0000-0002-1400-8914, e-mail: yulya.zuzkova@pharmso.ru
Кандалинцева Наталья Валерьевна, д.х.н., ORCID: 0000-0001-6022-934X, e-mail: aquaphenol@mail.ru
Меньщикова Елена Брониславовна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2367-0114, e-mail: lemen7383@mail.ru

Information about the authors:

Marina V. Khrapova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-3397-8067, e-mail: marina.khrapova@gmail.com
Olga S. Bryushinina, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-7479-0733, e-mail: olga.brushinina@pharmso.ru
Yulia G. Zyuzkova, ORCID: 0000-0002-1400-8914, e-mail: yulya.zuzkova@pharmso.ru
Natalya V. Kandalintseva, doctor of chemical sciences, ORCID: 0000-0001-6022-934X, e-mail: aquaphenol@mail.ru
Elena B. Menshchikova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2367-0114, e-mail: lemen7383@mail.ru

Поступила в редакцию 26.07.2023
Принята к публикации 25.08.2023

Received 26.07.2023
Accepted 25.08.2023

УДК 612.396.22:613.81:577.122 DOI: 10.18699/SSMJ20230514
Оригинальное исследование / Research article

Влияние потребления алкоголя на уровень белков сурфактанта SP-A и SP-D в крови у мужчин и женщин г. Новосибирска

К.Ю. Николаев[1, 2, 3], И.А. Косарев[1], Н.Ф. Дадашова[2], Я.К. Лапицкая[3]

[1] НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1
[2] Сургутский государственный университет
628412, г. Сургут, пр. Ленина, 1
[3] Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Резюме

Цель исследования – определить влияние потребления алкоголя на уровень белков сурфактанта SP-A и SP-D у мужчин и женщин г. Новосибирска. **Материал и методы**. Обследовано 174 человека (87 мужчин и 87 женщин) в возрасте от 45 до 69 лет, отобранных случайным образом из жителей г. Новосибирска. Потребление алкоголя оценивали с применением опросника AUDIT. Содержание белков сурфактанта SP-A и SP-D в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. При статистическом анализе применяли параметрические и непараметрические методы описательной статистики, корреляционный анализ проводили с использованием критерия Спирмена, многофакторный анализ – с помощью бинарной логистической регрессии. Для оценки диагностической значимости переменных с определением чувствительности и специфичности применяли ROC-анализ. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05. **Результаты.** В общей выборке мужчин и женщин в возрасте 45–69 лет определено, что обычная разовая доза потребляемого алкоголя (ОРДПА), равная 7–9 алкогольных единиц, обратно ассоциирована с содержанием SP-A (r = –0,154, p = 0,043). С помощью ROC-анализа установлено, что SP-A является маркером (площадь под ROC-кривой 71,2 %) приема алкоголя в ОРДПА, равной 7–9 алкогольных единиц, при содержании SP-A не более 921 пг/мл его чувствительность в отношении определения потребления алкоголя в ОРДПА, равной 7–9 алкогольных единиц, составляет 68,7 %, специфичность – 87,5 %. Регрессионный анализ показал, что переменная «ОРДПА, равная 7–9 алкогольных единиц», прямо влияет на наличие SP-A в концентрации не более 921 пг/мл (Exp (B) = 13,0; 95 % CI = 1,5; 111,0, p = 0,019) независимо от возраста и пола. В общей выборке мужчин и женщин г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет, а также у мужчин выявлены обратные ассоциации содержания Sp-D с наличием > 0 баллов в ответе на вопрос теста AUDIT «Как часто за последний год из-за употребления алкоголя вы не делали чего-то, чего от вас ожидали?». Определено, что у женщин уровень SP-A в крови выше, чем у мужчин. Возможно, это связано с тем, что женщины реже, чем мужчины, курили (соответственно 10,3 и 23,0 %, p = 0,020). Таким образом, установлено, что у мужчин и женщин г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет высокая ОРДПА является независимым фактором, прямо влияющим на наличие уровня SP-A в крови, не превышающего 921 пг/мл.

Ключевые слова: потребление алкоголя, тест AUDIT, поведенческие характеристики, белки сурфактанта SP-A и SP-D, курение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование проведено за счет средств Российского научного фонда, грант № 22-25-00670.
Автор для переписки: Николаев К.Ю., e-mail: nikolaevky@yandex.ru
Для цитирования: Николаев К.Ю., Косарев И.А., Дадашова Н.Ф., Лапицкая Я.К. Влияние потребления алкоголя на уровни белков сурфактанта SP-A и SP-D в крови у мужчин и женщин г. Новосибирска. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(5):135–142. doi: 10.18699/SSMJ20230514

Influence of alcohol consumption on the levels of surfactant proteins SP-A and SP-D in blood in men and women in Novosibirsk

K.Yu. Nikolaev[1, 2, 3], I.A. Kosarev[1], N.F. Dadashova[2], Ya.K. Lapitskaya[3]

[1] 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
[2] Surgut State University
628412, Surgut, Lenina ave., 1
[3] Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 2

Abstract

The purpose of the study is to associate alcohol consumption with the level of surfactant proteins SP-A and SP-D in Novosibirsk population. **Material and methods**. 174 people (87 men and 87 women) aged from 45 to 69 were examined. The study participants were randomly selected. Alcohol consumption was assessed using the AUDIT test. The content of surfactant proteins SP-A and SP-D in blood serum was determined by enzyme immunoassay using standard ELISA test sets. Statistical analysis was performed using parametric and nonparametric methods of descriptive statistics, correlation analysis was performed using Spearman criterion, and multivariate analysis was performed using binary logistic regression. ROC analysis was used to evaluate the diagnostic significance of the variables and to determine sensitivity and specificity. The critical level of significance for the null hypothesis (p) was accepted to be 0.05 in all statistical analysis procedures. **Results**. A typical single dose of alcohol consumed of 7–9 alcohol units (TSDAC) was inversely associated with SP-A content ($r = –0.154$, $p = 0.043$) in a general sample of men and women aged 45–59 years in Novosibirsk. By means of ROC analysis, SP-A was found to be a marker (area under the ROC curve equals 71.2 %) of alcohol intake in TSDAC. With a SP-A level not more than 921 pg/ml, its sensitivity to the determination of alcohol consumption in TSDAC is 68.7 %, the specificity is 87.5 %. Regression analysis showed that the variable "TSDAC" directly affects the presence of SP-A in a concentration not preceding 921 pg/ml (Exp (B) = 13.0; 95 % CI = 1.5; 111.0, $p = 0.019$) regardless of age and sex. In the general sample of men and women in Novosibirsk aged 45–69 years, as well as in men, inverse associations of Sp-D content with the presence of >0 points were found in the answer to the AUDIT test question "How often during the last year have you not done something that was expected of you?". It was determined that women had a higher level of SP-A in the blood than men. Perhaps this is due to the fact that women smoked less often than men (10.3 and 23.0 %, respectively, $p = 0.020$). So, it was established that a high TSDAC is an independent factor directly influencing the presence of SP-A level in the blood not exceeding 921 pg/ml for men and women aged 45–69 years in Novosibirsk.

Key words: alcohol consumption, AUDIT test, behavioral performance, surfactant proteins SP-A and SP-D, smoking.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing: The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation, No. 22-25-00670.
Correspondence author: Nikolaev K.Yu., e-mail: nikolaevky@yandex.ru
Citation: Nikolaev K.Yu., Kosarev I.A., Dadashova N.F., Lapitskaya Ya.K. Influence of alcohol consumption on the levels of surfactant proteins SP-A and SP-D in blood in men and women in Novosibirsk. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(5):135–142. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230514

Введение

Известно, что иммуносупрессия при остром или хроническом потреблении алкоголя является существенным фактором риска возникновения и прогрессирования таких заболеваний легких, как хроническая обструктивная болезнь легких и острый респираторный дистресс-синдром. Нарушение функции альвеолярного эпителиального барьера, мукоцилиарного клиренса и передачи сигналов через рецептор GM-CSF, а также стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и NADPH-оксидазы фагоцитов с последующим повышением активности эпителиальных натриевых каналов являются основными последствиями злоупотребления алкоголем на уровне легких [1, 2]. Дисфункция альвеолярного эпителия при остром респираторном дистресс-синдроме проявляется задержкой жидкости, а также индукцией апоптоза альвеолярных эпителиальных клеток [3].

Эпителий дыхательных путей является первой линией защиты против экзогенной инвазии, в частности вредных вдыхаемых частиц, патогенов и аллергенов. При этом он служит не просто физическим барьером, но и регулятором иммунологических и воспалительных реакций посредством секреции медиаторов воспаления и рекрутирования иммунных клеток. Ключевым компонентом легочной иммунной системы является сурфактант, в частности, гидрофильные белки SP-A и SP-D, которые синтезируются в основном пневмоцитами II типа [4] и непосредственно защищают фосфолипиды легочного сурфактанта и макрофаги от окислительного повреждения. Продемонстрировано, что окисление липопротеинов низкой плотности мгновенно останавливается при добавлении SP-A или SP-D, что предполагает прямое вмешательство в образование свободных радикалов [5].

В настоящее время имеются единичные экспериментальные сведения о влиянии потребления алкоголя на белки сурфактанта SP-A и SP-D [6], при этом у людей данные аспекты остаются неизученными. Ввиду высокой социальной значимости проблемы злоупотребления алкоголем, а также в связи с тем, что легкие являются одним из «органов-мишеней» при избыточном потреблении алкоголя [1], изучение влияния потребления алкоголя на уровень SP-A и SP-D у мужчин и женщин, несомненно, является актуальным направлением современной медицинской науки.

Цель исследования – определить влияние потребления алкоголя на уровень белков сурфактанта SP-A и SP-D у мужчин и женщин г. Новосибирска.

Материал и методы

На базе НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН) в 2022 г. обследовано 174 человека (87 мужчин и 87 женщин) в возрасте от 45 до 69 лет, отобранных случайным образом из жителей г. Новосибирска.

Оценка потребления алкоголя осуществлялась с применением опросника AUDIT [7]. Тест AUDIT использовался для получения подробной информации о характере потребления алкоголя. Респонденту предлагалось выбрать в таблице один из вариантов ответа на каждый из 10 вопросов и указать соответствующий этому ответу балл. Суммировав все полученные баллы, результат сравнивали со шкалой оценки теста AUDIT: 1–7 баллов – безопасное употребление алкоголя (риск алкоголизма минимальный), если человек потребляет не более двух порций алкоголя в день (0,5 л пива или 300 мл вина, или 50–60 г водки), и пьет не чаще 5 раз в неделю; 8–15 баллов – зона риска, опасное потребление алкоголя (установившийся тип потребления), несущий с собой высокий риск будущего ущерба здоровью, который еще не привел к зависимости; 16–19 баллов – зона употребления алкоголя с вредными последствиями, которые наносят ущерб физическому и психическому здоровью респондента, стадия окончательного формирования синдрома абстиненции (похмелья), появление кратковременных запоев с выпадением из нормального хода жизни; 20 баллов и выше – синдром алкогольной зависимости. Среди всех обследованных проводился опрос по курению.

Антропометрические исследования включали в себя измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ). Рост определяли на стандартном ростомере в положении стоя, без верхней одежды и обуви, массу тела – на стандартных весах без верхней одежды и обуви (точность измерения 0,1 кг). Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле:

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса (кг)}/\text{рост}^2\ \text{(м}^2\text{)}.$$

Артериальное давление (АД) измеряли трехкратно осциллометрическим автоматическим тонометром фирмы (OMRON, Япония) на правой руке в положении сидя после пятиминутного отдыха с интервалами 2 минуты между измерениями, рассчитывали среднее значение.

Содержание белков сурфактанта SP-A и SP-D в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов ELISA (Cloud-Clone Corp., USA) на анализаторе MultiscanEX (ThermoLabsystem, Финляндия).

Характер распределения количественных признаков определяли методом Колмогорова – Смирнова, на основании полученных результатов использовали параметрические и непараметрические методы описательной статистики. Непрерывные переменные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения (M ± SD), при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы и межквартильных интервалов (Me [25%; 75%]), для оценки различий использовали соответственно t-критерий Стьюдента и критерий Манна – Уитни. Номинальные данные представлены в виде в виде абсолютных величин и относительных частот объектов исследования (*n*, %). При оценке сопряженности качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ выполняли с использованием критерия Пирсона, многофакторный – с помощью бинарной логистической

Таблица1. *Клинические и лабораторные характеристики обследованных лиц*

Table 1. *Clinical and laboratory characteristics of the examined persons*

Показатель	Мужчины (1) (n = 87)	Женщины (2) (n = 87)	Оба пола (n = 174)	p_{1-2}
Возраст, лет	56,4 ± 7,1	55,9 ± 7,3	56,1 ± 7,2	0,613
Курение, n (%)	20 (23,0)	9 (10,3)	29 (16,7)	0,020
Рост, м	1,76 ± 0,08	1,63 ± 0,06	1,70 ± 0,09	< 0,001
Масса тела, кг	87,5 ± 16,8	75,6 ± 14,9	81,5 ± 16,9	< 0,001
Индекс массы тела, кг/м²	28,4 ± 5,6	28,5 ± 6,0	28,4 ± 5,8	0,994
ОТ, см	99,5 ± 16,3	93,1 ± 13,6	96,4 ± 15,3	0,004
ОБ, см	108,5 ± 10,0	108,9 ± 10,8	108,7 ± 10,4	0,824
ОТ/ОБ	0,92 ± 0,12	0,85 ± 0,09	0,89 ± 0,11	< 0,001
Систолическое АД, мм рт. ст.	133,7 ± 19,4	130,9 ± 18,2	132,3 ± 18,8	0,327
Диастолическое АД, мм рт. ст.	87,5 ± 13,1	84,5 ± 12,6	86,0 ± 12,9	0,125
Содержание SP-A, пг/мл	1016 ± 544	1251 ± 554	1134 ± 560	0,005
Содержание SP-D, нг/мл	1493 ± 654	1320 ± 576	1407 ± 621	0,066

регрессии. Для оценки диагностической значимости переменных с определением чувствительности и специфичности применяли ROC-анализ. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Исследование одобрено Этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН 25.01.2022.

Результаты

Клиническая и лабораторная характеристика обследованных мужчин и женщин г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет представлена в табл. 1. У мужчин по сравнению с женщинами были больше рост, масса тела, ОТ, отношение ОТ/ОБ, и меньше содержание SP-A, они чаще курили. В табл. 2 представлена полученная с помощью теста AUDIT характеристика потребления обследованными алкоголя. Определено, что мужчины чаще, чем женщины, потребляли алкоголь в более высокой обычной разовой дозе (ОРДПА). У мужчин суммарный балл AUDIT и потребление алкоголя в зоне риска (8–15 баллов AUDIT) оказались выше, чем у женщин.

Поведенческие характеристики потребления обследованными алкоголя представлены в табл. 3. Установлено, что мужчины чаще, чем женщины, отмечали наличие за последний год эпизодов, когда они, начав употреблять алкоголь, уже не могли остановиться, и когда наутро после обильного употребления алкоголя им требовался какой-нибудь содержащий алкоголь напиток, чтобы преодолеть похмелье.

Таблица 2. *Потребление обследованными алкоголя (тест AUDIT)*

Table 2. *Alcohol consumption by surveyed persons (AUDIT test)*

Характеристика	Мужчины (1) (n = 87)	Женщины (2) (n = 87)	Оба пола (n = 174)	p_{1-2}
Отсутствие потребления алкоголя, n (%)	10 (11,5)	15 (17,2)	25 (14,4)	0,388
Потребление алкоголя 1 раз в месяц или реже, n (%)	25 (28,7)	46 (52,9)	71 (40,8)	0,001
Потребление алкоголя 2–4 раза в месяц, n (%)	32 (36,8)	19 (21,8)	51 (29,3)	0,023
Потребление алкоголя 2–3 раза в неделю, n (%)	16 (18,4)	6 (6,9)	22 (12,6)	0,019
Потребление алкоголя 4 раза в неделю и чаще, n (%)	4 (4,6)	1 (1,1)	5 (2,9)	0,368
ОРДПА 1–2 алкогольных единицы, n (%)	33 (37,9)	66 (75,9)	99 (56,9)	<0,001
ОРДПА 3–4 алкогольных единицы, n (%)	29 (33,3)	15 (17,2)	44 (25,3)	0,011
ОРДПА 5–6 алкогольных единицы, n (%)	18 (20,7)	5 (5,7)	23 (13,2)	0,003
ОРДПА 7–9 алкогольных единиц, n (%)	7 (8,0)	1 (1,1)	8 (4,6)	0,032
ОРДПА 10 алкогольных единиц и более, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1
Суммарное значение, баллы (Me [25%; 75%])	3 [1; 7]	1 [1; 2]	2 [1; 4]	<0,001
Балл анкеты AUDIT 8–15, n (%)	17 (19,5)	2 (2,3)	19 (10,9)	<0,001
Балл анкеты AUDIT 16 и выше, n (%)	2 (2,3)	0 (0)	2 (1,1)	0,249

Таблица 3. *Поведенческие аспекты потребления обследованными алкоголя (тест AUDIT), n (%)*

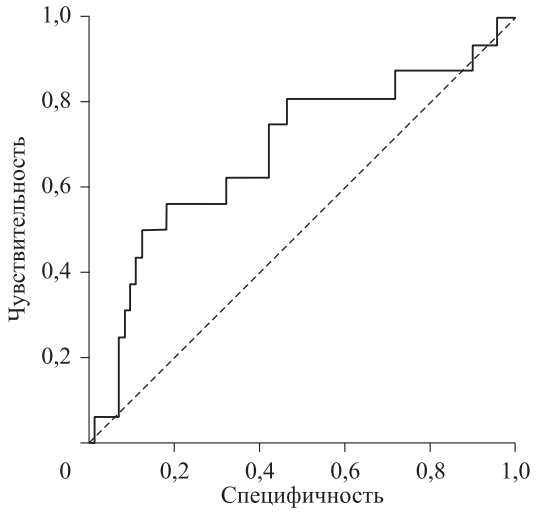
Table 3. *Behavioral aspects of alcohol consumption by surveyed persons (AUDIT test), n (%)*

Поведенческий вопрос теста AUDIT	Мужчины (1) (n = 87)	Женщины (2) (n = 87)	Оба пола (n = 174)	p_{1-2}
Как часто за последний год случалось так, что, начав употреблять алкоголь, вы уже не могли остановиться? (> 0 баллов)	7 (8,0)	0 (0)	7 (4,0)	0,014
Как часто за последний год из-за употребления алкоголя вы не делали чего-то, чего от вас ожидали? (> 0 баллов)	2 (2,3)	0 (0)	2 (1,1)	0,497
Как часто за последний год наутро после обильного употребления алкоголя вам требовался какой-нибудь содержащий алкоголь напиток, чтобы преодолеть похмелье? (> 0 баллов)	17 (19,5)	3 (3,4)	20 (11,5)	0,001
Как часто за последний год из-за употребления алкоголя вы испытывали чувство вины или сожаления? (> 0 баллов)	5 (5,7)	1 (1,1)	6 (3,4)	0,211
Как часто за последний год случалось так, что наутро после употребления алкоголя вы не помнили происходившего накануне вечером? (> 0 баллов)	4 (4,6)	0 (0)	4 (2,3)	0,121
Вы сами или кто-кто другой получил травмы в результате употребления вами алкоголя? (> 0 баллов)	1 (1,1)	0 (0)	1 (0,6)	1
Было ли так, что близкий человек, друг, врач или кто-то другой беспокоился об употреблении вами алкоголя либо советовал его сократить? (> 0 баллов)	4 (4,6)	0 (0)	4 (2,3)	0,121

Среди обследованных мужчин определены обратные ассоциации содержания Sp-D с наличием > 0 баллов в ответе на вопрос теста AUDIT «Как часто за последний год случалось так, что, начав употреблять алкоголь, вы уже не могли остановиться?» (r = –0,225, p = 0,036), а также с наличием > 0 баллов в ответе на вопрос теста AUDIT «Как часто за последний год из-за употребления алкоголя вы не делали чего-то, чего от вас ожидали?» (r = –0,241, p = 0,024). В общей выборке обследованных мужчин и женщин выявлена обратная зависимость между концентрацией Sp-D и наличием > 0 баллов в ответе на вопрос теста AUDIT «Как часто за последний год из-за употребления алкоголя вы не делали чего-то, чего от вас ожидали?» (r = –0,162, p = 0,033).

В общей выборке мужчин и женщин в возрасте 45–69 лет определено, что ОРДПА, равная 7–9 алкогольных единиц, обратно ассоциирована с уровнем SP-A (r = –0,154, p = 0,043). С помощью ROC-анализа установлено, что концентрация SP-A является маркером приема алкоголя в ОРДПА, равной 7–9 алкогольных единиц (площадь под ROC-кривой 71,2 %). При уровне SP-A не более 921 пг/мл его чувствительность в отношении определения потребления алкоголя в обычной разовой дозе, равной 7–9 алкогольных единиц, составляла 68,7 %, специфичность – 87,5 % (рисунок). В общей выборке обследованных выявлено, что ОРДПА, равная 7–9 алкогольных единиц, прямо сопряжена с содержанием SP-A не более 921 пг/мл (χ^2 = 10,75, p = 0,002).

Среди всех обследованных проведен многофакторный анализ. В бинарную логистическую регрессию в качестве зависимой введена переменная «содержание SP-A не более 921 пг/мл»,



Результаты ROC-анализа для оценки значимости содержания SP-A в качестве маркера высокой ОРДПА (7–9 алкогольных единиц)

Results of ROC analysis to assess the significance of SP-A as a marker of a high usual single dose of alcohol intake (7–9 alcoholic units)

в качестве независимых использовались переменные «возраст», «мужской пол» и «ОРДПА, равная 7–9 алкогольных единиц». Регрессионная модель корректно сгруппировала 69,5 % случаев. Переменная «ОРДПА, равная 7–9 алкогольных единиц» оказалась единственным независимым фактором, прямо влияющим на наличие SP-A в концентрации не более 921 пг/мл (Exp (B) = 13,0; 95 % CI = 1,5; 111,0, $p = 0,019$).

Обсуждение

Нами определено, что у женщин выше, чем у мужчин, уровень SP-A в крови. Возможно, это связано с тем, что женщины реже курили (соответственно 10,3 и 23,0 %, $p = 0,020$), а курение значительно снижает экспрессию SP-A в клетках легких, пневмоцитах II типа и альвеолярных макрофагах [8].

У мужчин нами определены обратные ассоциации содержания Sp-D с наличием > 0 баллов в ответе на вопросы теста AUDIT «Как часто за последний год случалось так, что, начав употреблять алкоголь, вы уже не могли остановиться?» и «Как часто за последний год из-за употребления алкоголя вы не делали чего-то, чего от вас ожидали?», отражающих наличие эпизодов злоупотребления алкоголем. Известно, что злоупотребление алкоголем вызывает повреждение дыхательной системы, а также препятствует восстановлению легких и нормальной иммунной функции. Потребление алкоголя снижает чувствительность реснитчатого эпителия верхних дыхательных путей, что приводит к уменьшению клиренса вдыхаемых патогенов, а в нижних дыхательных путях вызывает нарушение фагоцитоза и элиминации патогенов, индукцию высвобождения воспалительных цитокинов, активацию и рекрутирование воспалительных Т-клеток, а также активацию провоспалительных транскрипционных факторов [9, 10]. Чрезмерное потребление алкоголя провоцирует развитие окислительного стресса и воспаления в легких [11, 12]. Развитие окислительного стресса сопряжено с образованием высокореакционных альдегидов, таких как малоновый диальдегид и ацетальдегид, которые в легких взаимодействуют с Sp-D, изменяя его структуру и переводя из мультимерной формы в тримерную, в результате чего снижается врожденная противомикробная и противовирусная защита легких [13, 14]. Кроме этого при злоупотреблении алкоголем у людей повышается уровень свободных жирных кислот в крови [15], связываясь с которыми SP-D усиливает их клеточное поглощение и катаболизм, что приводит к дефициту SP-D [16]. Вероятно, это и определяет обнаруженные нами обратные ассоциации положительных ответов на некоторые поведенческие вопросы теста AUDIT, отражающие наличие эпизодов злоупотребления алкоголем, с содержанием в крови SP-D.

У мужчин и женщин г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет нами определена обратная ассоциация уровня SP-A с высокой ОРДПА (7–9 алкогольных единиц). Известно, что окислительный стресс ингибирует антибактериальную активность SP-A по механизму, который включает его окислительную модификацию и инактивацию [17]. Кроме этого, хроническое потребление алкоголя уменьшает уровень антиоксиданта глутатиона в альвеолярном пространстве на 80–90 % и, как следствие, нарушает выработку альвеолярного эпителиального сурфактанта и целостность барьера, а также снижает функцию альвеолярных макрофагов и делает легкие восприимчивыми к окислительному повреждению [18]. Возможно, хроническое злоупотребление алкоголем, приводящее к развитию длительно текущего окислительного стресса в легких, является ключевым фактором снижения уровня SP-A, обусловливающим выявленную нами ассоциацию. Другой возможный механизм, определяющий обратную связь между содержанием SP-A и высокой ОРДПА (7-9 алкогольных единиц), – инактивация белками легочного сурфактанта, в том числе SP-A, избыточного количества липополисахарида (эндотоксина), образующегося в организме при злоупотреблении алкоголем [19, 20].

Исследования влияния потребления алкоголя на белки сурфактанта SP-A и SP-D единичны и выполнены экспериментально. Так, на беременных овцах продемонстрировано, что длительное потребление высоких доз алкоголя прямо сопряжено с низким уровнем микро-РНК SP-A в эпителии дыхательных путей новорожденных ягнят, но не влияет на содержание микро-РНК Sp-D [1]. Нами выявлено, что при концентрации SP-A не более 921 пг/мл его чувствительность в отношении определения потребления алкоголя в обычной разовой дозе, равной 7–9 алкогольных единиц, составляет 68,7 %, а специфичность – 87,5 %, и этот уровень SP-A прямо сопряжен с ОРДПА, равной 7–9 алкогольных единиц. Кроме этого установлено, что у мужчин и женщин г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет ОРДПА, равная 7–9 алкогольных единиц, является фактором, прямо влияющим на наличие SP-A в крови в концентрации, не превышающей 921 пг/мл, независимо от пола и возраста. Таким образом, высокая ОРДПА определяет верхнюю границу уровня SP-A в крови 921 пг/мл, что является предпосылкой для снижения местного иммунитета не только в легких, но и в почках [21]. Вероятно, вы-

шеуказанные результаты отражают негативный эффект злоупотребления алкоголем на уровень SP-A крови, обусловленный его токсическим эффектом на легкие.

Выводы

Среди обследованных лиц в возрасте 45–69 лет (г. Новосибирск) у женщин уровень SP-A в крови выше, чем у мужчин, что, вероятно, связано с большим количеством курильщиков среди последних.

У мужчин и женщин г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет определена обратная ассоциация между содержанием SP-A и ОРДПА, равной 7–9 алкогольных единиц, возможно, обусловленная окислительным стрессом и/или избыточным количеством липополисахарида (эндотоксина).

В общей выборке мужчин и женщин г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет с помощью ROC-анализа установлено, что содержание SP-A является маркером приема алкоголя в ОРДПА, равной 7–9 алкогольных единиц (площадь под ROC-кривой 71,2 %). При уровне SP-A крови, не превышающем 921 пг/мл, его чувствительность в отношении определения потребления алкоголя в обычной разовой дозе, равной 7–9 алкогольных единиц, составляет 68,7 %, специфичность – 87,5 %.

У мужчин и женщин г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет ОРДПА, равная 7–9 алкогольных единиц, является независимым фактором, прямо влияющим на наличие SP-A в крови в концентрации, не превышающей 921 пг/мл (Exp (B) = 13,0; 95 % CI = 1,5; 111,0, $p = 0{,}019$).

В общей выборке мужчин и женщин г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет, а также у мужчин выявлены обратные ассоциации между содержанием Sp-D и наличием > 0 баллов в ответе на вопрос теста AUDIT «Как часто за последний год из-за употребления алкоголя вы не делали чего-то, чего от вас ожидали?».

Список литературы / References

1. Kaphalia L., Calhoun W.J. Alcoholic lung injury: metabolic, biochemical and immunological aspects. *Toxicology Lett*. 2013;222(2):171–179. doi: 10.1016/j.toxlet.2013.07.016

2. Downs C.A., Trac D., Brewer E.M., Brown L.A., Helms M.N. Chronic alcohol ingestion changes the landscape of the alveolar epithelium. *Biomed. Res. Int*. 2013;2013:470217. doi: 10.1155/2013/470217

3. Deng W., He J., Tang X.M., Li C.Y., Tong J., Qi D., Wang D.X. Alcohol inhibits alveolar fluid clearance through the epithelial sodium channel via the A2 adenosine receptor in acute lung injury. *Mol. Med. Rep*. 2021;24(4):725. doi: 10.3892/mmr.2021.12364

4. Харламова О.С., Николаев К.Ю., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Влияние курения на уровни сурфактантных белков SP-A и SP-D в крови у пациентов без бронхолегочных заболеваний. *Бюл. сиб. мед*. 2020;19(2):104–111. doi: 10.20538/1682-0363-2020-2-104–111

Kharlamova O.S., Nikolaev K.Yu., Ragino Yu.I., Voevoda M.I. Effects of smoking on the level of sp-a and sp-d surfactant proteins in the blood of patients without bronchopulmonary diseases. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(2):104–111. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2020-2-104–1111

5. Bridges J.P., Davis H.W., Damodarasamy M., Kuroki Y., Howles G., Hui D.Y., McCormack F.X. Pulmonary surfactant proteins A and D are potent endogenous inhibitors of lipid peroxidation and oxidative cellular injury. *J. Biol. Chem*. 2000;275(49):38848–38855. doi: 10.1074/jbc.M005322200

6. Lazic T., Wyatt T.A., Matic M., Meyerholz D.K., Grubor B., Gallup J.M., Kersting K.W., Imerman P.M., Almeida-De-Macedo M., Ackermann M.R. Maternal alcohol ingestion reduces surfactant protein A expression by preterm fetal lung epithelia. *Alcohol*. 2007;41(5):347–355. doi: 10.1016/j.alcohol.2007.07.006

7. Clay S.W. Comparison of AUDIT and CAGE questionnaires in screening for alcohol use disorders in elderly primary care outpatients. *J. Am. Osteopath. Assoc*. 1997;97(10):588–592. doi: 10.7556/jaoa.1997.97.10.588

8. Liu Z., Chen S., Xu Y., Liu X., Xiong P., Fu Y. Surfactant protein A expression and distribution in human lung samples from smokers with or without chronic obstructive pulmonary disease in China. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(7):e19118. doi: 10.1097/MD.0000000000019118

9. Yeligar S.M., Chen M.M., Kovacs E.J., Sisson J.H., Burnham E.L., Brown L.A. Alcohol and lung injury and immunity. *Alcohol*. 2016;55:51–59. doi: 10.1016/j.alcohol.2016.08.005

10. Price M.E., Case A.J., Pavlik J.A., deVasure J.M., Wyatt T.A., Zimmerman M.C., Sisson J.H. S-nitrosation of protein phosphatase 1 mediates alcohol-induced ciliary dysfunction. *Sci. Rep*. 2018;8(1):9701. doi: 10.1038/s41598-018-27924-x

11. Yeligar S.M., Harris F.L., Brown L.A.S., Hart C.M. Pharmacological reversal of post-transcriptional alterations implicated in alcohol-induced alveolar macrophage dysfunction. *Alcohol*. 2023;106:30–43. doi: 10.1016/j.alcohol.2022.10.003

12. Malherbe D.C., Messaoudi I. Transcriptional and epigenetic regulation of monocyte and macrophage dysfunction by chronic alcohol consumption. *Front. Immunol*. 2022;13:911951. doi: 10.3389/fimmu.2022.911951

13. Nissen C.G., Mosley D.D., Kharbanda K.K., Katafiasz D.M., Bailey K.L., Wyatt T.A. Malondi-

aldehyde acetaldehyde-adduction changes surfactant protein D structure and function. *Front. Immunol*. 2022;13:866795. doi: 10.3389/fimmu.2022.866795

14. Muralidharan A., Bauer C., Katafiasz D.M., Pham D., Oyewole O.O., Morwitzer M.J., Roy E., Bailey K.L., Reid S.P., Wyatt T.A. Malondialdehyde acetaldehyde adduction of surfactant protein D attenuates SARS-CoV-2 spike protein binding and virus neutralization. *Alcohol Clin. Exp. Res*. 2023;47(1):95–103. doi: 10.1111/acer.14974

15. Liangpunsakul S., Bennett R., Westerhold C., Ross R.A., Crabb D.W., Lai X., Witzmann F.A. Increasing serum pre-adipocyte factor-1 (Pref-1) correlates with decreased body fat, increased free fatty acids, and level of recent alcohol consumption in excessive alcohol drinkers. *Alcohol.* 2014;48(8):795–800. doi: 10.1016/j.alcohol.2014.07.013

16. Jawed S., Mannan N., Qureshi M.A. Association of surfactant protein-D with obesity. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* 2016;28(3):489–492.

17. Kuzmenko A.I., Wu H., Wan S., McCormack F.X. Surfactant protein A is a principal and oxidation-sensitive microbial permeabilizing factor in the alveolar lining fluid. *J. Biol. Chem.* 2005;280(27):25913–25919. doi: 10.1074/jbc.M411344200

18. Joshi P.C., Guidot D.M. The alcoholic lung: epidemiology, pathophysiology, and potential therapies. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2007;292(4):813–823. doi: 10.1152/ajplung.00348.2006

19. Neuman M.G., Maor Y., Nanau R.M., Melzer E., Mell H., Opris M., Cohen L., Malnick S. Alcoholic liver disease: role of cytokines. *Biomolecules.* 2015;5(3):2023–2034. doi: 10.3390/biom5032023

20. Kolomaznik M., Nova Z., Calkovska A. Pulmonary surfactant and bacterial lipopolysaccharide: the interaction and its functional consequences. *Physiol. Res.* 2017;66(Suppl. 2):147–157. doi: 10.33549/physiolres.933672

21. King S.D., Chen S.Y. Recent progress on surfactant protein A: cellular function in lung and kidney disease development. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol*. 2020;319(2):316–320. doi: 10.1152/ajpcell.00195.2020

Сведения об авторах:

Николаев Константин Юрьевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4601-6203, e-mail: nikolaevky@yandex.ru
Косарев Илья Александрович, ORCID: 0009-0009-0608-1415, e-mail: kia-93@bk.ru
Дадашова Назлы Фархад-кызы, ORCID: 0009-0009-5578-0386, e-mail: nf9555@yandex.ru
Лапицкая Яна Константиновна, ORCID: 0009-0003-1392-0893, e-mail: y.lapitskaya@g.nsu.ru

Information about the authors:

Konstantin Yu. Nikolaev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4601-6203, e-mail: nikolaevky@yandex.ru
Ilya A. Kosarev, ORCID: 0009-0009-0608-1415, e-mail: kia-93@bk.ru
Nazly F. Dadashova, ORCID: 0009-0009-5578-0386, e-mail: nf9555@yandex.ru
Yana K. Lapitskay, ORCID: 0009-0003-1392-0893, e-mail: y.lapitskaya@g.nsu.ru

Поступила в редакцию 21.04.2023
После доработки 15.05.2023
Принята к публикации 25.05.2023

Received 21.04.2023
Revision received 15.05.2023
Accepted 25.05.2023

УДК 618.17-06-02-092+616-056.5 DOI: 10.18699/SSMJ20230515
Оригинальное исследование / Research article

Ассоциация дефицита витамина D и развития преждевременной родовой деятельности

Т.Г. Денисова[1, 2, 3], Э.Н. Васильева[2, 4], А.Е. Сидоров[2], Е.А. Денисова[2], В.М. Левицкая[2], Т.Н. Сидорова[2]

[1] Институт усовершенствования врачей Минздрава Чувашской Республики
428018, г. Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, 27
[2] Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова
428015, г. Чебоксары, Московский пр., 15
[3] Марийский государственный университет
424000, г. Йошкар-Ола, пл. Ленина, 1
[4] Городская клиническая больница № 1 Минздрава Чувашской Республики
428028, г. Чебоксары, пр. Тракторостроителей, 46

Резюме

В 70 % случаев неонатальной смертности, в 36 % случаев младенческой смертности, в 25–50 % случаев отдаленных неврологических последствий у детей одной из причин являются преждевременные роды. От обеспеченности витамином D зависит течение беременности. Целью исследования явились определение уровня витамина D и анализ акушерско-гинекологического анамнеза у пациенток с преждевременными родами. **Материал и методы**. В исследование вошли 35 пациенток с преждевременными родами и 30 женщин с физиологическим течением родовой деятельности. У обследованных оценивалась обеспеченность витамином D по содержанию 25(OH)D в сыворотке крови, которое определяли согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, с использованием метода иммуноферментного анализа. **Результаты.** У пациенток с преждевременными родами выявлен дефицит витамина D и высокий уровень хронических воспалительных заболеваний органов дыхания, почек и органов малого таза. **Заключение.** При ведении беременных необходимо учитывать обеспеченность их витамином D и, возможно, рекомендовать прием препаратов витамина D с периода прегравидарной подготовки и в течение гестации.

Ключевые слова: преждевременные роды, дефицит витамина D, факторы риска, недоношенные новорожденные, качество жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Денисова Т.Г., e-mail: tomadenisova@rambler.ru
Для цитирования: Денисова Т.Г., Васильева Э.Н., Сидоров А.Е., Денисова Е.А., Левицкая В.М., Сидорова Т.Н. Ассоциация дефицита витамина D и развития преждевременной родовой деятельности. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(5):143–147. doi: 10.18699/SSMJ20230515

Association of vitamin D deficiency and preterm birth

T.G. Denisova[1, 2, 3], E.N. Vasileva[2, 4], A.E. Sidorov[2], E.A. Denisova[2], V.M. Levitskaya[2], T.N. Sidorova[2]

[1] Institute for Advanced Training of Doctors of the Ministry of Health of the Chuvash Republic
428018, Cheboksary, Mikhaila Sespelya st., 27
[2] Chuvash State University named after I.N. Ulyanov
428015, Cheboksary, Moskovsky ave., 15
[3] Mari State University
424000, Yoshkar-Ola, Lenina sq., 1
[4] City Clinical Hospital No. 1 of Minzdrav of the Chuvash Republic
428028, Cheboksary, Traktorostroiteley ave., 46

Abstract

In 70 % of cases of neonatal death, in 36 % of cases of infant mortality, in 25–50 % of cases of long-term neurological consequences in children, one of the causes is preterm birth. The course of pregnancy depends on the availability of vitamin D. The aim of the study was to determine the level of vitamin D and to analyze the obstetric and gynecological history in patients with preterm labor. **Materials and methods**. The study included 35 patients with preterm delivery and 30 women with the physiological course of labor. In the surveyed, vitamin D sufficiency was assessed by the content of 25(OH)D in blood serum, which was determined according to the clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists, using the enzyme immunoassay method. **Results**. In patients with preterm labor, vitamin D deficiency and a high level of chronic inflammatory diseases of the respiratory, kidney and pelvic organs were revealed. **Conclusions**. Therefore, when managing pregnant women, it is necessary to take into account their availability of vitamin D and, possibly, recommend taking vitamin D preparations from the period of preconception preparation and during gestation.

Key words: preterm birth, vitamin D deficiency, risk factors, premature newborns, quality of life.

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

Correspondence author: Denisova T.G., e-mail: tomadenisova@rambler.ru

Citation: Denisova T.G., Vasileva E.N., Sidorov A.E., Denisova E.A., Levitskaya V.M., Sidorova T.N. Association of vitamin D deficiency and preterm birth. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(5):143–147. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230515

Введение

К преждевременным родам (ПР) относятся роды с 22 до 36^6 недель гестации. В 70 % случаев ПР служат основной причиной неонатальной смертности, в 36 % случаев – младенческой смертности, в 25–50 % случаев – отдаленных неврологических последствий в детстве и будущей взрослой жизни. ПР составляют 6–10 % от всего количества родов и делятся в зависимости от срока гестации: с 22 до 27^6 недель – экстремально ранние ПР (5–7 %), с 28 до 31^6 недель – ранние ПР (33–42 %), с 32 до 33^6 недель – ПР и с 34 до 36^6 – поздние ПР (50–60 %). Среди детей, родившихся в $22–23^6$ недель гестации, смертность составляет 97–98 % в течение нескольких недель, лишь 1 % новорожденных развивается без поражений со стороны нервной системы. При рождении в $24–24^6$ недель выживаемость младенцев повышается до 55 %, из них лишь 32 % без неврологических отклонений в последующие 2 года жизни [1–3].

Учитывая социальную и медицинскую значимость и важность ПР для качества жизни и здоровья новорожденных, в Порядке оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (приказ МЗ РФ № 1130 от 20.10.2020) на сроке 11–14 и 19–21 недели беременности указано на проведение антенатального скрининга для выявления синдрома задержки роста плода, преэклампсии, ПР [4].

У 30–40 % женщин ПР на сроках $22–27^6$ недель вызваны присутствием инфекции и патологии плода, на сроке $28–33^6$ недель гестации инфекционный фактор выявлен в 50 % случаев ПР. ПР после 34 недель имеют множество других причин. В патогенезе ПР при инфекции играет роль повышение выброса цитокинов; преждевременный разрыв амниотических оболочек происходит вследствие инфицирования нижнего полюса плодного пузыря, что часто встречается при истмико-цервикальной недостаточности вследствие абортов. Цитокины могут вырабатываться в хорионе, амнионе и децидуа. Провоспалительным цитокинам характерны токсические свойства, они способствуют повышению тонуса матки в децидуа, миометрии и плаценте, вызывают ремоделирование сосудов матки, разрыв амниотических оболочек, отслойку плаценты. Действие инфекционного фактора на иммунный механизм репродуктивной сферы до конца не изучен [5–7].

По данным литературы, от обеспеченности витамином D зависит течение беременности. Отмечена высокая частота недостаточности витамина D в репродуктивном периоде и течении беременности. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови < 32 нг/мл увеличивает риск развития осложнений течения беременности – плацентарной недостаточности, диабета, ПР, преэклампсии, бактериального вагиноза, формирования синдрома задержки роста плода, низкой массы тела при рождении, младенческой сердечной недостаточности, краниотабеса, острой инфекции нижних дыхательных путей, гипокальциемии, а также повышения количества операций кесарева сечения [8–10].

Установлено, что от сезонных воздействий солнечного света и витамина D зависит количество ПР – самое низкое при зачатии летом и осенью, самое высокое – зимой и весной. Также доказано, что физиологические показатели содержания витамина D в сыворотке крови сопряжены с уменьшением количества ПР. К ПР могут привести другие осложнения течения беременно-

сти с дефицитом витамина D: преэклампсия, плацентарная недостаточность и бактериальный вагиноз. Установлено, что у пациенток с ПР низкий уровень 25(OH)D, трансформирующего фактора роста β, экспрессии рецептора к витамину D и повышенный уровень интерлейкина-17 и интерлейкина-23 в сравнении при доношенных сроках гестации. Нарушенная регуляция роста плаценты приводит к формированию фетоплацентарной недостаточности, развитию воспалительных реакций, повышению риска ПР [11–14].

Витамин D участвует в регуляции работы иммунной системы через специфические рецепторы, идентифицированные во многих органах и клетках иммунной системы и способствующие преобразованию 25(OH)D в $1,25(OH)_2D$. Кальцитриол способен оказывать действие на Т-хелперы, Т-регуляторы, активированные Т-лимфоциты и дендритные клетки. Недостаточность витамина D влияет на формирование аутоиммунных заболеваний, обусловленных его иммуносупрессивным действием, что играет важную роль в возникновении привычных потерь беременности на разных сроках гестации [13–16].

Цель исследования состояла в изучении обеспеченности витамином D пациенток с ПР и анализе их соматического и акушерско-гинекологического анамнеза.

Материал и методы

В исследование вошли 35 пациенток с ПР и 30 женщин с физиологическим течением родовой деятельности. У обследованных оценивалась обеспеченность витамином D по содержанию 25(OH)D в сыворотке крови, которое определяли согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов [17] (норма – 30–100 нг/мл, недостаточность – 20–30 нг/мл, дефицит – менее 20 нг/мл), с использованием метода иммуноферментного анализа. Материалом исследования явилась венозная кровь. У беременных оценивалась обеспеченность витамином D по значениям 25(OH)D в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы Biomedica Medizinprodukte GmbH (Австрия).

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

Результаты

Возраст пациенток с ПР составил 29–38 лет (34,5±7,8 года), у пациенток, родивших в срок, – 24–34 года (27,3±6,4 года, $p > 0,05$). Содержание витамина D в сыворотке крови пациенток с ПР равнялось 16,7±3,7 нг/мл, что значительно ниже нормы и статистически значимо меньше ($p = 0,045$), чем у рожениц с физиологическим течением родов (32,5 ± 7,1 нг/мл).

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза женщин показал, что у пациенток с ПР он отягощен в 65,7 % случаев (воспалительные заболевания органов малого таза, самопроизвольные аборты, медицинские аборты, ПР), тогда как у женщин, родивших в срок, – в 23,3 % случаев (в основном медицинские аборты) (p =0,0007) (таблица). Соматический анамнез женщин с ПР также был отягощен чаще (48,6 %) (хроничес-

Сравнительный анализ соматического и акушерско-гинекологического анамнеза у женщин исследуемых групп

Comparative analysis of somatic and gynaecological anamnesis of women in the study groups

Показатель	Беременные с ПР (n = 35)	Женщины с физиологическим течением беременности (n = 30)	p
Хронические воспалительные заболевания органов дыхания	23 (65,7 %)	9 (30,0 %)	0,0041
Хронические воспалительные заболевания почек	16 (45,7 %)	7 (22,9 %)	0,0517
Нейроциркуляторная дистония	8 (22,9 %)	7 (23,3%)	0,5968
Воспалительные заболевания органов малого таза	26 (74,3 %)	11 (36,7 %)	0,0024
Медицинские аборты	6 (17,1 %)	3 (10,0 %)	0,3222
Самопроизвольные аборты	11 (31,4 %)	2 (6,7 %)	0,0127
ПР	7 (20,0 %)	1 (3,3 %)	0,0446
Заболевания желудочно-кишечного тракта	7 (20,0 %)	6 (20,0 %)	0,6199
ОРВИ во время беременности	21 (60,0 %)	5 (16,7 %)	0,0004

кие воспалительные заболевания носоглотки и почек, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ)), чем у родивших в срок (16,7 %, p = 0,0065). Высокий уровень хронических воспалительных заболеваний органов дыхания, почек и органов малого таза является фактором риска ПР. Согласно литературным данным, дефицит витамина D влияет на состояние иммунной системы, в частности на активность клеточного иммунитета [18], поэтому, возможно, прием витамина D имеет значение в профилактике ПР. Кроме того, количество самопроизвольных абортов и ПР в группе женщин с ПР также больше, чем у пациенток с физиологическими родами.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о связи дефицита витамина 25(OH) D и развитии преждевременной родовой деятельности. Несомненно, метаболиты витамина D участвуют в процессе активации нервно-мышечной передачи импульсов в миометрии, кроме того, дефицит витамина D способствует ослаблению местного иммунитета и, тем самым, развитию воспалительной реакции во влагалище, что приводит к преждевременному излитию околоплодных вод.

Учитывая литературные данные и результаты собственных исследований, можно рекомендовать пациенткам, встающим на диспансерный учет по беременности, и женщинам, планирующим беременность, исследование уровня витамина D и при обнаружении недостаточной обеспеченности назначать прием препаратов витамина D.

Список литературы / References

1. Акушерство. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 1080 с.

Obstetrics. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. 1080 p. [In Russian].

2. Преждевременные роды. Клинические рекомендации. 2020. 43 с.

Premature birth. Clinical guidelines. 2020. 43 p. [In Russian].

3. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. Geneva, 2015. 108 p.

4. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология».

Order of the Ministry of Health of Russia dated October 20, 2020 № 1130n “On approval of the procedure for the provision of medical care in the field of obstetrics and gynecology”. [In Russian].

5. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Гарифуллова Ю.В. Влияние витамина D на течение и исходы беременности у женщин. *Практ. мед.* 2020;18(2):12–20.

Maltseva L.I., Vasilyeva E.N., Denisova T.G., Garifullova Yu.V. Influence of vitamin D on the course and outcomes of pregnancy in women. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2020;18(2):12–20. [In Russian].

6. Ancel P.Y., Lelong N., Papiernik E., Saurel-Cubizolles M.J., Kaminski M., EUROPOP. History of induced abortion as a risk factor for preterm birth in European countries: results of the EUROPOP survey. *Hum. Reprod*. 2004;19(3):734–740.

7. Bodnar L.M., Klebanoff M.A., Gernand A.D., Platt R.W., Parks W.T., Catov J.M., Simhan H.N. Maternal vitamin D status and spontaneous preterm birth by placental histology in the US Collaborative Perinatal Project. *Am. J. Epidemiol*. 2014;179(2):168–176. doi: 10.1093/aje/kwt237

8. Васильева Э.Н., Мальцева Л.И., Денисова Т.Г., Герасимова Л.И. Возможности витамина D для снижения риска преэклампсии. *Акушерство, гинекол. и репрод.* 2019;13(2):103–110. doi: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.103-110

Vasilyeva E.N., Maltseva L.I., Denisova T.G., Gerasimova L.I. Therapeutic significance of vitamin d and calcium in reducing the risk of preeclampsia. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(2):103–110. [In Russian]. doi: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.103-110

9. Bodnar L.M., Platt R.W., Simhan H.N. Early-pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes. *Obstet. Gynecol*. 2015;125(2):439–447. doi: 10.1097/AOG.0000000000000621

10. Hollis B.W., Wagner C.L. Vitamin D supplementation during pregnancy: Improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2017;453:113–130. doi: 10.1016/j.mce.2017.01.039

11. Liu N.Q., Hewison M. Vitamin D, the placenta and pregnancy. *Arch. Biochem. Biophys*. 2012;523:37–47. doi: 10.1016/j.abb.2011.11.018

12. Boyle A.K., Rinaldi S.F., Norman J.E., Stock S.J. Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies. *J. Reprod. Immunol*. 2017;119:62-67. doi: 10.1016/j.jri.2016.11.008

13. Gernand A.D., Bodnar L.M., Klebanoff M.A., Parks W.T., Simhan H.N. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and placental vascular pathology in a multicenter US cohort. *Am. J. Clin. Nutr*. 2013;98(2):383–388. doi: 10.3945/ajcn.112.055426

14. Hollis B.W., Wagner C.L. Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. *Calcif. Tissue Int.* 2013;92(2):128–139. doi: 10.1007/s00223-012-9607-4

15. Davey M.A., Watson L., Rayner J.A., Rowlands S. Risk scoring systems for predicting preterm birth with the aim of reducing associated adverse outcomes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;2015(10):CD004902. doi: 10.1002/14651858.CD004902.pub5

16. Li N., Wu H.M., Hang F., Zhang Y.S., Li M.J. Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25(OH) vitamin D and VDR at the fetal-maternal interface. *Brazil J. Med. Biol. Res*. 2017;50(11):6527. doi: 10.1590/1414-431X20176527

17. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. М., 2015. 75 с.

Clinical recommendations. Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention. Moscow, 2015. 75 p. [In Russian].

18. Qin L.L., Lu F.G., Yang S.H., Xu H.L., Luo B.A. Does maternal vitamin D deficiency increase the risk of preterm birth: A meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2016;8(5):301. doi: 10.3390/nu8050301

Сведения об авторах:

Денисова Тамара Геннадьевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-0517-2632, e-mail: tomadenisova@rambler.ru
Васильева Эльвира Николаевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7677-7735, e-mail: elnikvas@mail.ru
Сидоров Анатолий Евгеньевич, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1244-5923, e-mail: chebbox@gmail.com
Денисова Елена Алексеевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5054-3826, e-mail: gubanova.elena@gmail.com
Левицкая Валентина Михайловна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-2610-0611, e-mail: valentinalevickaya@mail.ru
Сидорова Татьяна Николаевна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3140-8262, e-mail: sidorovat339@gmail.com

Information about the authors:

Tamara G. Denisova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-0517-2632, e-mail: tomadenisova@rambler.ru
Elvira N. Vasileva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7677-7735, e-mail: elnikvas@mail.ru
Anatoliy E. Sidorov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1244-5923, e-mail: chebbox@gmail.com
Elena A. Denisova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5054-3826, e-mail: gubanova.elena@gmail.com
Valentina M. Levitskaya, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2610-0611, e-mail: valentinalevickaya@mail.ru
Tatiana N. Sidorova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3140-8262, e-mail: sidorovat339@gmail.com

Поступила в редакцию 25.02.2023
После доработки 15.06.2023
Принята к публикации 21.07.2023

Received 25.02.2023
Revision received 15.06.2023
Accepted 21.07.2023

УДК 616.12-089:616.89-008.45/47 DOI: 10.18699/SSMJ20230516
Оригинальное исследование / Research article

Возможности компьютеризированной программы тренировки для восстановления функции внимания и памяти при сосудистых когнитивных расстройствах

И.В. Тарасова[1], О.М. Разумникова[2], О.А. Трубникова[1], И.Н. Кухарева[1], И.Д. Сырова[1], О.Л. Барбараш[1]

[1]НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6
[2]Новосибирский государственный технический университет
630073, г. Новосибирск, пр. Карла Маркса, 20

Резюме

Цель исследования – оценить возможности восстановления функций внимания и кратковременной памяти у пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами с помощью компьютерной программы когнитивного тренинга. **Материал и методы.** В исследование включено 17 кардиохирургических пациентов, которые прошли курс когнитивных тренировок, начиная с 3–4 дня после операции, ежедневно в течение 5–7 дней. Программа когнитивного тренинга состояла из заданий, стимулирующих функции селективного внимания, зрительно-пространственной и рабочей памяти. **Результаты.** Большинство пациентов (88 %) сообщили о приемлемом уровне субъективной сложности выполнения когнитивного тренинга. После завершения программы когнитивных тренировок показатели селективного внимания улучшились в 53 % случаев, рабочей памяти – в 67 %, теста зрительно-пространственной памяти – у 47 % пациентов. **Заключение.** Компьютерная программа когнитивного тренинга показала приемлемую субъективную трудность у кардиохирургических пациентов. Около 50 % пациентов продемонстрировали улучшение тренируемых когнитивных функций на конечном этапе тренинга. Результаты апробации программы когнитивного тренинга дают возможность определить степень соответствия методов когнитивной реабилитации психофизиологическому статусу пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства, в том числе в поздний послеоперационный период.

Ключевые слова: когнитивная тренировка, внимание, рабочая память, зрительный стимул, сенсомоторная реакция.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось при поддержке фундаментальной темы ФГБНУ НИИ КПССЗ «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири», № госрегистрации 122012000364-5 от 20.01.2022.

Автор для переписки: Тарасова И.В., e-mail: iriz78@mail.ru

Для цитирования: Тарасова И.В., Разумникова О.М., Трубникова О.А., Кухарева И.Н., Сырова И.Д., Барбараш О.Л. Возможности компьютеризированной программы тренировки для восстановления функции внимания и памяти при сосудистых когнитивных расстройствах. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(5):148–156. doi: 10.18699/SSMJ20230516

Possibilities of a computerized training program for recovery of the attention and memory function in vascular cognitive disorders

I.V. Tarasova[1], O.M. Razumnikova[2], O.A. Trubnikova[1], I.N. Kukhareva[1], I.D. Syrova[1], O.L. Barbarash[1]

[1]Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
650002, Kemerovo, Sosnovyy blvd., 6
[2]Novosibirsk State Technical University
630073, Novosibirsk, Karla Marksa ave., 20

Abstract

Aim of the study was to assess the possibilities of recovering the functions of attention and short-term memory in patients with vascular cognitive disorders using a computer program for cognitive training. **Material and methods.** The study included 17 cardiac surgery patients who underwent a course of cognitive training, starting from 3–4 days after surgery, daily for 5–7 days. The cognitive training program consisted of tasks stimulating the functions of selective attention, visuospatial and working memory. **Results.** Almost all patients (88 %) reported an acceptable level of subjective difficulty in the performing cognitive training. After completing the cognitive training program, the selective attention improved in 53 % of cases, working memory – in 67 %, the visuospatial memory test scores – in 47 % of patients. **Conclusions.** The computer-based cognitive training program showed acceptable subjective difficulty in cardiac surgery patients. Approximately 50 % of patients showed an improvement in trained cognitive functions at the final stage of training. The results of approbation of the cognitive training program give an opportunity to determine the degree of compliance of cognitive rehabilitation methods with the psychophysiological status of patients undergoing cardiac surgery, including in the late postoperative period.

Key words: cognitive training, attention, working memory, visual stimulus, sensorimotor response.

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

Financing. This study was supported by the Federal State Ministry of Science and Education of Russian Federation (Fundamental research topic No. 122012000364-5, dated January 20, 2022).

Correspondence author: Tarasova I.V., e-mail: iriz78@mail.ru

Citation: Tarasova I.V., Razumnikova O.M., Trubnikova O.A., Kukhareva I.N., Syrova I.D., Barbarash O.L. Possibilities of a computerized training program for recovery of the attention and memory function in vascular cognitive disorders. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(5):148–156. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230516

Введение

Персонализированные подходы к лечению или реабилитации пациентов с различными патологиями занимают важное место в современном здравоохранении. Это в особенности касается сосудистых когнитивных расстройств, которые являются второй по значимости после болезни Альцгеймера причиной когнитивных нарушений [1, 2]. Для повышения качества медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях требуется разработка индивидуальных методов восстановления нарушенных когнитивных функций. Установлено, что для сосудистых когнитивных нарушений наиболее характерен дефицит внимания и исполнительных функций [1, 3]. Специфической когортой лиц, страдающих такими расстройствами, являются пациенты, перенесшие кардиохирургические операции с применением искусственного кровообращения. Так, обнаружено, что они имеются у 48 % кандидатов на коронарное шунтирование (КШ) [4]. Проведение КШ в условиях искусственного кровообращения увеличивает риск повреждения тканей головного мозга, что приводит к прогрессирующему снижению когнитивного статуса, увеличению стоимости медицинского обслуживания, снижению качества и продолжительности жизни [5–7]. Согласно современным представлениям о послеоперационных когнитивных нарушениях, у кардиохирургических пациентов преимущественно нарушаются функции фронтальных и парието-окципитальных отделов коры, которые находятся в зоне смежного кровоснабжения крупных мозговых артерий и наиболее уязвимы при возникающих при проведении искусственного кровообращения эпизодах гипоперфузии головного мозга [3, 8–10].

Поскольку действие факторов, связанных с кардиохирургическим вмешательством, на функции мозга особенно ярко проявляется в раннем послеоперационном периоде, в этот временной интервал необходимо применение программ стимуляции когнитивных резервов пациентов. Разработка таких программ для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями требует особого внимания. Они должны воздействовать на нарушенные когнитивные функции, иметь приемлемую субъективную сложность выполнения, учитывать уровень компьютерных навыков, а также быть увлекательными для пациентов [11]. В этом отношении наиболее перспективным представляется комбинированный когнитивный тренинг, состоящий из разных компонентов, стимулирующих уязвимые когнитивные домены.

В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования была оценка возможностей компьютеризированной программы тренинга, которая стимулирует кратковременную память и селективное внимание у пациентов в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств.

Материал и методы

Апробация программы когнитивного тренинга проводилась в клинике ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (КПССЗ) после утверждения локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 2 от 02.07.2019). В исследовании участвовали 17 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, которым было выполнено плановое КШ или КШ в сочетании с каротидной эндартерэктомией, все операции проводились с использованием искусственного кровообращения. Перед включением в исследование все участники подписали добровольное информированное согласие и прошли нейропсихологический скрининг по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental state examination), величина показателя в исследованной выборке составила 26 [25; 28] баллов (медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль]). Все пациенты были мужчинами-правшами в возрасте от 45 до 75 лет, у которых не было тяжелых сопутствующих заболеваний (рак, инсульт, тяжелая печеночная, почечная и дыхательная недостаточность, опасные для жизни аритмии и др.). Женщины и пациенты старше 75 лет были исключены из исследования, чтобы избежать потенциального влияния пола и возраста на его результаты. Участники сообщили о нормальном или скорректированном до нормального зрении и минимальном опыте использования компьютера.

Когнитивный тренинг разработан сотрудниками Новосибирского государственного технического университета. Использовались три из 11 компьютеризированных методик, реализованных в программе [12]. Выбор тестовых методик, стимулирующих селективное внимание, зрительно-пространственную и рабочую память, основан на указанных ранее принципах подбора методического материала для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [11] и положительных результатах компьютеризированного тренинга с использованием подобных заданий [13, 14].

Перед операцией каждому участнику исследования был проведен первый ознакомительный тренинг. Курс когнитивного тренинга начинался на 3–4-й день после операции, выполнялся ежедневно в течение 5–7 дней и заканчивался перед выпиской из стационара. Продолжительность одного тренинга составляла около 15 минут, он содержал три следующих друг за другом задания, стимулирующих скорость селективного внимания и рабочую память, образно-пространственную кратковременную память (соответствующие примеры заданий показаны на рис. 1) и мог быть остановлен на каждом из этапов по требованию пациента.

Задача на селективное внимание предназначена для тренировки скорости восприятия и оценки разных характеристик зрительных стимулов: простых геометрических фигур, отличающихся цветом и формой. Показателями эффективности выполнения задания служили скорость реакции и количество ошибок. Другое использованное для когнитивного тренинга задание предназначено для стимуляции образно-пространственной рабочей памяти как способности запоминать расположение предметов. Эта память отличается от способности запоминать слова, эпизоды или лица и требует эффективной работы гиппокампа, его клетки страдают в первую очередь при нарушениях мозгового метаболизма, ишемии мозга или старении. Третье задание стимулирует функции рабочей памяти в зрительной модальности и позволяет оценить эффекты интерференции за счет запоминания серийно представленных природных объектов. Ранее установлено, что показатели проактивной интерференции отражают тормоз-

Рис. 1. *Задания компьютеризированной программы тренинга, стимулирующие кратковременную память и селективное внимание у кардиохирургических пациентов*

Fig. 1. *Computerized training tasks that stimulate short-term memory and selective attention in cardiac surgery patients*

ной контроль запоминания, т.е. функции префронтальной коры [15].

Статистическую обработку результатов проводили в программе Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), (SN: BXXR210F562022FA-A) с использованием методов описательной статистики и непараметрического критерия Фридмана (ANOVA).

Результаты

В ходе выполнения когнитивного тренинга большинство пациентов, 15 из 17 (88 %), отмечали приемлемый уровень сложности выполнения использованных заданий. При этом некоторые обследованные (5 из 17, 29 %) сообщили о потере интереса к повторяющимся заданиям. Выявлены следующие изменения когнитивных функций по сравнению с предоперационным выполнением заданий программы когнитивной тренировки (таблица). При анализе результатов группы пациентов, прошедших программу компьютеризированного тренинга, в трех временных интервалах (до операции, 1-й день тренинга и окончание тренинга) с использованием непараметрического критерия Фридмана, установлены статистически значимые изменения функций селективного внимания (p = 0,04) (рис. 2). Количество обработанных стимулов за одну минуту выполнения теста селективного внимания увеличивалось в конце курса тренинга по сравнению с 1-м днем тренировки, но имелась статистически незначимая тенденция к увеличению количества ошибок (p = 0,14), что снизило общую эффективность выполнения теста в финале тренинга (см. рис. 2). Групповые показатели рабочей памяти и образно-пространственной памяти статистически значимо не изменялись в ходе тренинга.

Далее приведены клинические примеры для иллюстрации опробования программы когнитивного тренинга.

Клинический пример 1

Пациент С., 71 год, среднее образование, поступил в кардиологическое отделение ФГБНУ НИИ КПССЗ с диагнозом: Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия, функциональный класс II.

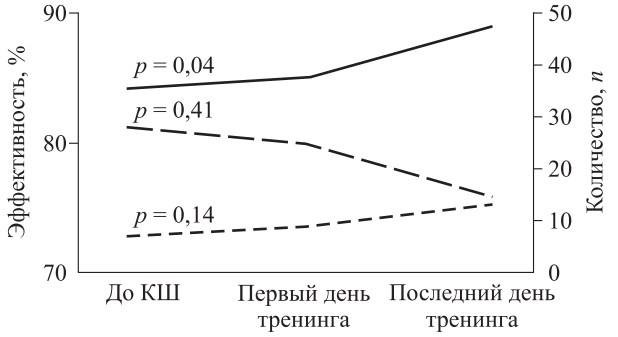


Рис. 2. *Показатели селективного внимания в ходе проведения программы компьютеризированного тренинга у кардиохирургических пациентов (n = 17). Сплошная линия – количество обработанных стимулов, длинный штрих – эффективность выполнения задания (%), короткий штрих – количество ошибок*

Fig. 2. *The indicators of selective attention during the computerized training program in cardiac surgery patients (n = 17). The solid line is the number of processed stimuli, the long dash is the task performance efficiency (%), the short dash is the number of errors*

Постинфарктный кардиосклероз (август 2017 г). Хроническая сердечная недостаточность I стадии, функциональный класс II. Церебральный атеросклероз. Стенозы внутренних сонных артерий с обеих сторон, гемодинамически значимые. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Сопутствующие заболевания: Хронический вирусный гепатит С, латентное течение. Гепатоцеллюлярная недостаточность 0. Гиперплазия предстательной железы. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ремиссия. Хронический дистальный эзофагит. При поступлении подписал информированное добровольное согласие.

Проведена плановая операция коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения в сочетании с классической каротидной эндартерэктомией справа. Длительность искусственного кровообращения 66 мин, пережатия аорты – 45 мин, пережатия сонной артерии – 25 мин. В интраоперационном и раннем послеоперационном периодах осложнений не было. Пациенту осуществляли стандартную терапию в

Изменения показателей когнитивных функций у кардиохирургических пациентов после курса когнитивного тренинга (n = 17)

The changes of the cognitive indicators in cardiac surgery patients after a course of cognitive training (n = 17)

Когнитивная функция	Улучшение, *n* (%)	Ухудшение, *n* (%)	Отсутствие изменений, *n* (%)
Селективное внимание	9 (53)	3 (18)	5 (29)
Образно-пространственная память	8 (47)	2 (12)	7 (41)
Рабочая память	11 (65)	2 (12)	4 (23)

пред- и послеоперационном периодах согласно Российским клиническим рекомендациям. На 4-е сутки после операции на фоне стандартных методов восстановительного лечения был начат курс компьютерного когнитивного тренинга. Всего проведено 5 занятий.

Как видно на рис. 3, в результате тренинга у пациента С. наблюдалась положительная динамика когнитивных функций по окончании курса.

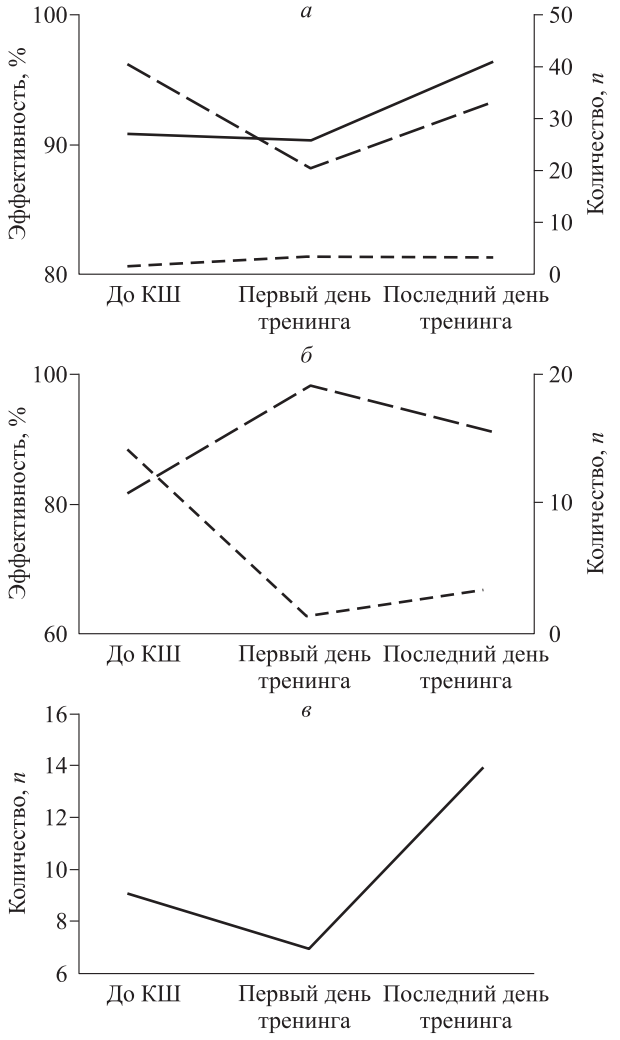


Рис. 3. *Когнитивные показатели до и после проведения компьютеризированной программы тренинга у пациента С: а – селективное внимание, б – образно-пространственная память, в – рабочая память. Сплошная линия – количество обработанных стимулов, длинный штрих – эффективность выполнения задания (%), короткий штрих – количество ошибок*

Fig. 3. *Cognitive indicators before and after the computerized training program in patient C: a - selective attention, б - visuospatial memory, в - working memory. The solid line is the number of processed stimuli, the long dash is the task performance efficiency (%), the short dash is the number of errors*

Увеличилось количество обрабатываемых стимулов при выполнении теста селективного внимания и запомненных объектов при тестировании рабочей памяти, воспроизведение зрительно-пространственной памяти существенно не изменилось.

Клинический пример 2

Пациент И., 58 лет, среднее образование, поступил в кардиологическое отделение ФГБНУ НИИ КПССЗ с диагнозом: Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия, функциональный класс II. Постинфарктный кардиосклероз (2004 г., 2005 г., декабрь 2018 г). Чрескожное вмешательство на огибающей артерии, правой коронарной артерии. Рестеноз в стенте огибающей артерии 90 %, окклюзия в стенте правой коронарной артерии. Желудочковая экстрасистолия. Хроническая сердечная недостаточность IIA стадии, функциональный класс II. Атеросклероз артерий нижних конечностей. Хроническая ишемия II А степени. Церебральный атеросклероз. Стеноз внутренней сонной артерии слева 90 %, справа 40 %. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет 2 типа, инсулинопотребный. Макроангиопатия. Содержание гликированного гемоглобина менее 7,5 %. Хронический пиелонефрит, неактивная фаза. Хроническая болезнь почек С3А. При поступлении подписал информированное добровольное согласие.

Проведена плановая операция коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения в сочетании с классической каротидной эндартерэктомией слева. Длительность искусственного кровообращения 72 мин, пережатия аорты – 52 мин, пережатия сонной артерии – 24 мин. В интраоперационном и раннем послеоперационном периодах осложнений не было. Пациенту осуществляли стандартную терапию в пред- и послеоперационном периодах согласно Российским клиническим рекомендациям. На 4-е сутки после операции на фоне стандартных методов восстановительного лечения был начат курс компьютерного когнитивного тренинга. Всего проведено 5 занятий.

У больного И. в ходе тренировочного периода можно отметить следующие изменения селективного внимания: к окончанию курса увеличилось количество обработанных стимулов, однако при этом увеличилось число ошибок, что снизило итоговую эффективность выполнения задания. Эффективность выполнения задания на рабочую память в 1-й тренировочный день снижалась, к последнему занятию она восстановилась до исходного, предоперационного уровня. Показатель

образно-пространственной памяти улучшился в конце курса тренинга (рис. 4).

Обсуждение

В настоящем исследовании представлены пилотные результаты использования компьютеризированной программы тренинга, стимулирующего селективное внимание, зрительно-пространственную и рабочую память для восстановления когнитивных функций в специфической когорте кардиохирургических пациентов. Несмотря на статистически незначимые изменения групповых показателей когнитивных функций (значимо повысилась только скорость селективного внимания), индивидуальный анализ динамики результативности тестирования выявил улучшение селективного внимания в 53 % случаев, рабочей памяти – в 67 %, образно-пространственной памяти – у 47 % пациентов после завершения краткой (5–7 сессий) программы когнитивных тренировок.

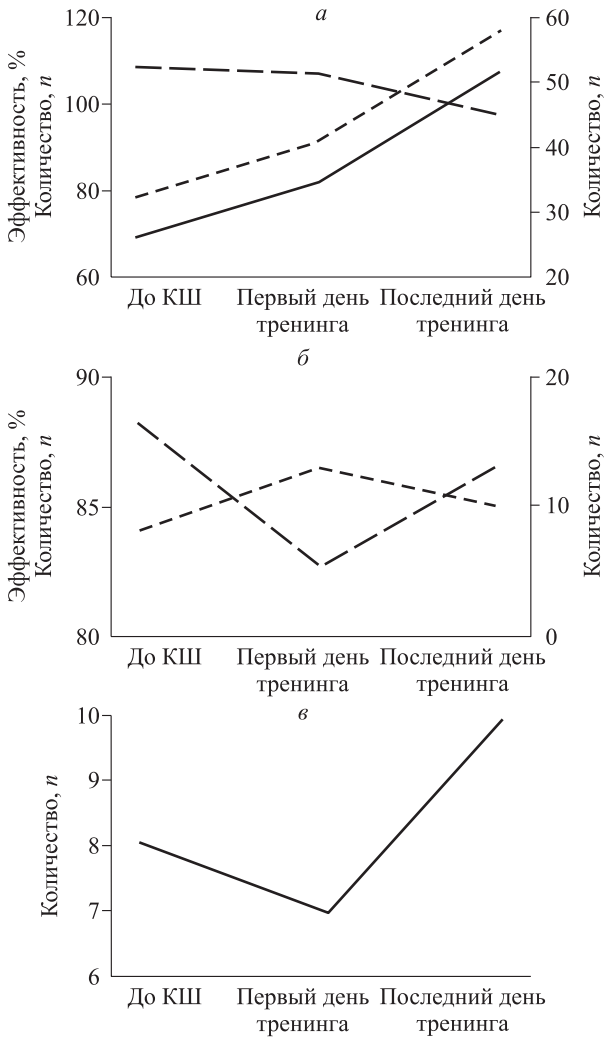


Рис. 4. *Когнитивные показатели до и после проведения компьютеризированной программы тренинга у пациента И: а – селективное внимание, б – образно-пространственная память, в – рабочая память. Сплошная линия – количество обработанных стимулов, длинный штрих – эффективность выполнения задания (%), короткий штрих – количество ошибок*

Fig. 4. *Cognitive indicators before and after the computerized training program in patient I: a - selective attention, б - visuospatial memory, в - working memory. The solid line is the number of processed stimuli, the long dash is the task performance efficiency (%), the short dash is the number of errors*

Полученные данные не следует рассматривать как однозначное свидетельство эффективности или неэффективности компьютеризированной программы тренинга, стимулирующей кратковременную память и селективное внимание у кардиохирургических пациентов. Однако стоит отметить, что она показала приемлемую субъективную сложность выполнения заданий в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. Примерно у половины пациентов к концу курса тренинга выявлена тенденция к улучшению когнитивных функций. Мы предполагаем, что их дальнейшее улучшение может быть достигнуто за счет увеличения продолжительности курса. Следует принять во внимание также, что некоторые пациенты сообщили о снижении интереса к выполнению заданий. Разработка заданий, сходных по принципу стимуляции когнитивной функции, но отличающихся по наполнению, позволит разнообразить курс тренинга и повысить мотивацию пациентов.

Предполагается, что когнитивные реабилитационные мероприятия у лиц, перенесших кардиохирургические вмешательства, улучшают послеоперационный когнитивный статус и повышают качество жизни. Эти результаты предлагают новое направление исследований в разработке инструментов когнитивной реабилитации, специально нацеленного на послеоперационный когнитивный дефицит, который обычно наблюдается у кардиохирургических пациентов. Ранее сообщалось о положительном эффекте когнитивной реабилитации при нормальном старении у пациентов с болезнью Альцгеймера и Паркинсона или опухолями головного мозга [13, 14, 16–18]. Но исследования когнитивной реабилитации больных, перенесших операцию на сердце, единичны, в то время как значительное количество исследований сообщает о послеоперационном когнитивном дефиците в этой когорте [4–8].

При использовании компьютеризированных программ тренинга возникает важный вопрос,

требующий дальнейших исследований эффективности использования различных когнитивных задач и длительности тренировки. Другая проблема связана с эффектом «трансфера»: вызывают ли используемые в ходе когнитивного тренинга задания положительные изменения только тренируемых когнитивных функций, или же возникает улучшение общего когнитивного функционирования и качества жизни у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

При применении когнитивного тренинга у пациентов после кардиологического вмешательства усиливается проблема их мотивации, так как эффект достигается не сразу и требует волевых усилий и настойчивости в достижении отсроченного во времени результата, который наблюдается только среди 8–10 % здоровых пожилых людей, устойчиво осуществляющих тренировку [14, 19]. Диапазон используемых режимов когнитивного тренинга достаточно широк, от 10 до 540 часов [13], поэтому вряд ли суммарные 1,5–2 часа тренировки пациентов в настоящем исследовании можно считать достаточными для достижения выраженного эффекта. Однако наблюдаемое у половины больных улучшение когнитивных функций даже при столь кратковременном воздействии указывает на его полезность в послеоперационный период. Для стимуляции пациентов к дальнейшей самостоятельной тренировке, по-видимому, требуется не только объяснение важности такой деятельности и создание интереса к ней, но и выбор оптимальной программы тренинга с учетом индивидуального восприятия информационной нагрузки [20].

Ограничения исследования

Ограничениями настоящего исследования может быть его наблюдательный характер и небольшой объем выборки пациентов, а также короткий курс когнитивного тренинга в раннем послеоперационном периоде, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования.

Заключение

Компьютеризированная программа тренинга, стимулирующая кратковременную память и селективное внимание, использованная в данном исследовании, показала приемлемую пациентами субъективную сложность выполнения заданий и улучшение когнитивных функций у кардиохирургических больных к окончанию кратковременного курса тренинга. Результаты опробования программы когнитивного тренинга указывают на его потенциальную пользу для разработки методов когнитивной реабилитации психофизиологического статуса пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства, в том числе в поздний послеоперационный период.

Благодарности

Коллектив авторов благодарит А. Солодухина за техническую помощь при проведении когнитивных тренингов.

Список литературы / References

1. Murphy M.P., Corriveau R.A., Wilcock D.M. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia [VCID]. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016;862(5):860–868. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.12.015

2. Iadecola C., Duering M., Hachinski V., Joutel A., Pendlebury S.T., Schneider J.A., Dichgans M. Vascular cognitive impairment and dementia: JACC scientific expert panel. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;73(25):3326–3344. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.034

3. Gorelick P.B., Counts S.E., Nyenhuis D. Vascular cognitive impairment and dementia. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016;1862(5):860–868. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.12.015

4. Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Barbarash O.L. EEG and clinical factors associated with mild cognitive impairment in coronary artery disease patients. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2018;46(5-6):275–284. doi: 10.1159/000493787

5. Patel N., Minhas J.S., Chung E.M. Risk factors associated with cognitive decline after cardiac surgery: a systematic review. *Cardiovasc. Psychiatry Neurol.* 2015;2015:370612. doi: 10.1155/2015/370612

6. Fink H.A., Hemmy L.S., MacDonald R., Carlyle M.H., Olson C.M., Dysken M.W., McCarten J.R., Kane R.L., Garcia S.A., Rutks I.R., Ouellette J., Wilt T.J. Intermediate- and long-term cognitive outcomes after cardiovascular procedures in older adults: a systematic review. *Ann. Intern. Med*. 2015;163(2):107–117. doi: 10.7326/M14-2793

7. Bhamidipati D., Goldhammer J.E., Sperling M.R., Torjman M.C., McCarey M.M., Whellan D.J. Cognitive outcomes after coronary artery bypass grafting. J. *Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 2017;31(2):707–718. doi: 10.1053/j.jvca.2016.09.028

8. Трубникова О.А., Тарасова И.В., Сырова И.Д., Малева О.В., Мамонтова А.С., Барбараш О.Л. Роль стенозов сонных артерий в структуре ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших коронарное шунтирование. *Ж. неврол. и психиатрии*. 2014;114(11):36–42.

Trubnikova O.A., Tarasova I.V., Syrova I.D., Maleva O.V., Mamontova A.S., Barbarash O.L. A role of carotid stenoses in the structure of early postoperative cognitive dysfunction in patients underwent coronary artery bypass grafting. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov*

Journal of Neurology and Psychiatry. 2014;114(11):36–42. [In Russian].

9. Alosco M.L., Spitznagel M.B., Sweet L.H., Josephson R., Hughes J., Gunstad J. Cognitive dysfunction mediates the effects of poor physical fitness on decreased functional independence in heart failure. *Geriatr. Gerontol. Int*. 2015;15(2):174–181. doi: 10.1111/ggi.12245

10. Hsu C.L., Best J.R., Davis J.C., Nagamatsu L.S., Wang S., Boyd L.A., Hsiung G.R., Voss M.W., Eng J.J., Liu-Ambrose T. Aerobic exercise promotes executive functions and impacts functional neural activity among older adults with vascular cognitive impairment. *Br. J. Sports. Med*. 2018;52(3):184–191. doi: 10.1136/bjsports-2016-096846

11. Трубникова О.А., Тарасова И.В., Барбараш О.Л. Нейрофизиологические механизмы и перспективы использования двойных задач в восстановлении когнитивных функций у кардиохирургических пациентов. *Фундам. и клин. мед.* 2020;5(2):101–111. doi: 10.23946/2500-0764-2020-5-1-101-111

Trubnikova O.A., Tarasova I.V., Barbarash O.L. Neurophysiological mechanisms and perspective for the use of dual tasks in recovering cognitive function after cardiac surgery. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina = Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(2):101–111. [In Russian]. doi: 10.23946/2500-0764-2020-5-1-101-111

12. Бакаев М.А., Разумникова О.М., Хворостов В.А. Интегрированная онлайн-батарея компьютеризированной оценки когнитивных функций. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2021614245; опубл. 22.03.2021.

Bakaev M.A., Razumnikova O.M., Khvorostov V.A. Integrated online battery of computerized assessment of cognitive functions. Certificate of registration of the computer program 2021614245; published 22.03.2021.

13. Разумникова О.М. Закономерности старения мозга и способы активации его компенсаторных ресурсов. *Успехи физиол. наук*. 2015;46(2):3–16.

Razumnikova O.M. Effects of aging brain and activation methods of its compensatory resources. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Advances in Physiological Sciences*. 2015;46(2):3–16. [In Russian].

14. Разумникова О.М. Возрастные и индивидуальные особенности тренировки зрительной кратковременной пространственной памяти. *Эксперим. психол.* 2022; 15(1):4–18. doi: 10.17759/exppsy.2022150101

Razumnikova O.M. Age- and individual specificity of training visual short-term spatial memory. *Eksperimental'naya psikhologiya = Experimental Psychology*. 2022;15(1):4–18. [In Russian]. doi: 10.17759/exppsy.2022150101

15. Разумникова О.М., Николаева Е.И. Возрастные особенности тормозного контроля и проактивная интерференция при запоминании зрительной информации. *Вопр. психол.* 2019;(2):124–132.

Razumnikova O.M., Nikolaeva E.I. Age characteristics of inhibition control in the model of proactive interference. *Voprosy psikhologii = Problems of Psychology*. 2019;(2):124–132. [In Russian].

16. Pereira Oliva H.N., Mansur Machado F.S., Rodrigues V.D., Leão L.L., Monteiro-Júnior R.S. The effect of dual-task training on cognition of people with different clinical conditions: An overview of systematic reviews. *IBRO Rep.* 2020;9:24–31. doi: 10.1016/j.ibror.2020.06.005

17. Frantzidis C.A., Ladas A.K., Vivas A.B., Tsolaki M., Bamidis P.D. Cognitive and physical training for the elderly: evaluating outcome efficacy by means of neurophysiological synchronization. *Int. J. Psychophysiol*. 2014; 93(1):1–11. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2014.01.007

18. Liao Y.Y., Chen I.H., Lin Y.J., Chen Y., Hsu W.C. Effects of virtual reality-based physical and cognitive training on executive function and dual-task gait performance in older adults with mild cognitive impairment: a randomized control trial. *Front. Aging Neurosci*. 2019;11:162. doi: 10.3389/fnagi.2019.00162

19. Turunen M., Hokkanen L., Bäckman L., Stigsdotter-Neely A., Hänninen T., Paajanen T., Soininen H., Kivipelto M., Ngandu T. Computer-based cognitive training for older adults: Determinants of adherence. *PLoS One.* 2019;14(7):e0219541. doi: 10.1371/journal.pone.0219541

20. Разумникова О.М., Матюшина М.А. Значение информационной нагрузки при тренировке зрительно-пространственной памяти в условиях распределенного внимания у пожилых женщин. *Успехи геронтол.* 2022;35(1):53–60. doi: 10.34922/AE.2022.35.1.005

Razumnikova O.M., Matyushina M.A. The importance of information load in training visual-spatial memory under distributed attention in older women. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology*. 2022;35(1):53–60. [In Russian]. doi: 10.34922/AE.2022.35.1.005

Информация об авторах:

Тарасова Ирина Валерьевна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-6391-0170, e-mail: iriz78@mail.ru
Разумникова Ольга Михайловна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-7831-9404, e-mail: razoum@mail.ru
Трубникова Ольга Александровна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-8260-8033, e-mail: olgalet17@mail.ru
Кухарева Ирина Николаевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6813-7017, e-mail: ira-kukhareva77@mail.ru
Сырова Ирина Даниловна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4339-8680, e-mail: ira_dan2011@mail.ru
Барбараш Ольга Леонидовна, акад. РАН, ORCID: 0000-0002-4642-3610, e-mail: olb61@mail.ru

Information about authors:

Irina V. Tarasova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6391-0170, e-mail: iriz78@mail.ru
Olga M. Razumnikova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-7831-9404, e-mail: razoum@mail.ru
Olga A. Trubnikova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8260-8033, e-mail: olgalet17@mail.ru
Irina N. Kukhareva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6813-7017, e-mail: ira-kukhareva77@mail.ru
Irina D. Syrova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4339-8680, e-mail: ira_dan2011@mail.ru
Olga L. Barbarash, academician of the RAS, ORCID: 0000-0002-4642-3610, e-mail: olb61@mail.ru

Поступила в редакцию 16.03.2023
После доработки 13.07.2023
Принята к публикации 15.07.2023

Received 16.03.2023
Revision received 13.07.2023
Accepted 15.07.2023

УДК 613.24-053.2 DOI: 10.18699/SSMJ20230517
Оригинальное исследование / Research article

Некоторые показатели нутриентной обеспеченности детей с ограничительными типами питания

Н.А. Свистунова, А.В. Налетов, Д.И. Масюта

Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького Минздрава России
283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16

Резюме

Следование вегетарианским диетам означает в разной степени исключение из рациона продуктов животного происхождения, что при его неадекватном планировании может привести к дефициту некоторых нутриентов. Цель исследования – оценить некоторые показатели нутриентной обеспеченности детей с ограничительным типом питания и проживающих на территории длительного военного конфликта в Донбассе. **Материал и методы**. Обследовано 80 детей младшего школьного возраста, соблюдающих ограничительные диеты: придерживающиеся безмолочной диеты (группа 1, *n* = 40) и находящиеся на вегетарианском типе питания (группа 2, *n* = 40). В группу контроля вошли 30 здоровых детей аналогичного возраста, придерживающихся традиционного типа питания. У всех детей, проживавших на территории Донбасса, изучен уровень кальция, ферритина, витамина B12 и цинка в сыворотке крови. **Результаты.** Среди детей группы 1 дефицит кальция установлен у 60,0 %, цинка – у 32,5 %, витамина B12 – у 15,0 %, снижение содержания ферритина – у 22,5 %. Среди детей группы 2 уменьшение уровня ферритина выявлено у 55,0 %, дефицит цинка – у 37,5 %, витамина B12 – у 30,0 %, кальция – у 10,0 %. **Заключение.** Для детей, находящихся на длительной безмолочной диете, характерным является дефицит кальция и цинка, а также снижение тканевых запасов железа. Детям, соблюдающим лактовегетарианство, свойственен дефицит цинка и витамина B12, а также снижение концентрации ферритина в сыворотке крови. Детей, проживающих в Донбассе в условиях длительного военного конфликта и придерживающихся ограничительных типов питания, можно рассматривать в качестве группы риска по развитию дефицитных состояний. Для коррекции выявленного дисбаланса необходима разработка программ саплементации макро- и микронутриентов.

Ключевые слова: безмолочная диета, вегетарианство, дети, ферритин, кальций, витамин B12, цинк.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Налетов А.В., e-mail: nalyotov-a@mail.ru
Для цитирования: Свистунова Н.А., Налетов А.В., Масюта Д.И. Некоторые показатели нутриентной обеспеченности детей с ограничительными типами питания. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(5):157–162. doi: 10.18699/SSMJ20230517

Some indicators of nutritional security of children with restrictive types of nutrition

N.A. Svistunova, A.V. Naletov, D.I. Masyuta

M. Gorky Donetsk State Medical University of Minzdrav of Russia
283003, Donetsk, Il'ycha ave., 16

Abstract

Following vegetarian diets means, to varying degrees, the exclusion of animal products from diets, which, if poorly planned, can lead to deficiency of some nutrients. Aim of the study was to evaluate some indicators of nutritional security of children with a restrictive type of nutrition and living in the territory of a long-term military conflict in the Donbass. **Material and methods.** 80 school-age children following restrictive diets were examined. All patients were divided into two groups: 40 children following a dairy-free diet (group 1), 40 children on a vegetarian type of diet (group 2). The control group consisted of 30 children who adhere to the traditional type of diet. Calcium, ferritin, vitamin B12 and zinc content in blood serum were studied in all children, living in Donbass. **Results.** In group 1 deficiency of

calcium was found in 60.0 %, of zinc – in 32.5 %, of vitamin B12 – in 15.0 %, a decrease in ferritin content – in 22.5 %. In group 2 level of ferritin was declined in 55.0%, zinc deficiency was detected in 37.5 %, vitamin B12 deficiency – in 30.0 %, calcium deficiency – in 10.0 %. **Conclusions.** For children on a long-term dairy-free diet, calcium and zinc deficiency is characteristic, as well as a decrease in tissue iron reserves. Children who observe lactovegetarianism are characterized by a deficiency of zinc and vitamin B12, as well as a decrease in the concentration of ferritin in the blood serum. Children living in the Donbass in the conditions of a long military conflict and adhering to restrictive types of nutrition can be considered as a risk group for the development of deficient conditions. To correct the identified imbalance, it is necessary to develop programs for the supplementation of macro- and micronutrients.

Key words: dairy-free diet, vegetarianism, children, ferritin, calcium, vitamin B12, zinc.

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

Correspondence author: Naletov A.V., e-mail: nalyotov-a@mail.ru

Citation: Svistunova N.A., Naletov A.V., Masyuta D.I. Some indicators of nutritional security of children with restrictive types of nutrition. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(5):157–162. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230517

Введение

Согласно современным данным, популярность соблюдения нетрадиционных типов питания возрастает в большинстве стран Европы и Северной Америки. Использование ограничительных диет все чаще встречается и среди детской части населения нашей планеты. На сегодняшний день доля детей, по различным причинам не употребляющих в пищу ряд групп продуктов, увеличивается [1, 2]. При этом нередко к ним относятся продукты, которые содержат необходимые для развития ребенка микро- и макронутриенты [3]. Важным аспектом в отношении опасности для здоровья населения соблюдения различных ограничительных типов питания является тот факт, что при принятии данного решения в большинстве случаев не проводится предварительная консультация с лечащим врачом либо диетологом и не учитывается состояние здоровья человека [4, 5].

Следование вегетарианским диетам означает в разной степени исключение из рациона продуктов животного происхождения. В зависимости от категории исключаемых продуктов выделяют различные типы вегетарианства. При лакто/ово-вегетарианстве из рациона исключаются все виды мяса, рыбы и морепродуктов при сохранении молочных продуктов и/или яиц. Возможность использования вегетарианского типа питания без проведения саплементации микро- и макронутриентов у детей вызывает серьезные дискуссии у специалистов на сегодняшний день [6]. Частичное или полное исключение из питания продуктов животного происхождения при неадекватном планировании рациона может привести к дефициту некоторых нутриентов, что в свою очередь может негативно отразиться на состоянии здоровья человека [7, 8].

Еще одним распространенным типом питания в детском возрасте является исключение молочных продуктов – цельного молока и/или кисломолочных продуктов. При этом в ряде случаев данные ограничения связаны с широко распространенными заболеваниями ребенка, такими, как аллергия к белкам коровьего молока, вторичная лактазная недостаточность. Однако достаточно часто ребенок продолжает длительное время находиться на безмолочной диете необоснованно – например, после формирования толерантности к белкам коровьего молока или после устранения вторичной лактазной недостаточности [4, 8, 9]. При этом следует отметить, что исследования нутриентной обеспеченности детей на безмолочной диете остаются единичными.

Полномасштабное начало боевых действий на территории Донбасса привело к окончанию мирной жизни жителей данного региона, резкому изменению ее условий и качества, в том числе для детского населения. Многочисленные обстрелы детских садов, школ, больниц явились мощнейшим стрессовым фактором для каждого жителя. Снижение качества питьевой воды и продуктов питания, употребление в пищу консервированных продуктов (нередко низкого качества), сухоядение, нарушение режима питания, ухудшение санитарно-гигиенических условий проживания (длительные перебои с подачей водопроводной воды, нахождение во время обстрелов в бомбоубежищах или полуподвальных помещениях с плохой вентиляцией) – это лишь часть негативных внешних воздействий, которые принесла война в большинство регионов Донбасса. Влияние данных факторов не могло не отразиться на обеспеченности микро- и макронутриентами детей, проживающих в Донбассе, что является особенно актуальным для детей, соблюдающих ограничительные типы питания.

Цель исследования – оценить некоторые показатели нутриентной обеспеченности детей с ограничительным типом питания, проживающих на территории длительного военного конфликта в Донбассе.

Материал и методы

На базе ГБУ «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка» обследовано 80 детей младшего школьного возраста (средний возраст 8,5 ± 0,2 года), соблюдающих ограничительные диеты. 40 детей на безмолочной диете составили группу 1 (средний возраст 8,6 ± 0,2 года), ее длительность равнялась в среднем 3 года и 5 месяцев (от 6 месяцев до 6 лет и 4 месяцев). 40 детей с вегетарианским (лактовегетарианским) типом питания вошли в группу 2 (средний возраст 8,5 ± 0,2 года), ее длительность равнялась в среднем 1 год и 2 месяца (от 7 месяцев до 2 лет и 2 месяцев). В группу контроля вошли 30 здоровых детей аналогичного возраста (8,6 ± 0,2 года), придерживающиеся традиционного типа питания. Дети всех групп проживали на территории Донбасса.

У всех обследованных в сыворотке крови определяли уровень кальция и цинка фотоколориметрическим методом, уровень ферритина иммунотурбидиметрическим методом и обеспеченность витамином B12 с помощью иммунохемилюминесцентного анализа. Забор крови проводился при плановом профилактическом осмотре. Пациентам, включенным в исследования, саплементация макро- и микронутриентов не проводилась.

Исследование отвечало всем этическим требованиям, предъявляемым к научным работам, и проводилось с разрешения этического комитета ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава РФ. Перед обследованием все родители (законные представители ребенка) были проинформированы о характере клинического исследования, на участие в нем у них было получено информированное согласие.

При анализе использовали методы точечной оценки параметров генеральной совокупности (выборочные характеристики). Данные представлены в виде среднего арифметического (M) и ошибки среднего (m) ($M \pm m$), медианы (Me), минимума (Min) и максимума (Max) значений. Сравнение количественных данных осуществляли с использованием критерия Краскела – Уоллиса, качественных – с использованием парного сравнения доли (χ^2 с учетом поправки Йейтса).

Результаты и их обсуждение

Анализ причин использования вегетарианства у детей установил, что в большинстве случаев инициатором соблюдения диеты ребенком были родители (77,5 %): их идея об оздоровлении и профилактике различных заболеваний выявлена в 52,5 % случаев, этические причины – в 20,0 %, религиозные предпосылки – в 5,0 %. В 22,5 % случаев дети самостоятельно отказались от употребления мяса и рыбы из-за собственных вкусовых предпочтений.

Среди причин использования безмолочной диеты у 32,5 % детей отмечалась непереносимость молочных продуктов (аллергия к белкам коровьего молока, лактазная недостаточность), сам ребенок отказывался от употребления молочных продуктов в 30,0 % случаев, семейный фактор (в семье не принято употреблять молочные продукты) был причиной в 10,0 % случаев. Доля детей, которые соблюдали безмолочную диету по необоснованному назначению лечащего врача, составила 27,5 %. Ранее у данных детей отмечались аллергические и гастроинтестинальные проявления, которые связывали с потреблением молочных продуктов. При проведении нами провокационной пробы с введением молочного продукта клинических проявлений, указывающих на их непереносимость, у пациентов не отмечено [9].

Анализ обеспеченности железом обследованных позволил выявить уменьшение содержания ферритина (основного белка, характеризующего запасы железа в организме) у 10,0 ± 5,5 % традиционно питающихся детей. В группах детей на ограничительных диетах доля лиц со сниженным содержанием данного белка в сыворотке крови была большей. Так, в группе 1 уменьшение концентрации ферритина установлено в 22,5 ± 6,6 % случаев, в группе 2 – в 55,0 ± 7,9 %, что статистически значимо больше ($p < 0{,}001$) относительно группы контроля. Содержание ферритина в сыворотке крови детей группы 2 было статистически значимо меньше, чем у лиц группы контроля (таблица). Полученные результаты подтверждают тот факт, что отсутствие в рационе животных продуктов является фактором риска снижения запасов железа в тканях организма, что в дальнейшем может приводить к развитию железодефицитной анемии. Ранее схожие результаты получены в исследованиях Д.С. Ясакова и др. [2]. Детям-вегетарианцам следует обратить внимание на увеличение в рационе питания количества не только молочных продуктов, но также бобовых и орехов с целью возмещения запасов железа в организме.

Оценка уровня кальция в сыворотке крови обследованных детей выявила его снижение у большинства пациентов группы 1 – 60,0 ± 7,7 %, что связано с ограничением потребления молочных продуктов. При этом данный показатель был

Концентрация ферритина, кальция, витамина B12 и цинка в сыворотке крови обследованных

Ferritin, calcium, vitamin B12 and zinc concentration in blood serum of examined children

Показатель	Группа контроля	Группа 1	Группа 2	Референсное значение
Содержание ферритина, мкг/л				
M ± m	20,1 ± 1,7	16,7 ± 1,6	10,4 ± 1,3***	7 ± 140
Me	20,0	13,4	6,3	
Min–Max	5,5–45,5	5,0–36,8	3,7–32,6	
Содержание кальция, ммоль/л				
M ± m	2,4 ± 0,04	2,1 ± 0,04***	2,4 ± 0,03	2,2 ± 2,7
Me	2,4	2,1	2,5	
Min–Max	1,8–2,6	1,7–2,7	1,8–2,7	
Содержание витамина B12, пг/мл				
M ± m	422,8 ± 29,6	328,3 ± 14,3**	249,9 ± 11,9***	197–771
Me	397,5	346,5	243,0	
Min–Max	185,0–687,0	171,0–467,0	144,0–429,0	
Содержание цинка, мкг/л				
M ± m	944,6 ± 35,9	871,0 ± 29,1	851,7 ± 28,7*	700–1140
Me	885,5	857,0	813,5	
Min–Max	688–1283	677–1285	674–1281	

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от соответствующих показателей группы контроля: * – при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$.

статистически значимо больше ($p < 0,001$) относительно детей группы контроля (13,3 ± 6,2 %). У детей группы 2 низкий уровень кальция в сыворотке крови был установлен лишь в 10,0 ± 4,7 % случаев. Концентрация кальция у детей на безмолочной диете была статистически значимо меньше относительно детей группы контроля, между группой 2 и группой контроля различий по величине данного показателя не обнаружено (см. таблицу). Полученные данные указывают на важность употребления молочных продуктов в обеспечении кальцием организма ребенка. Их отсутствие в рационе питания ребенка приводит к снижению обеспеченности данным макроэлементом, что совпадает с традиционным мнением не только ученых [10, 11], но и большинства населения. При лактовегетарианстве употребление молочных продуктов (в большинстве случаев в большом количестве) позволяет поддерживать адекватную обеспеченность кальцием большинства детей.

Определение обеспеченности витамином B12 у обследованных детей установило его сниженный уровень в сыворотке крови у 30,0 ± 7,2 % лактовегетарианцев, что было статистически значимо больше ($p < 0,05$) относительно детей группы контроля (3,3 ± 3,2 %). В свою очередь, в группе 1 уменьшение содержания витамина B12 отмечалось в 15,0 ± 5,6 % случаев. Как у детей на лактовегетарианской диете, так и в группе детей на безмолочной диете концентрация витамина B12 статистически значимо ниже относительно детей группы контроля (см. таблицу). Полученные результаты свидетельствуют о том, что соблюдение вегетарианской диеты может приводить к дефициту витамина B12 у трети детей, это подтверждается данными литературы [2, 6]. Безмолочная диета также может приводить к уменьшению концентрации данного микронутриента. Употребление молочных продуктов вегетарианцами является важным аспектом коррекции выявленного дисбаланса витамина B12. В свою очередь, детям, находящимся на безмолочной диете, следует увеличить в рационе объем мясных продуктов.

Анализ обеспеченности цинком детей, проживающих в условиях длительного конфликта в Донбассе, в зависимости от типа питания показал, что у 16,7 ± 3,2 % традиционно питающихся детей отмечается снижение уровня данного микроэлемента. При этом у вегетарианцев уменьшение концентрации цинка установлено у статистически значимо ($p < 0,05$) большей доли обследованных – 37,5 ± 7,7 %. В группе детей на безмолочной диете сниженный уровень цинка выявлен в 32,5 ± 7,4 % случаев. У детей группы 2 содержание цинка статистически значимо меньше относительно детей группы контроля, в группе 1 величина данного показателя также была несколько снижена (см. таблицу). На уменьшение обеспеченности цинком детей обследованных групп, вероятно, влияет не только характер дие-

ты, но и условия проживания детей на территории длительного военного конфликта, постоянное воздействие стрессовых факторов. Употребление в пищу сыра, орехов, семечек, бобов с целью восполнения дефицита цинка является важным аспектом диеты детей, не только соблюдающих ограничения в питании, но и придерживающихся употребления традиционных продуктов.

Заключение

Таким образом, для детей, соблюдающих длительное время ограничительные диеты, характерным является наличие различного рода дефицитных состояний. Так, для детей на безмолочной диете уменьшение запасов железа выявлено в 22,5 % случаев, дефицит кальция – в 60,0 %, витамина B12 – в 15,0 %, цинка – в 32,5 %. В свою очередь, среди детей-вегетарианцев снижение концентрации ферритина установлено более чем у половины обследованных – 55,0 % случаев, цинка – у 37,5 %, дефицит витамина B12 – у 30,0 %. Полученные результаты указывают на то, что длительное соблюдение ограничительных диет необходимо проводить под наблюдением педиатра или диетолога с коррекцией объема получаемых групп продуктов или решением вопроса о проведении саплементации. В свою очередь, детей, проживающих в Донбассе в условиях длительного военного конфликта и придерживающихся ограничительных типов питания, можно рассматривать в качестве группы риска по развитию дефицитных состояний. Для коррекции выявленного дисбаланса необходима разработка программ саплементации макро- и микронутриентов.

Список литературы

1. Горбачев Д.О., Сазонова О.В., Гильмиярова Ф.Н., Гусякова О.А., Мякишева Ю.В., Бекетова Н.А., Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Горбачева И.В., Гаврюшин М.Ю. Особенности пищевого статуса вегетарианцев. *Профилакт. мед*. 2018;21(3):51–56. doi: 10.17116/profmed201821351

2. Ясаков Д.С., Макарова С.Г., Фисенко А.П., Семикина Е.Л., Мавроди Е.Ф., Филянская Е.Г. Обеспеченность детей вегетарианцев железом и витамином B12: одномоментное контролируемое исследование. *Рос. педиатр. ж*. 2019;22(3):144–152. doi: 10.18821/1560-9561-2019-22-3-144-152

3. Muller P. Vegan diet in young children. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* 2020;93:103–110. doi: 10.1159/000503348

4. Налетов А.В. Ограничительные типы питания в детском возрасте – вред или польза? *Health, Food & Biotechnology.* 2022;4(1):21–24. doi: 10.36107/hfb.2022.i1.s128

5. Юнацкая Т.А., Турчанинова М.С., Костина Н.Н. Гигиеническая оценка питания вегетарианцев и лиц со смешанным питанием. *Гигиена и сан*. 2015;94(9):72–75. doi: 10.47470/0016-9900-2017-96-3-277-280

6. Schurmann S., Kersting M., Alexy U. Vegetarian diets in children: a systematic review. *Eur. J. Nutr*. 2017;56(5):1797–1817. doi: 10.1007/s00394-017-1416-0

7. Ясаков Д.С., Макарова С.Г., Коденцова В.М. Пищевой статус и здоровье вегетарианцев: что известно из научных исследований последних лет? *Педиатрия. Ж. им. Г.Н. Сперанского*. 2019;98(4):221–228. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-221-228

8. Налетов А.В., Свистунова Н.А., Гуз Н.П. Оценка обеспеченности витамином D детей, соблюдающих ограничительные диеты. *Вопр. диетол*. 2020;10(3):11–14. doi: 10.20953/2224-5448-2020-3-11-14

9. Налетов А.В., Свистунова Н.А. Оценка состояния микробиоты тонкой кишки у детей, находящихся на длительной безмолочной. *Вопр. питания*. 2022;91(2):15–20. doi: 10.33029/0042-8833-2022-91-2-15-20

10. Facioni M.S., Raspini B., Pivari F., Dogliotti E., Cena H. Nutritional management of lactose intolerance: the importance of diet and food labeling. *J. Transl. Med.* 2020;18(1):260. doi: 10.1186/s12967-020-02429-2

11. Ratajczak A.E., Rychter A.M., Zawada A., Dobrowolska A., Krela-Kazmierczak I. Lactose intolerance in patients with inflammatory bowel diseases and dietary management in prevention of osteoporosis. *Nutrition.* 2021;82:111043. doi: 10.1016/j.nut.2020.111043

References

1. Gorbachev D.O., Sazonova O.V., Gil'miyarova F.N., Gusyakova O.A., Myakisheva Yu.V., Beketova N.A., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Gorbacheva I.V., Gavryushin M.Yu. Features of the nutritional status of vegetarians. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health.* 2018;21(3):51–56. [In Russsian]. doi: 10.17116/profmed201821351

2. Yasakov D.S., Makarova S.G., Fisenko A.P., Semikina E.L., Mavrodi E.F., Filyanskaya E.G. Iron and vitamin B12 adequacy in vegetarian children: a crossover controlled study. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian Pediatric Journal*. 2019;22(3):144–152. [In Russsian]. doi: 10.18821/1560-9561-2019-22-3-144-152

3. Muller P. Vegan diet in young children. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* 2020;93:103–110. doi: 10.1159/000503348

4. Naletov A.V. Restrictive types of nutrition in childhood – harm or benefit? *Health, Food & Biotechnology.* 2022;4(1):21–24. [In Russsian]. doi: 10.36107/hfb.2022.i1.s128

5. Yunatskaya T.A., Turchaninova M.S., Kostina N.N. Hygienic assessment of nutrition in vegetarians and people with mixed feeding. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation.* 2015;94(9):72–75. [In Russsian]. doi: 10.47470/0016-9900-2017-96-3-277-280

6. Schurmann S., Kersting M., Alexy U. Vegetarian diets in children: a systematic review. *Eur. J. Nutr*. 2017;56(5):1797–1817. doi: 10.1007/s00394-017-1416-0

7. Yasakov D.S., Makarova S.G., Kodentsova V.M. Nutritional status and health of vegetarians: what is known from scientific studies in recent years? *Pediatriya. Zhurnal imeni Georgiya Nestorovicha Speranskogo = Pediatrics. Journal named after Georgy Nestorovich Speransky.* 2019;98(4):221–228. [In Russsian]. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-221-228

8. Naletov A.V., Svistunova N.A., Guz N.P. Assessment of vitamin D status in children on restrictive diets. *Voprosy diyetologii = Dietary Issues.* 2020; 10(3):11–14. [In Russsian]. doi: 10.20953/2224-5448-2020-3-11-14

9. Nalyotov A.V., Svistunova N.A. Assessment of the state of the small intestine microbiota in children on a long-term dairy-free diet. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition.* 2022;91(2):15–20. [In Russsian]. doi: 10.33029/0042-8833-2022-91-2-15-20

10. Facioni M.S., Raspini B., Pivari F., Dogliotti E., Cena H. Nutritional management of lactose intolerance: the importance of diet and food labeling. *J. Transl. Med.* 2020;18(1):260. doi: 10.1186/s12967-020-02429-2

11. Ratajczak A.E., Rychter A.M., Zawada A., Dobrowolska A., Krela-Kazmierczak I. Lactose intolerance in patients with inflammatory bowel diseases and dietary management in prevention of osteoporosis. *Nutrition.* 2021;82:111043. doi: 10.1016/j.nut.2020.111043

Сведения об авторах:

Свистунова Наталия Александровна, ORCID: 0000-0001-5070-9606, e-mail: natasha.svist168@gmail.com
Налетов Андрей Васильевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-4733-3262, e-mail: nalyotov-a@mail.ru
Масюта Дмитрий Иванович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7880-8056, e-mail: masyutad@mail.ru

Information about the authors:

Natalia A. Svistunova, ORCID: 0000-0001-5070-9606, e-mail: natasha.svist168@gmail.com
Andrey V. Naletov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4733-3262, e-mail: nalyotov-a@mail.ru
Dmitry I. Masyuta, ORCID: 0000-0001-5070-9606, e-mail: natasha.svist168@gmail.com

Поступила в редакцию 19.04.2023
После доработки 11.05.2023
Принята к публикации 09.06.2023

Received 19.04.2023
Revision received 11.05.2023
Accepted 09.06.2023

УДК 616.65-006.6 DOI: 10.18699/SSMJ20230518
Оригинальное исследование / Research article

Взаимосвязь метилирования генов-супрессоров опухолей *APC*, *GSTP1*, *RASSF1A* с содержанием ассоциированных с простатспецифическим антигеном маркеров в диагностике рака предстательной железы

И.А. Абоян[1], Е.Н. Федотова[1], А.Ю. Максимов[2], Е.Ф. Комарова[2], С.Н. Власов[2]

[1] Клинико-диагностический центр «Здоровье» в Ростове-на-Дону
344011, г. Ростов-на-Дону, пер. Доломановский, 70/3
[2] НМИЦ онкологии Минздрава России
344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Резюме

Несмотря на совершенствование методов диагностики рака предстательной железы (РПЖ) и внедрение мониторинга простатспецифического антигена (ПСА), заболеваемость запущенными формами РПЖ в России остается высокой. Существует необходимость поиска новых более информативных показателей для эффективной диагностики ранних стадий РПЖ высокой степени злокачественности. Из области эпигенетики представляет интерес обнаружение гиперметилирования ДНК, которое может служить биомаркером РПЖ, поскольку встречается достаточно часто и способно индуцировать стабильное выключение соответствующего гена, приводя к значительным изменениям в клетке. Целью работы было проведение анализа взаимосвязи метилирования генов *APC*, *GSTP1* и *RASSF1A* с содержанием ПСА общего и индексом здоровья простаты (PHI) при РПЖ. **Материал и методы**. В исследование вошли 54 пациента с подозрением на РПЖ, младше 75 лет, с уровнем инициального ПСА общего от 2,5 до 10 нг/мл. Для расчета PHI проводили измерение концентрации ПСА общего, ПСА свободного и предшественника ПСА ([–2]проПСА) в сыворотке крови методом иммунохемилюминесценции. **Результаты и их обсуждение.** Степень метилирования в образцах плазмы крови и биопсийном материале только гена *GSTP1* статистически значимо коррелировала с ПСА-ассоциированными маркерами. Показано повышение величины сопряженности показателей при увеличении степени злокачественности по шкале Глисона. **Заключение.** В результате выполнения настоящей работы выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи изменения паттернов метилирования промоторной области гена *GSTP1* и PHI, что позволяет рассматривать их как потенциальных кандидатов для включения в диагностическую панель более эффективного раннего выявления рака предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, шкала Глисона, метилирование гена, индекс здоровья простаты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Федотова Е.Н., e-mail: eka140184@yandex.ru
Для цитирования: Абоян И.А., Федотова Е.Н., Максимов А.Ю., Комарова Е.Ф., Власов С.Н. Взаимосвязь метилирования генов-супрессоров опухолей *APC*, *GSTP1*, *RASSF1A* с содержанием ассоциированных с простатспецифическим антигеном маркеров в диагностике рака предстательной железы. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(5):163–168. doi: 10.18699/SSMJ20230518

The relationship between methylation of tumor suppressor genes *APC*, *GSTP1*, *RASSF1A* and content of prostate-specific antigen-associated markers in prostate cancer diagnosis

I.A. Aboyan[1], E.N. Fedotova[1], A.Yu. Maksimov[2], E.F. Komarova[2], S.N. Vlasov[2]

[1] Clinical Diagnostic Center "Zdorovie" in Rostov-on-Don
344011, Rostov-on-Don, Dolomanovsky lane, 70/3
[2] National Medical Research Centre for Oncology of Minzdrav of Russia
344037, Rostov-on-Don, 14th line st., 63

Abstract

Despite the improvement of prostate cancer (PCa) diagnostic methods and the introduction of prostate-specific antigen (PSA) monitoring, the incidence of advanced PCa in Russia remains high. New more informative variables are needed for the effective diagnosis of early stage and high-grade PCa. In the field of epigenetics of special interest is the detection of DNA hypermethylation, which can serve as a PCa biomarker, since it is common to find and may induce a stable appropriate gene silencing, leading to significant cell changes. Aim of the study was to analyze the relationship between methylation of the *APC*, *GSTP1* and *RASSF1A* genes and total PSA and prostate health index (PHI) in PCa. **Material and methods**. The present study included 54 patients with suspicion of PCa, up to 75-years old, who had an initial total PSA level from 2.5 to 10 ng/ml. To calculate PHI value the concentrations of total PSA, free PSA and pre-mature form of PSA ([–2]proPSA) in blood serum were measured by chemiluminescence immunoassay. **Results and discussion**. The study has revealed the statistically significant correlation between the degree of methylation in blood plasma samples and biopsy material of only the *GSTP1* gene and PSA-associated markers. We found an increase of parameters contingency as Gleason score increased. **Conclusions**. As a result of this work, statistically significant direct correlations were identified between changes in methylation patterns of the promoter region of the *GSTP1* gene and PHI, which allows us to consider them as potential candidates for inclusion in a diagnostic panel for more effective early detection of prostate cancer.

Key words: prostate cancer, Gleason score, gene methylation, prostate health index.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest
Correspondence author: Fedotova E.N., e-mail: eka140184@yandex.ru
Citation: Aboyan I.A., Fedotova E.N., Maksimov A.Yu., Komarova E.F., Vlasov S.N. The relationship between methylation of tumor suppressor genes *APC*, *GSTP1*, *RASSF1A* and content of prostate-specific antigen-associated markers in prostate cancer diagnosis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(5):163–168. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230518

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) характеризуется гетерогенным клиническим течением, значительно затрудняющим выбор стратегии диагностики, лечения и мониторинга отдельных пациентов [1]. Существует клиническая потребность в специфических прогностических биомаркерах, на основании которых можно дифференцировать вялотекущее заболевание от агрессивной метастазирующей формы, приводящей к летальному исходу [2].

В качестве современных клинико-патологических маркеров рассматривают дооперационный уровень простатспецифического антигена (ПСА), индекс здоровья простаты (prostate health index, PHI) и степень злокачественности по шкале Глисона [3]. Определение степени неоплазии на основании анализа биоптатов, полученных при трансректальной пункционной биопсии предстательной железы (ПЖ), значительно затруднено в связи с гистологической гетерогенностью, поэтому эффективной представляется комплексная диагностика РПЖ, предполагающая проведение дополнительных уточняющий исследований. Появляется все больше доказательств клинической значимости молекулярных биомаркеров, одним из которых является аберрантное метилирование ДНК, представляющее собой раннее событие канцерогенеза ПЖ [4−8]. Изменения профиля метилирования ДНК обнаружены в образцах биопсии, а также в крови и моче, что позволяет проводить неинвазивную диагностику РПЖ на основании паттернов метилирования. Целесообразность использования метилированных ДНК в качестве маркеров РПЖ подтверждается стабильностью молекул и сохранением паттернов метилирования после длительного хранения биопсийного материала в виде фиксированной формалином ткани [9]. Кроме того, оценка взаимосвязи традиционно используемых в клинической практике маркеров РПЖ и изменений профиля метилирования позволит расширить диагностическую панель и выявить эффективные маркеры для ранней диагностики РПЖ [10–12]. Обзор современной литературы выявил лишь незначительное количество работ, посвященных вопросу таких взаимосвязей, несмотря на изученность вопроса об изменении профилей метилирования ряда генов-супрессоров опухолевого роста в образцах опухолевой ткани и различных биологических жидкостях при РПЖ [11].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение корреляционных связей степени метилирования промоторных областей генов-супрессоров опухолей *APC*, *GSTP1* и *RASFF1A* с уровнем общего ПСА и PHI у больных РПЖ.

Материал и методы

В исследование включены 54 пациента, поступившие в МБУЗ КДЦ «Здоровье» г. Ростова-на-Дону с жалобами на нарушение функции нижних мочевых путей, согласно следующим критериям: возраст менее 75 лет и уровень общего ПСА от 2,5 до 10 нг/мл. В исследование не включали пациентов с содержанием общего ПСА более 10 нг/мл, декомпенсированной сопутствующей соматической патологией, с признаками острого или хронического простатита, острого воспаления мочевых путей, наличием хронической болезни почек. В результате комплексного обследования выявлены 34 пациента с верифицированной аденокарциномой ПЖ, их клиническая характеристика была следующей: возраст 66,12 ± 4,72 года (среднее арифметическое ± среднеквадратическое отклонение), уровень ПСА 7,08 ± 2,2 нг/мл, объем ПЖ 46,3 ± 9,7 см^3, PHI 63,4 ±17,9 %. В 50 % случаев индекс Gleason был равен 6 (3 + 3), в 29,4 % – 7 (3 + 4), в 20,6 % – 7 (4 + 3). Распределение по стадиям заболевания согласно шкале TNM в группе пациентов с РПЖ было следующим: T2aN0M0 – 32,3 % (n = 11), T2bN0M0 – 1,7 % (n = 5), T2cN0M0 – 47,1 % (n = 16), T3aN0M0 – 18,9 (n = 2). Согласно полученным морфологическим характеристикам, в группе пациентов с РПЖ в подавляющем большинстве случаев опухоли ПЖ были локализованными, высоко- и умеренно дифференцированными, занимали менее 50 % объема ПЖ.

Контрольную группу составили 20 мужчин (возраст 56,5 ± 10,0 лет) без выявленной при проведенном обследовании патологии ПЖ. Каждым пациентом было подписано добровольное письменное согласие на участие в проведении настоящего исследования. Материалом для исследования являлись образцы плазмы крови, постмассажной мочи и 12-точечной пункционной биопсии предстательной железы. В группе лиц без злокачественных новообразований биопсия ткани предстательной железы не проводилась вследствие отсутствия показаний к выполнению данной процедуры

На основании различий показателя степени злокачественности больные РПЖ были дополнительно разделены на три группы в соответствии с шкалой Глисона и прогностической группой (GG): группа 1 – Глисон 6 (3 + 3), GG1, 17 пациентов; группа 2 – Глисон 7 (3 + 4), GG2, 10 пациентов; группа 3 – Глисон 7 (4 + 3), GG3, 7 пациентов.

По результатам измерения концентрации ПСА общего, ПСА свободного и предшественника ПСА ([–2]проПСА) в сыворотке крови методом иммунохемилюминесценции на анализаторе Access2 (Beckman Coulter, США) с использованием калибровки Hybritech вычисляли индекс здоровья простаты (PHI) по формуле:

$$PHI = ([-2])\text{проПСАИ} / \text{свободный ПСА}) \times \sqrt{\text{общийПСА}}.$$

Для поиска корреляционных связей больные с РПЖ были также разделены на группы в зависимости от уровня ПСА (группа 1 – менее 4,0 нг/мл, группа 2 – 4–10 нг/мл) и PHI (группа 1 – менее 25 %, группа 2 – 25–39 %, группа 3 – 40–59 %, группа 4 – ≥ 60 %).

Категориальные данные представлены в виде абсолютных (количество человек) и относительных (частота встречаемости, %) значений. Для оценки статистической значимости различий паттернов метилирования в различных видах биологического материала и среди пациентов с различным состоянием предстательной железы использовали критерий χ^2 Пирсона. Поиск связи между уровнем метилирования в различных типах биологического материала и ПСА-ассоциированными показателями проводили с помощью корреляционного анализа с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Данные молекулярно-генетического исследования степени метилирования генов *APC*, *GSTP1* и *RASSF1A* из образцов мочи, плазмы и биоптатов получены и опубликованы ранее [13]. При определении частоты встречаемости и степени метилирования гена *APC* у больных РПЖ в образцах плазмы крови и биопсийного материала в 100 % случаев показано метилирование низкой степени, а в образцах постмассажной мочи пациентов с РПЖ помимо преобладающей низкой степени метилирования APC встречалась высокая и средняя степень (в 11,8 и 2,9 % случаев соответственно). В сравнении с нормой обнаружены статистически значимые различия по степени метилирования гена *APC* только в образцах постмассажной мочи. Статистически значимые межгрупповые различия выявлены при определении степени и частоты метилирования гена *GSTP1* в образцах постмассажной мочи и плазмы крови. Картина частотного распределения статуса метилирования *GSTP1*, обнаруженная в целевом органе, соответствовала наиболее точно таковому в моче, но не в плазме. Как у больных РПЖ, так и в контрольной группе преобладала низкая степень метилирования гена *RASFF1A* в образцах плазмы крови и мочи и средняя – в биопсийном материале, межгрупповые различия отсутствовали.

Далее была проведена проверка на наличие статистически значимых корреляционных связей между степенью метилирования изученных генов, агрессивности опухоли ПЖ, содержанием ПСА и величиной PHI (таблица). Выявлена статистически значимая корреляционная связь изменения паттернов метилирования *GSTP1* в образцах плазмы крови и биопсийном материале с морфологическими характеристиками биоптатов, а именно со степенью злокачественности согласно градирующим группам (GG). Причем наблюдалась бóльшая степень сопряженности GG и изменения паттерна метилирования в образцах биоптатов. Установлено повышение величины ассоциации показателей при увеличении степени злокачественности по шкале Глисона. Обнаружена прямая статистически незначимая связь между изменением паттернов метилирования GSTP1 и содержанием ПСА в образцах плазмы крови и биопсийном материале больных РПЖ, более выраженная в последнем случае: для пациентов по мере увеличения содержания ПСА повышается уровень взаимосвязи исследуемой пары показателей (см. таблицу). Аналогичные результаты получены для показателя PHI (см. таблицу). Обнаружены статистически значимые корреляционные связи статуса метилирования и величины PHI более 40 % для плазмы крови и биоптатов (см. таблицу).

Корреляция степени метилирования промоторных областей *APC*, *GSTP1*, *RASFF1A* с неблагоприятным прогнозом для больных РПЖ продемонстрирована во многих экспериментальных работах [14–17]. Однако анализ литературы показал, что поиск корреляционных связей ПСА-ассоциированных маркеров и изменения паттернов метилирования генов-супрессоров опухолевого роста наблюдался лишь в работе R. Maruyama et al. Исследователями продемонстрирована ассоциация между изменением профиля метилирования генов-супрессоров опухолей и клинико-патологическими показателями, связанными с неблагоприятным прогнозом. В качестве критериев сравнения авторами использованы значения по шкале Глисона и уровень инициального ПСА. Отмечено, что метилирование генов *RASSF1A*, *CDH1* и *GSTP1* происходило значительно чаще в группе с высоким содержанием ПСА, причем показатели злокачественности по Глисону и уровень ПСА были выше у пациентов с высокими частотами метилирования [14]. Таким образом, исследователями также продемонстрированы изменения паттернов метилирования гена *GSTP1* среди больных РПЖ с различной степенью злокачественности по шкале Глисона, однако в настоящей работе не обнаружено статистически значимых корреляционных связей метилирования и содержания ПСА. Тесная корреляционная связь метилирования *RASSF1A* и клинико-патологических показателей, наблюдаемая R. Maruyama et al., напротив, была статистически незначимой в проведенном нами исследовании. Закономерности, выявленные в результате настоящего исследования, состоят в том, что ни для одного из изучаемых генов-супрессоров опухолей не показано статистически значимой ассоциации с уровнем ПСА, в то время как для изменения паттернов метилирования *GSTP1* и PHI наблюдались статисти-

Таблица 1. *Коэффициенты корреляции между степенью метилирования генов APC, GSTP1 и RASSF1A и злокачественности опухоли в биологическом материале больных РПЖ, уровнем ПСА и PHI*

Table 1 . *Coefficients of correlation between the methylation indices of the APC, GSTP1, and RASSF1A genes and the degree of tumor malignancy in the biological material of patients with PCa and PSA, PHI level*

Показатель	*APC*			*GSTP1*			*RASSF1A*		
	Плазма	Моча	Биопсия	Плазма	Моча	Биопсия	Плазма	Моча	Биопсия
GG, баллы									
GG1 (3+3)	0,126	0,081	0,059	0,534*	0,059	0,481*	0,026	0,495	0,284
GG2 (3+4)	0,029	0,269	0,298	0,692*	0,064	0,684*	0,576	0,264	0,014
GG3 (4+3)	0,121	0,259	0,384	0,794*	0,002	0,686*	0,269	0,158	0,023
Содержание ПСА									
< 4 нг/мл	0,054	0,238	0,458	0,651	0,205	0,158	0,695	0,128	0,469
4–10,0 нг/мл	0,269	0,415	0,368	0,659	0,659	0,691	0,669	0,259	0,348
PHI									
< 25 %	0,259	0,266	0,469	0,475*	0,647	0,487*	0,324	0,223	0,323
25–39 %	0,543	0,425	0,591	0,426*	0,621*	0,622*	0,188	0,463	0,368
40–59 %	0,083	0,588	0,683	0,963*	0,269	0,975*	0,281	0,267	0,845
≥ 60 %	0,278	0,432	0,453	0,875*	0,656*	0,968*	0,431	0,421	0,567

Примечание: * – статистически значимая корреляционная связь при $p < 0,05$.

чески значимая зависимость в образцах не только плазмы крови, но и биопсии.

Заключение

В результате выполнения настоящей работы выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи изменения паттернов метилирования промоторной области гена *GSTP1* и PHI, что позволяет рассматривать их как потенциальных кандидатов для включения в диагностическую панель более эффективного раннего выявления рака предстательной железы.

Список литературы / References

1. Tolkach Y., Kristiansen G. The heterogeneity of prostate cancer: a practical approach. *Pathobiology*. 2018;85(1-2):108−116. doi: 10.1159/000477852

2. Prensner J.R., Rubin M.A., Wei J.T., Chinnaiyan A.M. Beyond PSA: the next generation of prostate cancer biomarkers. *Sci. Transl. Med*. 2012;4(127):127rv3. doi: 10.1126/scitranslmed.3003180

3. Massie C.E., Mills I.G., Lynch A.G. The importance of DNA methylation in prostate cancer development. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol*. 2017;166:1−15. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.04.009

4. Магрупов Б.А., Иноятов У.Н. Морфологическая характеристика рака предстательной железы и его оценка по шкале Глисона. *Вестн. экстр. мед*. 2020;13(4):50−57.

Magrupov B.A., Inoyatov U.N. Morphological characteristics of prostate cancer and its assessment using Gleason scale. *Vestnik ekstrennoy meditsiny = Emergency Medicine Bulletin*. 2020;13(4):50−57. [In Russian].

5. Couñago F., López-Campos F., Díaz-Gavela A.A., Almagro E., Fenández-Pascual E., Henríquez I., Lozano R., Linares Espinós E., Gómez-Iturriaga A., de Velasco G., … Del Cerro E. Clinical applications of molecular biomarkers in prostate cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1550. doi: 10.3390/cancers12061550

6. Eggener S.E., Rumble R.B., Armstrong A.J., Morgan T.M., Crispino T., Cornford P., van der Kwast T., Grignon D.J., Rai A.J., Agarwal N., Klein E.A., Den R.B., Beltran H. Molecular biomarkers in localized prostate cancer: ASCO guideline. *J. Clin. Oncol*. 2020;38(13):1474−1494. doi: 10.1200/JCO.19.02768

7. Седаков И.Е., Семикоз Н.Г., Мотрий А.В., Анищенко А.А., Маслова О.Н., Баше-ев А.В., Колычева О.В. Молекулярно-генетические маркеры в прогнозировании и лечении рака простаты. *Новообразование*. 2020;12(4):158−167. doi: 10.26435/neoplasm.v12i4.349

Sedakov I.E., Semikoz N.G., Motriy A.V., Anishchenko A.A., Maslova O.N., Basheyev A.V., Kolycheva O.V. Molecular genetic markers in the prediction and treatment of prostate cancer. *Novoobrazovanie = Neoplasm*. 2020;12(4):158−167. [In Russian]. doi: 10.26435/neoplasm.v12i4.349

8. Vlajnic T., Bubendorf L. Molecular pathology of prostate cancer: a practical approach. *Pathology*. 2021;53(1):36−43. doi: 10.1016/j.pathol.2020.10.003

9. Wu A., Cremaschi P., Wetterskog D., Conteduca V., Franceschini G.M., Kleftogiannis D., Jayaram A., Sandhu S., Wong S.Q., Benelli M., … Attard G. Genome-wide plasma DNA methylation features of metastatic prostate cancer. *J. Clin. Invest*. 2020;30(4): 1991−2000. doi: 10.1172/JCI130887

10. Ракул С.А., Камилова Т.А., Голота А.С., Щербак С.Г. Прогностические и предиктивные биомаркеры рака предстательной железы. *Онкоурология*. 2017;13(4):111−121. doi: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-111-121

Rakul S.A., Kamilova T.A., Golota A.S., Shcherbak S.G. Prognostic and predictive biomarkers of prostate cancer. *Onkourologiya = Oncourology.* 2017;13(4):111−121. [In Russian]. doi: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-111-121

11. Рапопорт Л.М., Безруков Е.А., Суханов Р.Б., Крупинов Г.Е., Цариченко Д.Г., Мартиросян Г.А., Авакян С.К. Биомаркеры рака предстательной железы: настоящее и будущее. *Андрол. и генит. хирургия*. 2018;19(1): 68−76. doi: 10.17650/2070-9781-2018-19-1-68-76

Rapoport L.M., Bezrukov E.A., Sukhanov R.B., Krupinov G.E., Tsarichenko D.G., Martirosyan G.A., Avakyan S.K. Biomarkers for diagnosing of prostate cancer: the present and the future. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery.* 2018;19(1):68−76. [In Russian]. doi: 10.17650/2070-9781-2018-19-1-68-76

12. Силин А.Е., Мартинков В., Надыров Э.А., Пестриков Е.В., Либуркин О.М., Задорожнюк А.А., Тропашко И.Б., Силина А.А., Мартыненко С.М., Воропаева А.В. Сравнительный анализ статуса метилирования 11 генов-супрессоров в ткани предстательной железы пациентов с доброкачественной патологией, раком предстательной железы и лиц без патологии. *Пробл. здоровья и экол*. 2012;(4): 92−98.

Silin A., Martinkov V., Nadyrov E., Pestrikov E., Liburkin O., Zadorozhnyuk A., Tropashko I., Silina A., Martynenko S., Voropayeva A. Comparative analysis of methylation status of suppressor genes in the prostate gland tissue in patients with benign pathology, prostate cancer and in patients without pathology. *Problemy zdorov'ya i ekologii = Health and Environment Issues.* 2012;(4):92−98. [In Russian].

13. Абоян И.А., Федотова Е.Н., Максимов А.Ю., Комарова Е.Ф. Эффективность оценки степени метилирования генов *APC*, *GSTP1* и *RASSF1A* как маркера рака предстательной железы. *Ульян. мед.-биол. ж.* 2022;(3):73-85. doi: 10.3401-4/2227-1848-2022-3-73-85

Aboyan I.A., Fedotova E.N., Maksimov A.Yu., Komarova E.F. Effectiveness of evaluation of *APC*, *GSTP1* and *RASSF1A* methylation level as a prostate cancer marker. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal = Ulyanovsk Biomedical Journal*. 2022;(3):73-85. doi: 10.3401-4/2227-1848-2022-3-73-85

14. Maruyama R., Toyooka S., Toyooka K.O., Virmani A.K., Zöchbauer-Müller S., Farinas A.J., Minna J.D., McConnell J., Frenkel E.P., Gazdar A.F. Aberrant promoter methylation profile of prostate cancers and its relationship to clinicopathological features. *Clin. Cancer. Res*. 2002;8(2):514−519.

15. Ren G., Li G. Tumor suppressor gene *DLC1*: Its modifications, interactive molecules, and potential prospects for clinical cancer application. *Int. J. Biol. Macromol*. 2021;182:264−275. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.04.022

16. Chen S., Duan H., Zhang D., Sun G. Correlation between *RASSF1A* methylation in cell-free dna and the prognosis of cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J. Oncol*. 2022;2022:3458420. doi: 10.1155/2022/3458420

17. Zhou X., Jiao D., Dou M., Chen J., Li Z., Li Y., Liu J., Han X. Association of glutathione-S-transferase p1 gene promoter methylation and the incidence of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *J. Cancer. Res. Clin. Oncol*. 2019;145(8):1939−1948. doi: 10.1007/s00432-019-02962-8

Сведения об авторах:

Абоян Игорь Артемович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-2798-368X
Федотова Екатерина Николаевна, ORCID: 0000-0002-0891-4806, e-mail: eka140184@yandex.ru
Максимов Алексей Юрьевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-1397-837X
Комарова Екатерина Федоровна, д.б.н., проф. РАН., ORCID: 0000-0002-7553-6550
Власов Сергей Николаевич, ORCID: 0000-0003-3289-8436

Information about the authors:

Igor A. Aboyan, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-2798-368X
Ekaterina N. Fedotova, ORCID: 0000-0002-0891-4806, e-mail: eka140184@yandex.ru
Alexei Yu. Maksimov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-1397-837X
Ekaterina F. Komarova, doctor of biological sciences, professor of RAS, ORCID: 0000-0002-7553-6550
Sergey N. Vlasov, ORCID: 0000-0003-3289-8436

Поступила в редакцию 21.04.2023
После доработки 25.07. 2023
После повторной доработки 20.09.2023
Принята к публикации 21.09.2023

Received 21.04.2023
Revision received 25.07. 2023
Second revision received 20.09.2023
Accepted 21.09.2023

УДК 616-006.441:576.3 DOI: 10.18699/SSMJ20230519

Оригинальное исследование / Research article

Изменение паттерна метилирования гена *MIR-143* в опухолевой ткани диффузной В-крупноклеточной лимфомы

Е.Н. Воропаева[1, 2], Т.И. Поспелова[2], А.М. Нестерец[1], М.И. Чуркина[2], О.В. Березина[2], В.Н. Максимов[1, 2]

[1] НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1
[2] Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Резюме

Изучение статуса метилирования ДНК при злокачественных лимфомах представляет собой новую область исследований в онкогематологии. Целью настоящего исследования послужила количественная оценка уровня метилирования гена *MIR-143* в опухолевой ткани пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ). **Материал и методы.** В исследование включены 81 опухолевый образец ДВККЛ (26 герминального и 55 негерминального происхождения) и 11 биоптатов реактивных лимфоузлов. Для количественной оценки метилирования гена *MIR-143* использовался метод прямого бисульфитного секвенирования по Сенгеру с расчетом среднего уровня метилирования анализируемых CpG-сайтов. **Результаты.** Средний уровень метилирования *MIR-143* в опухолевых образцах был существенно ниже значений в реактивных лимфоузлах (соответственно 64,43 ± 19,92 и 76,27 ± 4,92 %, $p = 0{,}049$), не зависел от иммуногистохимического подтипа опухоли и демонстрировал больший разброс значений. В образцах лимфомы имело место преимущественное гипометилирование одного из четырех анализируемых CpG-динуклеотидов в границах анализируемого фрагмента. **Заключение.** Получены данные об изменении паттерна метилирования гена *MIR-143* в опухолевой ткани ДВККЛ. Требуются дальнейшие исследования, направленные на уточнения механизмов эпигенетической регуляции экспрессии *MIR-143* в лимфомных клетках, и идентификация ее м-РНК мишеней для прояснения роли данной микроРНК в патогенезе ДВККЛ.

Ключевые слова: метилирование, микроРНК, *MIR-143*, злокачественные лимфомы, экспрессия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Работа выполнена при поддержке РНФ, грант № 22-25-00222.
Автор для переписки: Воропаева Е.Н., e-mail: vena.81@mail.ru
Для цитирования: Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Нестерец А.М., Чуркина М.И., Березина О.В., Максимов В.Н. Изменение паттерна метилирования гена *MIR-143* в опухолевой ткани диффузной В-крупноклеточной лимфомы. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(5):169–176. doi: 10.18699/SSMJ20230519

Changes in the *MIR-143* gene methylation pattern in the tumor tissue of the diffuse large B-cell lymphoma

E.N. Voropaeva[1, 2], T.I. Pospelova[2], A.M. Nesterets[1], M.I. Churkina[2], O.V. Berezina[2], V.N. Maksimov[1, 2]

[1] 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
[2] Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

Abstract

The study of DNA methylation status in malignant lymphomas is a new field of research in oncohematology. The aim of this study was to quantify the level of methylation of the *MIR-143* gene in the tumor tissue of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Material and methods.** The study included 81 tumor samples of DLBCL (26 of germinal and 55 of non-germinal origin) and 11 biopsies of reactive lymph nodes. To quantify the methylation of the *MIR-143* gene, the method of direct bisulfite sequencing by Sanger was used with the calculation of the average level of methylation of the analyzed CpG-sites. **Results.** The average level of *MIR-143* methylation in tumor samples was significantly lower than the values in reactive lymph nodes (64.43 ± 19.92 и 76.27 ± 4.92 %, respectively, $p = 0.049$), did not depend on the immunohistochemical subtype of the tumor and showed a greater spread of values. In the lymphoma samples, there was predominant hypomethylation of one of the four analyzed CpG-dinucleotides within the boundaries of the analyzed fragment. **Conclusion.** The data on a change in the pattern of the *MIR-143* gene methylation in the tumor tissue of DLBCL were obtained. To establish the role of microRNA in the pathogenesis of DLBCL further studies aimed at clarifying the mechanisms of epigenetic regulation of *MIR-143* expression in lymphoma cells and identification of this microRNA targets are required.

Key words: methylation, microRNA, *MIR-143*, malignant lymphomas, expression.

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

Financing: This work was supported by Russian scientific fund, grant № 22-25-00222.

Correspondence author: Voropaeva E.N., e-mail: vena.81@mail.ru

Citation: Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Nesterets A.M., Churkina M.I., Berezina O.V., Maksimov V.N. Changes in the *MIR-143* gene methylation pattern in the tumor tissue of the diffuse large B-cell lymphoma. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(5):169–176. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230519

Введение

Исследования метилирования ДНК вносят важный вклад в понимание роли эпигенетических факторов в возникновении различных патологий человека. Установлено, что паттерн метилирования ДНК в норме и при опухолевых заболеваниях существенно различается, а именно: на этапах становления злокачественного новообразования и опухолевой прогрессии происходит гипометилирование про-онкогенов и многочисленных областей ДНК-повторов наряду с гиперметилированием генов онкосупрессоров. При этом метилирование является стабильной эпигенетической модификацией ДНК и в большинстве случаев затрагивает CpG-островки, находящиеся в промоторной области и в первом экзоне генов, что подавляет их транскрипцию вплоть до полного выключения [1].

Аберрантное метилирование генов микроРНК – одно из распространенных нарушений при опухолях различной тканевой принадлежности [2, 3]. Гены ряда онкосупрессорных микроРНК, например, семейства miR-34, подвергаются эпигенетическому выключению путем метилирования при подавляющем большинстве изученных злокачественных новообразований, тогда как другие – лишь при ряде онкологических нозологий или даже специфично метилированы при отдельных типах рака [4].

Исследования, направленные на изучение статуса метилирования ДНК при злокачественных лимфомах, представляют собой относительно новую область молекулярной биологии, медицинской генетики и онкологии. В ряде работ по анализу дифференциальной экспрессии микроРНК в опухолевой и здоровой лимфоидной ткани получены данные о нарушении экспрессии при лимфомах ряда p53-чувствительных онкосупрессорных микроРНК. Предполагается, что такие различия могут быть связаны с аберрантным метилированием кодирующих их генов [5, 6]. Так, при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ) описано снижение уровня микроРНК miR-143, являющейся прямой мишенью p53. Экспрессия ее регулируется белком p53 как напрямую на этапе транскрипции, так и дополнительно на посттранскрипционном уровне [7, 8]. Недостаточный уровень miR-143 нарушает реализацию p53-сигнального каскада, направленного на запуск программированной клеточной смерти, контроль пролиферации и инвазии, адгезии и миграции клеток [9]. Известно также, что кодирующий ее ген *MIR-143* имеет CpG-островок, а аберрантное метилирование гена имеет значение в лейкозогенезе [10].

Целью настоящего исследования было провести количественную оценку уровня метилирования гена *MIR-143* в опухолевой ткани пациентов с ДВККЛ.

Материал и методы

В исследование включены биоптаты 81 фиксированного формалином и парафинизированного опухолевого лимфоузла пациентов с ДВККЛ и

11 лимфоузлов больных с реактивной лимфаденопатией. Средний возраст пациентов составил 50,3 ± 8,9 и 46,7 ± 13,6 года соответственно. Согласно результатам иммуногистохимического исследования, к лимфоме из клеток герминального и негерминального происхождения были отнесены соответственно 26 и 55 опухолевых образцов.

Применялась модификация фенол-хлороформного метода экстракции ДНК с гуанидином. Для исследования с каждого образца брали по 5–6 срезов толщиной 6–7 мкм в отдельную пробирку объемом 1,5 мл. В первый день выделения пробу помещали в термостат на 68 °С до растапливания парафина. Добавляли по 600 мкл 5М гуанидина, в состав которого на 100 мл входят 50,2 г гуанидина, 5 мл 5М NaCl, 5 мл 0,5М ЭДТА, 2,5 мл 20 % додецилсульфата натрия, и оставляли для прохождения лизиса на ночь в термостате при 65 °С. На второй день выполнялась фенол-хлороформная экстракция с троекратной обработкой фенол-хлороформом. Для этого к пробе добавляли по 600 мкл смеси фенола с хлороформом в соотношении 1:1 (хлороформ содержал изоамиловый спирт в соотношении 24:1), встряхивали, центрифугировали при 12000 оборотов 10 минут. После разделения фаз отбирали верхнюю фазу, далее следовала стадия осаждения ДНК спиртами по стандартной методике. Осадки растворяли в бидистиллированной воде (количество воды в зависимости от объема ДНК 30–50 мкл) и хранили до проведения ПЦР при температуре –20 °С. Качество и чистоту полученной ДНК проверяли на аппарате Epoch (BioTek Instruments, США).

Далее каждый ДНК-образец подвергали конверсии бисульфитом натрия согласно протоколу производителя, в ходе которой добивались перехода всех неметилированных остатков цитозина в урацил, тогда как метилированные оставались в неизменном виде. Полноту конверсии контролировали с использованием EZ DNA Methylation Kit и Human Methylated and Unmethylated DNA Control Kit (Zymo research, США). Для количественной оценки уровня метилирования использовали метод прямого бисульфитного секвенирования по Сенгеру путем капиллярного электрофореза на аппарате Hitachi 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США) согласно описанным ранее подходам [11, 12] и методике [10]. Точность примененного подхода несколько ниже, чем пиросеквенирования или секвенирования на основе клонирования, в то время как его экономическая доступность, скорость и простота превосходят упомянутые методы [11].

Результаты секвенирования оценивали с помощью программы Chromas. Анализировали четыре CpG-динуклеотида в пределах фрагмента длиной 217 п.н., расположенного между –156 и +59 п.н. от сайта начала трансляции. Данный фрагмент CpG-островка гена *MIR-143* в проведенных ранее экспериментах имел вариации паттерна метилирования в опухолевых и здоровых клетках человека (рис. 1).

Поскольку метилирование может наблюдаться не во всех клетках, говорят о среднем уровне (проценте) метилирования определенного CpG-сайта. Для его оценки отбирали хроматограммы сиквенсов с высоким уровнем сигнала и минимальным фоновым шумом (рис. 2), затем на них определяли высоту пиков цитозина и тимина в каждом CpG-динуклеотиде.

Поскольку секвенирование проводилось с обратного праймера, для количественного выражения уровня метилирования использовалась формула:

$$\%\text{метС} = 100 \times \text{hG}/(\text{hG} + \text{hA}),$$

где %метС – уровень метилирования цитозина; hG – высота пика гуанина; hA – высота пика аденина. Одиночный пик G рассматривали как 100%-е метилирование, одиночный пик A – как отсутствие метилирования, а перекрывающиеся G и A – как частичное метилирование (0–100 %).

Нормальность распределения параметров проверяли с использованием теста Колмогорова –

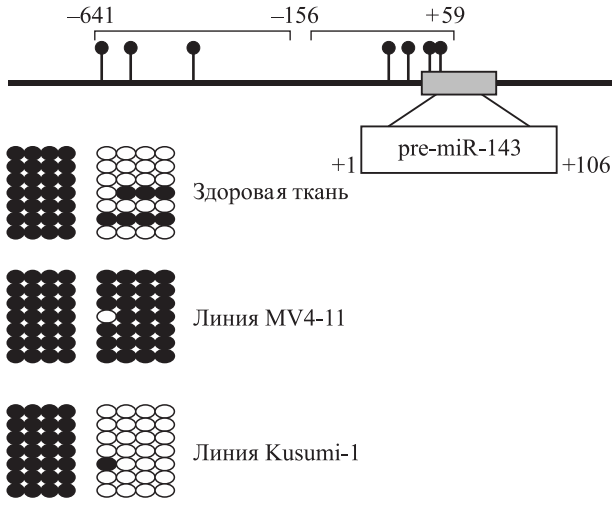


Рис. 1. *Статус метилирования CpG-динуклеотидов в областях от –641 до –156 и от –156 до +59 нуклеотида относительно 5'-конца гена MIR-143 в здоровой ткани (костный мозг) и опухолевых клетках линий острого лейкоза человека MV4-11 и Kusumi (по [3] с изменениями)*

Fig. 1. *The status of the CpG-dinucleotides methylation in the regions from –641 to –156 and from –156 to +59 nucleotides relative to the 5'-end of the MIR-143 gene in healthy tissue (bone marrow) and tumor cells of human acute leukemia lines MV4-11 and Kusumi (according to [3] with changes)*

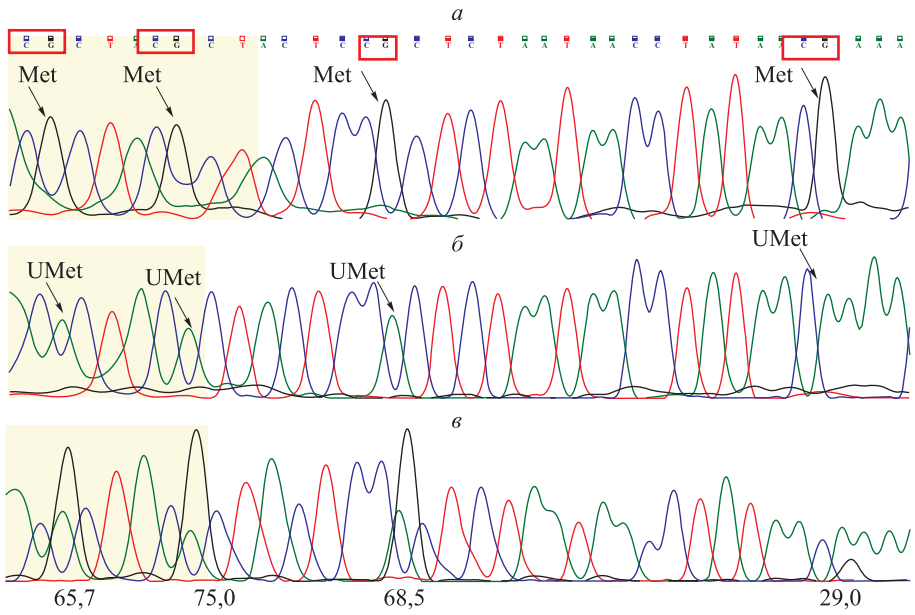


Рис. 2. *Фрагмент хроматограммы бисульфитного сиквенса изучаемого CpG-островка гена MIR-143 (выполнен с использованием обратного праймера): рамкой выделены CpG-динуклеотиды, а – полностью метилированная ДНК, б – полностью неметилированная ДНК, в – опухолевый образец, где цифрами указан уровень метилирования каждого из анализируемых CpG-сайтов*

Fig. 2. *Fragment of the chromatogram of the bisulfite sequence of studied MIR-143 gene CpG-island (made using a reverse primer): CpG-dinucleotides are highlighted with a frame, а – full methylated DNA, б – full unmethylated DNA, в – tumor sample, where the numbers indicate the level of methylation of each of the analyzed CpG-sites*

Смирнова. Для переменных, не подчиняющихся нормальному распределению, использованы значения медианы, 25-го и 75-го процентиля (Me [Q25; Q75]). Расчеты проводились с использованием тестов Крускала – Уоллиса и Манна – Уитни. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Работа проводилась в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association) 2000 г. и Протоколом к Конвенции о правах человека и биомедицине (Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine) 1999 г. Исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Все лица, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

Результаты

Уровень метилирования проанализированного фрагмента гена *MIR-143* во всех образцах ДНК из реактивной ткани был схожим и составил 76,27 ± 4,92 %, тогда как опухолевые образцы демонстрировали больший разброс – 64,43 ± 19,92 %. При этом медианные значения уровня метилирования в опухолевых образцах были существенно ниже значений в реактивных лимфоузлах (рис. 3, *а*). При оценке уровня метилирования в каждом из CpG-динуклеотидов (таблица) установлено, что описанные выше различия обусловлены одной из анализируемых позицией, а именно имело место значительное снижение уровня метилирования CpG1-динуклеотида в биоматериале, полученном из лимфомной ткани; средний уровень метилирования в опухолевых образцах был статистически значимо меньше, чем в образцах больных с реактивной лимфаденопатией (рис. 3, *б*).

Разница в среднем уровне метилирования как всего анализируемого фрагмента гена *MIR-143*, так и CpG1-динуклеотида между реактивными и опухолевыми лимфоузлами сохранялась при разделении ДВККЛ на иммуногистохимические подтипы (рис. 3, *в*, *г*). При этом различия в уровне метилирования между изучаемыми иммуногистохимическими подтипами лимфомы не достигали статистической значимости (см. таблицу).

Обсуждение

Неуклонно растет число генов, в отношении которых показано изменение экспрессии при опухолях в результате изменения паттернов метилирования ДНК. Степень снижения или усиления метилирования широко варьирует как в зависимости от типа новообразования, так и при

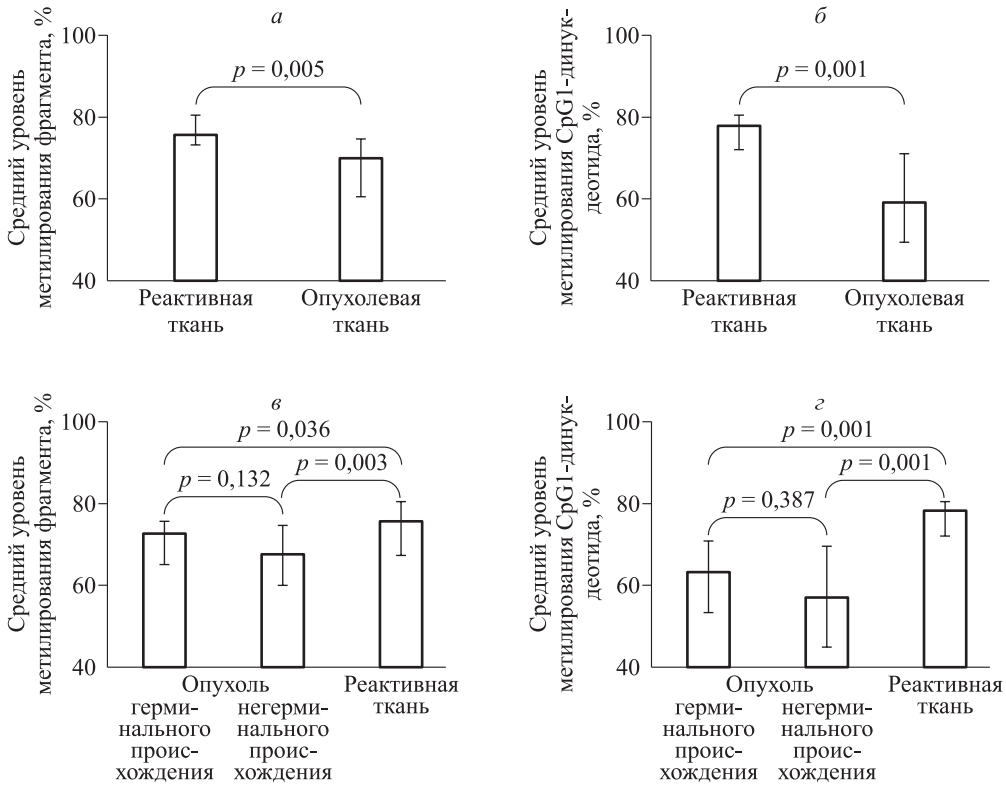


Рис. 3. *Средний уровень метилирования ДНК в изученных образцах (Me [Q25; Q75]): всего анализируемого фрагмента в реактивных и опухолевых лимфоузлах (а) и в зависимости от иммуногистохимического подтипа лимфомы (в), а также уровень метилирования CpG1-динуклеотида в реактивных и опухолевых лимфоузлах (в) и в зависимости от иммуногистохимического подтипа лимфомы (г)*

Fig. 3. *The average level of DNA methylation in the studied samples (Me [Q25; Q75]): level of DNA methylation of analyzed fragment in reactive and tumor lymph nodes (a) and depending on the immunohistochemical lymphoma subtype (в), as well as level of DNA methylation of CpG1-dinucleotide in reactive and tumor lymph nodes (б) and depending on the immunohistochemical lymphoma subtype (г)*

одном типе опухоли [1]. В данной работе методом прямого бисульфитного секвенирования по Сенгеру проведена количественная оценка уровня метилирования гена *MIR-143* в опухолевой ткани 81 пациента с ДВККЛ и 11 образцах реактивных лимфоузлов. Данный метод позволяет осуществлять одновременный анализ всех CpG-сайтов, находящихся в пределах анализируемого фрагмента [13]. В первую очередь следует отметить значительную гетерогенность в опухолевых образцах доли метилированного аллеля в анализируемых CpG-динуклеотидов, чего не наблюдалось в биоматериале реактивной ткани. Также вопреки ожиданиям полученные результаты свидетельствовали о значимо более низком в сравнении с реактивными лимфоузлами среднем уровне метилирования изученного фрагмента последовательности гена *MIR-143* при ДВККЛ вне зависимости от иммуногистохимического подтипа.

В этой связи следует упомянуть работу C.H. Lawrie et al. по анализу экспрессии miR-143 в биоматериале 98 больных ДВККЛ с помощью микрочипов. Авторы показали, что в опухолевой ткани она была выше в 14,22 раза, чем в здоровых В-клетках. При этом данная микроРНК не относилась к числу дифференциально экспрессируемых при разделении лимфомы на иммуногистохимические подтипы из клеток герминального и негерминального происхождения [14], что полностью созвучно с полученными нами результатами по количественной оценке уровня метилирования промоторного региона гена *MIR-143* при ДВККЛ. В литературе нами было найдено несколько возможных объяснений полученных результатов.

С одной стороны, различия в процентном содержании метилированного аллеля анализируемых CpG-сайтов могут не быть связанными непосредственно с опухолевыми клетками, а объясняться особенностями клеточного состава изученного биоматериала. Так, микроРНК miR-143 экспрессируется в большей степени в клетках мезенхимального происхождения, чем в лимфоидных элементах, поэтому более высокая

Уровень метилирования гена MIR-143 в лимфоузлах пациентов с реактивной лимфаденопатией и в опухолевых лимфоузлах больных ДВККЛ, Me [Q25; Q75]

The level of methylation MIR-143 gene in the lymph nodes of patients with reactive lymphadenopathy and in the tumor lymph nodes of patients with DLBCL, Me [Q25; Q75]

Позиция	Уровень метилирования цитозина, %				*p*
	Реактивные лимфоузлы *n* = 11 (1)	Опухолевые лимфоузлы *n* = 81 (2)	Лимфома герминального происхождения *n* = 26 (3)	Лимфома негерминального происхождения *n* = 55 (4)	
Весь фрагмент	75,50 (71,80; 81,00)	70,00 (60,25; 74,75)	72,62 (64,50; 75,69)	67,00 (59,50; 74,75)	p_{1-2} = 0,005 p_{1-3} = 0,036 p_{1-4} = 0,003 p_{3-4} = 0,132
CpG1	78,00 (71,00; 81,00)	59,00 (47,50; 71,00)	63,00 (52,25; 72,00)	57,00 (44,00; 70,00)	p_{1-2} = 0,001 p_{1-3} = 0,001 p_{1-4} = 0,001 p_{3-4} = 0,387
CpG2	85,00 (80,00; 89,00)	82,00 (68,00; 89,00)	83,50 (71,50; 89,00)	78,00 (65,00; 89,00)	p_{1-2} = 0,219 p_{1-3} = 0,421 p_{1-4} = 0,185 p_{3-4} = 0,404
CpG3	77,00 (70,00; 77,00)	73,00 (61,25; 82,00)	75,50 (69,25; 84,75)	71,00 (58,00; 81,25)	p_{1-2} = 0,292 p_{1-3} = 0,909 p_{1-4} = 0,149 p_{3-4} = 0,135
CpG4	67,00 (58,00; 79,00)	61,00 (50,00; 74,75)	67,00 (54,75; 74,50)	58,00 (48,00; 72,00)	p_{1-2} = 0,113 p_{1-3} = 0,501 p_{1-4} = 0,056 p_{3-4} = 0,141

плотность микрососудов как результат активации неоангиогенеза при опухолях может объяснять более низкий уровень метилирования гена *MIR-143* при ДВККЛ в сравнении с реактивной лимфаденопатией [15]. Однако утверждать это с полной уверенностью нельзя, поскольку в последние годы обнаружено, что подавляющее большинство изменений метилирования ДНК, специфичных для клеточного типа, происходит в дистальных регуляторных элементах, а именно в межгенных энхансерах. Именно изменения паттернов метилирования ДНК в данных областях, а не промоторах генов способствуют уникальной экспрессии генов среди различных типов тканей и клеток [16].

С другой стороны, более низкий уровень метилирования *MIR-143* в опухолевой ткани ДВККЛ может быть связан с глобальным гипометилированием генома клеток лимфомы, которое является ранним событием в патогенезе злокачественных новообразований, в том числе гемобластозов [1]. Наконец, гипометилирование гена *MIR-143* может являться специфичной для клеток ДВККЛ характеристикой и напрямую участвовать в формировании опухолевого фенотипа. Последнее предположение основано на данных, свидетельствующих о неоднозначности роли miR-143 в онкогенезе. Так, несмотря на сообщения о ее онкосупрессорной функции, при ряде злокачественных неоплазий показано селективное преимущество клеток, имеющих высокие уровни экспрессии miR-143. Также установлено, что мишенями данной микроРНК является ряд супрессоров опухолевого роста, значимых в лимфомогенезе, а именно обладающие проапоптотической активностью (белки PUMA и ITM2B), препятствующие мезенхимально-сосудистому переходу (интегрин ITGA7) и ангиогенезу (фактор VASH1) [17].

Известно, что метилированные последовательности очень редко полностью выключают экспрессию генов, обычно они затрудняют работу осуществляющих ее механизмов. Таким образом, чем сильнее метилированы CpG-островки в районе промотора или сайта начала транскрипции, тем меньше транскрибируется мРНК, и наоборот. При этом не все CpG-островки и CpG-сайты в одинаковой мере определяют процессы транскрипции. Обнаружено, что некоторые из них действуют как высокоактивные инициаторы

экспрессии гена и с большей частотой обнаруживаются в клетках неметилированными [18].

В этой связи интересными представляются как данные о неоднородности изменений паттерна метилирования *MIR-143* в опухолевых и здоровых клетках человека по данным ранее проведенных исследований [10], так и наше наблюдение о преимущественном гипометилировании в опухолевой ткани ДВККЛ одного из четырех анализируемых CpG-динуклеотидов в анализируемом нами фрагменте CpG-островка гена.

Заключение

В проведенной работе получены данные об изменении паттерна метилирования гена *MIR-143* в опухолевой ткани ДВККЛ, заключающемся в неравнозначном гипометилировании CpG-динуклеотидов в пределах анализируемого фрагмента. Различная примесь в анализируемых образцах клеток мезинхимального происхождения лишь отчасти может объяснить наблюдаемые различия в уровне метилирования гена в ткани реактивных и опухолевых лимфоузлов. Требуются дальнейшие исследования, направленные на уточнение механизмов эпигенетической регуляции экспрессии miR-143 в лимфомных клетках, и идентификация ее мРНК-мишеней для прояснения роли данной микроРНК в патогенезе ДВККЛ.

Список литературы / References

1. Кабанов И.Н., Тищенко Л.И. Изменение метилирования ДНК повторяющихся последовательностей и однокопийных генов при онкологических и некоторых других заболеваниях человека. *Вестн. СПбГУ.* 2014;3(3):62–83.

Kabanov I.N., Tishchenko L.I. Changing the DNA methylation of repetitive sequences and single-copy genes in cancer and other human diseases. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta = Bulletin of Saint-Petersburg University.* 2014;3(3):62–83. [In Russian].

2. Loginov V.I., Burdennyy A.M., Pronina I.V., Filippova E.A., Kazubskaya T.P., Braga E.A. The role of promoter DNA methylation of six cancer-associated miRNA genes in ovarian cancer development and progression. *Biotecnol. Apl*. 2016;33(3):3211–3215.

3. Piletič K., Kunej T. MicroRNA epigenetic signatures in human disease. *Arch. Toxicol.* 2016;90(10):2405–2419. doi: 10.1007/s00204-016-1815-7

4. Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Березина О.В., Чуркина М.И., Гуражева А.А., Максимов В.Н. Метилирование генов p53-респонзивных онкосупрессорных микроРНК при гемобластозах. *Сиб. онкол. ж.* 2022;21(2):130–142. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-2-130-142

Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Berezina O.V., Churkina M.I., Gurazheva A.A., Maksimov V.N. Methylation of p53-responsive oncosuppressive microRNA genes in hemoblastosis. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2022;21(2):130–142. [In Russian]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-2-130-142

5. Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Orlov Y.L., Churkina M.I., Berezina O.V., Gurazheva A.A., Ageeva T.A., Seregina O.B., Maksimov V.N. The methylation of the p53 targets the genes *MIR-203*, *MIR-129-2*, *MIR-34A* and *MIR-34B/C* in the tumor tissue of diffuse large B-cell lymphoma. *Genes (Basel)*. 2022;13(8):1401. doi: 10.3390/genes13081401

6 Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Чуркина М.И., Гуражева А.А., Воевода М.И., Максимов В.Н. Комплексный анализ метилирования генов p53-респонзивных микроРНК и мутаций гена *TP53* при диффузной В-крупноклеточной лимфоме. *Мед. генет.* 2022;21(11):62–66. doi: 10.25557/2073-7998.2022.11.62-66

Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Churkina M.I., Gurazheva A.A., Voevoda M.I., Maximov V.N. Complex analysis of p53-responsive microRNA genes methylation and TP53 gene mutations in diffuse large B-cell lymphoma. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics*. 2022;21(11):62–66. [In Russian]. doi: 10.25557/2073-7998.2022.11.62-66

7. Akao Y., Nakagawa Y., Kitade Y., Kinoshita T., Naoe T. Downregulation of microRNAs-143 and -145 in B-cell malignancies. *Cancer Sci*. 2007;98(12):1914–1920. doi: 10.1111/j.1349-7006.2007.00618.x

8. Roehle A., Hoefig K.P., Repsilber D., Thorns C., Ziepert M., Wesche K.O., Thiere M., Loeffler M., Klapper W., Pfreundschuh M., … Feller A.C. MicroRNA signatures characterize diffuse large B-cell lymphomas and follicular lymphomas. *Br. J. Haematol*. 2008;142(5):732–744. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07237.x

9 Chen W., Lang Z., Ren C., Yang P., Zhang B. MiR-143 acts as a novel Big mitogen activated protein kinase 1 suppressor and may inhibit invasion of glioma. *Oncol. Rep*. 2019;42(3):1194–1204. doi: 10.3892/or.2019.7218

10. Dou L., Zheng D., Li J., Li Y., Gao L., Wang L., Yu L. Methylation-mediated repression of microRNA-143 enhances MLL-AF4 oncogene expression. *Oncogene*. 2012;31(4):507–517. doi: 10.1038/onc.2011.248

11. Jiang M., Zhang Y., Fei J., Chang X., Fan W., Qian X., Zhang T., Lu D. Rapid quantification of DNA methylation by measuring relative peak heights in direct bisulfite-PCR sequencing traces. *Lab. Invest*. 2010;90(2):282–290. doi: 10.1038/labinvest.2009.132

12. Drosou V., Kapazoglou A., Letsiou S., Tsaftaris A.S., Argiriou A. Drought induces variation in the DNA

methylation status of the barley HvDME promoter. *J. Plant. Res*. 2021;134(6):1351–1362. doi: 10.1007/s10265-021-01342-z

13. Grunau C., Clark S.J., Rosenthal A. Bisulfite genomic sequencing: systematic investigation of critical experimental parameters. *Nucleic Acids Res.* 2001;29(13):E65–5. doi: 10.1093/nar/29.13.e65

14. Lawrie C.H., Chi J., Taylor S., Tramonti D., Ballabio E., Palazzo S., Saunders N.J., Pezzella F., Boultwood J., Wainscoat J.S., Hatton C.S.R. Expression of microRNAs in diffuse large B cell lymphoma is associated with immunophenotype, survival and transformation from follicular lymphoma. *J. Cell. Mol. Med*. 2009;13(7):1248–1260. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00628.x

15. Kent O.A., McCall M.N., Cornish T.C., Halushka M.K. Lessons from miR-143/145: the importance of cell-type localization of miRNAs. *Nucleic Acids Research*. 2014;42(12):7528–7538. doi: 10.1093/nar/gku461

16. Song Y., van den Berg P.R., Markoulaki S., Soldner F., Dall'Agnese A., Henninger J.E., Drotar J., Rosenau N., Cohen M.A., Young R.A., … Jaenisch R. Dynamic enhancer DNA methylation as basis for transcriptional and cellular heterogeneity of ESCs. *Mol. Cell.* 2019;75(5):905–920.e6. doi: 10.1016/j.molcel.2019.06.045

17. Lozada-Delgado E.L., Grafals-Ruiz N., Miranda-Román M.A., Santana-Rivera Y., Valiyeva F., Rivera-Díaz M., Marcos-Martínez M.J., Vivas-Mejía P.E. Targeting MicroRNA-143 leads to inhibition of glioblastoma tumor progression. *Cancers (Basel).* 2018;10(10):382. doi: 10.3390/cancers10100382

18. Yoon S., Choi E.H., Park S.J., Kim K.P. α-Kleisin subunit of cohesin preserves the genome integrity of embryonic stem cells. *BMB Rep.* 2023;56(2):108–113. doi: 10.5483/BMBRep.2022-0106

Сведения об авторах:

Воропаева Елена Николаевна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-7542-7285, e-mail: vena.81@mail.ru
Поспелова Татьяна Ивановна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-1261-5470, e-mail: postatgem@mail.ru
Нестерец Алина Михайловна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-1432-0473, e-mail: alinvaleeva1994@gmail.com
Чуркина Мария Игоревна, ORCID: 0000-0002-1301-5944, e-mail: nats.sagan@yandex.ru
Березина Ольга Валерьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4584-658X, e-mail: ovb-mail@ya.ru
Максимов Владимир Николаевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Information about the authors:

Elena N. Voropaeva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7542-7285, e-mail: vena.81@mail.ru
Tatyana I. Pospelova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-1261-5470, e-mail: postatgem@mail.ru
Alina M. Nesterets, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1432-0473, e-mail: alinvaleeva1994@gmail.com
Maria I. Churkina, ORCID: 0000-0002-1301-5944, e-mail: nats.sagan@yandex.ru
Olga V. Berezina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4584-658X, e-mail: ovb-mail@ya.ru
Vladimir N. Maksimov doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Поступила в редакцию 14.06.2022
После доработки 04.07.2023
Принята к публикации 21.07.2023

Received 14.06.2022
Revision received 04.07.2023
Accepted 21.07.2023

УДК 616.13-089 DOI: 10.18699/SSMJ20230520
Клинический случай / Clinical case

Бифуркационное стентирование на фоне аневризмы передней нисходящей артерии

Р.Е. Калинин[1], И.А. Сучков[1], А.В. Карпов[2], И.Б. Илясов[2], И.Н. Шанаев[1]

[1] Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Минздрава России
390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9
[2] Клиническая больница № 6 им. Г.А. Захарьина
440071, г. Пенза, ул. Стасова, 7

Резюме

Описан клинический случай сочетания аневризмы передней нисходящей артерии в области отхождения диагональной ветви и двух коронаро-желудочковых фистул. Пациентка была стентирована ранее (в 2019 г. – передняя нисходящая артерия и диагональная ветвь и в 2020 г. – огибающая артерия) по поводу стабильной стенокардии. Однако в 2022 г. она поступила в стационар с диагнозом «Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST», и на коронарографии был выявлен тромбоз как полости аневризмы передней нисходящей артерии, так и стентированных ранее сегментов передней нисходящей артерии. В экстренном порядке пациентке выполнено Provisional-стентирование с финальной kissing-дилатацией, в результате которого полностью восстановлены просветы передней нисходящей артерии и диагональной ветви, полость аневризмы не контрастировалась из-за ее эмболизации тромботическими массами.

Ключевые слова: аневризма коронарной артерии, эмболизация аневризмы, коронарная фистула, клинический случай, коронарное стентирование.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Карпов А.В., e-mail: karpov145@yandex.ru
Для цитирования: Калинин Р.Е., Сучков И.А., Карпов А.В., Илясов И.Б., Шанаев И.Н. Бифуркационное стентирование на фоне аневризмы передней нисходящей артерии. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(5):177–183. doi: 10.18699/SSMJ20230520

Bifurcation stenting on the background of an aneurysm of the anterior descending artery

R.E. Kalinin[1], I.A. Suchkov[1], A.V. Karpov[2], I.B. Ilyasov[2], I.N. Shanaev[1]

[1] Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov of Minzdrav of Russia
390026, Ryazan, Vysokovoltnaya st., 9
[2] City Hospital No 6 named after G.A. Zakharin
440071, Penza, Stasova st., 7

Abstract

A case report of a combination of an aneurysm of the anterior descending artery in the area of the departure of the diagonal branch and two coronary-ventricular fistulas has been described. The patient was stented earlier (in 2019 – the anterior descending artery and diagonal branch and in 2020 – the circumflex artery) for stable angina pectoris. However, in 2022, she was admitted to the hospital with a diagnosis of "ST-segment elevation myocardial infarction" and a coronary angiography revealed thrombosis of both the aneurysm cavity of the anterior descending artery and previously stented segments of the anterior descending artery. As an emergency, the patient underwent provisional stenting with final kissing balloon dilation, as a result of which the lumens of the anterior descending artery and the diagonal branch were completely restored, and the aneurysm cavity was not contrasted due to its embolization by thrombotic masses.

Key words: coronary artery aneurysm, aneurysm embolization, coronary fistula, case report, coronary stenting.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Karpov A.V., e-mail: karpov145@yandex.ru
Citation: Kalinin R.E., Suchkov I.A., Karpov A.V., Ilyasov I.B., Shanaev I.N. Bifurcation stenting on the background of an aneurysm of the anterior descending artery. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(5):177–183. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230520

Введение

Аневризма коронарной артерии представляет собой локальное расширение (дилатацию) артерии в 1,5 раза и более по сравнению с исходным диаметром сосуда [1]. Частота ее встречаемости колеблется от 0,2 до 4,9 %, и в 50 % случаев они выявляются вместе с атеросклерозом коронарных артерий [2]. Это позволяет предположить, что основным этиологическим фактором появления аневризм коронарных артерий является атеросклероз, однако также значимую часть составляют врожденные аневризмы [3]. Помимо этого, аневризмы коронарных артерий могут быть следствием артериитов и часто сочетаются с аневризмами других локализаций, что позволяет предполагать наличие дефектов соединительной ткани. В 3,9 % случаев они могут возникать в результате баллонной ангиопластики и стентирования [4–7].

Наиболее часто аневризмы встречаются в правой коронарной артерии – 40,4 %, чуть реже – в ветвях левой коронарной артерии: передней нисходящей артерии (ПНА) – 32,3 %, в огибающей артерии (ОА) – 23,4 % и совсем редко – в самом стволе левой коронарной артерии. Важно отметить, что аневризмы коронарных артерий могут быть множественными и в ряде случаев сочетаться с фистулами [8–10]. В основном они бессимптомны и являются случайной находкой на коронароангиографии (КАГ). Опасность заключается в том, что аневризмы коронарных артерий могут приводить к инфаркту миокарда как за счет тромбоза сосуда на уровне локализации аневризмы, так и за счет эмболизации дистального русла миокарда. Кроме того, может произойти разрыв аневризмы с развитием гемоперикарда и дальнейшей тампонадой сердца.

На сегодняшний день единого подхода к ведению больных с аневризмами коронарных артерий нет. Существуют сторонники динамического наблюдения таких пациентов, в то время как другие врачи выступают за более агрессивный подход ввиду опасности развития вышеперечисленных осложнений. Оперативные вмешательства могут быть проведены либо открытым кардиохирургическим способом (резекция аневризмы и замещение участка артерии протезом), либо эндоваскулярно (эндопротезирование стент-графтом или имплантация стента на уровне локализации аневризмы с последующей эмболизацией полости аневризмы через его ячейки). Однако даже эндоваскулярные методики лечения аневризм коронарных артерий технически не просты, в том числе и на линейных участках поражения.

Мы представляем клиническое наблюдение успешного эндоваскулярного лечения пациентки с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на фоне тромбированной аневризмы ПНА, локализующейся в зоне отхождения диагональной ветви (ДВ) значимого диаметра. Оперативное вмешательство проведено правым радиальным доступом, на ангиографии также выявлена правая аберрантная лучевая артерия, встречающаяся в 1,5–10 % случаях [11].

Описание случая

Пациентка Ф., 63 лет, поступила 11.10.2022 в стационар с диагнозом: Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST. Мультифокальный атеросклероз [12]. Состояние после баллонной ангиопластики и стентирования передней ПНА и ДВ от 2019 г. Состояние после баллонной ангиопластики и стентирования ОА от 2020 г. Гипертоническая болезнь III ст. Риск 4 (очень высокий).

Анамнез заболевания. В 2019 г. в связи со стабильной стенокардией 3-го функционального класса выполнены тройное стентирование ПНА (один стент имплантирован в проксимальном сегменте, два – последовательно в средний сегмент) и стентирование ДВ от устья. Причем на КАГ выявлена аневризма ПНА в проксимальном сегменте до 7 мм в диаметре. Аневризма ПНА захвачена в зону эндопротезирования (стент с лекарственным покрытием). В 2020 г. в связи с сохранением клинической картины стабильной стенокардии 3-го функционального класса выполнены повторная КАГ и стентирование ОА.

В апреле 2022 г. пациентка госпитализирована в ГБУЗ клиническая больница № 6 им. Г.А. Захарьина с диагнозом: ИБС: нестабильная стенокардия. В связи с этим ей была выполнена КАГ: правый тип кровоснабжения сердца; стенты ПНА проходимы, без признаков рестеноза, в дистальной части стента проксимального сегменте визуализируется аневризматическое расширение до 7 мм в диаметре; стент ДВ проходим, без признаков рестеноза, в дистальном отделе ДВ опреде-

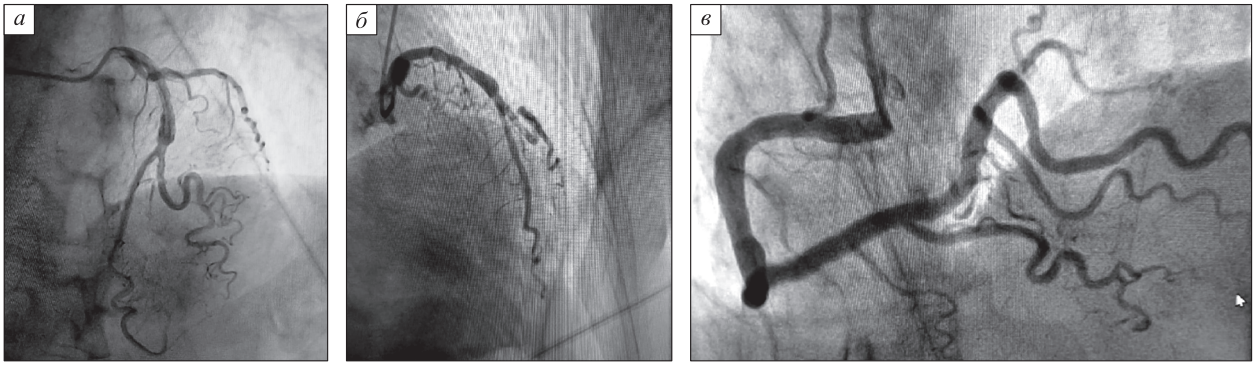


Рис. 1. *Коронарография от апреля 2022 г.: а – левая коронарная артерия, левая краниальная проекция, визуализируется аневризма ПНА; б – левая коронарная артерия, правая краниальная проекция, визуализируется аневризма ПНА; в – правая коронарная артерия, левая краниальная проекция*

Fig. 1. *Coronarography from April 2022: a – left coronary artery, left cranial projection, the aneurysm of the anterior descending artery is visualized; б – left coronary artery, right cranial projection, the aneurysm of the anterior descending artery is visualized; в – right coronary artery, left cranial projection*

ляется коронарожелудочковая фистула; стент ОА проходим, отмечается гиперплазия неоинтимы, суживающая просвет менее 50 %; ПКА с неровными контурами; в дистальном отделе заднебоковой ветви определяется коронарожелудочковая фистула (рис. 1). Пациентка направлена на консультацию в центр федерального уровня для решения вопроса о дальнейшей тактике по поводу аневризмы ПНА, где было принято решение об установке стент-графта в зоне аневризмы, операция была запланирована на ноябрь 2022 г.

Однако 11.10.2022 пациентка поступает в ГБУЗ клиническая больница № 6 им. Г.А. Захарьина с диагнозом: Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST. Ей выполнена экстренная КАГ; правый тип кровоснабжения сердца; в стентах проксимального и среднего сегментов ПНА определяется протяженный дефект контрастирования (тромбоз), суживающий просвет артерии на 50–80 %, в проксимальном сегменте ПНА определяется аневризматическое расширение с признаками тромбоза в полости аневризмы; ДВ отходит сразу после аневризматического расширения; стент ДВ проходим, имеются признаки умеренной гиперплазии неоинтимы, в дистальном отделе ДВ определяется коронарожелудочковая фистула; ОА и ПКА без отрицательной динамики (рис. 2). Коллегиально принято решение об экстренной реваскуляризации ПНА. Также начата внутривенная инфузия ингибитора агрегации тромбоцитов (тирофибана, непептидного антагониста гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов) по стандартной схеме в связи с массированным тромбозом ПНА.

Проводниковый катетер установлен в ствол левой коронарной артерии, коронарный проводник заведен в дистальный отдел ПНА и выполнено двойное последовательное стентирование зоны дефекта контрастирования ПНА (средний и проксимальный сегменты) стентами с лекарственным покрытием NanoMed 3,0×32 мм и NanoMed 4,0×32 мм. На контрольной КАГ: ПНА проходима, стенты ПНА раскрыты полностью, кровоток по ПНА TIMI III, в устье и проксимальном сегменте ДВ визуализируется дефект контрастирования (тромб), суживающий просвет артерии на 99 %, кровоток по ДВ TIMI I (рис. 3). Затем второй коронарный проводник заведен через ячейку стента ПНА в дистальный отдел ДВ и выполнена kissing-дилатация ПНА и ДВ баллонами 4,0×20 мм и 3,0×20 мм соответственно. На контрольной КАГ: просвет ПНА и ДВ восстановлен полностью, стенты проходимы, признаков диссекции не выявлено, полость аневризмы ПНА не контрастируется (рис. 4).

На ЭКГ у пациентки отмечается положительная динамика по передней стенке левого желудочка. Болевой синдром не рецидивировал. Пациентка выписана из стационара на 14-е сутки под динамическое наблюдение у кардиолога.

Обсуждение

Фистулы коронарных артерий – довольно редкая, преимущественно врожденная аномалия, встречающаяся с частотой 0,002 % и обнаруживающая случайно в 0,25 % случаев во время ангиографических исследований. Наиболее часто они локализуются в правой коронарной артерии, а также ее ветвях (около 50 %). Бассейн левой коронарной артерии вовлекается в 35 % случаев. В 90 % случаев фистулы дренируются в правые отделы сердца, легочную артерию, коронарный синус, верхнюю полую вену, гораздо реже (не бо-

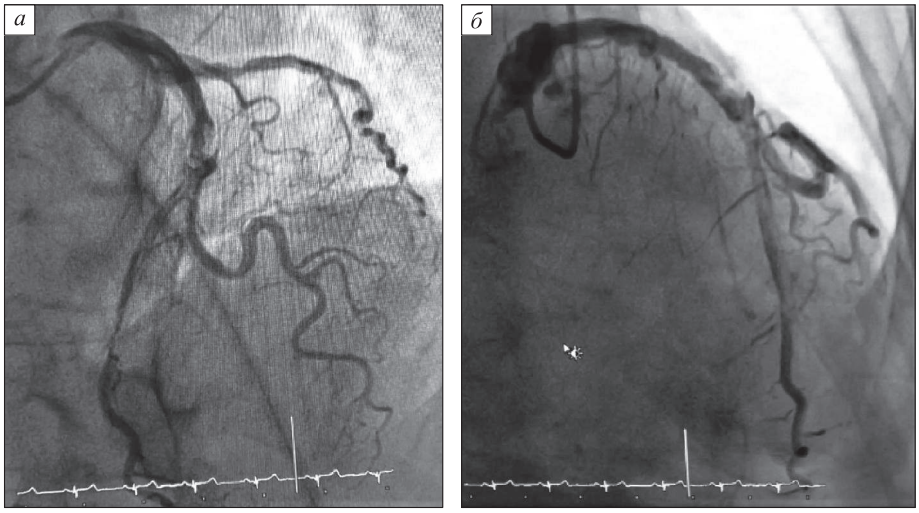


Рис. 2. *Коронарография от 11 октября 2022 г.: а – левая коронарная артерия, левая краниальная проекция, визуализируются множественные дефекты контрастирования ПНА, полости аневризмы ПНА и устья ДВ; б – левая коронарная артерия, правая краниальная проекция, визуализируются множественные дефекты контрастирования ПНА, полости аневризмы ПНА и устья и проксимального сегмента ДВ*

Fig. 2. *Coronarography of October 11, 2022: a – left coronary artery, left cranial projection, multiple contrast defects of the anterior descending artery, aneurysm cavities of the anterior descending artery and the mouth of the diagonal branch are visualized; б – left coronary artery, right cranial projection, multiple contrast defects of the anterior descending artery, aneurysm cavities of the anterior descending artery are visualized arteries and the mouth and proximal segment of the diagonal branch*

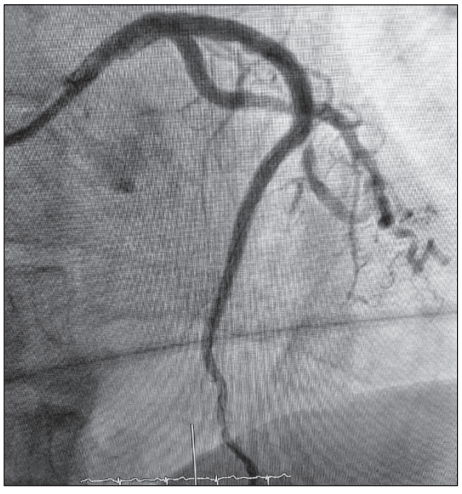


Рис. 3. *Левая коронарная артерия, левая краниальная проекция, дефекты контрастирования в ПНА и аневризма ПНА не визуализируются, определяется компрометация устья ДВ*

Fig. 3. *Left coronary artery, left cranial projection, contrast defects in the anterior descending artery and an aneurysm of the anterior descending artery are not visualized, compromise of the mouth of the diagonal branch is determined*

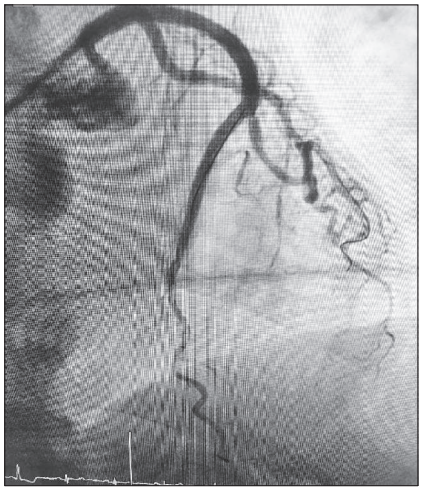


Рис. 4. *Левая коронарная артерия, левая краниальная проекция, дефекты контрастирования в ПНА и ДВ не определяются, аневризма ПНА не визуализируется*

Fig. 4. *Left coronary artery, left cranial projection, contrast defects in the anterior descending artery and diagonal branch are not determined, an aneurysm of the anterior descending artery is not visualized*

лее 3 %) – в левый желудочек [13]. Фистула коронарной артерии с аневризмой сочетаются еще реже, в мировой литературе существует не более 50 описаний таких случаев [14]. В трети наблюдений такие пациенты не предъявляли никаких жалоб, в остальных случаях боль за грудиной являлась наиболее частым симптомом.

В нашем наблюдении фистулы были малого размера и не являлись гемодинамически значимыми для пациентки. Стоит отметить, что при проведении стентирования в 2019 г. эндоваскулярные хирурги не описывали наличия фистул. Однако КАГ является стандартом в выявлении аневризм и стенотических поражений коронарных артерий, в отношении же коронарных фистул ее возможности несколько ограничены [15]. Поэтому вполне вероятно, что их просто не заметили по причине малого размера. Фистулы первоначально, как правило, асимптомны, и только по мере увеличения в размерах появляются жалобы со стороны сердца. Наличие значимого сброса по коронарным фистулам предполагает их оперативное разобщение. В нашем случае сброс не являлся значимым согласно данным КАГ, поэтому пациентке предполагается дообследование в объеме КТ-ангиографии и эхокардиографии с последующим динамическим наблюдением.

Тактика лечения аневризм коронарных артерий до сих пор вызывает споры из-за редкой встречаемости данной патологии и в основном бессимптомного ее течения. Как правило, применяют динамическое наблюдение за пациентом (консервативная терапия с целью профилактики тромбоза аневризмы). При наличии гемодинамически значимой аневризмы прибегают к хирургическому лечению, которое включает в себя или кардиохирургическую операцию, или эндоваскулярное вмешательство. Вопрос о том, какая методика эффективнее, является дискуссионным. В исследовании G. Iannopollo et al. имплантация стент-графтов ассоциирована с большей частотой тромбозов по сравнению с открытой операцией (соответственно 15,5 и 2,2 %) [16]. Однако стоит помнить, что проходимость стент-графтов во многом зависит от соблюдения пациентами приема двойной антиагрегантной терапии в послеоперационном периоде. Напротив, выводом из исследования A. Szalat et al. является предпочтение стент-графта открытой операции при аневризмах диаметром менее 10 мм. Авторы акцентируют внимание на том, что это справедливо только при условии регулярного приема пациентами комбинации аспирина и клопидогреля [17].

Несомненно, эндоваскулярное вмешательство выглядит более привлекательным в связи с его малой травматичностью. Более распространенным на практике является использование стент-графта, чем эмболизация аневризмы через ячейки стента. Это связано с большей технической сложностью и дороговизной эмболизации [18]. В то же время внутрисосудистые методики имеют свои ограничения: извитость сосуда в зоне аневризмы, наличие в зоне аневризмы значимой боковой ветви и большой размер аневризмы. Однако при экстренных вмешательствах это имеет второстепенное значение.

В описанном нами клиническом случае, вероятно, первоначально произошел тромбоз стента, имплантированного в зоне аневризматического расширения, с дальнейшим распространением тромбоза как по застентированным участкам артерии, так и в полость аневризмы. Диаметр аневризмы был менее 10 мм, но сразу за аневризматическим расширением отходила боковая ветвь (ДВ), что накладывало трудности с имплантацией стент-графта в экстренных условиях и увеличивало риск потери просвета ДВ, что привело бы к ЧКВ-ассоциированному инфаркту миокарда. В данном случае эмболизирующим агентом послужили тромботические массы, которые затампонировали полость аневризмы и выключили ее из кровотока. Кроме того, определенную роль сыграл тот факт, что между полостью аневризмы и просветом артерии появился двойной слой балок стентов, это также могло несколько лимитировать кровоток в полости аневризмы. Таким образом, было выполнено Provisional-стентирование с финальной kissing-дилатацией, что, учитывая ранее стентированные устье и проксимальным сегмент ДВ, можно считать двухэтапным revers-TAP-стентированием.

Заключение

Аневризмы коронарных артерий по-прежнему являются недостаточно изученной патологией, что накладывает свой отпечаток на выбор тактики лечения таких пациентов. Также важным является вопрос касательно тактики и объема оперативного вмешательства при аневризмах, осложненных тромбозом, локализующихся в непосредственной близости от боковой ветви значимого диаметра. Ведь в данном клиническом наблюдении можно сказать, что нам повезло реваскуляризовать артерию и заэмболизировать аневризму. Но к какому объему эндоваскулярного лечения прибегать, если такого везения не произошло и нет возможности выполнить экстренное кардиохирургическое вмешательство, вопрос остается открытым.

Список литературы / References

1. Yetkin E., Ozturk S. Coronary artery aneurysm and coronary artery ectasia: what makes the difference? *Angiology*. 2017;68(9):833. doi: 10.1177/0003319716675795

2. Pham V., Hemptinne Q., Grinda J.M., Duboc D., Varenne O., Picard F. Giant coronary aneurysms, from diagnosis to treatment: A literature review. *Arch. Cardiovasc. Dis*. 2020;113(1):59–69. doi: 10.1016/j.acvd.2019.10.008

3. McMartin D.E., Stone A.J., Franch R.H. Multiple coronary-artery aneurysms in a child with angina pectoris. *N. Engl. J. Med.* 1974;290(12):669–670. doi: 10.1056/NEJM197403212901208

4. Белозеров Ю.М., Брегель Л.В., Дзизинский А.А., Субботин В.М. Внезапная сердечная смерть при болезни Кавасаки. *Рос. мед. ж.* 1999;(1):43–45.

Belozerov Ju.M., Bregel' L.V., Dzizinskij A.A., Subbotin V.M. Sudden cardiac death in Kawasaki disease. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation*. 1999;(1):43–45. [In Russian].

5. Kawsara A., Núñez Gil I.J., Alqahtani F., Moreland J., Rihal C.S., Alkhouli M. Management of coronary artery aneurysms. *JACC Cardiovasc. Interv*. 2018;11(13):1211–1223. doi: 10.1016/j.jcin.2018.02.041

6. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Алферов Ю.В., Карпов А.В., Шанаев И.Н. Аневризма левой коронарной артерии: клиническое наблюдение. *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2021;9(4):605–612. doi: 10.23888/HMJ202194605-612

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

7. Костямин Ю.Д., Михайличенко В.Ю., Базиян-Кухто Н.К., Греков И.С. Опыт применения внутриаортальной баллонной контрпульсации как сопровождения коронарного шунтирования и коронарного стентирования у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка и митральной регургитацией ишемического генеза. *Рос. мед.-биол. вестн* 2021;29(3):419–426. doi: 10.17816/PAVLOVJ60221

Kostyamin Yu.D., Mikhailichenko V.Yu., Basiyan-Kukhto N.K., Grekov I.S. Experience of using intra-aortic balloon counterpulsation during coronary bypass surgery and coronary stenting in patients with reduced left ventricular ejection fraction and mitral regurgitation of ischemic genesis. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika Ivana Petrovicha Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021;29(3):419–426. [In Russian]. doi: 10.17816/PAVLOVJ60221

8. Daoud A.S., Pankin D., Tulgan H., Florentin R.A. Aneurysms of the coronary artery. Report of ten cases and review of literature. *Am. J. Cardiol*. 1963;11:228–237. doi: 10.1016/0002-9149(63)90064-x

9. Piao Z.H., Jeong M.H., Jeong H.C., Park K.H., Sim D.S., Hong Y.J., Kim J.H., Ahn Y. Coronary artery fistula with giant aneurysm and coronary stenosis treated by transcatheter embolization and stent. *Korean Circ. J.* 2015;45(3):245–247. doi: 10.4070/kcj.2015.45.3.245

10. Tanaka K., Isihida M., Tanaka R., Itoh T., Naganuma Y., Osaki T., Yoshioka K., Morino Y. Endovascular embolization of coronary artery-pulmonary artery fistulas with double coronary aneurysms. *Int. Hear. J.* 2018;59(4):868–872. doi: 10.1536/ihj.17-504

11. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Мустафаева Р.М. Варианты клинической анатомии артерий верхних конечностей. *Вестн. Авиценны*. 2017;19(1):113–119. doi: 10.25005/2074-0581-2017-19-1-113-119

Kalinin R.E., Suchkov I.A., Mjavanadze N.D., Mustafaeva R.M. Anatomical variations in upper limb arteries. *Vestnik Avitsenny = Bulletin of Avicenna*. 2017;19(1):113–119. [In Russian]. doi: 10.25005/2074-0581-2017-19-1-113-119

12. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Зорин Р.А., Соляник Н.А., Егоров А.А., Крылов А.А., Юдин В.А., Ковалев С.А. Динамика изменения когнитивных функций у пациентов, перенесших вмешательства на каротидном бассейне. *Рос. мед.-биол. вестн*. 2022;30(2):261–270. doi: 10.17816/PAVLOVJ100037

Kalinin R.E., Suchkov I.A., Pshennikov A.S., Zorin R.A., Solyanik N.A., Egorov A.A., Krylov A.A., Yudin V.A., Kovalev S.A. Dynamics of the alterations of cognitive functions in patients with past interventions on the carotid system. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika Ivana Petrovicha Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2022;30(2):261–270. [In Russian]. doi: 10.17816/PAVLOVJ100037

13. Mita N., Kaida S., Kagaya S., Miyoshi S., Kawauchi C., Kanemaru Y., Haque A. Giant coronary artery aneurysm with coronary arteriovenous fistula draining into the coronary sinus. *J. Anesth.* 2011;25(5):749–752. doi: 10.1007/s00540-011-1183-7

14. Hirose H., Amano A., Yoshida S., Nagao T., Sunami H., Takahashi A., Nagano N. Coronary artery aneurysm associated with fistula in adults: collective review and a case report. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1999;5(4):258–264.

15. Pahlavan P.S., Niroomand F. Coronary artery aneurysm: a review. *Clin. Cardiol*. 2006;29(10):439–443. doi: 10.1002/clc.4960291005

16. Iannopollo G., Ferlini M., Koziński M., Ormezzano M.F., Crimi G., Lanfranchi L., Camporotondo R., Visconti L.O., de Ferrari G.M., de Servi S. Patient outcomes with STEMI Caused by aneurysmal coronary artery disease and treated with primary PCI. *J. Am.*

Coll. Cardiol. 2017;69(24):3006–3007. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.030

17. Szalat A., Durst R., Cohen A., Lotan C. Use of polytetrafluoroethylene-covered stent for treatment of coronary artery aneurysm. *Catheter. Cardiovasc. Interv*. 2005;66(2):203–208. doi: 10.1002/ccd.20448

18. Win H.K., Polsani V., Chang S.M., Kleiman N.S. Stent-assisted coil embolization of a large fusiform aneurysm of proximal anterior descending artery: novel treatment for coronary aneurysms. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012;5(1):e3–5. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.966754

Сведения об авторах:

Калинин Роман Евгеньевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-0817-9573, e-mail: rzgmu@rzgmu.ru
Сучков Игорь Александрович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-1292-5452, e-mail: i.suchkov@rzgmu.ru
Карпов Александр Владиславович, ORCID: 0000-0001-9635-9445, e-mail: karpov145@yandex.ru
Илясов Игорь Борисович, ORCID: 0000-0002-8070-5515, e-mail: rabota-vsegda1@mail.ru
Шанаев Иван Николаевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-8967-3978, e-mail: c350@yandex.ru

Information about the authors:

Roman E. Kalinin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-0817-9573, e-mail: rzgmu@rzgmu.ru.
Igor A. Suchkov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-1292-5452, e-mail: i.suchkov@rzgmu.ru
Alexander V. Karpov, ORCID: 0000-0001-9635-9445, e-mail: karpov145@yandex.ru
Igor B. Ilyasov, ORCID: 0000-0002-8070-5515, e-mail: rabota-vsegda1@mail.ru
Ivan N. Shanaev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8967-3978, e-mail: c350@yandex.ru

Поступила в редакцию 17.04.2023
После доработки 03.07.2023
Принята к публикации 23.07.2023

Received 17.04.2023
Revision received 03.07.2023
Accepted 23.07.2023

УДК 614.1:616-036.21 DOI: 10.18699/SSMJ20230521
Оригинальное исследование / Research article

Особенности естественного движения населения в Сибирском федеральном округе в период пандемии коронавирусной инфекции

М.И. Воевода[1], В.М. Чернышев[2], И.Ф. Мингазов[3]

[1] ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2
[2] Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52
[3] Новосибирский НИИ гигиены Роспотребнадзора
630108, г. Новосибирск, ул. Пархоменко, 7

Резюме

Пандемия новой коронавирусной инфекции (НКВИ) привела к ухудшению и без того неблагоприятной демографической ситуации в РФ. Цель исследования – оценить изменения в демографической ситуации в стране и Сибирском федеральном округе (СФО), причины, способствующие их возникновению. **Материал и методы.** Использованы статистические данные Минздрава РФ, Росстата, региональных минздравов субъектов, входящих в СФО, литература, посвященная проблемам демографии. Применялись методы: аналитический, исторический, статистический, в том числе статистическое наблюдение, сводка и группировка материалов, абсолютные и относительные статистические величины, выборка. **Результаты и их обсуждение.** Период пандемии НКВИ в РФ и СФО характеризуется существенным ростом смертности населения, которая стала максимальной в новейшей истории России, т.е. с 1991 г. Претерпела изменение структура основных причин смерти. Заболевания системы кровообращения, новообразования, болезни органов пищеварения и внешние причины составляли в 2019 г. 76,6 % от всех причин, в 2021 г. на них пришлось лишь 60,1 %, при этом НКВИ заняла второе место среди причин смерти (19,1 %). Рождаемость сохранялась на низком уровне и составила в 2021 г. 9,6 на 1000 населения, что на 16,5 % ниже, чем в 2017 г., в связи с чем существенно повысилась (до –6,3 в РФ и до –7,0 на 1000 населения в СФО) естественная убыль населения и сократился показатель средней продолжительности предстоящей жизни. **Заключение.** Все перечисленное свидетельствует о недостаточной эффективности мероприятий по профилактике и предупреждению негативных последствий пандемии, что является практически неизбежным при появлении новых, малоизученных инфекционных заболеваний. Принятые меры по организации оказания медицинской помощи населению в условиях пандемии не были адекватными. Об этом свидетельствуют более высокие показатели общей смертности населения по сравнению с вероятными (обусловленными приростом смертности от НКВИ), существенный рост естественной убыли населения и сокращение продолжительности предстоящей жизни.

Ключевые слова: рождаемость, смертность, естественный прирост, продолжительность жизни, заболеваемость, население.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Чернышев В.М., e-mail: chernyshe-vladimir@yandex.ru
Для цитирования: Воевода М.И., Чернышев В.М., Мингазов И.Ф. Особенности естественного движения населения в Сибирском федеральном округе в период пандемии коронавирусной инфекции. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(5):184–194. doi: 10.18699/SSMJ20230521

Features of natural population movement in the Siberian Federal District during the coronavirus pandemic

M.I. Voevoda[1], V.M. Chernyshev[2], I.F. Mingazov[3]

[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
[3] Novosibirsk Research Institute of Hygiene of Rospotrebnadzor
630108, Novosibirsk, Parkhomenko st., 7

Abstract

The pandemic of a new corona virus infection (NCVI) has worsened the already unfavorable demographic situation in the Russian Federation. Aim of the study was to assess the changes in the demographic situation in the country and the Siberian Federal District and the causes contributing to them. **Material and methods.** Statistical data of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rosstat, regional ministries of health of subjects belonging to the Siberian Federal District, and literature on the problems of demography were used. The following methods were used: analytical, historical, statistical, including statistical observation, summary and grouping of materials, absolute and relative statistical values, sampling. **Results and discussion.** The pandemic period of the new coronavirus infection in RF and SFD is characterized by a substantial increase in the mortality rate, which became the maximum in the newest history of Russia, i.e. since 1991. The structure of the main causes of death has changed. Diseases of the circulatory system, neoplasms, diseases of the digestive organs and external causes, accounted for 76.6 % of all causes in 2019, in 2021 they accounted for only 60.1 %, with NCVI taking second place among causes of death (19.1 %). The birth rate remains at a low level, and in 2021 was 9.6 per 1000 population, which is 16.5 % lower than in 2017, due to which the natural decline in population has significantly increased (to –6.3 in Russia and to –7.0 per 1000 population in SFD) and the average life expectancy has decreased. **Conclusions.** All of the foregoing points to the ineffectiveness of measures to prevent and forestall the adverse effects of the pandemic, which is practically inevitable in the case of new, poorly studied infectious diseases. The measures taken to organize medical care to the population in the conditions of the pandemic have not been adequate. This is evidenced by the higher rates of total mortality of the population, compared to the probable ones (caused by the increase in mortality from NCVI), a significant increase in natural population decline and a reduction in life expectancy.

Key words: birth rate, mortality, natural growth, life expectancy, morbidity, population.

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

Correspondence author: Chernyshev V.M., e-mail: chernyshe-vladimir@yandex.ru

Citation: Voevoda M.I., Chernyshev V.M., Mingazov I.F. Features of natural population movement in the Siberian Federal District during the coronavirus pandemic. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(5):184–194. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230521

Введение

Практическое значение демографии вытекает из важности изучаемых ею явлений. Среди глобальных проблем современности демографическим принадлежит особое место. «Демографический взрыв» в развивающихся и «демографическое старение» в развитых странах порождают глобальные изменения в размещении, структуре, занятости, уровне и характере потребления населения [1]. На протяжении многих лет Россия входит в десятку крупнейших стран мира по численности населения, которое по состоянию на 1 января 2022 г. составляло 145 478 тыс. человек, и страна занимает девятое место в мире по данному показателю. По оценке многих отечественных и зарубежных ученых, Россия может покинуть десятку крупнейших стран мира в ближайшее время [2].

Демографическую ситуацию в Российской Федерации на стыке второго и третьего тысячелетий следует считать неблагоприятной, характеризующейся существенным сокращением численности населения. С 1993 г. страна вступила в стадию затяжного периода депопуляции, среднегодовое число умерших превышало число родившихся на 0,7–0,9 млн человек в год. Она обусловлена низкой, даже для развитых стран, рождаемостью (коэффициент суммарной рождаемости составляет 1,2–1,5 при необходимом для простого воспроизводства населения 2,15). Еще в большей степени она вызвана катастрофически высоким уровнем смертности, характерной для слаборазвитых стран [3–6].

В докладе ООН по итогам 2021 г. о демографической ситуации в мире выводы для России неутешительные. По уровню общей смертности РФ находится на 221 месте из 236 стран. Естественная убыль населения превысила 1 млн человек. Суммарный коэффициент рождаемости составил 1,49 (193 место в мире и 30 из 48 в Европе), а показатель смертности российских мужчин – один из самых высоких в мире. В сложившейся ситуации положительным для России стало то, что стабильно снижалась младенческая смертность, уровень которой оказался значительно меньше, чем в Канаде, США, Китае и Турции [5].

Ситуация, сложившаяся в стране, позволяет говорить о недостаточности предпринимаемых Правительством РФ мер по решению демографической проблемы. Об этом свидетельствует недостижение целевых показателей, таких как общая смертность населения и средняя продолжительность предстоящей жизни. Ощутимое влияние на указанные показатели оказала пандемия новой коронавирусной инфекции (НКВИ), в связи с ко-

торой показатель общей смертности населения как в целом по стране, так и в Сибирском федеральном округе (СФО) оказался самым высоким в новейшей истории России (с 1991 г.). Сокращение средней продолжительности предстоящей жизни в 2021 г. по сравнению с 2019 г. по стране составило 3,2 года, в Сибири – 2,8 [4, 5].

Цель исследования – оценить изменения в демографической ситуации в стране и Сибирском федеральном округе, причины, способствующие их возникновению.

Материал и методы

Использованы статистические данные Минздрава РФ, Росстата, региональных минздравов субъектов, входящих в СФО, научная литература, посвященная проблемам демографии. Применялись методы: аналитический, исторический, статистический, в том числе статистическое наблюдение, сводка и группировка материалов, выборка, относительные и абсолютные статистические величины.

Результаты и их обсуждение

Динамика основных показателей, характеризующих демографические процессы в СФО, в основном соответствует общероссийским тенденциям, но имеет некоторые отличия в связи с особенностями округа, такими как низкая плотность населения, суровый климат, негативное воздействие промышленности на окружающую среду и др., которые оказывают влияние на демографические процессы. Округ имеет в своем составе 10 субъектов РФ, среди которых три республики, два края и пять областей. Территория СФО составляет 4361,7 тыс. км^2, или 25,47 % от территории РФ (вторая по размеру после Дальневосточного федерального округа). Население на 1 января 2022 г. – 16882 тыс. чел., или 11,60 % от численности населения РФ. Плотность населения – 3,9 чел. на 1 км^2. Доля городского населения – 74,4 %, сельского – 25,6 %. В Сибирском, Приволжском и Дальневосточном федеральных округах происходит снижение численности населения, вызванное как естественной убылью населения, так и его миграционным оттоком.

Рождаемость как в целом по стране, так и в СФО в последние 5 лет стабильно снижалась. В округе уменьшение составило в 2021 г. по сравнению с 2017 г. –20,3 %, в то время как в России –16,5 % (табл. 1). Все эти годы рождаемость оставалась выше, чем в среднем по СФО, в республиках Тыва и Алтай, а самой низкой в 2021 г., как и в 2017 г., была в Алтайском крае и Кемеровской области. За анализируемый период наиболее существенным снижение этого показателя было в Томской области (–25,2 %) и Алтайском крае (–23,2 %). Менее других он уменьшился в Республике Тыва (–8,7 %), где рождаемость постоянно остается самой высокой в округе [7, 8].

Как в целом по стране, так и в СФО пандемия НКВИ оказала существенное влияние на основные демографические процессы [2]. Темпы снижения рождаемости даже сократились по сравнению с доковидным периодом: так, если в 2018 г. по сравнению с 2017 произошло снижение показателя в РФ на 5,2 %, а в СФО на 7,7 %, то в 2021 г. по сравнению с 2020 г. как в целом по стране, так и в округе оно составило 2,0 % (см. табл. 1). В связи с вышеизложенным можно сделать вывод, что пандемия не оказала существенного негативного влияния на рождаемость.

Одним из серьезных последствий пандемии НКВИ является рост общей смертности населения,

Таблица 1. *Годовые показатели рождаемости в СФО на 1000 населения (2017–2021 гг.)*

Table 1. *Annual birth rates in the Siberian Federal District per 1,000 population (2017–2021)*

Территория	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2021/2017 (%)
РФ	11,5	10,9	10,1	9,8	9,6	83,5
СФО	12,3	11,4	10,4	10,0	9,8	79,7
Республика Алтай	15,8	15,3	13,6	13,3	13,0	82,3
Республика Тыва	21,9	20,2	18,6	20,2	20,0	91,3
Республика Хакасия	12,4	11,6	10,4	10,1	9,9	79,8
Алтайский край	10,8	10,0	9,1	8,6	8,3	76,8
Красноярский край	12,4	11,7	10,5	10,1	10,0	80,6
Иркутская обл.	13,4	12,8	11,8	11,3	11,0	82,1
Кемеровская обл.	10,5	9,9	9,0	8,5	8,3	79,0
Новосибирская обл.	12,4	11,7	10,7	10,3	10,2	82,2
Омская обл.	11,5	10,9	9,8	9,3	9,2	80,0
Томская обл.	11,9	10,9	9,9	9,2	8,9	74,8

Таблица 2. *Общая смертность населения в СФО (2017–2021 гг.)*

Table 2. *Total population mortality in the Siberian Federal District (2017–2021)*

Территория	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2021/2017
РФ	12,4	12,5	12,3	14,5	16,8	1,35
СФО	12,7	13,0	12,9	15,0	17,2	1,35
Республика Алтай	9,7	10,1	10,1	11,3	13,0	1,34
Республика Тыва	8,7	8,8	8,3	9,2	9,1	1,04
Республика Хакасия	12,6	12,4	12,5	14,0	16,0	1,26
Алтайский край	14,0	14,2	14,0	16,4	19,1	1,36
Красноярский край	12,3	12,4	12,2	14,1	16,5	1,34
Иркутская обл.	12,9	13,1	13,2	14,9	17,6	1,36
Кемеровская обл.	14,1	14,4	14,2	16,2	18,2	1,29
Новосибирская обл.	12,9	13,0	12,7	15,3	17,0	1,36
Омская обл.	12,9	12,9	12,6	15,5	17,8	1,37
Томская обл.	11,4	11,1	11,3	13,3	15,5	1,35

которая в 2021 г. по сравнению с 2017 г. по России и в СФО увеличилась в 1,35 раза, в то время как в течение первого года пандемии (2020 г.) по сравнению с 2017 г. рост составил в РФ 17,0 %, а по округу – 18,1 %. В большинстве территорий рост его был около трети, более существенным оказался в Омской обл. (в 1,37 раза), а самым низким – в Республике Тыва (в 1,04 раза) (табл. 2) [7, 10].

В резком увеличении общей смертности населения во время пандемии важнейшую роль, наряду с другими факторами, сыграла смертность от самой НКВИ. Статистические данные свидетельствуют о том, что в СФО как в 2020, так и 2021 г. этот показатель был ниже, чем в среднем по стране: соответственно на 17,0 и 8,0 % (табл. 3). Уровень смертности от этой патологии среди субъектов округа существенно колебался: в 2020 г. в Омской области он был больше, чем в Республике Алтай, в 1,89 раза, в 2021 г. – еще существеннее, в 4,5 раза. В течение двух указанных лет самой низкой смертность от НКВИ была в Республике Тыва и Кемеровской области. Рост этого показателя в 2021 г. по сравнению с 2020 г. колебался от +49,3 % в Республике Тыва до +616,8 % в Томской области. При этом в СФО он был несколько выше, чем в РФ (+256,1 и +221,7 % соответственно) [7, 8, 11].

Учитывая то, что многие связывают рост общей смертности населения только с пандемией НКВИ, мы рассчитали условный показатель, который назвали вероятной смертностью с учетом умерших от указанной инфекции, т.е. суммиро-

Таблица 3. *Смертность населения от COVID-19 в Сибирском федеральном округе*

Table 3. *COVID-19 population mortality in the Siberian Federal District*

Территория	2020 г.		2021 г.		2021/2020, %
	n	На 100 000 населения	*n*	На 100 000 населения	
РФ	144691	98,79	465525	319,15	+221,7
СФО	13997	82,04	49848	294,15	+256,1
Республика Алтай	160	72,54	542	244,96	+238,8
Республика Тыва	221	67,20	330	99,55	+49,3
Республика Хакасия	504	94,53	1930	364,02	+282,9
Алтайский край	1725	74,78	7480	327,74	+333,6
Красноярский край	2753	96,22	9073	318,07	+239,6
Иркутская обл.	2406	100,96	8449	357,09	+251,2
Кемеровская обл.	842	31,83	3078	117,53	+265,6
Новосибирская обл.	2378	85,17	7809	280,59	+228,4
Омская обл.	2634	137,53	8476	448,08	+221,8
Томская обл.	374	34,80	2681	250,72	+616,8

Таблица 4. *Соотношение общей и вероятной смертности населения*

Table 4. *Ratio of total and probable mortality of the population*

Территория	Общая смертность населения в 2019 г. на 1000 населения	2021 г.			
		Общая смертность населения фактическая на 1000 населения	Смертность от НКВИ на 1000 населения	Вероятная смертность с учетом прироста количества умерших от НКВИ	Отклонение фактической смертности от вероятной
РФ	12,3	16,8	3,2	15,5	+1,3
СФО	12,9	17,2	2,9	15,1	+2,1
Республика Алтай	10,1	13,0	2,4	12,4	+0,6
Республика Тыва	8,3	9,1	1,0	9,3	–0,2
Республика Хакасия	12,5	16,0	3,6	16,1	–0,1
Алтайский край	14,0	19,1	3,3	17,3	+1,8
Красноярский край	12,2	16,5	3,2	15,4	+1,1
Иркутская обл.	13,2	17,6	3,6	16,8	+0,8
Кемеровская обл.	14,2	18,2	1,2	15,4	+2,8
Новосибирская обл.	12,7	17,0	2,8	15,5	+1,5
Омская обл.	12,6	17,8	4,5	17,1	+0,7
Томская обл.	11,3	15,5	3,2	14,5	+1,0

вали показатель общей смертности населения в 2019 г. и смертность от НКВИ в 2021 г. Разница между общей смертностью населения за 2021 г. и этим показателем будет указывать на то, что имели место и другие факторы, дополнительно повлиявшие на уровень смертности населения. Анализ показал, что как в РФ, так и в СФО реальные показатели смертности выше вероятных (табл. 4). Только в двух территориях (республиках Тыва и Хакасия) показатель оказался ниже расчетного, т.е. в них увеличение общей смертности реально произошло за счет НКВИ. Во всех остальных регионах колебания составляют от +0,6 ‰ (Республика Алтай) до +2,8 ‰ (Кемеровская область). Превышение вероятных показателей, скорее всего, обусловлено теми ограничениями, которые были предприняты в связи с пандемией, а в некоторых случаях – недоучетом больных НКВИ [7, 8, 10, 11].

Анализ повозрастной смертности в 2021 г. по сравнению с ее среднесложившимся уровнем за период с 2011 по 2019 г. в СФО свидетельствует о том, что среди лиц в возрасте до 40 лет наблюдалось даже снижение этого показателя, особенно среди детей до года, в СФО разница была существенней, чем в РФ (табл. 5). У лиц 40 лет и старше устойчивая тенденция роста разницы имела место во всех возрастных группах, максимальное значение смертности наблюдалось начиная с 80 лет, особенно в группе 85 лет и старше. По сравнению с показателями в целом по стране для СФО характерно то, что практически во всех возрастных группах они были выше. Наиболее существенная разница среди умерших была в возрасте старше 70 лет: в группе 70–74 года – 4,4 %, среди лиц 75–79 лет – 19,2 %, в 80–84 года – 18,4 % и в группе 85 и старше – 43,3 % [7, 12, 13].

В период пандемии в СФО претерпела изменение структура основных причин смерти. Заболевания системы кровообращения, новообразования, болезни органов пищеварения и внешние причины составляли в 2019 г. 76,6 % от всех причин, в 2021 г. на них пришлось лишь 60,1 % (табл. 6). В 2019 г. на первом месте были заболевания системы кровообращения, на втором – новообразования, на третьем – внешние причины. В 2021 г. НКВИ заняла второе место среди причин смерти, первое осталось за заболеваниями системы кровообращения, удельный вес которых снизился, а новообразования сместились на третье место, при этом их доля среди причин смерти тоже сократилась [7, 10–13].

Среди лиц трудоспособного возраста до 40 лет смертность была ниже, чем в среднем за период с 2011 по 2019 г., а в последующих группах (до 64 лет включительно) – больше. При этом превышение было практически одинаковым в СФО и РФ (см. табл. 5). В 2019 г. на первом месте были заболевания системы кровообращения, на втором – внешние причины, на третьем – новообразования. В 2021 г., несмотря на некоторое снижение удельного веса основных причин смерти, первые три причины остались прежними, а вот на четвертом месте оказалась НКВИ (см. табл. 6) [7, 10–13].

Таблица 5. *Повозрастные показатели смертности в РФ и СФО (на 1000 населения)*

Table 5. *Age-specific mortality rates in the Russian Federation and the Siberian Federal District (per 1,000 population)*

Возраст, лет	РФ					СФО				
	2019	2020	2021	2011–2019	2021 к среднему за 2011–2019	2019	2020	2021	2011–2019	2021 к среднему за 2011–2019
До года	4,9	4,5	4,6	6,6	–2,0	5,8	5,5	5,1	7,3	–2,2
1–4	0,3	0,3	0,3	0,4	–0,1	0,4	0,3	0,3	0,5	–0,2
5–9	0,2	0,2	0,2	0,2	0,0	0,2	0,2	0,2	0,3	–0,1
10–14	0,2	0,2	0,2	0,3	–0,1	0,3	0,2	0,3	0,4	–0,1
15–19	0,6	0,4	0,6	0,7	–0,1	0,7	0,5	0,7	0,9	–0,2
20–24	0,9	0,6	1	1,3	–0,3	1,2	0,7	1,2	1,7	–0,5
25–29	1,4	1	1,5	2,0	–0,5	2	1,2	1,8	2,8	–1,0
30–34	2,4	1,4	2,6	3,3	–0,7	3,5	1,9	3,4	4,5	–1,1
35–39	3,8	4	4,2	4,5	–0,3	5,1	5,3	5,5	5,9	–0,4
40–44	5,2	5,7	6,1	5,5	0,6	6,8	7,2	7,7	6,8	0,9
45–49	6,4	5,7	8	7,0	1,0	7,5	7,2	9,4	8,2	1,2
50–54	8,5	9,7	10,5	9,5	1,0	9,8	10,8	11,8	10,9	0,9
55–59	12,1	13,9	15,6	13,5	2,1	14	15,6	17,4	15,4	2,0
60–64	17,6	20,6	23,4	19,4	4,0	20	23	26	22,0	4,0
65–69	24,4	29,6	34,8	26,1	8,7	27,7	32,7	38,4	29,5	8,9
70–74	34,1	42,6	51,3	37,7	13,6	38	46,8	55,7	41,5	14,2
75–79	53,4	64	73,2	58,1	15,1	58,7	69,3	80,3	62,2	18,1
80–84	82,7	101	117	93,4	23,9	88,6	108	127	98,4	28,3
85 и более	164	190	211	170,7	40,4	179	211	238	180,3	57,9
Все население	12,3	14,6	16,7	12,9	3,8	12,9	15,1	17,2	13,2	4,0

К 2021 г. младенческая смертность в РФ снизилась более чем в 4 раза по сравнению с 1993 г., когда она была максимальной за всю историю современной РФ. В последние годы Россия по этому показателю выглядит не хуже многих стран. Конечно, есть еще над чем работать, и снижать младенческую смертность в дальнейшем [5]. В СФО показатель младенческой смерти остается постоянно выше, чем в целом по стране. В 2021 г. его снижение по сравнению с 2017 г. в округе составило 1,28, а в стране – в 1,21 раза, самым высоким показатель был в республиках Алтай и Тыва, самым низким – в Омской и Томской областях (табл.7) [7, 10–13].

В 2013 г. в России начался естественный прирост населения, хотя очень небольшой, и сохранялся до 2015 г. включительно. С 2016 г. его вновь сменила убыль. Такая динамика была обусловлена не столько темпами снижения рождаемости, сколько низкой скоростью уменьшения смертности населения, которая в последние два года резко выросла, что привело к увеличению убыли, ставшей в СФО больше, чем в РФ. Наиболее существенной естественная убыль была в Алтайском крае, Иркутской, Омской и Томской областях (табл. 8). В этих же субъектах и смертность от НКВИ была выше, чем в среднем по округу. Только в Республике Тыва, несмотря на некоторое снижение рождаемости, естественный прирост остается достаточно высоким, а в Республике Алтай оказался равен 0 [7, 8].

В оценке демографической ситуации важное место занимает такой показатель, как естественный прирост населения. С 1992 г. на смену ему как в целом по стране, так и в СФО пришла естественная убыль. Наибольшее значение ее было в стране в 1999, 2000, 2001 и 2002 гг. Еще одним важным показателем, характеризующим есте-

Таблица 6. *Структура повозрастной смертности по классам причин смерти в СФО в 2019 и 2021 гг. (%)*

Table 6. *The structure of age-specific mortality by cause of death in the Siberian Federal District in 2019 and 2021 (%)*

Возраст, лет	2019 г.					2021 г.				
	От новообразований	От болезней системы кровообращения	От болезней органов пищеварения	От внешних причин	От НКВИ	От новообразований	От болезней системы кровообращения	От болезней органов пищеварения	От внешних причин	От НКВИ
До года	0,8	1,4	0,6	5,6	0,0	0,8	1,2	0,6	5,9	1,0
1–4	12,5	2,4	0,8	33,4	0,0	11,6	2,0	1,8	33,2	2,1
5–9	16,2	3,0	1,2	41,9	0,0	17,4	3,2	1,3	40,1	1,6
10–14	10,8	5,0	1,3	49,5	0,0	11,5	4,4	1,1	53,0	1,8
15–19	6,2	6,0	1,2	67,3	0,0	6,3	6,3	1,5	63,1	3,2
20–24	5,3	8,4	1,7	67,2	0,0	4,7	7,5	1,9	62,3	5,4
25–29	5,7	11,4	5,2	53,8	0,0	5,0	11,2	5,0	50,5	7,0
30–34	6,7	15,8	8,7	40,7	0,0	5,4	15,3	8,8	38,0	7,7
35–39	8,3	19,5	11,3	31,3	0,0	6,7	19,4	11,2	29,3	8,6
40–44	11,2	25,1	12,5	25,5	0,0	8,9	23,4	12,3	22,7	10,0
45–49	15,8	31,5	11,7	20,2	0,0	12,4	28,1	11,5	16,8	12,1
50–54	20,6	36,3	10,2	15,2	0,0	15,4	31,5	9,5	12,1	15,3
55–59	24,6	40,2	8,6	10,8	0,0	17,6	33,8	7,3	8,2	18,3
60–64	26,1	44,2	7,0	7,1	0,0	18,2	35,4	5,7	5,2	21,1
65–69	26,6	47,1	5,6	4,6	0,0	17,5	36,7	4,3	3,3	23,6
70–74	24,1	51,1	4,5	3,2	0,0	15,1	39,2	3,3	2,1	24,7
75–79	17,5	57,4	3,9	2,4	0,0	11,9	43,2	2,9	1,7	23,4
80–84	12,0	56,7	3,4	1,9	0,0	7,8	44,4	2,5	1,3	20,7
85 и более	5,9	53,6	2,5	1,4	0,0	4,1	45,5	1,9	1,1	14,5
Не указано	–	–	–	–	–	2,6	22,5	3,1	23,1	5,0
Трудоспособный	15,2	30,2	9,8	23,5	0,0	12,3	28,0	9,3	19,3	12,2
Все население	16,6	46,8	5,5	7,7	0,0	11,6	38,3	4,5	5,7	19,1

Таблица 7. *Младенческая смертность в РФ и регионах СФО в 2017–2021 гг. (на 1000 живорожденных)*

Table 7*. Indicators of infant mortality in the Russian Federation and regions of the Siberian Federal District in 2017–2021 (per 1000 live births)*

Территория	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.
РФ	5,6	5,1	4,9	4,5	4,6
СФО	6,4	6,1	5,8	5,5	5,0
Республика Алтай	9,9	8,4	10,9	7,4	6,9
Республика Тыва	8,6	9,4	6,6	5,3	5,6
Республика Хакасия	5,2	4,1	3,9	3,9	5,5
Алтайский край	7,1	7,4	5,3	4,8	4,5
Красноярский край	6,3	5,5	6,4	5,4	5,3
Иркутская обл.	7,1	7,1	5,9	6,1	5,3
Кемеровская обл.	6,9	5,2	6,2	5,6	5,5
Новосибирская обл.	4,9	5,1	4,9	5,6	5,1
Омская обл.	6,9	6,7	6,9	5,7	3,8
Томская обл.	4,3	5,1	4,4	4,5	4,2

Таблица 8. *Показатели естественного прироста (убыли) населения в РФ и регионах СФО в 2017–2021 гг. (на 1000 населения)*

Table 8. *Indicators of natural increase (decrease) of population in the Russian Federation and regions of the Siberian Federal District in 2017–2021 (per 1000 population)*

Территория	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2021/2017
РФ	–0,9	–1,6	–2,2	–4,7	–7,2	–6,3
СФО	–0,4	–1,6	–2,5	–5,0	–7,4	–7,0
Республика Алтай	6,1	5,2	3,5	2,1	0	–6,1
Республика Тыва	13,2	11,4	10,3	10,8	10,9	–2,3
Республика Хакасия	–0,2	–0,8	–2,1	–3,9	–6,1	–5,9
Алтайский край	–3,2	–4,2	–4,9	–7,7	–10,8	–7,6
Красноярский край	0,1	–0,7	–1,7	–4,0	–6,5	–6,6
Иркутская обл.	0,5	–0,3	–1,4	–3,5	–6,6	–7,1
Кемеровская обл.	–3,6	–4,5	–5,2	–7,7	–9,9	–6,3
Новосибирская обл.	–0,5	–1,3	–2,0	–5,0	–6,8	–6,3
Омская обл.	–1,4	–2,0	–2,8	–6,2	–8,6	–7,2
Томская обл.	0,5	–0,2	–1,4	–4,1	–6,6	–7,1

ственное движение населения, является средняя продолжительность предстоящей жизни (СППЖ). В России она в течение многих лет существенно меньше, чем в развитых странах. Наиболее заметным снижение СППЖ россиян было в 90-х годах. Принимаемые государством меры способствовали постоянному повышению указанного показателя в текущем столетии. В результате этого СППЖ населения страны в 2019 г. была выше, чем в 1991 г., на 4,4 года, а в СФО – на 3,4 года. Наиболее заметным увеличение показателя было в Республике Тыва (+6,7 года), наименьшим – в Кемеровской области (+2,7 года).

Существенным сокращением СППЖ сопровождалась пандемия НКВИ (табл. 9). Разница между субъектами, входящими в округ, была двукратной. В 2021 г. сокращение продолжилось в сравнении с 2020 г., возросла и разница между уровнем рассматриваемого показателя в разных субъектах округа: если в Республике Тыва он даже несколько увеличился, то в Республике Хакасия и Алтайском крае снизился (см. табл. 9). По итогам двух лет пандемии, как и отдельно по годам, уменьшение СППЖ в СФО было меньше, чем в целом по стране, при этом она в округе оставалась ниже, чем в РФ. Наиболее заметным сокращение СППЖ было в Омской области, Алтайском крае и Новосибирской области. Наименьшее снижение зарегистрировано в Республике Тыва (см. табл. 9) [7, 14, 15].

Заболеваемость населения по обращаемости за медицинской помощью в СФО в период пандемии имела своеобразную динамику (табл. 10). Общая заболеваемость в расчете на 1000 населения в целом по округу снизилась в 2021 г. по сравнению с 2019 г. на 0,6 %, в то время как по РФ повысилась на 1,7 %. В четырех субъектах (Республика Хакасия, Красноярский край, Кемеровская и Томская области) уменьшилась, в остальных была несколько выше, чем в 2019 г.; наиболее заметным увеличение было в Республике Алтай (+10,5 %). В 2020 г. снижение общей заболеваемости имело место в 8 из 10 субъектов, входящих в округ, а первичной – в 6 (см. табл. 8). Можно предположить, что указанные изменения не отражают реальную ситуацию в связи с тем, что в 2020 г. были введены ограничения на посещение поликлиник, кроме того люди, боясь заражения НКВИ, реже обращались сами. Это подтверждается тем, что количество посещений на одного человека в 2019 г. составляло 8, в 2020 г. сократилось до 6,2 (–22,5 %), а в 2021 г. составило 6,5 (–18,8 % по сравнению с 2019 г.) [7, 16, 17].

Ограничения коснулись и госпитализации, прежде всего плановой. В 2019 г. госпитализация составляла 192,8 на 1000 населения, в 2020 г. – 159,6 (–17,2 %), в 2021 г. – 183,8 (–4,7 %). Все перечисленное способствовало «накоплению» количества потенциальных обращений, что выразилось в увеличении прежде всего первичной заболеваемости. Наибольший рост имел место в Республике Алтай и Омской области. Как отмечалось ранее, динамика общей заболеваемости была незначительной (см. табл. 10). Вероятно, это может быть обусловлено тем, что по сравнению со средним показателем за 2011–2019 гг. у лиц старше 70 лет общая смертность была больше, чем в других возрастных группах (см. табл. 5). Именно в этом возрасте люди имеют минимум одно хроническое заболевание, а чаще всего несколько. Уход из жизни именно их мог способствовать со-

Таблица 9. *Показатели средней ожидаемой продолжительности жизни в РФ и регионах СФО в 2019–2021 гг.*

Table 9. *Indicators of average life expectancy in the Russian Federation and regions of the Siberian Federal District in 2019–2021*

Территория	2019 г.		2020 г.			2021 г.			
	СППЖ (лет) *	Общая смертность**	СППЖ 2020 г	СППЖ (лет) 2020/2019	Общая смертность	СППЖ 2021	СППЖ (лет) 2021/2020	2021г. Общая смертность	СППЖ 2021/2019
РФ	73,3	12,3	71,5	–1,8	14,5	70,1	–1,4	16,8	–3,2
СФО	71,1	12,9	69,6	–1,5	15,0	68,3	–1,3	17,2	–2,8
Республика Алтай	70,3	10,1	69,2	–1,1	11,3	67,9	–1,3	13,0	–2,4
Республика Тыва	67,6	8,3	66,2	–1,4	9,2	66,9	+ 0,7	9,1	–0,3
Республика Хакасия	71,1	12,5	70,1	–1,0	14,0	68,5	–1,6	16,0	–2,6
Алтайский край	71,6	14,0	70,2	–1,4	16,4	68,6	–1,6	19,1	–3,0
Красноярский край	71,2	12,2	69,8	–1,4	14,1	68,4	–1,4	16,5	–2,8
Иркутская область	69,6	13,2	68,2	–1,3	14,9	66,8	–1,4	17,6	–2,8
Кемеровская обл.	69,8	14,2	68,5	–1,3	16,2	67,6	–0,9	18,2	–2,2
Новосибирская обл.	72,2	12,7	70.3	–1,9	15,3	69,2	–1,1	17,0	–3,0
Омская область	72,3	12,6	70,3	–2,0	15,5	69,0	–1,3	17,8	–3,3
Томская область	72,8	11,3	71,2	–1,6	13,3	69,7	–1,5	15,5	–3,1

Примечание: * – средняя продолжительность предстоящей жизни; **– в расчете на 1000 населения.

Таблица 10. *Заболеваемость населения СФО (по обращаемости, на 1000 населения) (2019–2021 гг.)*

Table 10. *Population morbidity (on demand) of the Siberian Federal District (2019–2021)*

Территория	Заболеваемость общая				Заболеваемость первичная			
	2019 г.	2020 г.	2021 г.	**2021/2019, %**	2019 г.	2020 г.	2021 г.	**2021/2019, %**
РФ	164899,4	156419,2	167713,8	**101,7**	78024,3	75989,7	85531,6	**109,6**
СФО	177698,8	166166,3	177595,8	**99,4**	83753,3	80928,5	90645,2	**108,2**
Республика Алтай	171232,7	176492,9	189278,8	**110,5**	87538,2	91262,8	102145	116,7
Республика Тыва	116027,8	112787,7	117928,2	**101,6**	61433,3	61405	65371,3	**106,4**
Республика Хакасия	171069	152988,4	163490,1	**95,6**	92469,8	83775,8	96582,9	**104,4**
Алтайский край	253570,8	230465,1	255179,3	**100,8**	109002	98749,2	114540	**105,1**
Красноярский край	162579	154123,4	161396,7	**99,3**	77330,6	77657,6	85138,6	**110,1**
Иркутская обл.	188331,8	168018,2	191335,4	**101,6**	95963,8	88153,6	106962	**111,5**
Кемеровская обл.	157732,7	146641	154778,2	**98,1**	83005,9	79509,9	86953,1	**104,8**
Новосибирская обл.	163953,5	165553,7	173356,7	**105,7**	72364,2	75724,6	80873,6	**111,8**
Омская обл.	169772,9	164381	170068,6	**100,2**	72827	74881,1	83779,5	**115,0**
Томская обл.	153217,2	129705,2	127456,9	**83,2**	71932,2	65595,1	67071,6	**93.2**

кращению количества зарегистрированных хронических заболеваний [7].

Заключение

Динамика демографических показателей в стране в период пандемии характеризуется существенным ростом смертности населения, которая стала максимальной в новейшей истории России, т.е. с 1991 г. В стране она составила в 2021 г. 16,8 на 1000 населения, а в СФО была на 0,4 ‰ выше. При этом рождаемость продолжает снижаться, в 2021 г. она была на 16,5 % меньше, чем в 2017 г. Естественная убыль населения существенно повысилась (до –6,3 в РФ и до –7,0 на 1000 населения в СФО). Такие изменения привели к сокращению СППЖ, которое составило в 2021 г. по сравнению с 2019 г. по стране –3,3 года, в СФО –2,8 года. Указанные негативные изменения в демографических процессах в нашей стране явились следствием пандемии НКВИ, прежде всего результатом того, что проводимые противоэпидемические мероприятия в связи с ней были недостаточно эффективными. Ограничения посещения поликлиник и госпитализации в плановом порядке пациентов с хроническими заболеваниями также способствовали росту смертности населения. Все перечисленное свидетельствует о недостаточной эффективности мероприятий по профилактике и предупреждению негативных последствий пандемии, что является практически неизбежным при появлении новых, малоизученных инфекционных заболеваний. Принятые меры по организации оказания медицинской помощи населению в условиях пандемии не были адекватными, о чем свидетельствуют более высокие показатели общей смертности населения по сравнению с вероятными (обусловленными приростом смертности от НКВИ).

Список литературы

1. Коновалова Г. Г. Демография: учеб. пособие. Ярославль: ЯрГУ, 2013. 128 с.

2. Аракчеева О.В., Кривдина И.Ю. Современная демографическая ситуация в Российской Федерации: региональный аспект. *Успехи соврем. естествозн*. 2020;11:39–44. doi: 10.17513/use.37512

3. Росстат. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2021 года. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Bul_chislen_nasel-pv_01-01-2022.pdf

4. Елин А.М., Пашин Н.П. Проблемы демографии и пути их решения в современной России. *Вестн. науки и образ*. 2019;17(71):19–28.

5. Фефилов В.Н. Россия в цифрах 1990–2021 гг. Демография. Режим доступа: https://proza.ru/2022/07/17/859

6. Сапунов А.В., Сапунова Т.А., Багян Н.А. Анализ актуальной демографической ситуации в Российской федерации. *Естественно-гуманитарные исследования.* 2021;33(1):187–190. doi: 10.24412/2309-4788-2021-10854

7. Основные показатели здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в 2021 году. Сборник статистических и аналитических материалов. Вып. 21. Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2022. 252 с.

8. Росстат. Естественное движение населения в 2021 году. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/folder/12781

9. Росстат. Здравоохранение в России. 2021: Статистический сборник. М., 2021. 173 с.

10. Росстат. Число умерших по основным классам причин смерти. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/folder/12781

11. Росстат. Сведения о числе зарегистрированных умерших с установленным диагнозом коронавирусной инфекции. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/folder/12781

12. Росстат. Возрастные коэффициенты смертности. Режим доступа: https://www.fedstat.ru/indicator/30974

13. Росстат. Естественное движение населения Российской Федерации за 2021 год. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13269

14. Продолжительность жизни в субъектах Российской Федерации. Режим доступа: https://ru.wikipedia.org/wiki/Продолжительность_жизни_в_субъектах_Российской_Федерации

15. Лещенко Я.А., Лисовцов А.А. Ожидаемая продолжительность жизни в Сибирском федеральном округе и Иркутской области в 1990–2018 годах: тенденции и особенности. *Экол. человека*. 2021;28(6):28–35. doi: 10.33396/1728-0869-2021-6-28-35

16. Котова Е.Г., Кобякова О.С., Стародубов В.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Оськов Ю.И., Поликарпов А.В., Шелепова Е.А. Заболеваемость всего населения России в 2021 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. Ч. 1. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2022. 143 с. doi: 10.21045/978-5-94116-071-6-2022

17. Котова Е.Г., Кобякова О.С., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Оськов Ю.И., Поликарпов А.В., Шелепова Е.А. Заболеваемость всего населения России в 2021 году: статистические материалы. Ч. 2. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2022. 145 с. doi: 10.21045/978-5-94116-072-3-2022

18. Росстат. Суммарный коэффициент рождаемости. Режим доступа: https://www.fedstat.ru/indicator/43697

References:

1. Konovalova G.G. Demography. Manual. Yaroslavl: YarGU, 2013. 128 p. [In Russian].
2. Arakcheeva O.V., Krivdina I.Yu. Current demographic situation in the Russian Federation: regional aspect. *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya = Advances in Current Natural Sciences*. 2020;11:39–44. [In Russian]. doi: 10.17513/use.37512
3. Rosstat. The population of the Russian Federation by gender and age as of January 1, 2021. Available at: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Bul_chislen_nasel-pv_01-01-2022.pdf [In Russian].
4. Elin A.M., Pashin N.P. Problems of demography and their solutions in modern Russia. *Vestnik nauki i obrazovaniya = Bulletin of Science and Education*. 2019;17(71):19–28. [In Russian].
5. Fefilov V.N. Russia in figures 1990–2021. Demography. Available at: https://proza.ru/2022/07/17/859 [In Russian].
6. Sapunov A.V., Sapunova T.A., Bagyan N.A. Analysis of the current demographic situation in the Russian Federation. *Yestestvenno-gumanitarnyye issledovaniya = Natural-Humanitarian Studies*. 2021;33(1): 187–190. [In Russian]. doi: 10.24412/2309-4788-2021-10854
7. The main indicators of public health and healthcare of the Siberian Federal District in 2021. Collection of statistical and analytical materials. Issue 21. Novosibirsk: Siberian University Publishing House, 2022. 252 p. [In Russian].
8. Rosstat. Natural movement of the population Available at: https://rosstat.gov.ru/folder/12781 [In Russian].
9. Healthcare in Russia. 2021: Stat.sat./Rosstat. - M., 2021. 171 p. Available at: https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218 [In Russian].
10. Rosstat. The number of deaths by the main classes of causes of death. Available at: https://rosstat.gov.ru/folder/12781 [In Russian].
11. Rosstat. Information about the number of registered deaths with an established diagnosis of coronavirus infection. Available at: https://rosstat.gov.ru/folder/12781 [In Russian].
12. Rosstat. Age-related mortality rates. Available at: https://www.fedstat.ru/indicator/30974 [In Russian].
13. Rosstat. Natural movement of the population of the Russian Federation for 2021 Available at: https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13269 [In Russian].
14. Life expectancy in the subjects of the Russian Federation. Available at: https://ru.wikipedia.org/wiki/Продолжительность_жизни_в_субъектах_Российской_Федерации [In Russian].
15. Leshchenko Ya.A., Lisovtsov A.A. Life expectancy in the Siberian federal district and in the Irkutsk region in 1990–2018: trends and peculiarities *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2021;28(6):28–35. [In Russian]. doi: 10.33396/1728-0869-2021-6-28-35
16. Kotova E.G., Kobyakova O.S., Starodubov V.I., Alexandrova G.A., Golubev N.A., Oskov Yu.I., Polikarpov A.V., Shelepova E.A. Morbidity of the entire population of Russia in 2021 with a diagnosis established for the first time in life: Statistical materials. Pt. 1. Moscow: TSNIIOIZ of the Ministry of Health of Russia, 2022. 143 c. [In Russian]. doi: 10.21045/978-5-94116-071-6-2022
17. Kotova E.G., Kobyakova O.S., Alexandrova G.A., Golubev N.A., Oskov Yu.I., Polikarpov A.V., Shelepova E.A. Morbidity of the entire population of Russia in 2021: Statistical materials. Pt. 2. Moscow: TSNIIOIZ of the Ministry of Health of Russia, 2022. 145 p. [In Russian]. doi: 10.21045/978-5-94116-072-3-2022
18. Rosstat. The total fertility rate. Available at: https://www.fedstat.ru/indicator/43697 [In Russian].

Сведения об авторах:

Воевода Михаил Иванович, д.м.н., проф., академик РАН, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail: mvoevoda@ya.ru
Чернышев Владимир Михайлович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-8929-8485, e-mail: chernyshe-vladimir@yandex.ru
Мингазов Ильдар Файзрахманович, ORCID: 0000-0003-1412-4461, e-mail: mif2050@mail.ru

Information about the authors:

Mikhail I. Voevoda, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail: mvoevoda@ya.ru
Vladimir M. Chernyshev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-8929-8485, e-mail: chernyshe-vladimir@yandex.ru
Ildar F. Mingazov, ORCID: 0000-0003-1412-4461, e-mail: mif2050@mail.ru

Поступила в редакцию 01.05.2023
После доработки 30.06.2023
Принята к публикации 22.07.2023

Received 01.05.2023
Revision received 30.06.2023
Accepted 22.07.2023

DOI: 10.18699/SSMJ20230522

Исправление к статье «Опыт разработки системы повторного протезирования клапанов сердца»

Е.А. Овчаренко, К.Ю. Клышников, А.Н. Стасев, А.В. Евтушенко, И.К. Халивопуло, Д.В. Борисенко, Т.В. Глушкова, А.В. Иванова, И.В. Двадцатов, С.С. Крутицкий, Ю.А. Кудрявцева, О.Л. Барбараш, Л.С. Барбараш

Сибирский научный медицинский журнал. 2023;43(4):78–90. doi: 10.18699/SSMJ20230408, опубл. 30.08.2023

В качестве источника финансирования было указано:

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).

Верной редакцию ссылки просим считать:

Финансирование: Результаты получены при поддержке Российской Федерации в лице Министерства науки и высшего образования РФ в рамках Соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий от 30 сентября 2022 г. № 075-15-2022-1202, комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях 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» (утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022 г. № 1144-р).

Внесение исправления не повлияло на сделанные авторами выводы. Исправление было внесено в онлайн-версию журнала.

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

E.A. Ovcharenko, K.Yu. Klyshnikov, A.N. Stasev, A.V. Evtushenko, I.K. Khalivopulo, D.V. Borisenko, T.V. Glushkova, A.V. Ivanova, I.V. Dvadtsatov, S.S. Krutitsky, Yu.A. Kudryavtseva, O.L. Barbarash, L.S. Barbarash

Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal. 2023;43(4):78–90. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230408, published 30.08.2023

The following was indicated as the source of funding:

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).

Please consider the correct version of the link:

Financing: The study is a part of a comprehensive scientific and technological program of the full innovation cycle, entitled “Development and implementation of technologies in the fields of solid mineral exploration and extraction, industrial safety, bioremediation, and the creation of new products through deep coal processing, all with a gradual reduction of environmental impact and risks to the population`s well-being”. This initiative was established by the Russian Government`s decree No. 1144-r on May 11, 2022.

These errors do not affect the conclusions of the article. The article has been corrected online.

Подписаться на журнал можно по объединенному каталогу «Пресса России»
и каталогу «Урал-Пресс», индекс 11224

Подписано в печать 26.10.2023. Выход в свет 31.10.2023. Формат 60×84/8.
Усл. печ. л. 22,66. Уч.-изд. л. 21,0. Тираж 52 экз. Заказ № 239. Цена свободная.

Адрес издателя:
Сибирское отделение РАН
630090, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 17
Адрес типографии:
Отпечатано в Сибирском отделении РАН
630090, Новосибирск, Морской просп., 2
Тел.: (383) 330-84-66
E-mail: e.lyannaya@sb-ras.ru

© Сибирское отделение РАН, 2023