

Обзоры

Завадовский К.В., Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н., Вышлов Е.В., Мочула О.В., Сиротина М.А., Рюмшина Н.И., Максимова А.С., Кан А.С., Слудневская А.С. Роль микроваскулярной обструкции и внутримиекардиального кровоизлияния в реперфузионном повреждении сердца	6
Климонтов В.В., Мавлянова К.Р. Цитокины – перспективные диагностические и прогностические биомаркеры микрососудистых осложнений сахарного диабета	19
Менщикова В.Е., Карцева Т.В., Елисеева Д.В., Рябиченко Т.И., Обухова О.О., Залавина С.В. Патология органов желудочно-кишечного тракта у детей с избыточной массой тела и ожирением	28

Оригинальные исследования

Анатомия

Морозов В.Н. Классификация околощитовидных желез и частота встречаемости их различных типов у половозрелых крыс	39
---	----

Физиология

Цатурян Л.Д., Товмасын В.Э., Карабекян Е.О., Доменюк Д.А., Табунщикова М.О. Исследование липидного статуса и показателей системы гемостаза у юношей разных этнических групп для оценки тромботического риска	47
--	----

Медико-биологические науки

Ильин Д.А. Исследование мультинуклеации и апоптоза макрофагов БЦЖ-инфицированных мышей и продукции ими катепсина и матриксных металлопротеиназ	52
Лыков А.П., Геворгиз Р.Г., Железнова С.Н., Рачковская Л.Н., Повещенко О.В. Влияние назначения <i>per os</i> мышам Balb/c спиртового и масляного экстрактов фукоксантина на биохимические параметры и уровень цитокинов в сыворотке крови	58
Акентьева Т.Н., Лузгарев С.В., Глушкова Т.В., Кудрявцева Ю.А. Сравнительная оценка гемосовместимости шовного материала, модифицированного гепарином с помощью разных методик	64
Швецова А.М., Ершов К.И., Королев М.А., Мадонов П.Г., Трубина Л.В. Способ иммобилизации гиалуронидазы для получения пероральной лекарственной формы	73
Шперлинг И.А., Крупин А.В., Арокина Н.К., Рогов О.А. Доклиническая оценка эффективности экспериментальных инфузионных растворов разной осмолярности при острой кровопотере в эксперименте на крысах	80

Клиническая медицина

Архипов С.А., Студеникина А.А., Архипова В.В., Проскура А.В., Аутеншлюс А.И. Маркеры пролиферации и эпителиально-мезенхимального перехода и их сопряженность с экспрессией мРНК гистидинбогатого гликопротеина HRG при заболеваниях молочной железы	90
Бондарь И.А., Филипенко М.Л., Шабельникова О.Ю., Соколова Е.А. Взаимосвязь эффективности терапии препаратами сульфонилмочевины со структурными вариантами генов <i>ABCC8</i> (rs757110) и <i>KCNJ11</i> (rs5219) у больных сахарным диабетом 2 типа при различных клинических фенотипах	96
Кожевников В.В., Ворончихин Е.В., Нечаева А.А., Кирилова И.А., Корыткин А.А. Оценка качества жизни детей, получавших лечение по поводу врожденного вывиха бедра	106
Королева Е.Г., Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Орлов Н.Б., Тимофеева Ю.С., Айдагулова С.В., Маринкин И.О. Ассоциированность полиморфных вариантов генов цитокинов, фактора роста эндотелия и матричных металлопротеиназ с развитием миомы матки среди русских женщин	113

Reviews

- Zavadovsky K.V., Mukhomedzyanov A.V., Maslov L.N., Vyshlov E.V., Mochula O.V., Sirotnina M.A., Ryumshina N.I., Maksimova A.S., Kan A.S., Slidnevskaya A.S.**
The role of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage in reperfusion injury to the heart 6
- Klimontov V.V., Mavlianova K.R.**
Cytokines as promising diagnostic and prognostic biomarkers of microvascular complications of diabetes 19
- Menshchikova V.E., Kartseva T.V., Eliseeva D.V., Ryabichenko T.I., Obukhova O.O., Zalavina S.V.**
Pathology of the gastrointestinal tract in overweight and obese children 28

Research articles

Anatomy

- Morozov V.N.**
Classification of the parathyroid glands and the frequency of occurrence of their different types in mature rats 39

Physiology

- Tsaturyan L.D., Tovmasyan V.E., Karabekyan E.O., Domenyuk D.A., Tabunshchikova M.O.**
Study of the lipid status and indicators of hemostasis among young men of different ethnic groups to assess thrombogenic risk 47

Biomedical sciences

- Il'in D.A.**
Investigation of multinucleation and apoptosis of macrophages of BCG-infected mice and their production of cathepsins and matrix metalloproteinases 52
- Lykov A.P., Gevorgiz R.G., Zheleznova S.N., Rachkovskaya L.N., Poveshchenko O.V.**
Effect of *per os* administration of fucoxanthin alcoholic and oil extracts to Balb/c mice on biochemical parameters and serum cytokine level 58
- Akentieva T.N., Luzgarev S.V., Glushkova T.V., Kudryavtseva Yu.A.**
Comparative assessment of hemocompatibility of the suture material modified with heparin using different techniques 64
- Shvetsova A.M., Ershov K.I., Korolev M.A., Madonov P.G., Trubina L.V.**
Method of hyaluronidase immobilization to produce an oral dosage form 73
- Shperling I.A., Krupin A.V., Arokina N.K., Rogov O.A.**
Pre-clinical evaluation of effectiveness of infusion solutions with different osmolarity during acute blood loss in experiments on rats 80

Clinical medicine

- Arkhipov S.A., Studenikina A.A., Arkhipova V.V., Proskura A.V., Autenshlyus A.I.**
Coupling of the expression of proliferation and epithelial-mesenchymal transition markers with the histidine-rich glycoprotein HRG mRNA expression in breast diseases 90
- Bondar' I.A., Filipenko M.L., Shabel'nikova O.Yu., Sokolova E.A.**
Relationship between the efficacy of sulfonylurea therapy and structural variants of the *ABCC8* (rs757110) and *KCNJ11* (rs5219) genes in patients with type 2 diabetes mellitus with different phenotypes 96
- Kozhevnikov V.V., Voronchikhin E.V., Nechaeva A.A., Kirilova I.A., Korytkin A.A.**
Assessment of the quality of life of children having the treatment for congenital hip dislocation 106
- Koroleva E.G., Konenkov V.I., Shevchenko A.V., Prokofiev V.F., Orlov N.B., Timofeeva Yu.S., Aidagulova S.V., Marinkin I.O.**
Association of polymorphic variants of cytokines genes, endothelial growth factor and matrix metalloproteinases with the development of uterine fibroids among russian women 113

Сарпова М.В., Ванеева Е.В., Дьяконов Д.А., Росин В.А., Самарина С.В.	
Прогностическое значение экспрессии протеина p14ARF при диффузной В-крупноклеточной лимфоме	123
Селихова М.С., Ершов Г.В., Ершов А.Г.	
Значимость полиморфизма гена <i>COL1A1</i> в развитии пролапса тазовых органов у женщин детородного возраста	130
Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Локтин Е.М., Кузнецова Г.В., Кармановская С.А., Паначева Л.А., Аникина Е.В.	
Взаимосвязь между содержанием N-терминального пептида проколлагена III, гранулоцитарно- макрофагального колониестимулирующего фактора и эффективностью тройной терапии в одном ингаляторе для профилактики повторных обострений хронической обструктивной болезни легких	137
Клинический случай	
Федоров Д.В., Киргизова О.Ю.	
Миофасциальный релиз в лечении поясничных болей у беременных	149
Профилактическая медицина	
Заикина И.В., Комлева Н.Е., Райкова С.В., Мазиллов С.И., Долич В.Н.	
Анализ связи фактического питания с физической активностью и табакокурением среди российских и иностранных студентов медицинского вуза	157
Мигачева А.Г., Новикова Т.А.	
Профессиональные факторы риска развития болезней системы кровообращения у работников производства подшипников	165
Русских С.В., Тарасенко Е.А., Каунина Д.В., Горбачева Н.А., Васильев М.Д., Загдын З.М., Дробижев М.Ю., Ротов В.М.	
Влияние деятельности медицинских блогеров на профилактику риска развития заболеваний, общественное, популяционное и индивидуальное здоровье: мнение пользователей социальных медиа	172

Sarpova M.V., Vaneeva E.V., Diakonov D.A., Rosin V.A., Samarina S.V.	
Prognostic value of p14ARF expression in diffuse large B cell lymphoma	123
Selikhova M.S., Ershov G.V., Ershov A.G.	
The importance of polymorphism of the <i>COL1A1</i> gene in the development of pelvic organ prolapse in women of childbearing age	130
Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Loktin E.M., Kuznetsova G.V., Karmanovskaya S.A., Panacheva L.A., Anikina E.V.	
Association between blood procollagen III N-terminal propeptide, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and triple therapy in single inhaler efficacy for chronic obstructive pulmonary disease re-exacerbation prevention	137
A clinical case	
Fedorov D.V., Kirgizova O.Yu.	
Myofascial release in the treatment of lumbar pain in pregnant women	149
Preventive medicine	
Zaikina I.V., Komleva N.E., Raikova S.V., Mazilov S.I., Dolich V.N.	
Analysis of the relationship between actual nutrition and physical activity and smoking among russian and foreign students of a medical university	157
Migacheva A.G., Novikova T.A.	
Occupational risk factors for the development of circulatory system diseases in bearing production workers	165
Russkikh S.V., Tarasenko E.A., Kaunina D.V., Gorbacheva N.A., Vasiliev M.D., Zagdyn Z.M., Drobizhev M.Yu., Rotov V.M.	
Impact of medical bloggers' activities on the prevention of disease risk, public, population and individual health: the opinion of social media users	172

Роль микроваскулярной обструкции и внутримиокардиального кровоизлияния в реперфузионном повреждении сердца

К.В. Завадовский, А.В. Мухомедзянов, Л.Н. Маслов, Е.В. Вышлов, О.В. Мочула, М.А. Сиротина, Н.И. Рюмшина, А.С. Максимова, А.С. Кан, А.С. Слидневская

НИИ кардиологии – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра РАН
634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

Резюме

Формирование микроваскулярной обструкции (МВО) коронарных артерий может способствовать увеличению смертности и развитию тяжелых осложнений у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ), которым в дальнейшем проводилось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Внутримиокардиальное кровоизлияние (ВМК) наблюдается у 41–50 % больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и ЧКВ и сопровождается воспалением. Имеются данные о том, что микротромбы не участвуют в развитии МВО, которое ассоциировано с размером инфаркта, длительностью ишемии и отеком миокарда. Однако нет убедительных сведений о том, что последний играет важную роль в развитии МВО. Имеются доказательства того, что тромбоциты, воспаление, Ca^{2+} -перегрузка, нейропептид Y и эндотелин-1 могут быть задействованы в патогенезе МВО. Под вопросом остается роль дисфункции эндотелиальных клеток в формировании МВО у больных с ОИМ и ЧКВ. Неясно, снижается ли выработка оксида азота у пациентов с МВО. Получены лишь косвенные данные об участии воспаления в развитии МВО. Роль активных форм кислорода, некроптоза и пироптоза в патогенезе МВО остается неизученной. Участие тромбосана A_2 , вазопрессина и простаглицлина в развитии МВО ранее не исследовалось. Не получено убедительных доказательств роли спазма коронарных артерий в развитии МВО. Двойная антиагрегантная терапия повышает эффективность ЧКВ в предотвращении МВО. Неизвестно, способствуют ли адреналин или блокаторы Ca^{2+} -каналов L-типа улучшению коронарного кровотока у пациентов с МВО.

Ключевые слова: сердце, ишемия, реперфузия, микроваскулярная обструкция, феномен no-reflow.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 23-65-10017. Раздел, посвященный внутримиокардиальному кровоизлиянию, подготовлен в рамках государственного задания 122020300042-4.

Автор для переписки: Мухомедзянов А.В., e-mail: sasha_m91@mail.ru

Для цитирования: Завадовский К.В., Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н., Вышлов Е.В., Мочула О.В., Сиротина М.А., Рюмшина Н.И., Максимова А.С., Кан А.С., Слидневская А.С. Роль микроваскулярной обструкции и внутримиокардиального кровоизлияния в реперфузионном повреждении сердца. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(2):6–18. doi: 10.18699/SSMJ20240201

The role of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage in reperfusion injury to the heart

K.V. Zavadovsky, A.V. Mukhomedzyanov, L.N. Maslov, E.V. Vyshlov, O.V. Mochula, M.A. Sirotina, N.I. Ryumshina, A.S. Maksimova, A.S. Kan, A.S. Slidnevskaya

Cardiology Research Institute – Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution
“Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”
634012, Tomsk, Kievskaya st., 111a

Abstract

Microvascular obstruction (MVO) of coronary arteries promotes an increase in mortality and major adverse cardiac events in patients with acute myocardial infarction (AMI) and percutaneous coronary intervention (PCI). Intramyocardial hemorrhage (IMH) is observed in 41–50 % of patients with ST-segment elevation myocardial infarction and PCI and is

accompanied by inflammation. There is evidence that microthrombi are not involved in the development of MVO, which is associated with infarct size, the duration of ischemia, and myocardial edema. However, there is no conclusive evidence that the latter plays an important role in the development of MVO. There is evidence that platelets, inflammation, Ca^{2+} overload, neuropeptide Y, and endothelin-1 could be involved in the pathogenesis of MVO. The role of endothelial cell dysfunction in MVO formation in patients with AMI and PCI remains under question. It is unclear whether nitric oxide production is decreased in patients with MVO. It was obtained only indirect evidence on the involvement of inflammation in the development of MVO. The role of reactive oxygen species, necroptosis and pyroptosis in the pathogenesis of MVO is also not studied. The participation of thromboxane A_2 , vasopressin, and prostacyclin in the formation of MVO is unknown. It was not obtained conclusive evidence on the involvement of coronary artery spasm in the development of MVO. Dual antiplatelet therapy improves the efficacy of PCI in prevention of MVO. It is unknown whether epinephrine or L-type Ca^{2+} -channel blockers improves coronary blood flow in patients with MVO.

Key words: heart, ischemia, reperfusion, microvascular obstruction, no-reflow phenomenon.

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

Financing. The study was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 23-65-10017. The section on intramyocardial hemorrhage was prepared in the framework of the state assignment 122020300042-4.

Correspondence author: Mukhomedzyanov A.V., e-mail: sasha_m91@mail.ru

Citation: Zavadovsky K.V., Mukhomedzyanov A.V., Maslov L.N., Vyshlov E.V., Mochula O.V., Sirotina M.A., Rymushina N.I., Maksimova A.S., Kan A.S., Slidnevskaya A.S. The role of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage in reperfusion injury to the heart. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):6–18. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240201

Введение

Впервые термин «no-reflow» предложен G. Majno et al. в 1967 г. [1]. В своих исследованиях на кроликах авторы обнаружили, что восстановление мозгового кровообращения не происходит уже спустя 15 мин после ишемии головного мозга. Через несколько лет в экспериментах на собаках показано, что в патогенезе феномена «no-reflow» важную роль играет повреждение сосудов микроциркуляторного русла сердца [2]. Данный феномен впервые выявлен в 1985 г. у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) и продолжительностью боли в грудной клетке на момент поступления в стационар менее трех часов [3]. На сегодняшний день исследователи чаще используют термин «микроваскулярная обструкция» (МВО) или «феномен замедленного кровотока», так как полное отсутствие восстановления кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии по данным ангиографии выявлялось только у 5 % больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) и чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), у остальных больных наблюдалось полное восстановление коронарного кровотока или МВО [4]. При этом некоторые исследователи считают, что no-reflow может изменяться от TIMI = 0–1 или TIMI = 0–2, в этом случае термины «no-reflow» и «МВО» используются как синонимы (TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) – тромболитический при инфаркте миокарда) [5–9]. Существует корреляция между индексом TIMI, который определяют ангиографически,

и размером МВО, измеренным с помощью МРТ [10, 11].

Обнаружено, что у пациентов с ОИМ и ЧКВ продолжительность ишемии миокарда и размер инфаркта являются основными детерминантами тяжелой степени МВО [12–15]. МВО обнаружена у 59 % пациентов с ИМпST и ЧКВ и трехчасовой ишемией [14]. При длительности ишемии 4–6 ч МВО выявлялась у 72 % пациентов с ИМпST и ЧКВ [14]. Размер инфаркта у пациентов с ИМпST и МВО был в 2 раза больше, чем у пациентов без МВО [12]. Следовательно, размер инфаркта и продолжительность ишемии являются предикторами развития МВО. Возможна и другая зависимость – чем больше зона МВО, тем больше размер инфаркта. Сообщалось, что площадь МВО составляет 1,9–5,4 % от массы левого желудочка (ЛЖ) у больных ИМпST и ЧКВ по данным МРТ [4, 11, 16–17] или 22 % от площади инфаркта [18]. По данным M.I. Zia et al., площадь МВО, измеренная с помощью МРТ, составляет 3,1 % от площади миокарда [19]. У больных ИМпST и МВО по данным МРТ размер инфаркта равнялся 13–32 % от массы ЛЖ после ЧКВ [11, 18, 20]. У пациентов с ИМпST и МВО после ЧКВ площадь ВМК составляла 3,8 % от массы ЛЖ [11]. В настоящее время при оценке МВО широко используют как ангиографию, так и МРТ, однако в последние годы исследователи все чаще отдают предпочтение МРТ как более точному методу оценки МВО. Ангиографические исследования более вариабельны.

Распространенность микроваскулярной обструкции, анализ клинических данных

С помощью МРТ у 25 % пациентов с ИМпСТ обнаружена МВО [21]. В своих исследованиях G. Ndrepera et al. выявили, что использование ангиографии позволяет обнаружить МВО у 29 % больных ИМпСТ и ЧКВ [8]. По данным A. Maug et al., МВО диагностируется у 56 % пациентов с ИМпСТ и ЧКВ при использовании МРТ [21]. Эхокардиография выявляет МВО у 50 % больных ИМпСТ и ЧКВ [22]. При проведении ангиографии МВО диагностирована у 25 % пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [9]. По результатам наших исследований, формирование МВО наблюдается у 37 % пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [23]. Таким образом, у 25–56 % больных ИМпСТ и ЧКВ выявлена МВО.

По данным K.M. Abbo et al., феномен по-*reflow* наблюдается у 66 из 566 (11,6 %) пациентов с ОИМ и тромболитической терапией или ЧКВ, при этом при наличии по-*reflow* внутригоспитальная смертность пациентов с ОИМ в 10 раз больше, чем в его отсутствие [24]. У больных с МВО через 6 мес. после ОИМ риск возникновения осложнений, связанных с сердечно-сосудистой системой, был выше, чем у пациентов, у которых МВО не выявлялась [25]. Следует отметить, что внутригоспитальная смертность у пациентов с ОИМ и МВО составляла 14 %, в то время как у пациентов с ОИМ и без МВО – 3 % [26]. В случае наличия по-*reflow* наблюдалось увеличение смертности в течение трех лет после ОИМ [27], так же как и внутригоспитальной смертности у больных ИМпСТ [9]. Уровень смертности был выше у пациентов с ИМпСТ и МВО, чем у лиц без МВО [12].

Осложнения, возникающие в течение двух лет у больных ОИМ и МВО, развивались чаще, чем у пациентов без МВО [25]. МВО является независимым прогностическим фактором неблагоприятного ремоделирования ЛЖ у пациентов с ИМпСТ [28]. Наличие феномена по-*reflow* у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ является сильным независимым прогностическим фактором уровня смертности в течение пяти лет [8]. Формирование МВО в большинстве случаев приводило к увеличению размеров инфаркта миокарда, снижению фракции выброса ЛЖ и высокой смертности в течение пяти лет после ОИМ [29], способствовало неблагоприятному ремоделированию сердца спустя 8 мес. после ОИМ [30], увеличению частоты осложнений в течение 6 мес. после ИМпСТ [31]. Таким образом, МВО является предиктором развития осложнений у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [32–36].

Механизмы формирования микроваскулярной обструкции

Микроэмболизация и микротромбы

В 2012 г. у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ проводили оценку МВО по степени перфузии миокарда [37]. Образцы крови брали из коронарных артерий и аорты для выявления микрочастиц. Обнаружено, что концентрация микрочастиц в коронарной артерии зависела от выраженности МВО. В конечном итоге авторы пришли к выводу, что в ее развитие могут быть вовлечены микрочастицы (мелкие мембранные везикулы (0,5–1 мкм), которые высвобождаются различными клетками). Полученные результаты выглядят сомнительными, поскольку за последние 10 лет они не были подтверждены другими исследователями. Более того, плацебо-контролируемые исследования у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ показали, что микротромбы не участвуют в МВО: интракоронарное введение альтеплазы не влияло на размер МВО, измеряемый с помощью МРТ [10, 11, 38]. Альтеплаза не только не уменьшала размер инфаркта, но и способствовала развитию ВМК у пациентов с $\text{TIMI} < 2$ [11].

Агрегация тромбоцитов и вязкость крови

Показано, что степень МВО ниже у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ, которые получали аспирин [39]. У пациентов с ИМпСТ и по-*reflow* назначение гепарина на догоспитальном этапе с последующим ЧКВ способствовало снижению частоты случаев возникновения по-*reflow* ($\text{TIMI} = 0–1$) на 13 % [40]. У больных ИМпСТ и ЧКВ АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов коррелировала с частотой возникновения МВО [41]. Продемонстрирована зависимость между агрегацией тромбоцитов, нейтрофилов, моноцитов и частотой возникновения МВО [41]. Следовательно, тромбоциты могут участвовать в развитии МВО. Известно, что они способны выделять сильный сосудосуживающий фактор тромбоксан A_2 [42]. Хроническое применение аспирина, который является неселективным ингибитором синтеза тромбоксана A_2 , способствовало уменьшению в сыворотке крови уровня его метаболита тромбоксана B_2 [42], что указывает на возможное участие тромбоксана A_2 в механизме формирования МВО. МВО чаще наблюдалась у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ и высокой реактивностью тромбоцитов, чем с низкой [43]. Таким образом, требуется дальнейшее изучение роли тромбоксана A_2 в механизме развития МВО.

Обнаружено, что возникновение острого коронарного синдрома связано с изменением вязко-

сти крови [44]. Вязкость крови в левой и правой коронарных артериях у больных ОИМ при низкой и высокой скорости сдвига была соответственно на 29 и 15 % больше, чем у лиц без ОИМ [49]; при наличии у пациентов с ИМпST MBO, определяемой ангиографически и электрокардиографически, вязкость крови как при низкой, так и при высокой скорости сдвига была больше, чем в ее отсутствие [45]. Таким образом, изменение вязкости крови может служить предиктором развития MBO у пациентов с ОИМ.

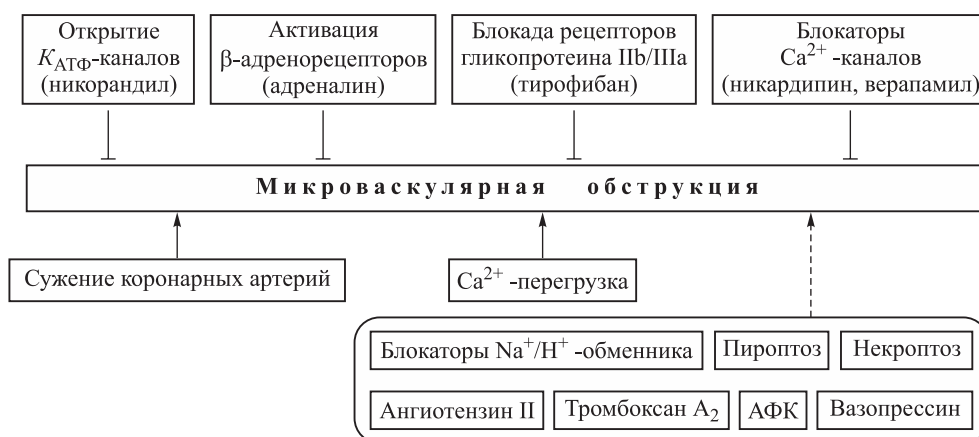
Эндотелиальная дисфункция и изменение сосудистого тонуса

Роль нарушений эндотелий-зависимой вазодилатации в развитии MBO на сегодняшний день остается неясной. Прежде всего это связано с тем, что в терапии MBO у больных ОИМ не применялся стандартный эндотелий-зависимый вазодилататор ацетилхолин. В свою очередь, в экспериментах на карликовых домашних свиньях и собаках с окклюзией и реперфузией коронарных артерий использовали эндотелий-независимые вазодилататоры (доноры NO, блокаторы Ca^{2+} -каналов L-типа, никорандил) при лечении MBO [46]. По данным литературы, для релаксации коронарных артерий у животных применяли как эндотелий-независимые, так и эндотелий-зависимые препараты (агонисты β -адренорецепторов, аденозин) [47]. Применение блокаторов Ca^{2+} -каналов L-типа способствовало эндотелий-независимому расширению коронарных артерий [48], интракоронарное введение верапамила уменьшало частоту возникновения феномена no-reflow и размер MBO у пациентов с ИМпST [49, 50]. Та-

ким образом, можно предположить, что спазм микрососудов и перегрузка ионами Ca^{2+} гладких мышц сосудов играет важную роль в развитии MBO. Следовательно, спазм коронарных артерий может быть вовлечен в механизм формирования MBO (рисунок).

При интракоронарном введении донора NO нитропруссид натрия обнаружено улучшение кровотока по индексу TIMI у пациентов с ОИМ и ЧКВ [51]. Согласно другим исследованиям, проведенным на большем количестве больных ОИМ и ЧКВ, нитропруссид натрия не влиял на интенсивность кровотока [52, 53]. Полученные результаты говорят о том, что спазм коронарных артерий может не участвовать в механизме образования MBO.

Обнаружено, что концентрация эндотелина-1 в плазме крови коронарного синуса и в плазме периферической крови у больных стабильной стенокардией меньше, чем у пациентов с ОИМ [54]. Содержание эндотелина-1 в плазме ассоциировано с наличием MBO и уровнем смертности [55]. Следовательно, увеличение содержания эндотелина-1 в крови может играть важную роль в формировании MBO. Известно, что нейропептид Y обладает выраженными вазоконстрикторными свойствами [56]. У добровольцев, которым интракоронарно вводили нейропептид Y, наблюдался спазм коронарных артерий [57]. Его уровень в плазме крови у пациентов с ИМпST и no-reflow (TIMI = 0–2) был выше, чем у пациентов с ИМпST и без MBO [5], однако N. Herring et al. не обнаружили различий в величине индекса TIMI у пациентов с ИМпST в зависимости от содержания нейропептида Y в крови коронарного синуса



Роль различных факторов, влияющих на развитие MBO. АФК – активные формы кислорода
The role of various factors affecting MVO development

[58]. Необходимы дальнейшие исследования влияния нейропептида Y и эндотелина-1 на степень МВО.

В исследованиях на крысах обнаружено, что внутривенное введение аргинин-вазопрессина приводило к спазму коронарных артерий и подъему сегмента ST [59]. Вазопрессин вызывал сокращение изолированных коронарных артериол, выделенных из сердца пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства [60]. Однако роль вазопрессина в формировании МВО ранее не изучалась.

Роль β -адренорецепторов и K_{ATP} -каналов в механизме МВО

Показано, что у 9 из 12 пациентов с ИМпСТ и ЧКВ интракоронарное введение адrenalина полностью устраняло феномен no-reflow [61]. Однако в данное исследование было включено всего 12 пациентов, в связи с этим трудно сказать, могут ли действительно агонисты β -адренорецепторов влиять на степень МВО. У пациентов с ИМпСТ и ЧКВ и no-reflow (TIMI = 0–1) интракоронарное введение адrenalина значительно улучшало коронарный кровоток [62]. Частота осложнений у пациентов, получавших адrenalин, была меньше по сравнению с больными, получавшими аденозин, спустя год после ИМпСТ [63]. В исследованиях, проведенных на мини-свиньях, у которых воспроизводили коронароокклюзию (3 ч) с последующей реперфузией (1 ч), предварительное введение антагониста β_1/β_2 -адренорецепторов пропранолола не оказало влияния на степень МВО [64]. Таким образом, необходимо выявление корреляционной связи между размером МВО и использованием β_1 -адреноблокаторов у пациентов с ОИМ и ЧКВ (см. рисунок).

Продemonстрировано, что применение пинацидила, «открывателя» АТФ-чувствительных K^+ -каналов (K_{ATP} -каналов), способствует эндотелий-зависимому расширению коронарных артерий [46]. При этом введение никорандила, донора NO и «открывателя» K_{ATP} -каналов, вызывало эндотелий-независимое расширение коронарных артерий [46]. Помимо этого никорандил также способствовал снижению частоты развития МВО у пациентов с ОИМ [65]. Однако по данным других исследований, введение нитропруссид натрия пациентам с ОИМ и ЧКВ не оказывало влияние на феномен no-reflow [52, 53]. Следовательно, расширение коронарных артерий после воздействия никорандила происходит за счет открытия K_{ATP} -каналов, которые расположены в этих сосудах, а не за счет увеличения концентрации NO (см. рисунок).

МВО и постинфарктное ремоделирование сердца

Сообщалось, что объем ЛЖ увеличивается у пациентов с ОИМ и МВО в течение 6 мес. после ОИМ по сравнению с пациентами с ОИМ без МВО [66]. Обнаружена положительная корреляция между размером инфаркта и тяжелой МВО с развитием неблагоприятного ремоделирования миокарда в течение 6 мес. после ОИМ [15]. Эти данные подтверждены и другими исследователями [29, 31, 67]. Неблагоприятное ремоделирование ЛЖ наблюдалось у 27 % пациентов через 1 год после ИМпСТ и ЧКВ [42]. По результатам МРТ размер инфаркта и МВО были предикторами неблагоприятного ремоделирования сердца [42]. Ремоделирование ЛЖ, которое определяли как увеличение конечного диастолического объема ЛЖ на ≥ 10 % от исходного уровня спустя 4 месяца после ИМпСТ и ЧКВ, чаще наблюдалось у пациентов с МВО [68]. По данным МРТ, аспирационная тромбэктомия перед ЧКВ уменьшала размеры инфаркта, площадь МВО и ремоделирование ЛЖ у больных ИМпСТ с высокой тромботической нагрузкой [18]. Однако M.I. Dregoes et al. не обнаружили связи между постинфарктным ремоделированием сердца и МВО [69]. Следует отметить, что в этом исследовании МВО оценивалась с помощью эхокардиографии.

Связь воспаления и МВО

Показано, что у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ повышение содержания в плазме крови лейкоцитов, С-реактивного белка (СРБ) и креатинфосфокиназы положительно коррелирует с высокой степенью МВО и отрицательно – с высокой фракцией выброса ЛЖ [21, 39]. Обнаружено, что у пациентов с ИМпСТ и МВО пик концентрации моноцитов $CD^{14+}CD^{16-}$, а также общее содержание моноцитов и нейтрофилов выше, чем у пациентов без МВО [70]. Повышение уровня СРБ и интерлейкина-6 в плазме крови у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ может являться фактором риска развития МВО [13]. Показано, что содержание интерлейкина-18 в сыворотке крови больше у пациентов с ИМпСТ и МВО, чем у пациентов, у которых МВО не выявлялась [71]. Нами установлено, что у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ при наличии МВО концентрация СРБ в плазме крови на седьмой день после поступления в стационар в 13 раз больше, чем в ее отсутствие (неопубликованные данные). Таким образом, СРБ и интерлейкины могут участвовать в механизме развития МВО.

Участие сахарного диабета в патогенезе МВО

Обнаружено, что гипергликемия сопровождается МВО у больных сахарным диабетом и ОИМ [72]. Нами также установлено, что сочетание МВО и ВМК чаще встречается у пациентов с гипергликемией и сахарным диабетом (неопубликованные данные). Однако показано, что площадь МВО может быть одинаковой у пациентов с сахарным диабетом и без него [19]. Исследователи не анализировали взаимодействие между сахарным диабетом 2 типа, инсулинозависимым диабетом, частотой возникновения и площадью МВО. Таким образом, молекулярный механизм усугубления МВО при сахарном диабете остается невыясненным.

Влияние отека миокарда на МВО

Согласно данным, полученным с помощью МРТ, у 50 % пациентов с ИМпСТ и ЧКВ наличие МВО сопровождается интерстициальным отеком миокарда [52, 73, 74]. Отек может вызвать внешнее сдавление коронарных артерий и спровоцировать МВО. В.Н. Chen et al. обнаружили, что объемная фракция внеклеточной жидкости миокарда больше у пациентов с МВО и ВМК [67]. По данным МРТ, отек миокарда у пациентов с ИМпСТ и МВО был больше, чем у пациентов без МВО ($p < 0,01$) [75]. Однако в клинических и экспериментальных исследованиях диуретические средства для лечения МВО не использовались. Таким образом, значение отека миокарда в патогенезе МВО остается неизвестным.

ВМК

МВО часто сопровождается ВМК, их сочетание встречается у 35–51 % пациентов с ИМпСТ и ЧКВ, а площадь кровоизлияния составляет около 3 % от массы ЛЖ [14, 18, 20, 23, 76]. ВМК без МВО наблюдается у 15 % пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [20]. У свиней с коронароокклюзией (40 мин) и реперфузией (24 ч) площадь ВМК достигала максимума через 24 ч после восстановления коронарной перфузии и составляла около 4 % от площади ЛЖ, тогда как максимальная площадь МВО достигала пика через 120 мин после восстановления коронарного кровотока [74]. Максимальная площадь ВМК обнаружена у крыс с 90-минутной коронароокклюзией и последующей 48-часовой реперфузией [77]. МВО предшествовала повреждению микрососудов и возникновению ВМК, причем появление ВМК коррелировало с негативным исходом и развитием неблагоприятного ремоделирования желудочков. У больных ОИМ большая площадь ВМК была связана с длитель-

ностью ишемии и отсроченной реперфузией [78]. ВМК развивалось у свиней после 40–120-минутной коронароокклюзии и последующей реперфузии [74]. По данным М. Ma et al., ВМК не возникало до успешной реперфузии сердца, а его размер коррелировал с размером инфаркта и площадью МВО [14]. ВМК часто развивается у пациентов с ИМпСТ, имеющих более широкие и глубокие зубцы Q на ЭКГ [78]. Антикоагулянтная и антиагрегантная терапия может способствовать его формированию у пациентов с ОИМ и ЧКВ [79]. Сообщалось, что применение альтеплазы у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ способствует появлению ВМК [11]. Сочетание МВО и ВМК наблюдалось у 36–44 % пациентов с ИМпСТ и ЧКВ по данным МРТ [14, 23]. Патогенез ВМК остается неясным. Обнаружено, что у пациентов с ВМК увеличено содержание СРБ, интерлейкина-6, фибриногена и нейтрофилов по сравнению с пациентами без ВМК [68, 76]. Нами показано, что возникновение ВМК сопровождается повышением уровня СРБ в плазме крови в 13 раз у пациентов с ИМпСТ и МВО (неопубликованные данные). В целом роль воспаления в развитии ВМК требует дальнейшего изучения.

Фармакотерапия при МВО

В последние годы в профилактике МВО большое внимание уделяется ДААТ (двойная антиагрегантная терапия, включающая три возможные комбинации: аспирин и клопидогрел; аспирин и прасугрел; аспирин и тикагрелор) [33, 79]. Некоторые исследователи использовали ДААТ в 97 % случаев у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [33]. У больных ИМпСТ и ЧКВ, которые получали антагонист $P2Y_{12}$ -рецепторов клопидогрел, частота возникновения МВО составляла 66 %, в свою очередь у получавших антагонисты $P2Y_{12}$ -рецепторов прасугрел или тикагрелор формирование МВО наблюдалось в 49 % случаев [80]. При интракоронарном введении тирофибана (ингибитор рецепторов гликопротеина IIb/IIIa) МВО возникала реже, чем при внутривенном [17]. Эффективность ДААТ зависит от ингибирования агрегации тромбоцитов, в связи с чем требуется оценка ее влияния на агрегацию тромбоцитов. Е. Massalha et al. сообщили о низкой чувствительности к аспирину или ингибиторам $P2Y_{12}$ -рецепторов, которая выявлена у 29 % пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [79]. Снижение реакции тромбоцитов на ДААТ сопровождалось увеличением выраженности МВО [79].

Ранее описано, что аденозин способен уменьшать частоту возникновения МВО [81]. Однако G. Niccoli et al. обнаружили, что если вводить

аденозин интракоронарно, то снижения частоты формирования МВО не происходит [53]. Схожие данные получены и другими исследователями [52]. Кроме того, известно, что аденозин способен усугублять ишемические и реперфузионные повреждения сердца, вызывая синдром коронарного обкрадывания [82]. Таким образом, использование аденозина для лечения ОИМ и МВО нецелесообразно. Показано, что интракоронарное введение никорандила снижает частоту возникновения МВО (TIMI = 0–2) у пациентов ($n = 170$) с ИМпСТ и ЧКВ по сравнению с группой принимающих плацебо [6].

Агонисты β -адренорецепторов увеличивали коронарный кровоток у собак без повреждения коронарных артерий и ишемии миокарда [83]. Однако у собак с коронарным стенозом интракоронарное введение норадреналина повышало потребление кислорода миокардом и вызывало гипоксию [84]. Введение агониста β_1/β_2 -адренорецепторов изопротеренола (0,1 мкг/кг/мин) увеличивало размер инфаркта у кроликов при коронароокклюзии и реперфузии коронарных артерий [85]. Эти данные свидетельствуют о том, что использование агонистов β -адренорецепторов может еще сильнее ухудшить состояние у пациентов с ОИМ. Несмотря на это, проведены клинические исследования по влиянию адреналина в лечении МВО [62] и обнаружено, что интракоронарная инфузия адреналина уменьшает площадь МВО у пациентов с ОИМ и ЧКВ [63, 64]. Однако в этих исследованиях не проводилась оценка влияния адреналина на маркеры повреждения миокарда тропонин I или креатинфосфокиназу, что затрудняет оценку роли адреналина в отношении реперфузионного повреждения сердца. Таким образом, использование адреналина для лечения МВО возможно, но необходимо дополнительное изучение его негативных эффектов (см. рисунок).

В ряде исследований продемонстрировано, что блокаторы Ca^{2+} -каналов L-типа способны вызывать дилатацию коронарных артерий [46, 48]. Интракоронарная инфузия верапамила после введения нитроглицерина улучшала степень кровотока по индексу TIMI у 89 % пациентов с ОИМ и ЧКВ [50], а также выраженность МВО [49], частоту возникновения no-reflow (TIMI = 0–1) у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [86].

Следовательно, можно сделать вывод о том, что блокаторы Ca^{2+} -каналов L-типа способны уменьшать частоту возникновения и степень МВО (см. рисунок).

Заключение

Тромбоциты и Ca^{2+} -перегрузка гладкомышечных клеток сосудов коронарных артерий могут участвовать в патогенезе МВО у пациентов с ОИМ и ЧКВ. Продолжительность ишемии и размер инфаркта являются предикторами формирования МВО. ВМК обнаруживалось у 41–50 % пациентов с ИМпСТ и ЧКВ. Роль воспаления в образовании МВО остается под вопросом. Увеличение вязкости крови также может быть вовлечено в механизм образования МВО. Замедленный кровоток и наличие феномена no-reflow способствуют неблагоприятному ремоделированию миокарда. Остается неясным участие эндогенных катехоламинов в развитии МВО. Аденозин и нитропруссид натрия не оказывают положительного влияния на МВО, в то время как использование никорандила и блокаторов Ca^{2+} -каналов L-типа может быть перспективным. Применение ингибиторов рецепторов гликопротеина IIb/IIIa и антагонистов P2Y_{12} -рецепторов для лечения МВО малоэффективно. Двойная антиагрегантная терапия повышает эффективность ЧКВ в профилактике МВО.

Таким образом, формирование МВО у пациентов с ОИМ является отягчающим фактором и способствует повышению риска развития сердечно-сосудистых осложнений после проведения ЧКВ. На сегодняшний день эффективной терапии данной патологии не существует. Необходимо более тщательное изучение механизмов развития МВО и факторов, способствующих ее возникновению. В связи с этим поиск новых препаратов, способных уменьшать размер МВО, является актуальной задачей современной кардиологии. Углубленное изучение патогенеза МВО могло бы помочь в разработке более эффективной терапии феномена no-reflow. В частности, до сих пор неясно, нарушается ли при МВО продукция NO, тромбоксана A₂, простаглицлина, которые регулируют тонус коронарных сосудов. Не изучена роль провоспалительных цитокинов и окислительного стресса в механизме формирования феномена no-reflow.

Список литературы / References

1. Majno G., Ames A., Chaing J., Wright R.L. No reflow after cerebral ischemia. *Lancet*. 1967;290(7515):569–570. doi: 10.1016/S0140-6736(67)90552-1
2. 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

3. Schofer J., Montz R., Mathey D.G. Scintigraphic evidence of the “no reflow” phenomenon in human beings after coronary thrombolysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985;5(3):593–598. doi: 10.1016/s0735-1097(85)80381-8
4. McCartney P.J., Berry C. Redefining successful primary PCI. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2019;20(2):133–135. doi: 10.1093/ehjci/jez159
5. Cuculi F., Herring N., de Caterina A.R., Banning A.P., Prendergast B.D., Forfar J.C., Choudhury R.P., Channon K.M., Kharbada R.K. Relationship of plasma neuropeptide Y with angiographic, electrocardiographic and coronary physiology indices of reperfusion during ST elevation myocardial infarction. *Heart.* 2013;99(16):1198–1203. doi: 10.1136/heartjnl-2012-303443
6. Feng C., Liu Y., Wang L., Niu D., Han B. Effects of early intracoronary administration of nicorandil during percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Heart Lung Circ.* 2019;28(6):858–865. doi: 10.1016/j.hlc.2018.05.097
7. Li Q., Zhao Y.G., Wang Z., Jiang H.P., Liu W.B., Cao B.F. Effects of first high-dose atorvastatin loading in patients with st-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am. J. Ther.* 2018;25(3):e291–e298. doi: 10.1097/MJT.0000000000000370
8. Ndrepepa G., Tiroch K., Fusaro M., Keta D., Seyfarth M., Byrne R.A., Pache J., Alger P., Mehili 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
9. Rossington J.A., Sol E., Masoura K., Aznaouridis K., Chelliah R., Cunningham M., Davison B., John J., Oliver R., Hoye A. No-reflow phenomenon and comparison to the normal-flow population postprimary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction: case-control study (NORM PPCI). *Open Heart.* 2020;7(2):e001215. doi: 10.1136/openhrt-2019-001215
10. Maznyczka A.M., McCartney P.J., Oldroyd K.G., Lindsay M., McEntegart M., Eteiba H., Rocchiccioli P., Good R., Shaukat A., Robertson K., ... Berry C. Effects of intracoronary alteplase on microvascular function in acute myocardial infarction. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9(3):e014066. doi: 10.1161/JAHA.119.014066
11. Maznyczka A.M., McCartney P., Duklas P., McEntegart M., Oldroyd K.G., Greenwood J.P., Muir D., Chowdhary S., Gershlick A.H., Appleby C., ... Trial of low-dose adjunctive alteplase during primary PCI investigators. Effect of coronary flow on intracoronary alteplase: a prespecified analysis from a randomised trial. *Heart.* 2021;heartjnl-2020-317828. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317828
12. Bonfig N.L., Soukup C.R., Shah A.A., Davidson S.J., Stanberry L.I., Okeson B.K., Traverse J.H. Circadian dependence of microvascular obstruction during ST-segment elevation myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2022;366:25–29. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.07.012
13. Holzknicht M., Tiller C., Reindl M., Lechner I., Troger F., Hosp M., Mayr A., Brenner C., Klug G., Bauer A., Metzler B., Reinstadler S.J. C-reactive protein velocity predicts microvascular pathology after acute ST-elevation myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2021;338:30–36. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.06.023
14. Ma M., Diao K.Y., Yang Z.G., Zhu Y., Guo Y.K., Yang M.X., Zhang Y., He Y. Clinical associations of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage on cardiovascular magnetic resonance in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI): An observational cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(30):e11617. doi: 10.1097/MD.00000000000011617
15. Tarantini G., Razzolini R., Cacciavillani L., Bilato C., Sarais C., Corbetti F., Marra M.P., Napodano M., Ramondo A., Illiceto S. Influence of transmural injury, infarct size, and severe microvascular obstruction on left ventricular remodeling and function after primary coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 2006;98(8):1033–1040. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.05.022
16. Berry C., Ibáñez B. Intramyocardial hemorrhage: the final frontier for preventing heart failure post-myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022;79(1):49–51. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.002
17. Ma Q., Ma Y., Wang X., Li S., Yu T., Duan W., Wu J., Wen Z., Jiao Y., Sun Z., Hou Y. Intracoronary compared with intravenous bolus tirofiban on the microvascular obstruction in patients with STEMI undergoing PCI: a cardiac MR study. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2020;36(6):1121–1132. doi: 10.1007/s10554-020-01800-0
18. Zajdel W., Miszalski-Jamka T., Zalewski J., Legutko J., Żmudka K., Paszek E. Cardiac magnetic resonance shows improved outcomes in patients with an st-segment elevation myocardial infarction and a high thrombus burden treated with adjuvant aspiration thrombectomy. *J. Clin. Med.* 2022;11(17):5000. doi: 10.3390/jcm11175000
19. Zia M.I., Ghugre N.R., Roifman I., Strauss B.H., Walcarius R., Mohammed M., Sparkes J.D., Dick A.J., Wright G.A., Connelly K.A. Comparison of the frequencies of myocardial edema determined by cardiac magnetic resonance in diabetic versus nondiabetic patients having percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2014;113(4):607–612. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.10.040
20. Lechner I., Reindl M., Tiller C., Holzknicht M., Fink P., Troger F., Angerer G., Angerer S., Henninger B., Mayr A., ... Reinstadler S.J. Temporal trends in infarct severity outcomes in st-segment-elevation myo-

cardiac infarction: a cardiac magnetic resonance imaging study. *J. Am. Heart Assoc.* 2023;12(15):e028932. doi: 10.1161/JAHA.122.028932

21. Mayr A., Klug G., Schocke M., Trieb T., Mair J., Pedarnig K., Pachinger O., Jaschke W., Metzler B. Late microvascular obstruction after acute myocardial infarction: relation with cardiac and inflammatory markers. *Int. J. Cardiol.* 2012;157(3):391–396. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.12.090

22. Ober C.D., Ober M.C., Iancu A.C. Serial transthoracic coronary Doppler shows complete reversibility of microvascular obstruction pattern at one month after reperfused acute myocardial infarction. *Med. Ultrason.* 2017;19(1):45–50. doi: 10.11152/mu-941

23. Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Павлюкова Е.Н., Усов В.Ю., Марков В.А., Рябов В.В. Влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения миокарда на сократительную функцию левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология.* 2021;61(5):23–31. doi: 10.18087/cardio.2021.5.n1500

Alekseeva Ya.V., Vyshlov E.V., Pavlyukova E.N., Usov V.Yu., Markov V.A., Ryabov V.V. Impact of microvascular injury various types on function of left ventricular in patients with primary myocardial infarction with ST segment elevation. *Kardiologiya = Cardiology.* 2021;61(5):23–31. [In Russian]. doi: 10.18087/cardio.2021.5.n1500

24. Abbo K.M., Dooris M., Glazier S., O'Neill W.W., Byrd D., Grines C.L., Safian R.D. Features and outcome of no-reflow after percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 1995;75(12):778–782. doi: 10.1016/s0002-9149(99)80410-x

25. Wu K.C., Zerhouni E.A., Judd R.M., Lugo-Olivieri C.H., Barouch L.A., Schulman S.P., Blumenthal R.S., Lima J.A. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 1998;97(8):765–772. doi: 10.1161/01.cir.97.8.765

26. Romano M., Buffoli F., Lettieri C., Aroldi M., Tomasi L., Baccaglioni N., Rosiello R., Zanini R. No reflow in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction at high risk: incidence and predictive factors. *Minerva Cardioangiol.* 2005;53(1):7–14.

27. Kim M.C., Cho J.Y., Jeong H.C., Lee K.H., Park K.H., Sim D.S., Yoon N.S., Youn H.J., Kim K.H., Hong Y.J., ... Ahn Y. Long-term clinical outcomes of transient and persistent no reflow phenomena following percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Korean Circ. J.* 2016;46(4):490–498. doi: 10.4070/kcj.2016.46.4.490

28. Galiuto L., Garramone B., Scarà A., Rebuzzi A.G., Crea F., La Torre G., Funaro S., Madonna M., Fedele F., Agati L. AMICI Investigators. The extent of microvascular damage during myocardial contrast echocardiography is superior to other known indexes of post-infarct reperfusion in predicting left

ventricular remodeling: results of the multicenter AMI-CI study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51(5):552–559. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.051

29. Klug G., Mayr A., Schenk S., Esterhammer R., Schocke M., Nocker M., Jaschke W., Pachinger O., Metzler B. Prognostic value at 5 years of microvascular obstruction after acute myocardial infarction assessed by cardiovascular magnetic resonance. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2012;14(1):46. doi: 10.1186/1532-429X-14-46

30. Kitabata H., Kubo T., Ishibashi K., Komukai K., Tanimoto T., Ino Y., Kashiwagi M., Ozaki Y., Shiono Y., Shimamura K., ... Akasaka T. Prognostic value of microvascular resistance index immediately after primary percutaneous coronary intervention on left ventricular remodeling in patients with reperfused anterior acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2013;6(10):1046–1054. doi: 10.1016/j.jcin.2013.05.014

31. Khorramirouz R., Corban M.T., Yang S.W., Lewis B.R., Bois J., Foley T., Lerman L.O., Herrmann J., Oh J.K., Lerman A. Microvascular obstruction in non-infarct related coronary arteries is an independent predictor of major adverse cardiovascular events in patients with ST segment-elevation myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2018;273:22–28. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.020

32. Marcos-Garcés V., Perez N., Gavara J., Lopez-Lereu M.P., Monmeneu J.V., Rios-Navarro C., de Dios E., Merenciano-González H., Gabaldon-Pérez A., Cànoves J., ... Bodi V. Risk score for early risk prediction by cardiac magnetic resonance after acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2022;349:150–154. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.11.050

33. Pezel T., Besseyre des Horts T., Schaaf M., Croisille P., Bière L., Garcia-Dorado D., Jossan C., Roubille F., Cung T.T., Prunier F., ... Mewton N. Predictive value of early cardiac magnetic resonance imaging functional and geometric indexes for adverse left ventricular remodelling in patients with anterior ST-segment elevation myocardial infarction: A report from the CIRCUS study. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2020;113(11):710–720. doi: 10.1016/j.acvd.2020.05.024

34. Reindl M., Stiermaier T., Lechner I., Tiller C., Holzknecht M., Mayr A., Schwaiger J.P., Brenner C., Klug G., Bauer A., ... Reinstadler S.J. Cardiac magnetic resonance imaging improves prognostic stratification of patients with ST-elevation myocardial infarction and preserved ejection fraction. *Eur. Heart J. Open.* 2021;1(3):oeab033. doi: 10.1093/ehjopen/oeab033

35. Russo M., Montone R.A., D'Amario D., Camilli M., Canonico F., Santamaria C., Iannaccone G., Pedicino D., Pidone C., Galli M., ... Crea F. Role of perilipin 2 in microvascular obstruction in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2021;10(6):633–642. doi: 10.1093/ehjacc/zuaa004

36. Zhang M., Lu Y., Li Z., Shao Y., Chen L., Yang Y., Xi J., Chen M., Jiang T. Value of fast MVO identification from contrast-enhanced cine (CE-SSFP) combined with myocardial strain in predicting adverse events in patients after st-elevation myocardial infarction. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;8:804020. doi: 10.3389/fcvm.2021.804020
37. Porto I., Biasucci L.M., de Maria G.L., Leone A.M., Niccoli G., Burzotta F., Trani C., Tritarelli A., Vergallo R., Liuzzo G., Crea F. Intracoronary microparticles and microvascular obstruction in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention. *Eur. Heart J.* 2012;33(23):2928–2938. doi: 10.1093/eurheartj/ehs065
38. McCartney P.J., Eteiba H., Maznyczka A.M., McEntegart M., Greenwood J.P., Muir D.F., Chowdhary S., Gershlick A.H., Appleby C., Cotton J.M., ... T-TIME Group. Effect of low-dose intracoronary alteplase during primary percutaneous coronary intervention on microvascular obstruction in patients with acute myocardial infarction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321(1):56–68. doi: 10.1001/jama.2018.19802
39. Jesel L., Morel O., Ohlmann P., Germain P., Faure A., Jahn C., Coulbois P.M., Chauvin M., Bareiss P., Roul G. Role of pre-infarction angina and inflammatory status in the extent of microvascular obstruction detected by MRI in myocardial infarction patients treated by PCI. *Int. J. Cardiol.* 2007;121(2):139–147. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.10.022
40. Bloom J.E., Andrew E., Nehme Z., Dinh D.T., Fernando H., Shi W.Y., Vriesendorp P., Nanayakarra S., Dawson L.P., Brennan A., ... Stub D. Pre-hospital heparin use for ST-elevation myocardial infarction is safe and improves angiographic outcomes. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2021;10(10):1140–1147. doi: 10.1093/ehjacc/zuab032
41. Zalewski J., Durak M., Lech P., Gajos G., Undas A., Nessler J., Rosławiecka A., Zmudka K. Platelet activation and microvascular injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Kardiolog. Pol.* 2012;70(7):677–684.
42. Basili S., Tanzilli G., Raparelli V., Calvieri C., Pignatelli P., Carnevale R., Dominici M., Placanica A., Arrivi A., Farcomeni A., Barillà F., Mangieri E., Viole F. Aspirin reload before elective percutaneous coronary intervention: impact on serum thromboxane b2 and myocardial reperfusion indexes. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2014;7(4):577–584. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.001197
43. Aitmokhtar O., Paganelli F., Benamara S., Azaza A., Bonello L., Hamza O., Seddiki S., Benathmane T., Saidane M., Bouzid A., ... Benkhedda S. Impact of platelet inhibition level on subsequent no-reflow in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2017;110(11):626–633. doi: 10.1016/j.acvd.2016.12.017
44. Lee S.R., Jung J.M., Jung L.Y., Lee J.H., Lee S.H., Rhee K.S., Chae J.K., Kim W.H., Ko J.K., Lee D.H., Rosenson R.S. Elevated coronary whole blood viscosity in acute coronary syndrome patients. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2013;55(1):85–94. doi: 10.3233/CH-131692
45. Fracassi F., Vetrugno V., Mandurino-Mirizzi A., Cosentino N., Panicale S., Caprari P., Niccoli G., Crea F. Effect of hemorheological parameters on myocardial injury after primary or elective percutaneous coronary intervention. *Coron. Artery Dis.* 2018;29(8):638–646. doi: 10.1097/MCA.0000000000000661
46. Ghaleh B., Dubois-Randé J.L., Hittinger L., Giudicelli J.F., Berdeaux A. Comparisons of the effects of nicorandil, pinacidil, nicardipine and nitroglycerin on coronary vessels in the conscious dog: role of the endothelium. *Br. J. Pharmacol.* 1995;114(2):496–502. doi: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb13254.x
47. Abebe W., Makujina S.R., Mustafa S.J. Adenosine receptor-mediated relaxation of porcine coronary artery in presence and absence of endothelium. *Am. J. Physiol.* 1994;266(5 Pt 2):H2018–H2025. doi: 10.1152/ajpheart.1994.266.5.H2018
48. Toda N., Matsumoto T., Yoshida K. Comparison of hypoxia-induced contraction in human, monkey, and dog coronary arteries. *Am. J. Physiol.* 1992;262(3Pt2):H678–H683. doi: 10.1152/ajpheart.1992.262.3.H678
49. Abdelaziz H.K., Elkilany W., Khalid S., Sabet S., Saad M. Efficacy and safety of intracoronary verapamil versus sodium nitroprusside for the prevention of microvascular obstruction during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Coron. Artery Dis.* 2017;28(1):11–16. doi: 10.1097/MCA.0000000000000423
50. Piana R.N., Paik G.Y., Moscucci M., Cohen D.J., Gibson C.M., Kugelmass A.D., Carrozza J.P. Jr., Kuntz R.E., Baim D.S. Incidence and treatment of 'no-reflow' after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 1994;89(6):2514–2518. doi: 10.1161/01.cir.89.6.2514
51. Wang H.J., Lo P.H., Lin J.J., Lee H., Hung J.S. Treatment of slow/no-reflow phenomenon with intracoronary nitroprusside injection in primary coronary intervention for acute myocardial infarction. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2004;63(2):171–176. doi: 10.1002/ccd.20149
52. Nazir S.A., McCann G.P., Greenwood J.P., Kunadian V., Khan J.N., Mahmoud I.Z., Blackman D.J., Been M., Abrams K.R., Shipley L., Wilcox R., Adgey A.A., Gershlick A.H. Strategies to attenuate microvascular obstruction during P-PCI: the randomized reperfusion facilitated by local adjunctive therapy in ST-elevation myocardial infarction trial. *Eur. Heart J.* 2016;37(24):1910–1919. doi: 10.1093/eurheartj/ehw136

53. Niccoli G., Rigattieri S., de Vita M.R., Valgimigli M., Corvo P., Fabbiochi F., Romagnoli E., de Caterina A.R., La Torre G., Lo Schiavo P., ... Crea F. Open-label, randomized, placebo-controlled evaluation of intracoronary adenosine or nitroprusside after thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention for the prevention of microvascular obstruction in acute myocardial infarction: the REOPEN-AMI study (Intracoronary Nitroprusside Versus Adenosine in Acute Myocardial Infarction). *JACC Cardiovasc. Interv.* 2013;6(6):580–589. doi: 10.1016/j.jcin.2013.02.009
54. Taylor A.J., Bobik A., Richards M., Kaye D., Raines G., Gould P., Jennings G. Myocardial endothelin-1 release and indices of inflammation during angioplasty for acute myocardial infarction and stable coronary artery disease. *Am. Heart J.* 2004;148(2):e10. doi: 10.1016/j.ahj.2004.03.018
55. Eitel I., Nowak M., Stehl C., Adams V., Fierman G., Hildebrand L., Desch S., Schuler G., Thiele H. Endothelin-1 release in acute myocardial infarction as a predictor of long-term prognosis and no-reflow assessed by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Am. Heart J.* 2010;159(5):882–890. doi: 10.1016/j.ahj.2010.02.019
56. Tan C.M.J., Green P., Tapoulal N., Lewandowski A.J., Leeson P., Herring N. The role of neuropeptide Y in cardiovascular health and disease. *Front. Physiol.* 2018;9:1281. doi: 10.3389/fphys.2018.01281
57. Clarke J.G., Davies G.J., Kerwin R., Hackett D., Larkin S., Dawbarn D., Lee Y., Bloom S.R., Yacoub M., Maseri A. Coronary artery infusion of neuropeptide Y in patients with angina pectoris. *Lancet.* 1987;1(8541):1057–1059. doi: 10.1016/s0140-6736(87)90483-1
58. Herring N., Tapoulal N., Kalla M., Ye X., Borysova L., Lee R., Dall'Armellina E., Stanley C., Ascione R., Lu C.J., ... Oxford Acute Myocardial Infarction (OxAMI) Study. Neuropeptide-Y causes coronary microvascular constriction and is associated with reduced ejection fraction following ST-elevation myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2019;40(24):1920–1929. doi: 10.1093/eurheartj/ehz115
59. Gutstein W.H., Anversa P., Guideri G. Coronary artery spasm: involvement of small intramyocardial branches. *Atherosclerosis.* 1987;67(1):1–7. doi: 10.1016/0021-9150(87)90258-9
60. Sellke N., Kuczmarski A., Lawandy I., Cole V.L., Ehsan A., Singh A.K., Liu Y., Sellke F.W., Feng J. Enhanced coronary arteriolar contraction to vasopressin in patients with diabetes after cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2018;156(6):2098–2107. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.05.090
61. Aksu T., Guler T.E., Colak A., Baysal E., Durukan M., Sen T., Guray U. Intracoronary epinephrine in the treatment of refractory no-reflow after primary percutaneous coronary intervention: a retrospective study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2015;15:10. doi: 10.1186/s12872-015-0004-6
62. Navarese E.P., Frediani L., Kandzari D.E., Caiazzo G., Cennamo A.M., Cortese B., Piva T., Mućaj A., Tumscitz C., Paparoni F., ... Kubica J. Efficacy and safety of intracoronary epinephrine versus conventional treatments alone in STEMI patients with refractory coronary no-reflow during primary PCI: The RESTORE observational study. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2021;97(4):602–611. doi: 10.1002/ccd.29113
63. Darwish A., Frere A.F., Abdelsamie M., Awady W.E., Gouda M. Intracoronary epinephrine versus adenosine in the management of refractory no-reflow phenomenon: a single-center retrospective cohort study. *Ann. Saudi. Med.* 2022;42(2):75–82. doi: 10.5144/0256-4947.2022.75
64. Zhao J., Yang Y., You S., Cui C., Gao R. Carvedilol preserves endothelial junctions and reduces myocardial no-reflow after acute myocardial infarction and reperfusion. *Int. J. Cardiol.* 2007;115(3):334–341. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.03.017
65. Ito H., Taniyama Y., Iwakura K., Nishikawa N., Masuyama T., Kuzuya T., Hori M., Higashino Y., Fujii K., Minamino T. Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999;33(3):654–660. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00604-4
66. Bolognese L., Carrabba N., Parodi G., Santoro G.M., Buonamici P., Cerisano G., Antoniucci D. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004;109(9):1121–1126. doi: 10.1161/01.CIR.0000118496.44135.A7
67. Chen B.H., An D.A., He J., Xu J.R., Wu L.M., Pu J. Myocardial extracellular volume fraction allows differentiation of reversible versus irreversible myocardial damage and prediction of adverse left ventricular remodeling of ST-elevation myocardial infarction. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2020;52(2):476–487. doi: 10.1002/jmri.27047
68. Tiller C., Reindl M., Holzknicht M., Lechner I., Schwaiger J., Brenner C., Mayr A., Klug G., Bauer A., Metzler B., Reinstadler S.J. Association of plasma interleukin-6 with infarct size, reperfusion injury, and adverse remodelling after ST-elevation myocardial infarction. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2022;11(2):113–123. doi: 10.1093/ehjacc/zuab110
69. Dregoes M.I., Iancu A.C., Ober C.D., Homorodean C., Bălănescu Ș., Bolboacă S. In ST-segment elevation myocardial infarction, the echocardiographic parameters of microvascular obstruction are not associated with left ventricular remodeling at five years of follow-up. *Echocardiography.* 2019;36(6):1103–1109. doi: 10.1111/echo.14371
70. Tsujioka H., Imanishi T., Ikejima H., Tanimoto T., Kuroi A., Kashiwagi M., Okochi K., Ishibashi K.,

- Komukai K., Ino Y., Kitabata H., Akasaka T. Post-reperfusion enhancement of CD14(+)CD16(-) monocytes and microvascular obstruction in ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Circ. J.* 2010;74(6):1175–1182. doi: 10.1253/circj.cj-09-1045
71. Shetelig C., Limalanathan S., Hoffmann P., Seljeflot I., Gran J.M., Eritsland J., Andersen G.Ø. Association of IL-8 with infarct size and clinical outcomes in patients with STEMI. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72(2):187–198. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.053
72. Ota S., Tanimoto T., Orii M., Hirata K., Shiono Y., Shimamura K., Matsuo Y., Yamano T., Ino Y., Kitabata H., ... Akasaka T. Association between hyperglycemia at admission and microvascular obstruction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J. Cardiol.* 2015;65(4):272–277. doi: 10.1016/j.jcc.2014.10.013
73. Beijinink C.W.H., van der Hoeven N.W., Konijnenberg L.S.F., Kim R.J., Bekkers S.C.A.M., Kloner R.A., Everaars H., El Messaoudi S., van Rossum A.C., van Royen N., Nijveldt R. Cardiac MRI to visualize myocardial damage after ST-segment elevation myocardial infarction: a review of its histologic validation. *Radiology.* 2021;301(1):4–18. doi: 10.1148/radiol.2021204265
74. Fernández-Jiménez R., Galán-Arriola C., Sánchez-González J., Agüero J., López-Martín G.J., Gomez-Talavera S., Garcia-Prieto J., Benn A., Molina-Iracheta A., Barreiro-Pérez M., ... Ibanez B. Effect of ischemia duration and protective interventions on the temporal dynamics of tissue composition after myocardial infarction. *Circ. Res.* 2017;121(4):439–450. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310901
75. Bonfig N.L., Soukup C.R., Shah A.A., Olet S., Davidson S.J., Schmidt C.W., Peterson R., Henry T.D., Traverse J.H. Increasing myocardial edema is associated with greater microvascular obstruction in ST-segment elevation myocardial infarction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2022;323(4):H818–H824. doi: 10.1152/ajpheart.00347.2022
76. Bochaton T., Lassus J., Paccalet A., Derimay F., Rioufol G., Prieur C., Bonnefoy-Cudraz E., Crola Da Silva C., Bernelin H., Amaz C., ... Mewton N. Association of myocardial hemorrhage and persistent microvascular obstruction with circulating inflammatory biomarkers in STEMI patients. *PLoS One.* 2021;16(1):e0245684. doi: 10.1371/journal.pone.0245684
77. Xu Z., Chen W., Zhang R., Wang L., Chen R., Zheng J., Gao F. Human recombinant apyrase therapy protects against myocardial ischemia/reperfusion injury and preserves left ventricular systolic function in rats, as evaluated by 7T cardiovascular magnetic resonance imaging. *Korean J. Radiol.* 2020;21(6):647–659. doi: 10.3348/kjr.2019.0853
78. Ibanez B., Aletras A.H., Arai A.E., Arheden H., Bax J., Berry C., Bucciarelli-Ducci C., Croisille P., Dall'Armellina E., Dharmakumar R., ... Fuster V. Cardiac MRI endpoints in myocardial infarction experimental and clinical trials: JACC scientific expert panel. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74(2):238–256. doi: 10.1016/j.jacc.2019.05.024
79. Massalha E., Oren D., Goitein O., Brodov Y., Fardman A., Younis A., Berkovitch A., Raibman-Spector S., Konen E., Maor E., ... Matetzky S. Post-ST-segment-elevation myocardial infarction platelet reactivity is associated with the extent of microvascular obstruction and infarct size as determined by cardiac magnetic resonance imaging. *J. Am. Heart Assoc.* 2022;11(3):e020973. doi: 10.1161/JAHA.121.020973
80. Khan J.N., Greenwood J.P., Nazir S.A., Lai F.Y., Dalby M., Curzen N., Hetherington S., Kelly D.J., Blackman D., Peebles C., ... McCann G.P. Infarct size following treatment with second- versus third-generation P₂Y₁₂ antagonists in patients with multivessel coronary disease at ST-segment elevation myocardial infarction in the CvLPRIT study. *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5(6):e003403. doi: 10.1161/JAHA.116.003403
81. Naghshtabrizi N., Sajedi M., Naghshtabrizi B., Mozayanimonfared A., Ali Seif Rabiei M., Kanonisa-bet A. Randomized trial of intracoronary adenosine as adjunctive therapy for prevention of the no-reflow phenomenon. *Coron. Artery Dis.* 2020;31(6):527–529. doi: 10.1097/MCA.0000000000000863
82. Aetesam-Ur-Rahman M., Brown A.J., Jaworski C., Giblett J.P., Zhao T.X., Braganza D.M., Clarke S.C., Agrawal B.S.K., Bennett M.R., West N.E.J., Hoole S.P. Adenosine-induced coronary steal is observed in patients presenting with ST-segment-elevation myocardial infarction. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10(13):e019899. doi: 10.1161/JAHA.120.019899
83. Knabb R.M., Ely S.W., Bacchus A.N., Rubio R., Berne R.M. Consistent parallel relationships among myocardial oxygen consumption, coronary blood flow, and pericardial infusate adenosine concentration with various interventions and beta-blockade in the dog. *Circ. Res.* 1983;53(1):33–41. doi: 10.1161/01.res.53.1.33
84. Buffington C.W., Feigl E.O. Adrenergic coronary vasoconstriction in the presence of coronary stenosis in the dog. *Circ. Res.* 1981;48(3):416–423. doi: 10.1161/01.res.48.3.416
85. Golino P., Maroko P.R., Carew T.E. The effect of acute hypercholesterolemia on myocardial infarct size and the no-reflow phenomenon during coronary occlusion-reperfusion. *Circulation.* 1987;75(1):292–298. doi: 10.1161/01.cir.75.1.292
86. Fu Q., Lu W., Huang Y.J., Wu Q., Wang L.G., Wang H.B., Jiang S.Z., Wang Y.J. Verapamil reverses myocardial no-reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Cell. Biochem. Biophys.* 2013;67(3):911–914. doi: 10.1007/s12013-013-9581-0

Сведения об авторах:

Завадовский Константин Валерьевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1513-8614, e-mail: konstz@cardio-tomsk.ru
Мухомедзянов Александр Валерьевич, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1808-556X, e-mail: sasha_m91@mail.ru
Маслов Леонид Николаевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-6020-1598, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru
Вышлов Евгений Викторович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-6020-1598, e-mail: evv@cardio-tomsk.ru
Мочула Ольга Витальевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7502-7502, e-mail: mochula.olga@gmail.com
Сиротина Мария Александровна, ORCID: 0000-0002-4502-0836, e-mail: sirotina_maria@mail.ru
Рюмшина Надежда Игоревна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6158-026X, e-mail: n.rumshina@list.ru
Максимова Александра Сергеевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-4871-3283, e-mail: asmaximova@yandex.ru
Кан Артур Семенович, ORCID: 0000-0002-6418-1643, e-mail: kan989817@gmail.com
Слидневская Алиса Сергеевна, ORCID: 0009-0004-2215-5414, e-mail: alisaslidnevskaa@gmail.com

Information about the authors:

Konstantin V. Zavadovsky, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1513-8614, e-mail: konstz@cardio-tomsk.ru
Alexandr V. Mukhomedyanov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1808-556X,
e-mail: sasha_m91@mail.ru
Leonid N. Maslov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-6020-1598, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru
Evgeny V. Vyshlov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3699-4807, e-mail: evv@cardio-tomsk.ru
Olga V. Mochula, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7502-7502, e-mail: mochula.olga@gmail.com
Maria A. Sirotina, ORCID: 0000-0002-4502-0836, e-mail: sirotina_maria@mail.ru
Nadezhda I. Ryumshina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6158-026X, e-mail: n.rumshina@list.ru
Aleksandra S. Maksimova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4871-3283, e-mail: asmaximova@yandex.ru
Artur S. Kan, ORCID: 0000-0002-6418-1643, e-mail: kan989817@gmail.com
Alisa S. Slidnevskaya, ORCID: 0009-0004-2215-5414, e-mail: alisaslidnevskaa@gmail.com

Поступила в редакцию 02.12.2023

После доработки 22.01.2024

Принята к публикации 26.01.2024

Received 02.12.2023

Revision received 22.01.2024

Accepted 26.01.2024

Цитокины – перспективные диагностические и прогностические биомаркеры микрососудистых осложнений сахарного диабета

В.В. Климонтов, К.Р. Мавлянова

*НИИ клинической и экспериментальной лимфологии –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

Резюме

Классические знания о патогенезе сахарного диабета (СД) и его осложнений в последние годы дополнились представлениями о роли хронического воспаления. Установлено, что воспалительные реакции играют роль в дисфункции бета-клеток, формировании инсулинорезистентности и ремоделировании сосудистой стенки. Центральную роль в развитии воспаления играют цитокины – растворимые низкомолекулярные белки и пептиды, выполняющие информационные и регуляторные функции. Широкий спектр биологической активности и вовлеченность во многие аспекты патогенеза позволяют рассматривать цитокины как перспективные молекулы для диагностики и прогноза осложнений СД. В данном обзоре мы систематизировали данные исследований, в которых оценивалась роль цитокинов как диагностических и прогностических маркеров развития микрососудистых осложнений СД. Имеющиеся данные указывают, что ангиогенные и провоспалительные цитокины (VEGF, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-15, IL-17, MCP-1, IP-10, INF- γ , PEDF и др.) являются перспективными биомаркерами пролиферативной диабетической ретинопатии, особенно при исследовании их локальной продукции (в стекловидном теле, водянистой влаге и слезной жидкости). Роль этих молекул как индикаторов непролиферативной диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека заслуживает дальнейших исследований. Сывороточные провоспалительные и фиброгенные цитокины (прежде всего, MCP-1, IL-6, TNF- α , YKL-40, TGF- β и bFGF) и рецепторы цитокинов (sTNFR1, sTNFR2) рассматриваются как перспективные диагностические и прогностические маркеры диабетического поражения почек. Мочевая экскреция IL-6 и MCP-1 является предиктором прогрессирования диабетической нефропатии. Мультиплексный анализ, масс-спектрометрия позволяют исследовать панели цитокинов в небольших по объему образцах биологического материала. Комбинированные биомаркеры, включающие несколько цитокинов, могут повышать надежность прогноза диабетических осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек, биомаркер, цитокин, воспаление, фактор роста, интерлейкин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН.

Автор для переписки: Климонтов В.В., e-mail: klimontov@mail.ru

Для цитирования: Климонтов В.В., Мавлянова К.Р. Цитокины – перспективные диагностические и прогностические биомаркеры микрососудистых осложнений сахарного диабета. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(2):19–27. doi: 10.18699/SSMJ20240202

Cytokines as promising diagnostic and prognostic biomarkers of microvascular complications of diabetes

V.V. Klimontov, K.R. Mavlianova

*Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology –
Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630060, Novosibirsk, Timakova st., 2*

Abstract

Classical knowledge about the pathogenesis of diabetes and its complications in recent years has been supplemented by ideas about the role of chronic inflammation. It has been established that inflammatory reactions play a role in the beta cell dysfunction, the formation of insulin resistance and remodeling of the vascular wall. Cytokines, soluble low molecular weight proteins and peptides that perform informational and regulatory functions, play central role in the development of inflammation. A wide range of biological activity and involvement in many aspects of pathogenesis make it possible to consider cytokines as promising molecules for diagnosing and predicting the complications. In this review, we summarize data from studies that assessed the role of cytokines as diagnostic and prognostic markers for the development of microvascular diabetic complications. Current data indicate that angiogenic and pro-inflammatory cytokines (VEGF, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-15, IL-17, MCP-1, IP-10, INF- γ , PEDF, etc.) are promising biomarkers for proliferative diabetic retinopathy, especially when their local production is assessed (in vitreous, aqueous humor and tears). The role of these molecules as biomarkers of non-proliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema needs further research. Serum proinflammatory and fibrogenic cytokines (primarily MCP-1, IL-6, TNF- α , YKL-40, TGF- β and bFGF) and cytokine receptors (sTNFR1, sTNFR2) are considered as promising diagnostic and prognostic markers of diabetic kidney disease. Urinary excretion of IL-6 and MCP-1 turned out to be a predictor of the progression of diabetic nephropathy. Multi-bead assay and mass spectrometry make it possible to study cytokine panels in small samples of biological material. Combined biomarkers, including several cytokines, may increase the reliability of the prognosis of diabetic complications.

Key words: diabetes mellitus, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, chronic kidney disease, biomarker, cytokine, inflammation, growth factor, interleukin.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Financing. The work was carried out within the framework of the state task of the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS.

Correspondence author: Klimontov V.V., e-mail: klimontov@mail.ru

Citation: Klimontov V.V., Mavlianova K.R. Cytokines as promising diagnostic and prognostic biomarkers of microvascular complications of diabetes. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):19–27. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240202

Распространенность сахарного диабета (СД) неуклонно растет в течение нескольких последних десятилетий. По данным экспертов Международной федерации диабета (IDF), количество людей в мире, живущих с СД, достигло 537 млн, к 2045 г. ожидается дальнейший рост до 700 млн [1]. Изучение механизмов развития СД и его осложнений остается одной из наиболее актуальных задач фундаментальной и клинической медицины. Классические знания о патогенезе СД и его осложнений в последние годы дополнились представлениями о роли хронического воспаления. Установлено, что воспалительные реакции играют роль в повреждении β -клеток поджелудочной железы, формировании инсулинорезистентности и ремоделировании сосудистой стенки [2]. Центральную роль в развитии воспаления играют цитокины – растворимые низкомолекулярные белки и пептиды, выполняющие информационные и регуляторные функции. Широкий спектр биологической активности и вовлеченность во многие аспекты патогенеза позволяют рассматривать цитокины как перспективные молекулы для диагностики и прогноза течения СД и его осложнений.

В данном обзоре мы систематизировали данные исследований, в которых оценивалась роль цитокинов как диагностических и прогностических маркеров развития микрососудистых

осложнений СД. Поиск источников проведен в базах данных Pubmed/Medline по комбинациям ключевых слов «diabetes» и «cytokine», или «inflammation» и «diabetic retinopathy», или «diabetic nephropathy», или «chronic kidney disease» и их русскоязычных эквивалентов в базе данных eLIBRARY.RU без ограничений по глубине поиска.

Диабетическая ретинопатия

Диабетическая ретинопатия (ДР) – одно из наиболее частых микрососудистых осложнений СД и одна из ведущих причин слепоты у лиц трудоспособного возраста. Хроническое воспаление играет роль в патогенезе разных стадий ДР, способствуя повышению проницаемости сосудов сетчатки и неоваскуляризации [3, 4]. В ряде исследований предприняты попытки найти биомаркеры ДР среди цитокинов, регулирующих воспаление и ангиогенез, в плазме крови и структурах глаза.

Плазма крови. В. Cao et al. исследовали концентрацию 60 цитокинов в плазме крови у больных СД 2 типа. Содержание 12 молекул оказалось повышенным у пациентов с непролиферативной ДР; уровень ангиопоэтина-1, тромбоцитарного фактора роста BB (PDGF-BB) и рецептора 2 типа фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) был

ассоциирован с непролиферативной ДР в моделях машинного обучения [5]. VEGF – наиболее известный маркер и молекулярная мишень при пролиферативной ДР. Его продукция в сетчатке возрастает при сосудистой пролиферации, у больных пролиферативной ДР повышение концентрации VEGF наблюдается и в плазме крови [6, 7]. Ассоциацию с пролиферативной ДР показал фактор, индуцируемый гипоксией 1 α (HIF-1 α), и пигментный фактор эпителиального происхождения (PEDF) [8]. При исследовании панели цитокинов плазмы крови больных СД 2 типа с помощью мультиплексного анализа уровень фактора некроза опухолей α (TNF- α) был связан с пролиферативной ДР [9]. Протеомный анализ внеклеточных везикул плазмы крови позволил установить, что TNF- α -индуцируемый протеин-8 (TNFAIP8) может являться потенциальным биомаркером ДР и значимым медиатором ангиогенеза [10].

Заметим, что изменения продукции цитокинов в сетчатке глаза не всегда заметны при определении концентраций этих молекул в плазме крови. Другие органы могут быть более значимым источником циркулирующих цитокинов. В связи с этим большой интерес представляют результаты исследований цитокинов во внутриглазных структурах и жидкостях.

Стекловидное тело. Эта структура обычно становится доступной для исследования после витрэктомии. У больных пролиферативной ДР зафиксировано увеличение содержания VEGF в стекловидном теле, которое оказалось предиктором прогрессирования осложнения после витрэктомии [7]. У больных с пролиферативной ДР обнаружено повышение и уровня другого стимулятора ангиогенеза – плацентарного фактора роста (PlGF), а также CD54, интерлейкина-8 (IL-8) в витреальной жидкости [11]. В.В. Черных и соавт. зафиксировали увеличение концентрации VEGF, PEDF, IL-4, IL-6, IL-8, IL-17A, а также моноцитарного хемоаттрактантного протеина (MCP-1) в стекловидном теле у пациентов с пролиферативной ДР [12]. Исследование 36 цитокинов в жидкости стекловидного тела показало, что пациенты с пролиферативной ДР имеют более высокий уровень VEGF, VEGF-D, IL-8, IL-15 и IL-16 по сравнению с больными непролиферативной ДР [13]. В недавнем исследовании зафиксировано повышение содержания антагониста рецепторов IL-1 (IL-1ra), IL-6, IL-7, IL-8, IL-13, IL-15, эотаксина, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), интерферона- γ (IFN- γ), интерферон- γ -индуцируемого белка (IP-10), MCP-1, макрофагальных воспалительных белков 1 α и 1 β (MIP-1 α , MIP-1 β), хемокина, экспрессируемого и секретируемого Т-клетками при акти-

вации (RANTES), TNF- α и VEGF-A в жидкости стекловидного тела у больных СД 2 типа с пролиферативной ДР [14].

В.В. Нероев и соавт. провели сравнительный анализ уровня 45 цитокинов в образцах стекловидного тела и сыворотки крови у пациентов с осложненной пролиферативной ДР. Содержание IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1, фактора роста гепатоцитов (HGF), лейкоингибирующего фактора (LIF) и VEGF-A в стекловидном теле было значительно выше, чем в сыворотке крови, что подтверждает локальную интраокулярную продукцию этих медиаторов. Показана связь гемофтальма, рubeоза радужки и активности пролиферативной ДР с увеличением концентрации соответственно IL-8 и IP-10, LIF, MCP-1. Возрастание содержания IL-6 и эпидермального фактора роста (EGF) выявлено при сочетании гемофтальма и массивной фиброзной пролиферации [15]. Высокий уровень IL-6 и MCP-1 у больных пролиферативной ДР может сохраняться после витрэктомии, повышая риск диабетического макулярного отека (ДМО) [16]. Исследования протеома стекловидного тела с помощью масс-спектрометрии показали ассоциацию PEDF с ДМО [17]. В фиброваскулярных мембранах, удаленных у пациентов с пролиферативной ДР, обнаруживается повышенная экспрессия NLRP3-инфламмасом, что согласуется с данными об увеличении концентрации маркеров инфламмасом – IL-1 β и IL-18 [18].

Представленные данные свидетельствуют о том, что витреальные ангиогенные и провоспалительные цитокины могут являться биомаркерами пролиферативной ДР.

Водянистая влага. Исследование цитокинов возможно проводить и в водянистой влаге – желеобразной жидкости передней и задней камер глаза. Показаны тесные корреляции между уровнем VEGF и IL-6 в водянистой влаге и витреальной жидкости у пациентов с пролиферативной ДР, а также ассоциация между повышением содержания этих цитокинов в обеих жидкостях и тяжестью и активностью процесса в сетчатке [19]. В другой работе показаны корреляции концентрации VEGF-A, IL-8 и PlGF в водянистой влаге с таковыми в витреальной жидкости (но не в плазме) у пациентов с пролиферативной ДР. Уровень VEGF-A был ниже после введения анти-VEGF препаратов [20]. Установлено, что увеличение содержания VEGF в водянистой влаге наблюдается и у больных непролиферативной ДР, при этом степень повышения продукции цитокина пропорциональна выраженности изменений сетчатки [21].

H. Wu et al. провели сравнительное исследование панели цитокинов (VEGF, IL-1 β , IL-2, IL-4,

IL-5, IL-6, IL-10, INF- γ , TNF- α) в водянистой влаге с помощью мультиплексного анализа у пациентов без ДР, с непролиферативной ДР, пролиферативной ДР, а также у пациентов без СД, оперированных по поводу катаракты (контрольная группа). Не выявлено различий между пациентами без ДР и контролем по уровню исследованных цитокинов. Напротив, у больных непролиферативной ДР концентрация всех молекул была увеличена. Больные пролиферативной ДР отличались от пациентов с непролиферативной ДР более высоким уровнем VEGF, IL-2 и IL-5 [22]. В другом исследовании содержания VEGF, IL-6, IL-8, IL-10, TGF- β и MCP-1 в водянистой влаге возрастало с увеличением тяжести ДР, особенно в группе лиц с неоваскулярной глаукомой [23]. Н. Zhang et al. выявили, что уровень IL-23 в водянистой влаге повышен у больных СД даже без ДР и увеличивается по мере нарастания выраженности ДР. У больных ДР с выраженностью процесса на глазном дне было ассоциировано повышение концентрации IL-17 и снижение содержания IL-10 [24].

Таким образом, уровень провоспалительных цитокинов в водянистой влаге глаза отражает выраженность ДР. Ограничением для применения метода являются относительная труднодоступность и малый объем получаемых образцов.

Слезная жидкость. В последние годы наблюдается большой интерес к слезной жидкости как потенциальному источнику биомаркеров. Ее преимуществом по сравнению с кровью и водянистой влагой являются большая доступность и более простой состав. Сообщалось, что у пациентов с СД повышение уровня TNF- α и IL-8 в слезной жидкости пропорционально выраженности ДР [25]. Исследование 27 цитокинов в слезной жидкости с помощью мультиплексного анализа показало увеличение концентрации MCP-1 и IP-10 у больных СД с наличием и отсутствием ДР, а также изменение баланса между различными цитокинами при ДР (IFN- γ /IL-5, IL-2/IL-5, IFN- γ /MCP-1, IL-4/MCP-1, IL-4/IL-8 и IL-12p70/IL-8) [26]. Показано, что уровень 27 цитокинов в стекловидном теле и в слезной жидкости, собранной с помощью тест-полосок Ширмера после интравитреальных инъекций, сопоставим, что можно объяснить витреальным рефлюксом. У пациентов с ДМО наблюдалось повышение содержания VEGF; соотношение IL-1 α /IL-1 β было в 13 раз выше, чем у больных пролиферативной ДР [27].

Представленные данные свидетельствуют о том, что ангиогенные и провоспалительные цитокины (VEGF, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-15, IL-17, MCP-1 IP-10, INF- γ , PEDF и др.) биологических жидкостей глаза являются перспективными биомаркерами пролиферативной ДР (табл. 1). Роль

Таблица 1. Цитокины как перспективные биомаркеры ДР

Table 1. Cytokines as promising biomarkers for diabetic retinopathy

Процессы	Ангиогенез
	Воспаление
	Сосудистая проницаемость
	Дисфункция эндотелия
Объекты исследования	Плазма (сыворотка) крови
	Стекловидное тело
	Водянистая влага
	Слезная жидкость
Молекулы	VEGF
	TNF- α
	IL-6, IL-8, IL-15, IL-17 и др.
	MCP-1
	IP-10, INF- γ
	PEDF

этих молекул как индикаторов непролиферативной ДР и ДМО заслуживает дальнейших исследований.

Диабетическая нефропатия

СД является одной из ведущих причин хронической болезни почек (ХБП) в индустриально развитых странах. В развитии и прогрессировании ХБП диабетического генеза играют роль метаболические, гемодинамические факторы, а также процессы воспаления и фиброза [28, 29]. Соответственно, предпринимаются попытки найти биомаркеры диабетической нефропатии (ДН) среди регуляторов этих процессов.

Плазма (сыворотка) крови. Ассоциации уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови с наличием и прогрессированием ХБП у больных СД показаны в ряде исследований. У пациентов с СД 2 типа и ХБП обнаружено повышение концентрации IL-6, MIP-1, макрофагального CSF (M-CSF), а также фактора ингибирования миграции макрофагов (MIF), при этом содержание M-CSF и MIP-1 α было больше, чем у больных без ХБП, а уровень M-CSF, MIP-1 α и IL-6 положительно коррелировал с альбуминурией [30]. Об ассоциации концентрации IL-6 с альбуминурией и функцией почек у лиц с СД 2 типа сообщали и другие авторы [31, 32]. Установлено, что содержание IL-6, TNF- α и IFN- γ увеличено у пациентов с СД 2 типа и ХБП [33], а уровень TNF- α ассоциирован с выраженностью ДН [34, 35]. У пациентов с терминальной ХБП наличие СД ассоциировано с более высоким уровнем TNF- α [36].

Современные исследования фиксируют рост распространенности неальбинурического варианта ХБП среди больных СД [37]. Нами исследована панель из 27 цитокинов сыворотки крови у больных СД 2 типа с альбинурическим и неальбинурическим вариантами ХБП. Уровень IL-6, IL-17A, G-CSF, MIP-1 α и фактора роста фибробластов (bFGF) показал отрицательную корреляцию с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ), IL-10 и VEGF – с содержанием маркера интерстициального фиброза WFDC2. Многофакторный анализ позволил установить ассоциацию концентрации IL-17A и MIP-1 α с неальбинурической ХБП, IL-6 – с альбинурическим вариантом [38].

В ряде исследований изучено прогностическое значение ряда цитокинов при ДН. В проспективном исследовании ROADMAP (the Randomized Olmesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention study) уровень MCP-1 являлся прогностическим индикатором возникновения микроальбинурии у больных СД 2 типа [39]. У пациентов с ДН концентрация IL-6 и MCP-1 была ассоциирована с риском развития терминальной почечной недостаточности [40]. Другой хемокин, фактор стромальных клеток 1 α (SDF-1 α /CXCL12), оказался предиктором снижения функции почек у лиц с СД в проспективном исследовании CRIC (the Chronic Renal Insufficiency Cohort study) [41]. В когорте участников исследования DCCT/EDIC (the Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) концентрация растворимых рецепторов TNF- α (sTNFR1 и sTNFR2) в сыворотке крови оказалась независимым фактором риска макроальбинурии и снижения функции почек у больных СД 1 типа [42, 43]. При СД 2 типа сывороточный уровень TNFR1 и sTNFR2 показал связь с наличием ДН и являлся независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [44]. В ранее упомянутом исследовании CRIC содержание sTNFR1, sTNFR2, MCP-1 и хитиназа-3-подобного протеина (YKL-40) было ассоциировано с прогрессированием ДН; TNFR-1, TNFR-2 и YKL-40 являлись предикторами снижения pСКФ [45]. Наконец, в исследовании REGARDS (the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) уровень sTNFR1 оказался независимым предиктором терминальной почечной недостаточности у лиц с СД и pСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² [46].

В исследовании, проведенном в Нидерландах, оценивалась панель из 28 маркеров, отражающих процессы воспаления, фиброза, ангиогенеза и дисфункции эндотелия у больных СД 2 типа. Установлено, что комбинация, включавшая

MCP-1, sTNFR1, матриксные металлопротеиназы, тирозинкиназу, подоцин, фактор роста соединительной ткани (CTGF), склеростин, YKL-40 и N-терминальный натрийуретический пептид (NT-proCNP), повышает точность прогнозирования снижения фильтрационной функции почек при использовании вместе с традиционными факторами риска [47].

Моча. В ряде одномоментных исследований зафиксировано повышение мочевой экскреции провоспалительных и фиброгенных цитокинов у больных ДН. В частности, сообщалось об ассоциации повышенной альбинурии и экскреции IL-1 β , MCP-1, TNF- α и TGF- β у больных СД 1 типа. Выделение IL-1 β , MCP-1, TNF- α и TGF- β при этом коррелировало с толщиной базальных мембран клубочков и канальцев, экскреция TGF- β , TNF- α и bFGF отражала выраженность фиброза клубочков [48, 49]. Мультиплексный анализ панели 27 цитокинов мочи больных СД 1 типа показал увеличение концентрации IL-8, IP-10, MCP-1, G-CSF, RANTES, TNF- α и эотаксина у пациентов с микроальбинурией в сравнении с больными с нормальной экскрецией альбумина с мочой. Концентрация IP-10 и MCP-1 положительно коррелировала с альбинурией и отрицательно – с pСКФ [50]. У пациентов с СД 2 типа описаны взаимосвязи между содержанием IL-1 α , IL-8, IL-18 в моче и биомаркерами повреждения подоцитов и дисфункции канальцев [51]. Мочевая экскреция MCP-1 при СД 2 типа прямо ассоциирована с альбинурией и обратно – с pСКФ [34].

Показано, что мочевая экскреция MCP-1 может быть предиктором повышения альбинурии [39] и прогрессирующего снижения функции почек [52–54]. Экскреция IL-6 и MCP-1 отражает риск прогрессирования ДН даже у больных без микроальбинурии [55]. Данные о возрастании уровня провоспалительных цитокинов в плазме (сыворотке) крови и в моче в целом согласуются с данными о повышении продукции этих медиаторов в почках у больных ДН [56].

Вышеприведенные данные позволяют рассматривать провоспалительные и фиброгенные цитокины (прежде всего MCP-1, IL-6, TNF- α , YKL-40, TGF- β и bFGF) и рецепторы цитокинов (sTNFR1, sTNFR2) в качестве перспективных диагностических и прогностических маркеров диабетического поражения почек (табл. 2).

Заключение

Поиск наиболее информативных диагностических и прогностических маркеров сосудистых осложнений СД остается одной из наиболее актуальных задач клинической медицины. В ряду возможных биомаркеров ангиопатий особое ме-

Таблица 2. Цитокины как перспективные биомаркеры ДН**Table 2.** Cytokines as promising biomarkers for diabetic nephropathy

Процессы	Воспаление
	Фиброгенез
	Дисфункция эндотелия
	Проницаемость гломерулярного фильтра
Объекты исследования	Плазма (сыворотка) крови
	Моча
Молекулы	MCP-1
	IL-6
	TNF- α , sTNFR1, sTNFR2
	YKL-40
	TGF- β
	bFGF

сто занимают цитокины ввиду их важной роли в патогенезе. Представленные в настоящем обзоре данные свидетельствуют о диагностической и прогностической значимости цитокинов как индикаторов развития и прогрессирования ДР и ДН. При этом в случае ДР наиболее информативно исследование цитокинов в структурах и жидкостях глаза (стекловидном теле, водянистой влаге, слезной жидкости), в то время как диабетическое поражение почек ассоциировано с изменением уровня ряда провоспалительных цитокинов в крови и моче.

При интерпретации результатов исследования уровня цитокинов следует помнить об их неспецифичности. Поскольку цитокины продуцируются и действуют «в команде», для суждения об изменениях их продукции может быть недостаточно определения одного показателя. Современные методы исследования (мультиплексный анализ, протеомный анализ) позволяют анализировать панели цитокинов в небольших по объему образцах биологического материала. Изучение комбинаций биомаркеров, включающих несколько цитокинов, повышают точность прогноза осложнений СД.

Список литературы / References

1. IDF Diabetes Atlas. Available from: <https://diabetesatlas.org/>
2. Rohm T.V., Meier D.T., Olefsky J.M., Donath M.Y. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*. 2022;55(1):31–55. doi: 10.1016/j.immuni.2021.12.013
3. Ramos H., Hernández C., Simó R., Simó-Servat O. Inflammation: the link between neural and vascular impairment in the diabetic retina and therapeutic

implications. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(10):8796. doi: 10.3390/ijms24108796

4. Трунов А.Н., Черных Д.В., Еремина А.В., Черных В.В., Цитокины и факторы роста в патогенезе пролиферативной диабетической ретинопатии. *Офтальмохирургия*. 2017;(1):93–97. doi: 10.25276/0235-4160-2017-1-93-97

Trunov A.N., Chernykh D.V., Eremina A.V., Chernykh V.V. Cytokines and growth factors in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy. *Oftal'molokhirurgiya = Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2017;(1):93–97. [In Russian]. doi: 10.25276/0235-4160-2017-1-93-97

5. Cao B., Zhang N., Zhang Y., Fu Y., Zhao D. Plasma cytokines for predicting diabetic retinopathy among type 2 diabetic patients via machine learning algorithms. *Aging (Albany NY)*. 2020;13(2):1972–1988. doi: 10.18632/aging.202168

6. Mohan N., Monickaraj F., Balasubramanyam M., Rema M., Mohan V. Imbalanced levels of angiogenic and angiostatic factors in vitreous, plasma and postmortem retinal tissue of patients with proliferative diabetic retinopathy. *J. Diabetes Complications*. 2012;26(5):435–441. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.05.005

7. Wang J., Chen S., Jiang F., You C., Mao C., Yu J., Han J., Zhang Z., Yan H. Vitreous and plasma VEGF levels as predictive factors in the progression of proliferative diabetic retinopathy after vitrectomy. *PLoS One*. 2014;9(10):e110531. doi: 10.1371/journal.pone.0110531

8. Gaonkar B., Prabhu K., Rao P., Kamat A., Rao Addoor K., Varma M. Plasma angiogenesis and oxidative stress markers in patients with diabetic retinopathy. *Biomarkers*. 2020;25(5):397–401. doi: 10.1080/1354750X.2020.1774654

9. Hang H., Yuan S., Yang Q., Yuan D., Liu Q. Multiplex bead array assay of plasma cytokines in type 2 diabetes mellitus with diabetic retinopathy. *Mol. Vis.* 2014;20:1137–1145.

10. Xiao J., Zhang H., Yang F., Xiao M., Zhou L., Yu R., Shao X., Ea V., Su L., Zhang X., Li X. Proteomic analysis of plasma sEVs reveals that TNFAIP8 is a new biomarker of cell proliferation in diabetic retinopathy. *J. Proteome Res.* 2021;20(3):1770–1782. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c01048

11. Deuchler S., Schubert R., Singh P., Cheidid A., Brui N., Kenikstul N., Kohnen T., Ackermann H., Koch F. Vitreous expression of cytokines and growth factors in patients with diabetic retinopathy – An investigation of their expression based on clinical diabetic retinopathy grade. *PLoS One*. 2021;16(5):e0248439. doi: 10.1371/journal.pone.0248439

12. Черных В.В., Трунов А.Н., Варваринский Е.В., Смирнов Е.В., Черных Д.В., Обухова О.О., Горбенко О.М., Шваюк А.П. Дисбаланс цитокинов и факторов роста в стекловидном теле пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией. *Сиб. науч. мед. ж.* 2014;34(3):61–66.

- Chernykh V.V., Trunov A.V., Varvarinskii E.V., Smirnov E.V., Chernykh D.V., Obukhova O.O., Gorbenco O.M., Shvayuk A.P. Imbalance content of the cytokines and growth factors in vitreous from patients with proliferative diabetic retinopathy. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2014;34(3):61–66. [In Russian].
13. Loporchio D.F., Tam E.K., Cho J., Chung J., Jun G.R., Xia W., Fiorello M.G., Siegel N.H., Ness S., Stein T.D., Subramanian M.L. Cytokine levels in human vitreous in proliferative diabetic retinopathy. *Cells*. 2021;10(5):1069. doi: 10.3390/cells10051069
14. Sato T., Okazawa R., Nagura K., Someya H., Nishio Y., Enoki T., Ito M., Takeuchi M. Association between systemic factors and vitreous fluid cytokines in proliferative diabetic retinopathy. *J. Clin. Med.* 2023;12(6):2354. doi: 10.3390/jcm12062354
15. Нероев В.В., Зайцева О.В., Балацкая Н.В., Лазутова А.А. Локальная и системная продукция 45 цитокинов при осложненной пролиферативной диабетической ретинопатии. *Мед. иммунол.* 2020;22(2):301–310. doi: 10.15789/1563-0625-LAS-1802
- Neroev V.V., Zaytseva O.V., Balatskaya N.V., Lazutova A.A. Local and systemic production of 45 cytokines in complicated proliferative diabetic retinopathy. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2020;22(2):301–310. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-LAS-1802
16. Yoshida S., Kubo Y., Kobayashi Y., Zhou Y., Nakama T., Yamaguchi M., Tachibana T., Ishikawa K., Arita R., Nakao S., ... Ishibashi T. Increased vitreous concentrations of MCP-1 and IL-6 after vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy: possible association with postoperative macular oedema. *Br. J. Ophthalmol.* 2015;99(7):960–966. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-306366
17. Hansen M.S., Rasmussen M., Grauslund J., Subhi Y., Cehofski L.J. Proteomic analysis of vitreous humour of eyes with diabetic macular oedema: a systematic review. *Acta Ophthalmol.* 2022;100(5):e1043–e1051. doi: 10.1111/aos.15168
18. Chen H., Zhang X., Liao N., Mi L., Peng Y., Liu B., Zhang S., Wen F. Enhanced expression of NLRP3 inflammasome-related inflammation in diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2018;59(2):978–985. doi: 10.1167/iovs.17-22816
19. Funatsu H., Yamashita H., Noma H., Mimura T., Nakamura S., Sakata K., Hori S. Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2005;243(1):3–8. doi: 10.1007/s00417-004-0950-7
20. Wu F., Phone A., Lamy R., Ma D., Laotaweersawat S., Chen Y., Zhao T., Ma W., Zhang F., Psaras C., Stewart J.M. Correlation of aqueous, vitreous, and plasma cytokine levels in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2020;61(2):26. doi: 10.1167/iovs.61.2.26
21. Obadă O., Pantalon A.D., Rusu-Zota G., Hăisan A., Lupușoru S.I., Constantinescu D., Chiseliță D. Aqueous humor cytokines in non-proliferative diabetic retinopathy. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(7):909. doi: 10.3390/medicina58070909
22. Wu H., Hwang D.K., Song X., Tao Y. Association between aqueous cytokines and diabetic retinopathy stage. *J. Ophthalmol.* 2017;2017:9402198. doi: 10.1155/2017/9402198
23. Song S., Yu X., Zhang P., Dai H. Increased levels of cytokines in the aqueous humor correlate with the severity of diabetic retinopathy. *J. Diabetes Complications*. 2020;34(9):107641. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107641
24. Zhang H., Liang L., Huang R., Wu P., He L. Comparison of inflammatory cytokines levels in the aqueous humor with diabetic retinopathy. *Int. Ophthalmol.* 2020;40(10):2763–2769. doi: 10.1007/s10792-020-01463-9
25. Sorkhabi R., Ahoor M.H., Ghorbani Haghjo A., Tabei E., Taheri N. Assessment of tear inflammatory cytokines concentration in patients with diabetes with varying severity of involvement. *Exp. Eye Res.* 2022;224:109233. doi: 10.1016/j.exer.2022.109233
26. Liu J., Shi B., He S., Yao X., Willcox M.D., Zhao Z. Changes to tear cytokines of type 2 diabetic patients with or without retinopathy. *Mol. Vis.* 2010;16:2931–2938.
27. Srividya G., Jain M., Mahalakshmi K., Gayathri S., Raman R., Angayarkanni N. A novel and less invasive technique to assess cytokine profile of vitreous in patients of diabetic macular oedema. *Eye (Lond)*. 2018;32(4):820–829. doi: 10.1038/eye.2017.285
28. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Иммуно-воспалительные механизмы в формировании диабетической нефропатии. *Пробл. эндокринолог.* 2007;53(2):34–40. doi: 10.14341/probl200753234-40
- Bondar I.A., Klimontov V.V. Immune inflammatory mechanisms in the development of diabetic nephropathy. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2007;53(2):34–40. [In Russian]. doi: 10.14341/probl200753234-40
29. Donate-Correa J., Ferri C.M., Sánchez-Quintana F., Pérez-Castro A., González-Luis A., Martín-Núñez E., Mora-Fernández C., Navarro-González J.F. Inflammatory cytokines in diabetic kidney disease: pathophysiologic and therapeutic implications. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021;7:628289. doi: 10.3389/fmed.2020.628289
30. Коненков В.И., Климонтов В.В., Мякина Н.Е., Тянь Н.В., Фазулина О.Н., Романов В.В. Повышенная концентрация воспалительных цитокинов у больных сахарным диабетом 2 типа с хронической болезнью почек. *Терапевт. арх.* 2015;87(6):45–49. doi: 10.17116/terarkh201587645-49

- Konenkov V.I., Klimontov V.V., Myakina N.E., Tyan N.V., Fazullina O.N., Romanov V.V. Increased serum concentrations of inflammatory cytokines in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2015;87(6):45–49. [In Russian]. doi: 10.17116/terarkh201587645-49
31. Liu G.W., Zeng J.E., Li L.F. Correlation analysis of serum IGF-1 and IL-6 and urinary albumin/creatinine ratio in patients with type 2 diabetic kidney disease. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:1082492. doi: 10.3389/fendo.2022.1082492
32. Devi S., Sahu S., Behera K.K., Sahoo D., Priyadarshini N. Assessment of the diagnostic utility of serum Omentin 1 and IL-6 in early stages of diabetic nephropathy. *J. Assoc. Physicians India*. 2022;70(4):11–12.
33. Aly R.H., Ahmed A.E., Hozayen W.G., Rabeba A.M., Ali T.M., El Askary A., Ahmed O.M. Patterns of toll-like receptor expressions and inflammatory cytokine levels and their implications in the progress of insulin resistance and diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Front. Physiol.* 2020;11:609223. doi: 10.3389/fphys.2020.609223
34. Wu C.C., Chen J.S., Lu K.C., Chen C.C., Lin S.H., Chu P., Sytwu H.K., Lin Y.F. Aberrant cytokines/chemokines production correlate with proteinuria in patients with overt diabetic nephropathy. *Clin. Chim. Acta*. 2010;411(9-10):700–704. doi: 10.1016/j.cca.2010.01.036
35. Li X., Wu T.T., Chen J., Qiu W. Elevated expression levels of serum insulin-like growth factor-1, tumor necrosis factor- α and vascular endothelial growth factor 165 might exacerbate type 2 diabetic nephropathy. *J. Diabetes Investig.* 2017;8(1):108–114. doi: 10.1111/jdi.12542
36. Eloueyk A.K., Alameddine R.Y., Osta B.A., Awad D.M. Correlations between serum inflammatory markers and comorbidities in patients with end-stage renal disease. *J. Taibah. Univ. Med. Sci.* 2019;14(6):547–552. doi: 10.1016/j.jtumed.2019.10.003
37. Klimontov V.V., Korbut A.I. Albuminuric and non-albuminuric patterns of chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019;13(1):474–479. doi: 10.1016/j.dsx.2018.11.014
38. Klimontov V.V., Korbut A.I., Orlov N.B., Dashkin M.V., Konenkov V.I. Multiplex bead array assay of a panel of circulating cytokines and growth factors in patients with albuminuric and non-albuminuric diabetic kidney disease. *J. Clin. Med.* 2020;9(9):3006. doi: 10.3390/jcm9093006
39. Scurt F.G., Menne J., Brandt S., Bernhardt A., Mertens P.R., Haller H., Chatzikyrkou C. Monocyte chemoattractant protein-1 predicts the development of diabetic nephropathy. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2022;38(2):e3497. doi: 10.1002/dmrr.3497
40. An Z., Qin J., Bo W., Li H., Jiang L., Li X., Jiang J. Prognostic value of serum interleukin-6, NF- κ B plus MCP-1 assay in patients with diabetic nephropathy. *Dis. Markers*. 2022;2022:4428484. doi: 10.1155/2022/4428484
41. Anderson A.H., Xie D., Wang X., Baudier R.L., Orlandi P., Appel L.J., Dember L.M., He J., Kusek J.W., Lash J.P., ... CRIC Study Investigators. Novel risk factors for progression of diabetic and nondiabetic CKD: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Am. J. Kidney Dis.* 2021;77(1):56–73.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.07.011
42. Lopes-Virella M.F., Baker N.L., Hunt K.J., Cleary P.A., Klein R., Virella G.; DCCT/EDIC Research Group. Baseline markers of inflammation are associated with progression to macroalbuminuria in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2317–2323. doi: 10.2337/dc12-2521
43. Baker N.L., Hunt K.J., Stevens D.R., Jarai G., Rosen G.D., Klein R.L., Virella G., Lopes-Virella M.F.; DCCT/EDIC Research Group. Association between inflammatory markers and progression to kidney dysfunction: Examining different assessment windows in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(1):128–135. doi: 10.2337/dc17-0867
44. Carlsson A.C., Östgren C.J., Nystrom F.H., Länne T., Jennersjö P., Larsson A., Ärnlov J. Association of soluble tumor necrosis factor receptors 1 and 2 with nephropathy, cardiovascular events, and total mortality in type 2 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.* 2016;15:40. doi: 10.1186/s12933-016-0359-8
45. Schrauben S.J., Shou H., Zhang X., Anderson A.H., Bonventre J.V., Chen J., Coca S., Furth S.L., Greenberg J.H., Gutierrez O.M., ... CKD Biomarkers Consortium and the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study investigators. Association of multiple plasma biomarker concentrations with progression of prevalent diabetic kidney disease: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2021;32(1):115–126. doi: 10.1681/ASN.2020040487
46. Gutiérrez O.M., Shlipak M.G., Katz R., Waikar S.S., Greenberg J.H., Schrauben S.J., Coca S., Parikh C.R., Vasan R.S., Feldman H.I., ... Ix J.H. Associations of plasma biomarkers of inflammation, fibrosis, and kidney tubular injury with progression of diabetic kidney disease: A cohort study. *Am. J. Kidney Dis.* 2022;79(6):849–857.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.09.018
47. Pena M.J., Heinzel A., Heinze G., Alkhalaf A., Bakker S.J., Nguyen T.Q., Goldschmeding R., Bilo H.J., Perco P., Mayer B., de Zeeuw D., Lambers Heerspink H.J. A panel of novel biomarkers representing different disease pathways improves prediction of renal function decline in type 2 diabetes. *PLoS One*. 2015;10(5):e0120995. doi: 10.1371/journal.pone.0120995
48. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Надеев А.П. Мочевая экскреция провоспалительных цитокинов и трансформирующего фактора роста β на ранних

стадиях диабетической нефропатии. *Терапевт. арх.* 2008;80(1):55–57.

Bondar' I.A., Klimontov V.V., Nadeev A.P. Urinary excretion of proinflammatory cytokines and transforming growth factor beta at early stages of diabetic nephropathy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2008;80(1): 55–57. [In Russian].

49. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Парфентьева Е.М., Романов В.В., Надеев А.П. Экскреция с мочой фиброгенных и антифиброгенных факторов роста у больных сахарным диабетом 1 типа: взаимосвязи с диабетической нефропатией. *Терапевт. арх.* 2012;84(6):36–40.

Bondar' I.A., Klimontov V.V., Parfent'eva E.M., Romanov V.V., Nadeev A.P. Urinary excretion of fibrogenic and antifibrotic growth factors in type 1 diabetic patients: the interrelationship with diabetic nephropathy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2012;84(6):36–40. [In Russian].

50. Liu J., Zhao Z., Willcox M.D., Xu B., Shi B. Multiplex bead analysis of urinary cytokines of type 2 diabetic patients with normo- and microalbuminuria. *J. Immunoassay Immunochem*. 2010;31(4):279–289. doi: 10.1080/15321819.2010.524860

51. Milas O., Gadalean F., Vlad A., Dumitrascu V., Velciov S., Gluhovschi C., Bob F., Popescu R., Ursosiu S., Jianu D.C., ... Petrica L. Pro-inflammatory cytokines are associated with podocyte damage and proximal tubular dysfunction in the early stage of diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients. *J. Diabetes Complications*. 2020;34(2):107479. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2019.107479

52. Tam F.W., Riser B.L., Meeran K., Rambow J., Pusey C.D., Frankel A.H. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and connective tissue growth factor (CCN2) as prognostic markers for progression of diabetic nephropathy. *Cytokine*. 2009;47(1):37–42. doi: 10.1016/j.cyto.2009.04.001

53. Nadkarni G.N., Rao V., Ismail-Beigi F., Fonseca V.A., Shah S.V., Simonson M.S., Cantley L., Devarajan P., Parikh C.R., Coca S.G. Association of urinary biomarkers of inflammation, injury, and fibrosis with renal function decline: The ACCORD trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2016;11(8):1343–1352. doi: 10.2215/CJN.12051115

54. Satirapoj B., Dispan R., Radinahamed P., Kitiyakara C. Urinary epidermal growth factor, monocyte chemoattractant protein-1 or their ratio as predictors for rapid loss of renal function in type 2 diabetic patients with diabetic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):246. doi: 10.1186/s12882-018-1043-x

55. Phanish M.K., Chapman A.N., Yates S., Price R., Hendry B.M., Roderick P.J., Dockrell M.E.C. Evaluation of urinary biomarkers of proximal tubular injury, inflammation, and fibrosis in patients with albuminuric and nonalbuminuric diabetic kidney disease. *Kidney Int. Rep*. 2021;6(5):1355–1367. doi: 10.1016/j.ekir.2021.01.012

56. Araújo L.S., Torquato B.G.S., da Silva C.A., Dos Reis Monteiro M.L.G., Dos Santos Martins A.L.M., da Silva M.V., Dos Reis M.A., Machado J.R. Renal expression of cytokines and chemokines in diabetic nephropathy. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):308. doi: 10.1186/s12882-020-01960-0

Сведения об авторах:

Климонтов Вадим Валерьевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-5407-8722, e-mail: klimontov@mail.ru

Мавлянова Камилла Рустамалиевна, ORCID: 0009-0009-3970-7218, e-mail: kamilla.mavlyanova@mail.ru

Information about the authors:

Vadim V. Klimontov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-5407-8722, e-mail: klimontov@mail.ru

Kamilla R. Mavlianova, ORCID: 0009-0009-3970-7218, e-mail: kamilla.mavlyanova@mail.ru

Поступила в редакцию 09.08.2023

Принята к публикации 07.01.2024

Received 09.08.2023

Accepted 07.01.2024

Патология органов желудочно-кишечного тракта у детей с избыточной массой тела и ожирением

В.Е. Менщикова¹, Т.В. Карцева¹, Д.В. Елисеева¹, Т.И. Рябиченко^{1,2}, О.О. Обухова², С.В. Залавина¹

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

² ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Резюме

Ожирение и заболевания ЖКТ широко распространены среди детей и имеют общие механизмы развития. В статье представлен обзор литературы о взаимосвязях некоторых патологических состояний органов пищеварения (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастриты, функциональные нарушения кишечника, болезнь Крона, дивертикулярная болезнь) у детей с избыточной массой тела и ожирением. Избыточная масса тела и ожирение могут стать факторами риска развития патологии ЖКТ. Обобщены имеющиеся в современной литературе данные об изменении состава микробиоценоза кишечника и желудка при повышении массы тела (изменение энтеротипа, увеличение соотношения *Firmicutes/Bacteroides*, увеличение количества бактерий *Methanobrevibacter*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus delbrueckii* и *Lactobacillus reuteri*). Рассмотрены штаммы бактерий, которые способствуют анорексигенному эффекту: *Lactobacillus gasseri*, некоторые штаммы *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus* и *Enterococcus*. Приведены патогенетические аспекты ожирения и избыточной массы тела, обусловленные микробиотой: активация синтеза липидов, расщепление полисахаридов, всасывание моно- и дисахаридов, развитие метаболической эндотоксемии и др. Представлены особенности функционирования вегетативной нервной системы при ожирении у детей, указывающие на преобладание гиперсимпатикотонического варианта вегетативной реактивности.

Ключевые слова: ожирение, дети, микробиота, органы пищеварения, вегетативная нервная система.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Менщикова В.Е., e-mail: vaidurova_valerya@mail.ru

Для цитирования: Менщикова В.Е., Карцева Т.В., Елисеева Д.В., Рябиченко Т.И., Обухова О.О., Залавина С.В. Патология органов желудочно-кишечного тракта у детей с избыточной массой тела и ожирением. Сибирский научный медицинский журнал. 2024;44(2):28–38. doi: 10.18699/SSMJ20240203

Pathology of the gastrointestinal tract in overweight and obese children

V.E. Menshchikova¹, T.V. Kartseva¹, D.V. Eliseeva¹, T.I. Ryabichenko^{1,2}, O.O. Obukhova², S.V. Zalavina¹

¹ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

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

Abstract

Obesity and diseases of the gastrointestinal tract are widespread among the children and have common developmental mechanisms. The article provides a literature review on the relationships between certain pathological conditions of the digestive system (gastroesophageal reflux disease, gastritis, functional intestinal disorders, Crohn's disease, diverticular disease) in children with overweight and obesity. Excess body weight and obesity can become risk factors for the

development of gastrointestinal pathology. The data available in modern literature on changes in the composition of the intestinal and stomach microbiocenosis with increasing body weight are summarized (changes in enterotype, increase in the *Firmicutes/Bacteroides* ratio, increase in the number of bacteria *Methanobrevibacter*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus delbrueckii* and *Lactobacillus reuteri*). The strains of bacteria that contribute to the anorexigenic effect are considered: *Lactobacillus gasseri*, some strains of *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus* and *Enterococcus*. The pathogenetic aspects of obesity and overweight caused by microbiota are presented: activation of lipid synthesis, breakdown of polysaccharides, absorption of mono- and disaccharides, development of metabolic endotoxemia, etc. Features of the functioning of the autonomic nervous system in obesity in children are presented, indicating the predominance of the hypersympathicotonic variant of autonomic reactivity.

Key words: obesity, children, microbiota, digestive organs, autonomic nervous system.

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

Correspondence author: Menshchikova V.E., e-mail: vaidurova_valerya@mail.ru

Citation: Menshchikova V.E., Kartseva T.V., Eliseeva D.V., Ryabichenko T.I., Obukhova O.O., Zalavina S.V. Pathology of the gastrointestinal tract in overweight and obese children. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):28–38. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240203

Введение

Ожирение представляет собой гетерогенную группу наследственных и приобретенных заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме [1–3]. По оценке ВОЗ, в мире к 2018 г. у 38 млн детей в возрасте до 5 лет наблюдались избыточная масса тела и ожирение [4, 5]. Согласно данным пятого раунда Европейской инициативы ВОЗ по эпиднадзору за детским ожирением (COSI), проводившегося в странах-участниках с 2018 по 2020 г., практически у каждого третьего ребенка младшего школьного возраста выявлена избыточная масса тела, в том числе ожирение [6]. По прогнозам экспертов, динамика заболевания в ближайшие годы будет не только сохраняться, но даже нарастать, достигнув показателя 70 млн детей к 2025 г. [4, 5]. В Российской Федерации в 2018 г. ожирение диагностировано у 500 тыс. подростков [7, 8]. Имеется ряд работ, указывающих на появление у детей избыточной массы тела в возрасте 12–24 месяцев [9, 10].

Ожирение представляет собой мультифакториальное заболевание, которое возникает в результате различных модифицируемых и немодифицируемых факторов. К первым относятся малоподвижный образ жизни, нарушение принципов рационального питания, стрессы, социально-экономические и психологические аспекты, к последним – наследственная предрасположенность, пол, возраст, этническая принадлежность. Рост и развитие детей происходят циклически, со сменой фаз ускорения и замедления. Фазы замедления роста, так называемые периоды округления, с 1 по 4 и с 8 по 10 годы являются критическими и угрожающими по развитию избыточной массы тела и ожирения [11].

С учетом существования сложных патогенетических взаимодействий между жировой

тканью и всеми органами и системами в имеющейся классификации ожирения выделен пункт, включающий наличие осложнений и коморбидных состояний: нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, гликемии натощак, инсулинорезистентность, сахарный диабет); неалкогольная жировая болезнь печени (жировой гепатоз и стеатогепатит как наиболее часто встречающиеся у детей состояния); дислипидемия; артериальная гипертензия; задержка полового развития; ускоренное половое развитие; синдром гиперандрогении; синдром апноэ-гиппноэ; нарушения опорно-двигательной системы (болезнь Блаунта, остеоартрит, спондилолистез и др.); желчнокаменная болезнь [2].

Отмечено, что наиболее выражена взаимосвязь ожирения и избыточной массы тела с различными патологиями органов пищеварения. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики, число детей, заболевших в возрасте от 0 до 14 лет патологиями пищеварительной системы, в 2020 и 2021 гг. составило 4672,8 и 4881,1 на 100 000 детей соответственно. В Новосибирской области этот показатель в 2022 г. составил 68,1 на 1000 детей в возрасте от 0 до 14 лет. То есть наблюдается неуклонный рост заболеваемости детей различными патологиями ЖКТ.

Современные научные исследования свидетельствуют о наличии гетерогенности патогенетических механизмов развития ожирения, а также функциональных и органических патологий органов пищеварительной системы [12–14]. Учитывая, что повышение аппетита является одним из симптомов поражения органов пищеварения и в то же время представляет собой причину развития ожирения и избыточной массы тела, можно проследить формирование порочного круга: патология ЖКТ – повышенный аппетит – возник-

новение избыточной массы тела – еще более усиленное повреждение пищеварительной системы.

В последнее десятилетие особое внимание уделяется изучению микробиоценоза человека. Существует ряд работ, доказывающих изменение состава микробиоты как при ожирении, так и при различных заболеваниях и функциональных состояниях пищеварительного тракта [15–24]. Несмотря на множество исследований, посвященных проблеме избыточной массы тела и ожирения у детей, определенного ответа на природу взаимосвязи метаболических изменений, состава микробиоты и нарушений, связанных с патологией пищеварительной системы, нет. Данные учебных пособий, оригинальных исследований, обзоров литературы противоречивы и не отмечают прямых причинно-следственных связей. В этой связи методом сплошной выборки нами выполнены анализ и систематизация данных, опубликованных в литературе, касающихся связей патологии органов ЖКТ у детей с избыточной массой тела и ожирением и изменением состава микробиоты кишечника.

Взаимосвязь между заболеваниями пищеварительной системы и ожирением доказана. При этом большинство исследований проводилось среди взрослого населения, в детской практике такие работы единичны. Наиболее часто в литературе представлены исследования такого патологического состояния, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) [12, 14, 25]. Согласно клиническим рекомендациям, ожирение является одним из предрасполагающих факторов в формировании ГЭРБ [26]. Механизмы развития данной патологии при ожирении включают в себя нарушение перистальтики пищевода, повышение давления внутри желудка, нарушение тонуса нижнего пищеводного сфинктера, развитие диафрагмальной грыжи [25]. Однако, несмотря на достаточно большое количество исследований о связи между ГЭРБ и ожирением, полученные данные зачастую противоречат друг другу. Так, некоторые авторы указывают на отсутствие ассоциаций между избыточной массой тела и ожирением и частотой развития рефлюкс-эзофагита, а также дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюксов [27, 28]. В то же время, по данным Г.В. Бородиной и соавт., такая связь прослеживается, и у детей с ожирением необходимо более пристальное наблюдение в аспекте развития у них ГЭРБ [29]. Не выявлено строгой зависимости между частотой клинических симптомов ГЭРБ (изжога, боли в эпигастриальной области и другие диспепсические жалобы) и физическим развитием детей, но при избытке массы тела отмечалась тенденция к увеличению частоты встре-

чаемости изжоги при снижении количества других диспепсических проявлений (в 87,5 и 43,7 % случаев соответственно) [29].

Необходимо принимать во внимание сложность диагностики ГЭРБ: боли и дискомфорт в абдоминальной области родители могут связывать с погрешностями в питании, которые довольно часто встречаются у детей с ожирением [14]. Согласно исследованию Е.Ю. Бондаренко, основными симптомами ГЭРБ у взрослых с абдоминальным ожирением стали отрыжка воздухом и/или съеденной пищей, горечь во рту, тошнота. При этом изжога в большинстве случаев отсутствовала. Вместе с тем при рентгенологическом исследовании выявлено нарушение моторной функции пищевода, при эндоскопическом – неизмененная слизистая оболочка пищевода (рефлюкс-эзофагит 1-й стадии). Специфично и поражение слизистой оболочки пищевода: отсутствие расширения межклеточных пространств, утолщение базального слоя многослойного плоского эпителия, выраженная элонгация сосудистых сосочков и диффузная инфильтрация подслизистой основы без формирования лимфоидных фолликулов [30]. По данным В.И. Симаненкова и соавт., при проведении суточной рН-импедансометрии у пациентов с абдоминальным типом ожирения преобладали не кислые и пароксизмальные гастроэзофагеальные рефлюксы, а у пациентов с избыточной массой тела такой связи не получено [31].

Аналогичные работы среди детей редки, вероятно, в результате сложностей проведения у них инвазивных методов обследования. В единичных исследованиях описаны следующие морфологические изменения слизистой оболочки пищевода у детей: преобладание признаков дисрегенерации над воспалением в нижней трети пищевода и повышение количества Т-лимфоцитов в эпителиальном слое [14, 32]. При этом авторы сходятся во мнении, что без коррекции массы тела достичь ремиссии ГЭРБ у пациентов с ожирением и избыточной массой тела невозможно.

При эндоскопическом исследовании у детей с ожирением наблюдаются изолированные поражения желудка и 12-перстной кишки, при этом регистрируется низкая активность хронического гастрита и минимальная клиническая симптоматика [14, 15]. У взрослых пациентов с избыточной массой тела и сопутствующими хроническим панкреатитом и эрозивно-язвенными изменениями желудка отмечаются хронический гастрит пилорического отдела желудка с умеренной или слабой гиперплазией покровно-ямочного эпителия и разного рода атрофия желез желудка [15]. В работе О.П. Яковлевой и соавт. у детей с из-

быточной массой тела и ожирением при эндоскопическом методе исследования диагностированы поверхностный гастрит, реже – эрозии желудка. По данным интрагастральной рН-метрии выявлена гиперацидность у большинства обследуемых, вместе с тем количество пациентов с повышенной кислотообразующей функцией увеличивалось с нарастанием массы тела (при избытке массы тела – 57,6 %, при 1-й, 2-й и 3-й степени ожирения – соответственно 73,9, 72,7 и 100 %) [33]. В другом исследовании указано, что у лиц с абдоминальным ожирением специфична кислотопродуцирующая функция желудка, при рентгенологическом обследовании чаще диагностировалось замедление эвакуации из желудка [30]. Напротив, в работе [34] указывается на ускорение эвакуаторной функции желудка при проведении сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Однако большинство исследователей указывают на неопределенную связь между развитием патологии желудка и ожирением [35, 36].

Особенный интерес представляет состав микробиоты желудка при избыточной массе тела и ожирении. На протяжении многих лет предполагалось, что в результате синтеза соляной кислоты желудок стерилен. Однако на современном этапе у здоровых людей выявлено пять основных типов бактерий, колонизирующих желудок: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria* [15, 16]. Помимо этого обнаружено четыре штамма лактобактерий, способных к выживанию в гиперацидной среде: *Lactobacillus antri*, *L. kalixensis*, *L. ultunensis*, *L. gastricus* [15]. При этом доказано, что указанная микробиота является резидентной, а не транзитной, и взаимосвязи данных типов бактерий с *Helicobacter pylori* (НР) достоверно не изучены [16]. В последние годы НР рассматривается не только как патоген, способствующий развитию заболеваний ЖКТ, но и в зависимости от условий как комменсал, являющийся неотъемлемой частью микробиоты человека [15].

Ассоциация между НР-инфекцией и ожирением и избыточной массой тела крайне неоднозначна. Имеются исследования, доказывающие обратную связь между НР-инфекцией и ожирением [17]. Однако в работе А.С. Кошурниковой указывается на развитие НР-инфекции у детей с ожирением в 1,5 раза чаще, чем у детей с нормальной массой тела, независимо от половозрастных характеристик. Чаще диагностировалась 1-я степень обсемененности НР слизистой оболочки антрального отдела желудка, при этом с увеличением степени ожирения она увеличивалась с 42 % при 1-й степени до 70 % при 4-й степени

ожирения. У детей с ожирением и избыточной массой тела выявлен рост грибов рода *Candida*, фекальной микробиоты независимо от наличия НР-инфекции. У детей, инфицированных НР, доказано увеличение присутствия *Enterococcus faecium*, *Streptococcus viridans* и *S. faecalis*. Вместе с тем у пациентов с ожирением выявлено уменьшение резидентной микробиоты [15].

Одним из самых малоизученных аспектов в фокусе ожирения и избыточной массы тела является патология кишечника. По данным Е.И. Алешиной и соавт., среди детей с ожирением и хроническим гастродуоденитом в числе жалоб достоверно чаще встречается неустойчивый стул, а ежедневный стул – реже. Согласно морфометрическому исследованию у них зарегистрирована большая глубина крипт и более высокое соотношение «ворсина/крипта», чем у обследуемых с нормальной массой тела, что указывает на большую всасывательную поверхность и, соответственно, большую способность к всасыванию питательных веществ двенадцатиперстной кишкой [37].

Прослеживается связь между развитием ожирения и болезнью Крона как среди взрослых, так и среди детей [35, 38, 39]. На данный момент эта тема мало изучена, имеются лишь предположения о механизмах развития болезни Крона при ожирении. Существенную роль в патогенезе играют адипокины (лептин, адипонектин) и инсулинорезистентность. Так, у лиц с ожирением происходит повышение уровня лептина, являющегося провоспалительным адипокином. При этом уровень адипонектина, противовоспалительного адипокина, значительно снижается.

Развитие гипергликемии стимулирует окислительный стресс, способствующий повреждению клеток. Также формирование самой инсулинорезистентности тесно связано с указанными ранее гормоноподобными медиаторами: адипонектином, лептином и некоторыми другими. Так, адипонектин оказывает угнетающее действие на провоспалительные цитокины ИЛ-6 и ФНО- α , которые, в свою очередь, блокируют активность инсулина, тем самым способствуя развитию инсулинорезистентности [38].

У взрослых пациентов с ожирением патология толстой кишки проявляется следующими симптомами: упорные запоры, метеоризм, схваткообразные боли в животе. При рентгенологическом исследовании наблюдаются значительные нарушения моторики, утолщение и ригидность стенок толстой кишки, замедление пассажа бария, исчезновение гаустрации, дефекты наполнения. При морфологическом анализе слизистой оболочки толстой кишки отмечаются кровоизлияния, уменьшение или исчезновение бокаловид-

ных клеток собственной пластинки слизистой оболочки, что сопровождается привлечением сегментоядерных лейкоцитов, единичных эозинофилов. В капиллярах собственной пластинки выявляются сгустки фибрина, кровоизлияния, в подслизистом слое – отек, значительное полнокровие сосудов. При ожирении отличительной чертой поражения толстой кишки является развитие микроскопического ишемического колита с выраженными болями в левой подвздошной области [40, 41]. Ряд авторов указывает на ассоциацию между ожирением и дивертикулярной болезнью [40, 35]. Повышение индекса массы тела на каждые 5 кг/м² потенцирует риск развития дивертикулярной болезни на 28 % и обуславливает риск осложненного течения [35, 42]. Дивертикулы локализуются в селезеночном изгибе и нисходящем отделе толстой кишки, бывают единичными или множественными, сопровождаются эрозиями слизистой оболочки [40, 41].

В настоящее время доказана связь между ожирением и колоректальным раком [35, 43, 44]. Патогенез развития колоректального рака связан с повышением количества провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6, 13, ФНО-α [43, 44]. У лиц с ожирением наблюдается более ранний дебют колоректального рака [35]. Установлено, что особенно подвержены развитию данной формы рака представители мужского пола с ожирением [35, 40]. Возникновение рака толстой кишки также связано со снижением количества потребляемой клетчатки и антиоксидантов растительного происхождения, регистрирующееся у пациентов с избыточной массой тела и ожирением [40].

Активно изучается взаимосвязь ожирения и функциональных расстройств кишечника. Особенно убедительно доказана ассоциация ожирения и избыточной массы тела у взрослых с хронической осмотической диареей. Данные патологии имеют множество сходных механизмов развития: избыточное потребление плохо всасываемых углеводов, жиров; нарушение принципов рационального питания, в том числе компульсивное переедание; нарушение психоэмоционального состояния (хроническая усталость, тревога, депрессия); нарушение оси «кишечник – мозг»; изменение функции эндокринных клеток ЖКТ (увеличение синтеза гормонов, стимулирующих аппетит и висцеральную гиперчувствительность); нарушение синтеза, трансформации и транспорта желчных кислот, в том числе при приеме ингибиторов протонной помпы, часто назначаемых при ожирении и сопутствующей ГЭРБ; изменение состава кишечной микробиоты [45]. При обследовании детей выявляются противоположные результаты. Так, в исследовании Л.В. Рычковой и

соавт. у большинства (69,1 %) подростков с ожирением определялась патологическая консистенция кала, характерная для замедленного транзита по толстой кишке. Авторы связывают данные результаты с особенностями диеты (снижение количества потребления молочных продуктов), социально-демографическими и психологическими аспектами [46].

Состав микробиоты кишечника у здорового человека крайне разнообразен. Принято выделять три энтеротипа, основываясь на преобладающем виде микроорганизма: *Bacteroides*, *Prevotella* и *Ruminococcus*. Энтеротип *Bacteroides* активен в части расщепления углеводов, синтезе витаминов С, В2, В5, Н; высказано предположение, что у лиц с данным энтеротипом атеросклероз будет развиваться реже либо возникнет в более позднем возрасте. Энтеротип *Prevotella* в течение жизни разрушает протективную слизистую выстилку, что, возможно, предопределяет повреждение слизистой оболочки кишечника. Тип *Ruminococcus* усиливает всасывание углеводов и, соответственно, уровень глюкозы крови, обеспечивает синтез витаминов В1 и В9 [18, 19]. При этом необходимо понимать, что микробиота каждого человека индивидуальна.

Патогенетические аспекты ожирения, обусловленные микробиотой, включают активацию синтеза липидов в печени благодаря инициации липогенных ферментов и расщепления полисахаридов, всасывание моно- и дисахаридов в кишечнике и поступление их в печень [20]. Микробиота способна регулировать аппетит, стимулировать ощущение чувства сытости и изменять общий метаболический статус человека. Механизмы формирования ожирения при изменении микробного пейзажа также включают развитие метаболической эндотоксемии (повышении продукции медиаторов воспаления) и регуляцию экспрессии каннабиноидных рецепторов, стимулирующих ожирение, через рецепторы бактериальных липополисахаридов [21].

Результаты исследований, касающихся изменения состава кишечной микробиоты, крайне противоречивы. Ряд авторов указывает на увеличение количества *Firmicutes* и одновременное снижение представленности *Bacteroides* у людей с ожирением и избыточной массой тела [20, 21]. В других работах указывается на отсутствие корреляции между индексом массы тела и соотношением *Firmicutes* / *Bacteroides* [21, 22]. Имеются данные и о совершенно противоположном соотношении данных бактерий при ожирении [21, 23]. Вместе с тем немаловажная роль отводится отдельным микроорганизмам в развитии избыточной массы тела. Так, в литературных источниках

указывается, что *Methanobrevibacter*, *E. coli*, различные виды *Lactobacillus* могут инициировать повышение массы тела [20, 21]. Однако в настоящее время ведутся исследования, касающиеся терапии ожирения при помощи бактерий. Считается, что применение пробиотиков, содержащих *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus* и *Enterococcus*, может предотвращать возникновение ожирения и лечить его, уменьшать избыточную массу тела [24]. Снижение массы тела доказано при использовании в лечении ожирения пробиотиков, в состав которых входили *Lactobacillus gasseri*, тогда как другие виды лактобактерий (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus delbrueckii* и *Lactobacillus reuteri*) потенцировали увеличение веса [21].

Необходимо отметить, что особенности вегетативного статуса являются предикторами формирования и факторами более тяжелого течения ожирения у детей. Совокупность метаболических нарушений, в том числе инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, вызывают вегетативные нарушения, которые, в свою очередь, повышают количество и выраженность обменных нарушений. Ряд исследований указывает на преобладание гиперсимпатикотонического варианта вегетативной реактивности при исходной парасимпатикотонии по результатам кардиоинтервалографии у детей и подростков, что свидетельствует о напряжении адаптивных реакций организма и снижении функциональных возможностей [47–49]. Так, в работе А.П. Аверьянова доказано, что у 38,7 % детей в возрасте 11–16 лет с ожирением отмечается подавление активности автономного контура регуляции сердечного ритма и нарастание симпатических влияний, связанных с усилением активности подкорковых нервных центров [50]. Данный факт, по мнению автора, может быть связан с увеличением синтеза лептина избыточной массой висцеральной жировой ткани, а различные нарушения восприятия лептина клетками и, вместе с тем, изменения нейроэндокринных связей в гипоталамусе, являющихся основой для развития и прогрессирования ожирения и избыточной массы тела, приводят к дисрегуляции на уровне гипоталамуса и подкорковых центров. Также в данном исследовании указывается на выявление выраженного напряжения и перенапряжения регуляторных механизмов, свидетельствующих об истощении функциональных резервов, нарушении и срыве адаптации у детей разных возрастов (у 31,1 % детей 6–10 лет и 29,5 % детей 11–16 лет) [50].

Заключение

Анализ литературы представляет доказательства имеющейся взаимосвязи различных заболеваний органов пищеварения и избыточной массы тела и ожирения. Но изучение данных состояний в большинстве работ проводилось у взрослых пациентов с акцентом внимания на таких заболеваниях, как ГЭРБ и функциональные расстройства ЖКТ. Аналогичных работ, касающихся детей, представлено крайне мало, несмотря на значимое увеличение распространения ожирения среди них. Ожирение и избыточная масса тела могут являться предикторами различных патологических состояний ЖКТ как во взрослом, так и в детском возрасте. Рядом исследователей доказана связь между развитием ожирения и онкологическими заболеваниями, такими как колоректальный рак, за счет нарушения баланса про- и противовоспалительных цитокинов, инсулинорезистентности, окислительного стресса, изменения гормонального статуса.

Доказано изменение состава микробиоценоза желудка и кишечника при увеличении массы тела как у взрослых, так и у детей. При этом имеется ряд работ, напрямую указывающих на развитие ожирения при заселении кишечника определенными штаммами бактерий, и, наоборот, существуют бактерии, способствующие анорексигенному эффекту. Активно изучаются изменения вегетативного статуса у детей с ожирением и избыточной массой тела. Исследования указывают на более тяжелое течение ожирения у детей с гиперсимпатикотоническим вариантом вегетативной реактивности. Несмотря на имеющиеся данные, практически всеми авторами отмечается, что взаимосвязь между воспалительными заболеваниями органов пищеварительного тракта и ожирением весьма противоречива и нуждается в дальнейших исследованиях.

Список литературы

1. Петеркова В.А., Васюкова О.В. К вопросу о новой классификации ожирения у детей и подростков. *Пробл эндокринологии*. 2015;61(2):39–44. doi: 10.14341/probl201561239-44
2. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В., Богова Е.А., Васюкова О.В., Гирш Я.В., Кияев А.В., Кострова И.Б., Малиевский О.А., Михайлова Е.Г., ... Храмова Е.Б. Клинические рекомендации «Ожирение у детей». *Пробл. эндокринологии*. 2021;67(5):67–83. doi:10.14341/probl12802
3. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными

заболеваниями. Ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. М.: Практика, 2014. 442 с.

4. World Health Organization. Global nutrition targets 2025: childhood overweight policy brief. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-14.6>

5. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и мета-анализ научных публикаций за 15-летний период). *Вопр. практ. педиатрии*. 2022;17(2):126–135. doi: 10.20953/1817-7646-2022-2-126-135

6. World Health Organization. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI). Report on the five round of data collection, 2018–2020. Available at: <https://www.ecog-obesity.eu/wp-content/uploads/2022/11/WHO-COSI-REPORT.pdf>

7. Аюрова Ж.Г. Ожирение в различных этнических группах подростков: факторы риска, клиничко-метаболические особенности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2018.

8. World Health Organization. Obesity and overweight. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

9. Батурин А.К., Нетребенко О.К. Практика вскармливания детей первых двух лет жизни в Российской Федерации. *Педиатрия. Ж. им. Г.Н. Сперанского*. 2010;89(3):99–105.

10. Giao H., Le An P., Truong Vien N., van Khanh T., Quang Vinh B. Stunting and overweight among 12-24-month-old children receiving vaccination in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Biomed Res. Int.*, 2019;19:7–14. doi: 10.1155/2019/1547626

11. Панасенко Л.М., Нефедова Ж.В., Карцева Т.В., Черепанова М.И. Роль ожирения в развитии метаболического синдрома у детей. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2020;65(2):125–132. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-125-132

12. Quitadamo P., Zenzeri L., Mozzillo E., Cucurullo I., Rocco A., Franzese A., Nardone G., Staiano A. Gastric emptying time, esophageal pH-impedance parameters, quality of life, and gastrointestinal comorbidity in obese children and adolescents. *J. Pediatr.* 2018;194:94–99. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.10.039

13. Stepanov Y., Zavorodnia N., Lukianenko O., Konenko I., Yahmur V. Assessment of the hepatic and pancreatic structure with shear wave elastography and steatometry in obese children. *Georgian Medical News*. 2019;295:51–56.

14. Бокова Т.А., Кошурникова А.С., Терещенко С.Г. Морфофункциональное состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с метаболическим синдромом. *Альм. клин. мед.* 2015;(42):46–50. doi: 10.18786/2072-0505-2015-42-46-5

15. Кошурникова А.С. Морфофункциональное состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта и микробиоценоз желудка у детей с

ожирением: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2020.

16. Корниенко Е.А., Паролова Н.И., Иванов С.В., Захарченко М.М., Полев Д.С., Зыкин П.А., Кондратенко Ю.Д. Метагеном и заболевания желудка: взаимосвязь и взаимовлияние. *РМЖ. Мед. обоз.* 2018;2(11):37–44.

17. Осипенко М.Ф., Казакова Е.А., Бикбулатова Е.А., Шакалите Ю.Д. Взаимосвязь ожирения с заболеваниями верхних отделов органов пищеварения. *Доказат. гастроэнтерол.* 2014;3(2):36–38.

18. Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Богородская С.Л. Микробиота кишечника. Роль в развитии различных патологий. *Клин. лаб. диагност.* 2016;61(10):723–726. doi: 10.18821/0869-2084-2016-61-10-723-726

19. Максимова О.В., Гervазиева В.Б., Зверев В.В. Микробиота кишечника и аллергические заболевания. *Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2014;(3):49–60.

20. Корниенко Е.А., Нетребенко О.К. Ожирение и кишечная микробиота: современная концепция взаимосвязи. *Педиатрия. Ж. им. Г.Н. Сперанского*. 2012;91(2):110–122.

21. Волкова Н.И., Ганенко Л.А., Головин С.Н. Роль микробиоты кишечника в развитии ожирения и его метаболического профиля (Ч. II). *Мед. вестн. Сев. Кавказа*. 2019;14(2):391–396. doi: 10.14300/mnnc.2019.14098

22. Million M., Lagier J.C., Yahav D., Paul M. Gut bacterial microbiota and obesity. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013;19(4):305–313. doi: 10.1111/1469-0691.12172

23. Schwartz A., Taras D., Schäfer K., Beijer S., Bos N.A., Donus C., Hardt P.D. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(1):190–195. doi: 10.1038/oby.2009.167

24. Воловникова В.А., Котрова А.Д., Иванова К.А., Ермоленко Е.И., Шишкин А.Н. Роль кишечной микробиоты в развитии ожирения. *Juvenis Scientia*. 2019;(6):4–10. doi: 10.32415/jscientia.2019.06.01

25. Fiorentino E. The consumption of snacks and soft drinks between meals may contribute to the development and to persistence of gastro-esophageal reflux disease. *Med. Hypotheses*. 2019;125:84–88. doi: 10.1016/j.mehy.2019.02.034

26. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В., Дронова О.Б., Кучерявый Ю.А., Пирогов С.С., Сайфутдинов Р.Г., ... Румянцев Д.Е. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2020;30(4):70–97. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97

27. Elitsur Y., Dementieva Y., Elitsur R., Rewalt M. Obesity is not a risk factor in children with reflux esophagitis: a retrospective analysis of 738 children. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2009;7(3):211–214. doi: 10.1089/met.2008.0069
28. Cook-Sather S.D., Gallagher P.R., Krue L.E., Beus J.M., Ciampa B.P., Welch K.C., Shah-Hosseini S., Choi J.S., Pachikara R., Minger K., Litman R.S., Schreiner M.S. Overweight/obesity and gastric fluid characteristics in pediatric day surgery: implications for fasting guidelines and pulmonary aspiration risk. *Anesth. Analg.* 2009;109(3):727–736. doi: 10.1213/ane.0b013e3181b085ff
29. Бородин Г.В., Строкова Т.В., Павловская Е.В., Багаева М.Э., Кутырева Е.Н., Бородин С.В., Каганов Б.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в детском возрасте и ее особенности при ожирении. *Вопр. практ. педиатрии.* 2014;9(6):37–45. doi: 10.20953/1817-7646-2014-6-37-45
30. Бондаренко Е.Ю. Клинико-эндоскопические и морфологические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с абдоминальным ожирением: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
31. Симаненков В.И., Тихонов С.В., Лищук Н.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ожирение: кто виноват и что делать? *Мед. алфавит.* 2017;(3):5–10.
32. Дубровская М.И. Состояние верхних отделов пищеварительного тракта у детей с избыточной массой тела: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2010.
33. Acosta A., Camilleri M., Shin A., Vazquez-Roque M.I., Iturrino J., Burton D., O'Neill J., Eckert D., Zinsmeister A.R. Quantitative gastrointestinal and psychological traits associated with obesity and response to weight-loss therapy. *Gastroenterology.* 2015;148(3):537–546. doi: 10.1053/j.gastro.2014.11.020
34. Яковлева О.П., Лишке Д.В. Изменения пищеварительной системы у детей с ожирением. *Вопр. дет. диетол.* 2017;15(1):71–72.
35. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Ожирение как фактор риска заболеваний пищеварительной системы. *Терапевт. арх.* 2021;93(8):954–962. doi: 10.26442/00403660.2021.08.200983
36. Chen Y., Liu L., Wang X., Wang J., Yan Z., Zhiping Y., Cheng J., Li G. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2013;22(8):1395–1408. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0042
37. Алешина Е.И., Комиссарова М.Ю., Новикова В.П., Калинина Е.Ю. Особенности хронического гастродуоденита у детей с сопутствующим ожирением I–II степени. *Врач-аспирант.* 2012;51(2.2):257–265.
38. Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Шмурыгина Е.А. Ожирение и воспалительные заболевания кишечника: есть ли взаимосвязь? *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* 2020;182(10):133–141. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-133-141
39. Rahmani J., Kord-Varkaneh H., Hekmatdoost A., Thompson J., Clark C., Salehisahlabadi A., Day A.S., Jacobson K. Body mass index and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review and dose response meta analysis of cohort studies of over a million participants. *Obes. Rev.* 2019;20(9):1312–1320. doi: 10.1111/obr.12875
40. Анисимова Е.В., Козлова И.В., Волков С.В., Мещеряков В.Л. Патология органов пищеварения при ожирении (обзор). *Сарат. науч.-мед. ж.* 2011;7(4):851–856.
41. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009. 182 с.
42. Aune D., Sen A., Leitzmann M.F., Norat T., Tonstad S., Vatten L.J. Body mass index and physical activity and the risk of diverticular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur. J. Nutr.* 2017;56(8):2423–2438. doi: 10.1007/s00394-017-1443-x
43. Emerenziani S., Guarino M.P.L., Trillo Asensio L.M., Altomare A., Ribolsi M., Balestrieri P., Ciccalà M. Role of overweight and obesity in gastrointestinal disease. *Nutrients.* 2019;12(1):111. doi: 10.3390/nut12010111
44. Karczewski J., Begier-Krasińska B., Staszewski R., Popławska E., Gulczynska-Elhadi K., Dobrowolska A. Obesity and the risk of gastrointestinal cancers. *Dig. Dis. Sci.* 2019;64(10):2740–2749. doi: 10.1007/s10620-019-05603-9
45. Погодина А.А., Романица А.И., Рычкова Л.В. Ожирение и функциональные заболевания кишечника: существует ли связь? *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(2):132–141. doi: 10.14341/omet12706
46. Рычкова Л.В., Погодина А.В., Романица А.И., Савелькаева М.В. Ожирение и функциональные расстройства кишечника у подростков: пилотное исследование. *Ожирение и метаболизм.* 2022;19(2):148–157. doi: 10.14341/omet12803
47. Козлова Е.Ю., Бекезин В.В., Пересекающая О.В., Плещачевская Т.А. Особенности вегетативного статуса у детей подросткового возраста с ожирением и метаболическим синдромом. *Соврем. тенденции развития науки и технол.* 2015;(8-3):93–96.
48. Штина И.Е., Валина С.Л., Устинова О.Ю., Эйфельд Д.А. Особенности вегетативного статуса и школьной тревожности у учащихся с повышенным индексом массы тела. *Ожирение и метаболизм.* 2022;19(1):62–73. doi: 10.14341/omet12725
49. Красноперова О.И., Смирнова Е.Н., Мерзлова Н.Б. Состояние вегетативного статуса и метаболических показателей у детей и подростков

с ожирением. *Сиб. ж. клин. и эксперим. мед.* 2011;26(4-2):165–167.

50. Аверьянов А.П. Вегетативный гомеостаз и особенности адаптации у детей с ожирением. *Пробл. эндокринолог.* 2006;52(6):21–26. doi: 10.14341/probl200652621-26

References

1. Peterkova V.A., Vasyukova O.V. About the new classification of obesity in the children and adolescents. *Problemy endocrinologii = Problems of Endocrinology.* 2015;61(2):39–44. [In Russian]. doi: 10.14341/probl201561239-44

2. Peterkova V.A., Bezlepina O.B., Bolotova N.V., Bogova E.A., Vasyukova O.V., Girsh Ya.V., Kiyayev A.V., Kostrova I.B., Malievskiy O.A., Mikhailova E.G., ... Khramova E.B. Clinical guidelines «Obesity in children». *Problemy endocrinologii = Problems of Endocrinology.* 2021;67(5):67–83. [In Russian]. doi: 10.14341/probl12802

3. Federal clinical guidelines (protocols) on the management of children with endocrine diseases. Eds. I.I., Dedov V.A. Peterkova. Moscow: Praktika, 2014. 442 p. [In Russian].

4. World Health Organization. Global nutrition targets 2025: childhood overweight policy brief. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-14.6>

5. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P., Khavkin A.I. Epidemiology of obesity in children and adolescents (systematic review and meta-analysis of publications over a 15-year period). *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics.* 2022;17(2):126–135. [In Russian]. doi: 10.20953/1817-7646-2022-2-126-135

6. World Health Organization. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI). Report on the five round of data collection, 2018–2020. Available at: <https://www.ecog-obesity.eu/wp-content/uploads/2022/11/WHO-COSI-REPORT.pdf>

7. Ajurova Zh.G. Obesity in various ethnic groups of adolescents: risk factors, clinical and metabolic features: abstract of thesis ... cand. med. sciences. Irkutsk, 2018. [In Russian].

8. World Health Organization. Obesity and overweight. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

9. Baturin A.K., Netrobenko O.K. The practice of feeding children of the first two years of life in the Russian Federation. Pediatrics. *Pediatrics. Zhurnal imeni Georgiya Nestorovicha Speranskogo = Pediatrics. Journal named after Georgy Nestorovich Speransky.* 2010;89(3):99–105. [In Russian].

10. Giao H., Le An P., Truong Vien N., van Khanh T., Quang Vinh B. Stunting and overweight among 12-24-month-old children receiving vaccina-

tion in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Biomed Res. Int.* 2019;19:7–14. doi: 10.1155/2019/1547626

11. Panasenkov L.M., Nefedova J.V., Kartseva T.V., Cherepanova M.I. Obesity and its role in the development of metabolic syndrome in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2020;65(2):125–132. [In Russian]. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-125-132

12. Quitadamo P., Zenzeri L., Mozzillo E., Cucurullo I., Rocco A., Franzese A., Nardone G., Staiano A. Gastric emptying time, esophageal pH-impedance parameters, quality of life, and gastrointestinal comorbidity in obese children and adolescents. *J. Pediatr.* 2018;194:94–99. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.10.039

13. Stepanov Y., Zavhorodnia N., Lukianenko O., Konenko I., Yahmur V. Assessment of the hepatic and pancreatic structure with shear wave elastography and steatometry in obese children. *Georgian Medical News.* 2019;295:51–56.

14. Bokova T.A., Koshurnikova A.S., Tereshchenko S.G. Morphological and functional status of upper gastrointestinal tract in children with metabolic syndrome. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine.* 2015;(42):46–50. [In Russian]. doi: 10.18786/2072-0505-2015-42-46-50

15. Koshurnikova A.S. Morphofunctional state of the upper gastrointestinal tract and gastric microbiocenosis in obese children: abstract of thesis... cand. med. sciences. Moscow, 2020. [In Russian].

16. Kornienko E.A., Parolova N.I., Ivanov S.V., Zakharchenko M.M., Polev D.S., Zykin P.A., Kondratenko Yu.D. Gastric metagenome and diseases: interaction and mutual influence. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Journal. Medical Review.* 2018;2(11):37–44. [In Russian].

17. Osipenko M.F., Kazakova E.A., Bikbulatova E.A., Shakalite Yu.D. The relationship between obesity and upper digestive tract diseases. *Dokazatel'naya gastroenterologiya = Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2014;3(2):36–38. [In Russian].

18. Kuznetsova E.E., Gorokhova V.G., Borodovskaya S.L. The microbiota of intestine. The role in development of various pathologies. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2016;61(10):723–726. [In Russian]. doi: 10.18821/0869-2084-2016-61-10-723-726

19. Maksimova O.V., Gervazieva V.B., Zverev V.V. Intestine microbiota and allergic diseases. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2014;(3):49–60. [In Russian].

20. Kornienko E.A., Netrobenko O.K. Obesity and intestinal microbiota: a modern concept of the relationship. *Pediatrics. Zhurnal imeni Georgiya Nestorovicha Speranskogo = Pediatrics. Journal named after Georgy*

Nestorovich Speransky. 2012;91(2):110–112. [In Russian].

21. Volkova N.I., Ganenko L.A., Golovin S.N. The role of gut microbiota in the development of obesity and its metabolic profile (Part II). *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of the North Caucasus*. 2019;14(2):391–396. [In Russian]. doi: 10.14300/mnnc.2019.14098

22. Million M., Lagier J.C., Yahav D., Paul M. Gut bacterial microbiota and obesity. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013;19(4):305–313. doi: 10.1111/1469-0691.12172

23. Schwiertz A., Taras D., Schäfer K., Beijer S., Bos N.A., Donus C., Hardt P.D. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(1):190–195. doi: 10.1038/oby.2009.167

24. Volovnikova V.A., Kotrova A.D., Ivanova K.A., Ermolenko E.I., Shishkin A.N. The role of gut microbiota in the development of obesity. *Juvenis Scientia*. 2019;(6):4–10. [In Russian]. doi: 10.32415/jscientia.2019.06.01

25. Fiorentino E. The consumption of snacks and soft drinks between meals may contribute to the development and to persistence of gastro-esophageal reflux disease. *Med. Hypotheses*. 2019;125:84–88. doi: 10.1016/j.mehy.2019.02.034

26. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V., Dronova O.B., Kucheryavyy Yu.A., Pirogov S.S., Sayfutdinov R.G., ... Rumyantseva D.E. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. [In Russian]. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97

27. Elitsur Y., Dementieva Y., Elitsur R., Rewalt M. Obesity is not a risk factor in children with reflux esophagitis: a retrospective analysis of 738 children. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2009;7(3):211–214. doi: 10.1089/met.2008.0069

28. Cook-Sather S.D., Gallagher P.R., Kruger L.E., Beus J.M., Ciampa B.P., Welch K.C., Shah-Hosseini S., Choi J.S., Pachikara R., Minger K., Litman R.S., Schreiner M.S. Overweight/obesity and gastric fluid characteristics in pediatric day surgery: implications for fasting guidelines and pulmonary aspiration risk. *Anesth. Analg.* 2009;109(3):727–736. doi: 10.1213/ane.0b013e3181b085ff

29. Borodina G.V., Strokova T.V., Pavlovskaya E.V., Bagaeva M.E., Kutyreva E.N., Borodina S.V., Kaganov B.S. Gastroesophageal reflux disease of childhood and its specificities in obesity. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2014;9(6):37–45. [In Russian]. doi: 10.20953/1817-7646-2014-6-37-45

30. Bondarenko E.Yu. Clinical, endoscopic and morphological features of gastroesophageal reflux dis-

ease in patients with abdominal obesity: abstract of thesis ... cand. med. sciences. Moscow, 2010. [In Russian].

31. Simanenkova V.I., Tikhonov S.V., Lishchuk N.B. Gastroesophageal reflux disease and obesity: who is to blame and what to do? *Meditinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2017;(3):5–10. [In Russian].

32. Dubrovskaya M.I. Condition of the upper digestive tract in children with excess body weight: abstract of thesis ... doct. med. sciences. Moscow, 2010. [In Russian].

33. Acosta A., Camilleri M., Shin A., Vazquez-Roque M.I., Iturrino J., Burton D., O'Neill J., Eckert D., Zinsmeister A.R. Quantitative gastrointestinal and psychological traits associated with obesity and response to weight-loss therapy. *Gastroenterology*. 2015;148(3):537–546. doi: 10.1053/j.gastro.2014.11.020

34. Yakovleva O.P., Lishke D.V. Changes in the digestive system in obese children. *Voprosy detskoj dietologii = Pediatric Nutrition*. 2017;15(1):71–72. [In Russian].

35. Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Obesity as a risk factor for diseases of the digestive system. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2021;93(8):954–962. [In Russian]. doi: 10.26442/00403660.2021.08.200983

36. Chen Y., Liu L., Wang X., Wang J., Yan Z., Zhiping Y., Cheng J., Li G. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2013;22(8):1395–1408. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0042

37. Aleshina E.I., Komissarova M.Yu., Novikova V.P., Kalinina E.Yu. Features chronic gastroduodenitis at children with accompanying adiposity I-II items. *Vrach-aspirant = Postgraduate Doctor*. 2012;51(2.2):257–265. [In Russian].

38. Bikbavova G.R., Livzan M.A., Shmurygina E.A. Obesity and inflammatory bowel disease: is there a link? *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;182(10):133–141. [In Russian]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-133-141

39. Rahmani J., Kord-Varkaneh H., Hekmatdoost A., Thompson J., Clark C., Salehisahlabadi A., Day A.S., Jacobson K. Body mass index and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review and dose response meta analysis of cohort studies of over a million participants. *Obes. Rev.* 2019;20(9):1312–1320. doi: 10.1111/obr.12875

40. Anisimova E.V., Kozlova I.V., Volkov S.V., Meshcherjakov V.L. Pathology of digestive organs at adiposity (review). *Saratovskiy nauchno-meditinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011;7(4):851–856. [In Russian].

41. Lazebnik L.B., Zvenigorodskaya L.A. Metabolic syndrome and digestive organs. Moscow: Anacharsis, 2009. 182 p. [In Russian].

42. Aune D., Sen A., Leitzmann M.F., Norat T., Tonstad S., Vatten L.J. Body mass index and physical activity and the risk of diverticular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur. J. Nutr.* 2017;56(8):2423–2438. doi: 10.1007/s00394-017-1443-x
43. Emerenziani S., Guarino M.P.L., Trillo Asensio L.M., Altomare A., Ribolsi M., Balestrieri P., Ciccalà M. Role of overweight and obesity in gastrointestinal disease. *Nutrients*. 2019;12(1):111. doi: 10.3390/nu12010111
44. Karczewski J., Begier-Krasińska B., Staszewski R., Popławska E., Gulczynska-Elhadi K., Dobrowolska A. Obesity and the risk of gastrointestinal cancers. *Dig. Dis. Sci.* 2019;64(10):2740–2749. doi: 10.1007/s10620-019-05603-9
45. Pogodina A.V., Romanitsa A.I., Rychkova L.V. Obesity and functional bowel disorders: are they linked? *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism*. 2021;18(2):132–141. [In Russian]. doi: 10.14341/omet12706
46. Rychkova L.V., Pogodina A.V., Romanitsa A.I., Savelkaeva M.V. Obesity and functional bowel disorders in adolescents: a pilot study. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism*. 2022;19(2):148–157. [In Russian]. doi: 10.14341/omet12803
47. Kozlova E.Yu., Bekezin V.V., Peresetskaya O.V., Pleskachevskaya T.A. Features of the vegetative status in adolescent children with obesity and metabolic syndrome. *Sovremennyye tendentsii razvitiya nauki i tekhnologii = Modern Trends in the Development of Science and Technology*. 2015;(8-3):93–96. [In Russian].
48. Shtina I.E., Valina S.L., Ustinova O.Yu., Eisfeld D.A. Characteristics of autonomic status and school anxiety in schoolchildren with increased body mass index. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism*. 2022;19(1):62–73. [In Russian]. doi: 10.14341/omet12725
49. Krasnoperova O.I., Smirnova E.N., Merzlova N.B. Condition of the vegetative status and metabolic indicators in children and teenagers with obesity. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny = Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2011;26(4-2):165–167. [In Russian].
50. Averyanov A.P. Autonomic homeostasis and the specific features of adaptation in children with obesity. *Problemy endocrinologii = Problems of Endocrinology*. 2006;52(6):21–26. [In Russian]. doi: 10.14341/probl200652621-26

Сведения об авторах:

Менщикова Валерия Евгеньевна, ORCID: 0009-0007-1119-7258, e-mail: vaidurova_valerya@mail.ru
Карцева Татьяна Валерьевна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-7007-1996, e-mail: kartseva-t@mail.ru
Елисеева Дарья Владиславовна, ORCID: 0009-0006-9822-9349, e-mail: Dancingviolin@mail.ru
Рябиченко Татьяна Ивановна, д.м.н., ORCID: 0000-002-0990-0078, e-mail: 2925871@mail.ru
Обухова Ольга Олеговна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9834-1799, e-mail: trio188@yandex.ru
Залавина Светлана Васильевна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-3405-5993, e-mail: zalavinasv@mail.ru

Information about the authors:

Valeria E. Menshchikova, ORCID: 0009-0007-1119-7258, e-mail: vaidurova_valerya@mail.ru
Tatyana V. Kartseva, doctor of medical science, ORCID: 0000-0001-7007-1996, e-mail: kartseva-t@mail.ru
Daria V. Eliseeva, ORCID: 0009-0006-9822-9349, e-mail: Dancingviolin@mail.ru
Tatyana I. Ryabichenko, doctor of medical science, ORCID: 0000-0002-0990-0078, e-mail: 2925871@mail.ru
Olga O. Obukhova, doctor of medical science, ORCID: 0000-0002-9834-1799, e-mail: trio188@yandex.ru
Svetlana V. Zalavina, doctor of medical science, ORCID: 0000-0003-3405-5993, e-mail: zalavinasv@mail.ru

Поступила в редакцию 16.10.2023

После доработки 17.11.2023

Принята к публикации 11.01.2024

Received 16.10.2023

Revision received 17.11.2023

Accepted 11.01.2024

Классификация околощитовидных желез и частота встречаемости их различных типов у половозрелых крыс

В.Н. Морозов

Белгородский государственный национальный исследовательский университет
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

Резюме

Околощитовидные железы играют важную роль в регуляции обмена кальция и фосфора в организме. Они находятся в тесном анатомическом взаимоотношении со щитовидной железой и, учитывая малые размеры, могут быть случайно удалены во время хирургических вмешательств на ней. Для избежания ошибок хирургам необходимо знать типичное расположение околощитовидных желез и нетипичные варианты, а для совершенствования методик оперативных вмешательств и отработки навыков можно использовать лабораторных животных, в частности белых крыс. Цель работы – изучить особенности расположения околощитовидных желез относительно долей щитовидной железы, классифицировать на типы и установить частоту их встречаемости у половозрелых крыс. **Материал и методы.** Исследование проведено на 213 белых беспородных половозрелых крысах-самцах. После забора долей щитовидной железы с околощитовидными железами проводку материала осуществляли по стандартному протоколу, срезы окрашивали гематоксилином и эозином, толуидиновым синим, по Ван Гизону и по Гримелиусу. Методом световой микроскопии изучали особенности расположения околощитовидных желез на гистологических срезах щитовидной железы и подсчитывали частоту встречаемости каждого типа. **Результаты.** У половозрелых крыс-самцов по расположению можно выделить типичные, нетипичные и смешанные околощитовидные железы, встречающиеся в 53,52, 45,54 и 0,94 % случаев соответственно. Типичные околощитовидные железы по отношению к середине края доли щитовидной железы делятся на центролатеральные и эксцентрично-латеральные; по погружению в паренхиму долей – краевые и неполные; по форме – правильные и неправильные. Нетипичные околощитовидные железы по количеству на срезе одной доли щитовидной железы подразделяются на одиночные и групповые; по расположению – полюсные, внутрикапсульные, занимающие центр доли или смещенные от центра к капсуле; по погружению в паренхиму долей – без погружения, краевые, неполные и полные; по форме – правильные и неправильные. Смешанный тип включает наличие типичной и нетипичной по расположению железы в одной доле щитовидной железы. **Заключение.** Околощитовидные железы половозрелых крыс-самцов характеризуются значительной вариабельностью локализации по отношению к доле щитовидной железы – от поверхностного до полного погружения внутрь данного органа, расположением в области полюса или в центре, изменчивостью формы и количества.

Ключевые слова: крысы, околощитовидные железы, варианты расположения.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Морозов В.Н., e-mail: morozov_v@bsu.edu.ru

Для цитирования: Морозов В.Н. Классификация околощитовидных желез и частота встречаемости их различных типов у половозрелых крыс. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(2):39–46. doi: 10.18699/SSMJ20240204

Classification of the parathyroid glands and the frequency of occurrence of their different types in mature rats

V.N. Morozov

Belgorod State National Research University
308015, Belgorod, Pobedy st., 85

Abstract

The parathyroid glands play an important role in the regulation of calcium and phosphorus metabolism in the body. They are in close anatomical relationship with the thyroid gland and, considering their small size, can be accidentally removed

during surgical interventions on it. To avoid mistakes, surgeons need to know the typical location of the parathyroid glands and non-typical variants. The laboratory animals, in particular white rats, can be used to improve the methods of surgical interventions and develop skills. Aim. To study the features of the location of the parathyroid glands relative to the lobes of the thyroid gland, classify into types and establish the frequency of their occurrence in mature rats. **Material and methods.** The study was carried out on 213 white outbred mature male rats. After taking the lobes of the thyroid gland with the parathyroid glands, the samples were processed according to the standard protocol. The sections of organs were stained with hematoxylin and eosin, toluidine blue, according to Van Gieson and to Grimelius. Light microscopy was used to study the location of the parathyroid glands on histological sections of the thyroid gland; the frequency of occurrence of each type was calculated. **Results.** In mature male rats, by location, one can distinguish typical, atypical and mixed parathyroid glands, occurring in 53.52, 45.54 and 0.94% of cases, respectively. Typical parathyroid glands in relation to the edge of the lobe of the thyroid gland are divided into centro-lateral and eccentric-lateral; by invasion in the parenchyma of the lobes – marginal and incomplete; in shape – regular and irregular. Non-typical parathyroid glands are subdivided into single and group ones according to the number on the section of one lobe of the thyroid gland; by location – polar, intracapsular, occupying the center of the lobe or displaced from the center to the capsule; by invasion in the parenchyma of the lobes – without invasion, marginal, incomplete and complete; in shape – regular and irregular. Mixed parathyroid glands involve the presence of the typical and atypical glands by location in the same lobe of the thyroid gland. **Conclusions.** The parathyroid glands of mature male rats are characterized by a significant variability of localization in relation to the lobe of the thyroid gland – from superficial to complete invasion inside this organ, location in the pole or in the center, variability in shape and quantity.

Key words: rats, parathyroid glands, variability of location.

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

Correspondence author: Morozov V.N., e-mail: morozov_v@bsu.edu.ru

Citation: Morozov V.N. Classification of the parathyroid glands and the frequency of occurrence of their different types in mature rats. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):39–46. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240204

Введение

Заболевания щитовидной железы занимают второе место по частоте встречаемости среди органов эндокринной системы, уступая лишь сахарному диабету [1], а патологические состояния околощитовидной железы (ОЖ) – третье место [2]. В возрастном аспекте они преобладают у взрослых и в детском возрасте [3]. Существуют ситуации (узловой зоб, опухоли), когда лишь хирургическое вмешательство позволяет радикально удалить очаг патологического процесса в щитовидной железе [4], однако из-за тесного анатомического расположения этих желез возможно случайное удаление ОЖ, что сопровождается послеоперационным осложнением в виде гипопаратиреоза [5]. Во избежание ошибок во время операций требуются совершенствование методик резекции и отработка алгоритма действий, для чего можно использовать лабораторных животных. При этом необходимо знать типичное расположение у них ОЖ относительно долей щитовидной железы и возможные, отличные от типичного, варианты расположения. В литературе сведений о вариантной анатомии данных желез практически нет, отсутствуют критерии деления их на типы и не установлена частота встречаемости каждого типа.

Исходя из этого, целью исследования явилось изучение особенностей расположения ОЖ относительно долей щитовидной железы у белых беспородных половозрелых крыс-самцов, классифи-

кация этих особенностей на типы и установление частоты встречаемости.

Материал и методы

Исследование проведено на 213 половозрелых беспородных крысах-самцах массой 280–370 г. В условиях вивария уход за данными животными осуществляли, основываясь на правилах Европейской конвенции по защите животных, которые используются в фундаментальных исследованиях [6]. Протокол исследования утвержден на заседании комиссии по биоэтике в ГУ ЛНР «Луганский государственных медицинских университет им. Святителя Луки» (протокол № 2 от 25.03.2022). Крыс выводили из эксперимента методом декапитации после воздействия эфирного наркоза. Извлекали гортанно-трахеопищеводный комплекс, выделяли правую и левую доли щитовидной железы совместно с ОЖ. Гистологическую проводку и заливку в парафин осуществляли по стандартному протоколу [7]. Изготовленные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, толуидиновым синим, по Ван Гизону и по Гримелиусу. Далее при помощи микроскопа Eclipse Ni (Nikon, Япония) и цифровой камеры Nikon DS-Fi3 на объективах 4× и 10× изучали особенности расположения ОЖ относительно доли щитовидной железы и фотографировали их. После установления типа расположения ОЖ подсчитывали частоту их встречаемости.

Результаты и их обсуждение

У половозрелых крыс на гистологических срезах *типичные по расположению ОЖ* выявлены в 53,52 % случаев и были разделены на подтипы по следующим критериям:

По расположению относительно доли щитовидной железы:

- центрлатеральное (на середине края доли щитовидной железы) (50,88 % здесь и ниже от общего количества типичных ОЖ);

- эксцентрично-латеральное (ОЖ смещена от середины края доли щитовидной железы в сторону переднего или заднего ее полюса) (49,12 %).

По погружению ОЖ в паренхиму доли щитовидной железы:

- краевое (один край или до 60 % включительно ОЖ контактирует или погружено в паренхиму щитовидной железы) (80,70 %);

- неполное (большая часть или 61–99 % включительно ОЖ погружены в паренхиму щитовидной железы) (19,30 %).

По форме:

- правильная (круглая, овальная, ланцетовидная, каплевидная, треугольная) (92,11 %);

- неправильная (7,89 %) (рис. 1).

В 45,54 % наблюдений выявлены случаи *нетипичного расположения ОЖ* относительно доли щитовидной железы – эктопии, которые классифицированы по следующим критериям:

По количеству ОЖ на срезе одной доли щитовидной железы:

- одиночные (98,97 % здесь и ниже от общего количества нетипичных ОЖ);

- групповые (1,03 %).

По расположению относительно доли щитовидной железы:

- в области полюса (41,24 %);

- в толще капсулы щитовидной железы (12,37 %);

- эксцентрично в паренхиме щитовидной железы (29,90 %);

- центрально в паренхиме щитовидной железы (16,49 %);

По погружению ОЖ в паренхиму доли щитовидной железы:

- без погружения (отсутствует контакт какого-либо участка с паренхимой щитовидной железы) (12,37 %);

- краевое (один край или до 60 % включительно ОЖ контактирует или погружено в паренхиму щитовидной железы) (32,99 %);

- неполное (большая часть или 61–99 % включительно ОЖ погружено в паренхиму щитовидной железы) (8,25 %);

- полное (вся поверхность ОЖ контактирует с паренхимой щитовидной железы) (46,39 %).

По форме:

- правильная (круглая, овальная, ланцетовидная, треугольная, каплевидная) (86,60 %);

- неправильная (13,40 %) (рис. 2, рис. 3, таблица).

Следует также выделить третий вид расположения ОЖ – смешанный (рис. 4), который встречался в 0,94 % наблюдений. Он включал расположение типичной и нетипичной ОЖ в одной доле щитовидной железы, каждую из которой можно было характеризовать по соответствующим критериям, описанным выше.

В ходе эмбриогенеза ОЖ развиваются из энтодермы, а именно из III глоточного кармана, как и тимус [8, 9]. Под влиянием внешних или внутренних факторов скорость и направление процессов миграции зачатков ОЖ к своему постоянному месту расположения могут изменяться, что приводит к развитию эктопий. Это позволяет объяснить выявление типичных, нетипичных и смешанных вариантов расположения ОЖ в настоящем эксперименте. В работе A. Brandli-Baiocco et al. описывается случай эктопии ОЖ в паренхиму тимуса у крыс [8]. А.В. Аюшеева и соавт. в своей работе на крысах-самках породы Wistar отмечают, что в шестимесячном возрасте ОЖ располагаются под капсулой или в паренхиме щитовидной железы, а к десяти месяцам постепенно выступают над поверхностью доли щитовидной железы из-за увеличения своего объема [10]. В другом исследовании эти же авторы для создания модели гипопаратиреоза предлагают использовать только крыс-самок в возрасте не менее десяти месяцев [11]. Учитывая то, что гормональный статус самок отличается от такового у самцов, особенно в половозрелом возрасте, данные результаты нельзя экстраполировать на противоположный пол [12, 13], а также они неприменимы для крыс младше десяти месяцев из-за возрастного изменения уровня метаболизма [14]. Принимая во внимание сложность, связанные с макроскопической визуализацией ОЖ у половозрелых крыс-самцов возрастом 5–6 месяцев, автором статьи определение варианта расположения ОЖ относительно долей щитовидной железы осуществлялось на гистологических срезах методом световой микроскопии.

Выявленные в ходе эксперимента закономерности расположения ОЖ легли в основу разработанной и вышеописанной автором классификации данных органов у половозрелых крыс-самцов. Установленная частота встречаемости каждого типа и подтипа позволит повысить эффективность способов хирургического вмешательства у данных животных при моделировании состояний, связанных с изучением нарушений фосфорно-кальциевого обмена.

Заключение

ОЖ половозрелых крыс-самцов по расположению делятся на типичные, нетипичные (эктопии) и смешанные. Типичные околощитовидные

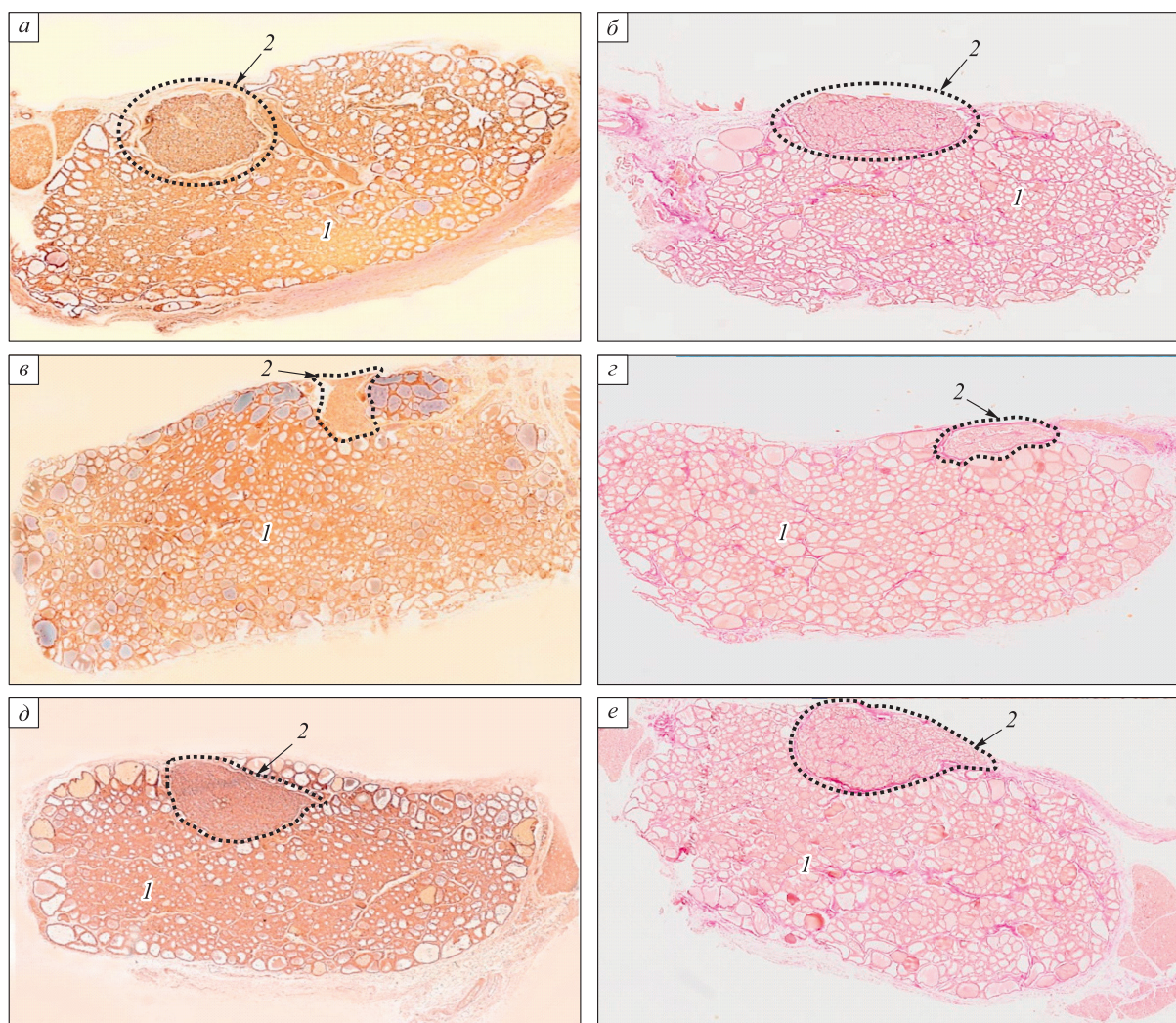


Рис. 1. Особенности расположения типичных ОЖ относительно долей щитовидных желез на гистологических срезах: а – ОЖ правильной (круглой) формы, эксцентрично-латерально расположенная, с неполным погружением, б – ОЖ правильной (овальной) формы, центрлатерально расположенная, с краевым погружением, в – ОЖ неправильной формы, эксцентрично-латерально расположенная, с неполным погружением, г – ОЖ неправильной формы, эксцентрично-латерально расположенная, с краевым погружением, д – ОЖ правильной (каплевидной) формы, эксцентрично-латерально расположенная, с неполным погружением, е – ОЖ правильной (каплевидной) формы, эксцентрично-латерально расположенная, с краевым погружением. 1 – щитовидная железа; 2 – ОЖ. Окраска: по Гримелиусу (а, в, д), по Ван Гизону (б, г, е). Увеличение $\times 40$

Fig. 1. Features of the location of the typical parathyroid glands relative to the lobes of the thyroid glands on histological sections: а – parathyroid gland of the regular (round) shape, eccentrico-lateral location, with incomplete invasion, б – parathyroid gland of the regular (oval) shape, centro-lateral, with marginal invasion, в – parathyroid gland of irregular shape, eccentrico-lateral location, with incomplete invasion, г – parathyroid gland of irregular shape, eccentrico-lateral location, with marginal invasion, д – parathyroid gland of the correct (teardrop-shaped) shape, eccentrico-lateral location, with incomplete invasion, е – parathyroid gland of regular (teardrop-shaped) shape, eccentrico-lateral location, with marginal invasion. 1 – thyroid gland; 2 – parathyroid gland. Staining: according to Grimelius (а, в, д), according to Van Gieson (б, г, е). Magnification $\times 40$

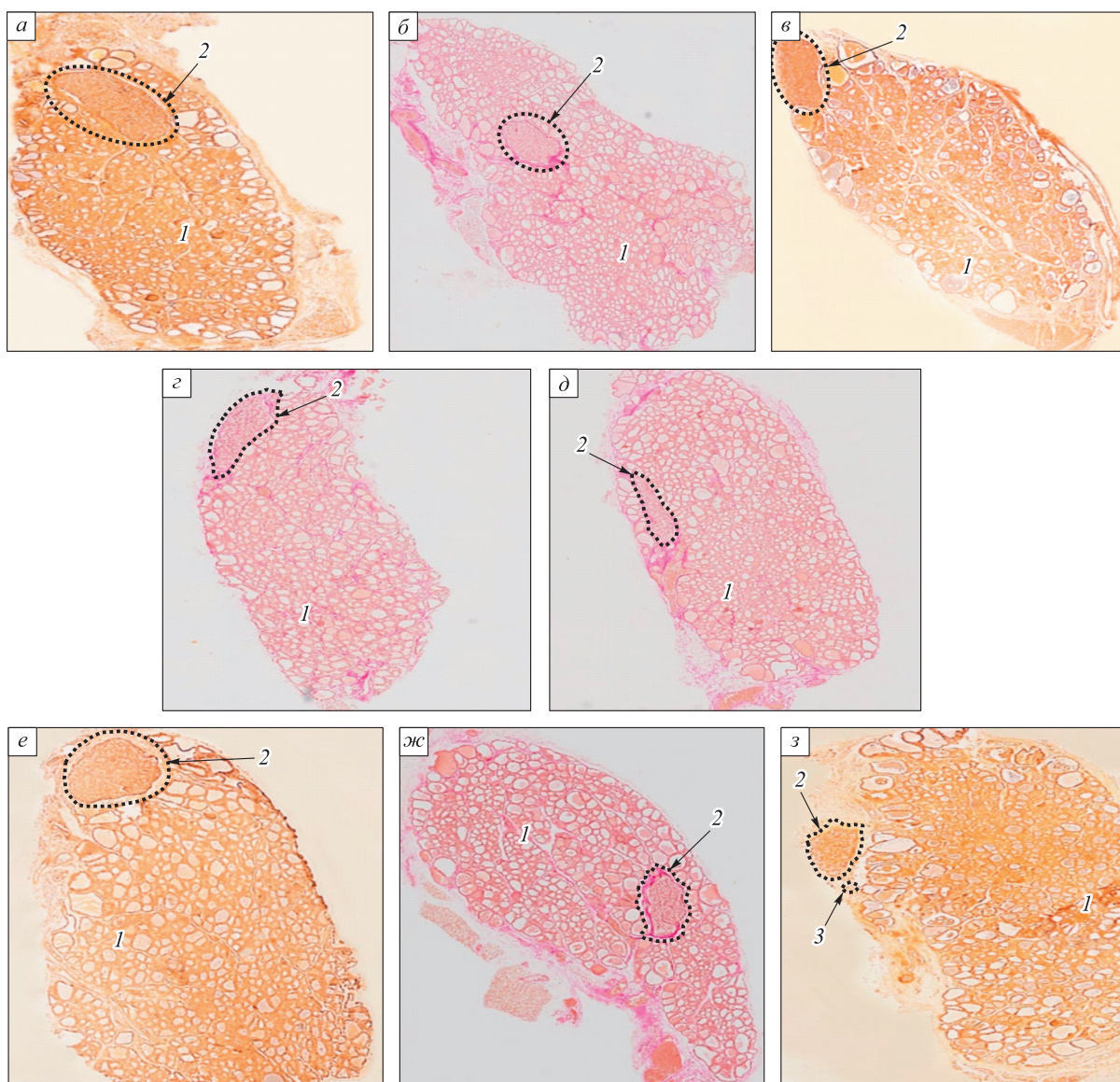


Рис. 2. Особенности расположения нетипичных ОЖ относительно долей щитовидных желез на гистологических срезах: а – одиночная, правильной (овальной) формы ОЖ, расположенная эксцентрично в паренхиме щитовидной железы, с полным погружением, б – одиночная, правильной (овальной) формы ОЖ, расположенная эксцентрично в паренхиме щитовидной железы, с полным погружением, в – одиночная, правильной (овальной) формы ОЖ, расположенная на полюсе щитовидной железы, с краевым погружением, г – одиночная, правильной (ланцетовидной) формы ОЖ, расположенная на полюсе щитовидной железы, с краевым погружением, д – одиночная, правильной (ланцетовидной) формы ОЖ, расположенная эксцентрично в паренхиме щитовидной железы, с полным погружением, е – одиночная, правильной (круглой) формы ОЖ, расположенная на полюсе щитовидной железы, с краевым погружением, ж – одиночная, неправильной формы ОЖ, расположенная эксцентрично в паренхиме щитовидной железы, с полным погружением, з – одиночная, неправильной формы ОЖ, расположенная в капсуле щитовидной железы, без погружения. 1 – щитовидная железа; 2 – ОЖ; 3 – капсула щитовидной железы. Окраска: по Гримелиусу (а, в, е, з), по Ван Гизону (б, г, д, ж). Увеличение $\times 40$

Fig. 2. Features of the location of the atypical parathyroid glands relative to the lobes of the thyroid glands on histological sections: а – single, regular (oval) shape parathyroid gland located eccentrically in the parenchyma of the thyroid gland (with complete invasion), б – single, regular (oval) shape parathyroid gland located eccentrically in the parenchyma of the thyroid gland (with complete invasion), в – single, regular (oval) shape parathyroid gland located at the pole of the thyroid gland (with marginal invasion), г – single, regular (amphioxus-like) shape parathyroid gland located at the pole of the thyroid gland (with marginal invasion), д – single, regular (amphioxus-like) shape parathyroid gland located eccentrically in the parenchyma of the thyroid gland (with complete invasion), е – single, regular (round) shape parathyroid gland located at the pole of the thyroid gland (with marginal invasion), ж – single, irregular shape parathyroid gland located eccentrically in the parenchyma of the thyroid gland (with complete invasion), з – single, irregular shape parathyroid gland located in the capsule of the thyroid gland (without invasion). 1 – thyroid gland; 2 – OJ; 3 – capsule of the thyroid gland. Staining: by Grimelius (а, в, е, з), by Van Gieson (б, г, д, ж). Magnification $\times 40$

single, regular (round) shape parathyroid gland located at the pole of the thyroid gland (with marginal invasion), ж – single, irregular shape parathyroid gland located eccentrically in the parenchyma of the thyroid gland (with complete invasion), з – single, irregularly shaped parathyroid gland located in the capsule of the thyroid gland (with no invasion). 1 – thyroid gland; 2 – parathyroid gland; 3 – capsule of the thyroid gland. Staining: according to Grimelius (а, в, е, з), according to Van Gieson (б, г, д, жс). Magnification ×40

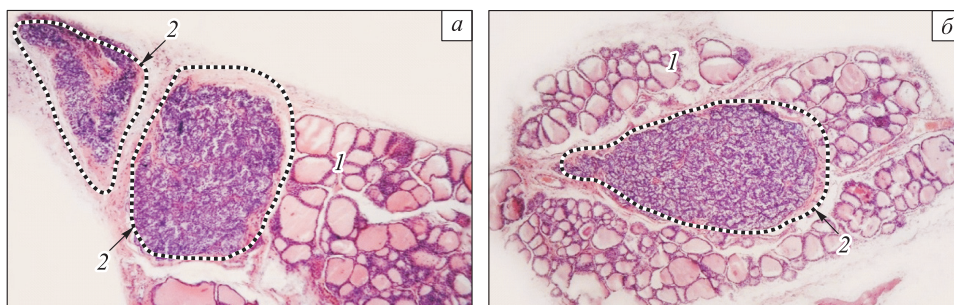


Рис. 3. Особенности расположения нетипичных ОЖ относительно долей щитовидных желез на гистологических срезах: а – групповые правильной (треугольной и овальной) формы ОЖ, расположенные на полюсе щитовидной железы, без погружения и с краевым погружением, б – одиночная, правильной (каплевидной) формы ОЖ, расположенная центрально в паренхиме щитовидной железы, с полным погружением. 1 – щитовидная железа; 2 – ОЖ. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×100 (а), ×40 (б)

Fig. 3. Features of the location of the atypical parathyroid glands relative to the lobes of the thyroid glands on histological sections: а – group regular (triangular and oval) parathyroid gland located at the pole of the thyroid gland (with no invasion and with marginal invasion), б – single, regular (teardrop-shaped) parathyroid gland located centrally in the parenchyma of the thyroid gland (with complete invasion). 1 – thyroid gland; 2 – parathyroid gland. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification ×100 (а), ×40 (б)

Распределение типичных, нетипичных и смешанных видов расположения ОЖ на разные подтипы в зависимости от формы и количества случаев их встречаемости

Distribution of typical, atypical and mixed types of the parathyroid glands location into different subtypes depending on the shape and the number of cases of their occurrence

Типы ОЖ по расположению	Критерий деления					
	Правильная форма					Неправильная форма
	Овальная	Круглая	Ланцетовидная	Каплевидная	Треугольная	
Типичные	82	8	6	7	3	9
Нетипичные	71	5	3	2	3	13
Смешанные	1/1	–/–	–/–	1 / –	– / 1	–/–

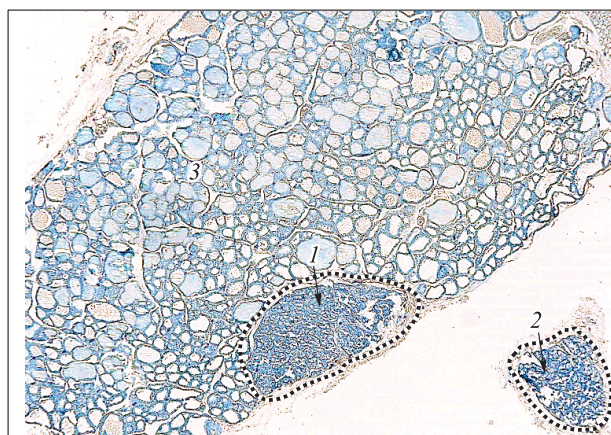


Рис. 4. Особенности расположения смешанных ОЖ относительно доли щитовидной железы на гистологическом срезе: 1 – типичная ОЖ, 2 – нетипичная ОЖ, 3 – щитовидная железа. Окраска: толуидиновый синий. Увеличение ×40

Fig. 4. Features of the location of mixed parathyroid glands relative to the lobe of the thyroid gland on the histological section: 1 – typical parathyroid gland, 2 – atypical parathyroid gland, 3 – thyroid gland. Staining: toluidine blue. Magnification ×40

железы встречаются в 53,52 % случаев, нетипичные – в 45,54 %, и их можно разделить по расположению и погружению относительно долей щитовидной железы, а также по количеству и форме. Смешанный тип (0,94 % случаев) включает наличие типичной и нетипичной ОЖ в одной доле щитовидной железы.

Список литературы / References

1. Савина А.А. Тенденции показателей заболеваемости болезнями эндокринной системы взрослого населения Российской Федерации. *Соц. аспекты здоровья населения*. 2021;(4). doi: 10.21045/2071-5021-2021-67-4-6
2. Savina A.A. Trends in incidence of disorders of the endocrine system in the Russian adults. *Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya = Social Aspects of Population Health*. 2021;(4). [In Russian]. doi 10.21045/2071-5021-2021-67-4-6
3. Guilmette J., Sadow P.M. Parathyroid pathology. *Surg. Pathol. Clin*. 2019;12(4):1007–1019. doi: 10.1016/j.path.2019.08.006
3. Кузнецова Т.А., Морозова Е.В., Кривомазов А.Ю., Сыромятников Е.А., Шкилёва И.Ю., Фетисова В.И., Шелякина Е.В., Ружицкая Л.В., Касьянов Б.В., Аль-Канани Э.С. Ретроспективный анализ хирургического лечения заболеваний щитовидной и паращитовидной желез. *Международ. студен. науч. вестн.* 2017;4(5):634–640.
4. Kuznetsova T.A., Morozova E.V., Krivomazov A.Yu., Syromyatnikov E.A., Shkil'eva I.Yu., Fetisova V.I., Sheljakina E.V., Ruzhitskaja L.V., Kas'janov B.V., Al-Kanani E.S. Retrospective analysis of surgical treatment of diseases of thyroid and parathyroid gland. *Mezhdunarodnyy studentcheskiy nauchnyy vestnik = International Student Scientific Bulletin*. 2017;4(5):634–640. [In Russian].
4. Yumusakhuylyu A.C., Asya O., Gundogdu Y., Oysu C. Clinicopathologic results of the surgical management of thyroid gland pathologies. *Turk. Arch. Otorhinolaryngol.* 2020;58(2):93–98. doi: 10.5152/tao.2020.5276
5. Niu Z., Huang S., Gao W., Yin G., Guo W., Huang J., Zhang Y., Huang Z. Promotion of allogeneic parathyroid cell transplantation in rats with hypoparathyroidism. *Gland. Surg.* 2021;10(12):3403–3414. doi: 10.21037/ga-21-809
6. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg, 1986. 52 p.
7. Slaoui M., Bauchet A.L., Fiette L. Tissue sampling and processing for histopathology evaluation. *Methods Mol. Biol.* 2017;1641:101–114. doi: 10.1007/978-1-4939-7172-5_4
8. Brandli-Baiocco A., Balme E., Bruder M., Chandra S., Hellmann J., Hoenerhoff M.J., Kambara T., Landes C., Lenz B., Mense M.... Rosol T.J. Nonproliferative and proliferative lesions of the rat and mouse endocrine system. *J. Toxicol. Pathol.* 2018;31(3 Suppl):1S–95S. doi: 10.1293/tox.31.1S
9. Emmrich S., Tolibzoda Z.F., Trapp A., Zhou X., Zhang Q., Irving E.M., Drage M.G., Zhang Z., Gladyshev V.N., Seluanov A., Gorbunova V. Ectopic cervical thymi and no thymic involution until midlife in naked mole rats. *Aging Cell*. 2021;20(10):e13477. doi: 10.1111/accel.13477
10. Аюшеева А.В., Гольдберг О.А., Ильичева Е.А., Лепехова С.А., Курганский И.С., Ахмедов А.Е. Результаты исследования топографической анатомии щитовидной и околощитовидной желез крысы. *Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН*. 2014;(1):64–70.
10. Ayusheeva A.V., Goldberg O.A., Iljicheva E.A., Lepekhova S.A., Kurganskiy I.S., Akhmedov A.E. The results of the study of topographic anatomy of thyroid and parathyroid glands of rat. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of East Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;(1):64–70. [In Russian].
11. Аюшеева А.В., Лепехова С.А., Гольдберг О.А., Ильичёва Е.А., Андаева Т.М., Корякина Л.Б., Курганский И.С., Зарицкая Л.В. Паратиреоидэктомия у крыс с использованием микрохирургической техники и медицинского клея Сульфакрилат. *Вестн. РАМН*. 2015;70(3):320–327. doi: 10.15690/vramn.v70i3.1328
11. Ayusheeva A.V., Lepekhova S.A., Goldberg O.A., Il'icheva E.A., Andaeva T.M., Koryakina L.B., Kurganskii I.S., Zaritskaya L.V. Parathyroidectomy in rats using microsurgery and medical adhesive sulfacrylate. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(3):320–327. [In Russian]. doi: 10.15690/vramn.v70i3.1328
12. Clark A.S., Kelton M.C., Guarraci F.A., Clyons E.Q. Hormonal status and test condition, but not sexual experience, modulate partner preference in female rats. *Horm. Behav.* 2004;45(5):314–323. doi: 10.1016/j.yhbeh.2003.12.010
13. Bell M.R. Comparing postnatal development of gonadal hormones and associated social behaviors in rats, mice, and humans. *Endocrinology*. 2018;159(7):2596–2613. doi: 10.1210/en.2018-00220
14. Minet-Quinard R., Moinard C., Villie F., Walrand S., Vasson M.P., Chopineau J., Cynober L. Kinetic impairment of nitrogen and muscle glutamine metabolisms in old glucocorticoid-treated rats. *Am. J. Physiol.* 1999;276(3):E558–E564. doi: 10.1152/ajpendo.1999.276.3.E558

Информация об авторе:

Морозов Виталий Николаевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-1169-4285, e-mail: morozov_v@bsu.edu.ru

Information about the author:

Vitaliy N. Morozov, candidate of medical sciences ORCID: 0000-0002-1169-4285, e-mail: morozov_v@bsu.edu.ru

Поступила в редакцию 28.09.2023

Принята к публикации 22.01.2024

Received 28.09.2023

Accepted 22.01.2024

Исследование липидного статуса и показателей системы гемостаза у юношей разных этнических групп для оценки тромбогенного риска

Л.Д. Цатурян¹, В.Э. Товмасын², Е.О. Карабекян¹, Д.А. Доменюк¹, М.О. Табунщикова¹

¹ Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310

² Ставропольская краевая клиническая больница
355030, г. Ставрополь, ул. Семашко, 1

Резюме

Целью исследования явилось изучение липидного статуса и показателей системы гемостаза у здоровых юношей разных языковых семей Северо-Кавказского региона для оценки риска развития тромбогенных состояний. **Материал и методы.** Выполнено анкетирование юношей в возрасте от 18 до 21 года с последующим установлением региона проживания и национальности для формирования этнических групп. На основе полученной в ходе анкетирования информации отобраны 62 человека: 32 юноши индоевропейской языковой семьи (русские, греки, армяне) и 30 юношей северокавказской языковой семьи (чеченцы, ингуши, аварцы, даргинцы). Оценка липидного статуса проводилась фотоколориметрическим методом на биохимическом анализаторе, анализ показателей системы гемостаза – клоттинговым методом на автоматическом коагулометрическом анализаторе. Уровень гомоцистеина определялся методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микропланшетном приборе. С помощью ПЦР в реальном времени выявлены генетические полиморфизмы системы гемостаза. **Результаты.** У юношей индоевропейской языковой семьи было достоверно больше, чем у представителей северокавказской языковой семьи, содержание липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, гомоцистеина и антитромбина III ($p < 0,001$), и меньше – общее количество и средний объем тромбоцитов, протромбиновый индекс, концентрация протромбина по Квику ($p < 0,001$). Также установлена достоверно более частая встречаемость мутации гена, кодирующего фибриназу ($p < 0,05$), у юношей индоевропейской языковой семьи. **Заключение.** Комплексное исследование среди юношей разных национальностей иллюстрирует этнические различия липидного статуса и уровня гомоцистеина. Анализ основных показателей коагулограммы и генетического полиморфизма системы гемостаза позволил установить более высокий риск развития тромбогенных состояний и атеросклероза у юношей северокавказской языковой семьи.

Ключевые слова: липидограмма, гомоцистеин, гемостазиограмма, генетический полиморфизм системы гемостаза, этнос.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Товмасын В.Э., e-mail: erik170966@mail.ru

Для цитирования: Цатурян Л.Д., Товмасын В.Э., Карабекян Е.О., Доменюк Д.А., Табунщикова М.О. Исследование липидного статуса и показателей системы гемостаза у юношей разных этнических групп для оценки тромбогенного риска. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(2):47–51. doi: 10.18699/SSMJ20240205

Study of the lipid status and indicators of hemostasis among young men of different ethnic groups to assess thrombogenic risk

L.D. Tsaturyan¹, V.E. Tovmasyan², E.O. Karabekyan¹, D.A. Domenyuk¹,
M.O. Tabunshchikova¹

¹ Stavropol State Medical University of Minzdrav of Russia
355017, Stavropol, Mira st., 310

² Stavropol Regional Clinical Hospital
355030, Stavropol, Semashko st., 1

Abstract

The aim of the study was to investigate the lipid status and indicators of the system of hemostasis in healthy young men of different linguistic families of the North Caucasus region to assess the risk of development of thrombogenic states..

Material and methods. A survey of young men aged 18 to 21 years was carried out with the subsequent establishment of region of residence and nationality to form ethnic groups. Based on the information received during the survey, 62 people were selected: 32 young men of the Indo-European language family (Russians, Greeks, Armenians) and 30 young men of the North Caucasian language family (Chechens, Ingush, Avars, Dargins). The assessment of lipid status was carried out by the photocolorimetric method on a biochemical analyzer, and the analysis of indicators of the hemostasis system was carried out by the clotting method on an automatic coagulometer analyzer. Homocysteine levels were determined by chemiluminescent immunoassay on a microplate device. Genetic polymorphisms of the hemostatic system were identified using the real-time PCR. **Results.** Young men of the Indo-European language family have significantly more low density lipoprotein, triglyceride, homocysteine and antithrombin III content, than representatives of the North Caucasian language family ($p < 0.001$), and less total number and average platelet volume, prothrombin index, prothrombin concentration according to Quick ($p < 0.001$). There was also a significantly more frequent occurrence of mutations of the gene encoding fibrinase ($p < 0.05$) in young men of the Indo-European language family. **Conclusions.** A comprehensive study among young men of different ethnicities illustrates ethnic differences in lipid status and homocysteine level. Analysis of the main indicators of coagulogram and genetic polymorphism of the hemostasis system allowed us to establish a higher risk of thrombogenic conditions and atherosclerosis in young men of the North Caucasian language family.

Key words: lipid profile, homocysteine, coagulation profile, genetic polymorphism of the hemostatic system, ethnicity.

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

Corresponding author: Tovmasyan V.E., e-mail: erik170966@mail.ru

Citation: Tsaturyan L.D., Tovmasyan V.E., Karabekyan E.O., Domenyuk D.A., Tabunshchikova M.O. Study of the lipid status and indicators of hemostasis among young men of different ethnic groups to assess thrombogenic risk. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):47–51. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240205

Введение

Одним из приоритетных направлений современной медицины, в том числе и физиологии, является изучение липидного статуса в сопряжении с особенностями системы гемостаза как основы для развития тромбогенных состояний [1]. Увеличение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и гомоцистеина в плазме играет ключевую роль в развитии большинства сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит атеросклероз и тромбоз [2–4]. Следует также отметить, что в последние годы отмечается рост «омоложения» атеросклероза и тромбоза с неуклонной тенденцией к манифестации у молодой, трудоспособной части населения [5, 6]. Изучение этноса, здоровья и болезни на современном этапе остается актуальным, способствуя выявлению этнических особенностей физиологических процессов в различных системах организма, а также исследованию патогенеза, способов лечения и профилактики многих болезней [7]. Этнические сообщества и различные языковые группы имеют свои собственные культурные особенности и характеристики здоровья, что необходимо учитывать при оказании медицинской помощи [8].

Полиморфизмы генов, влияющие на реактивность эндотелия, опосредованную воздействием нейротрансмиттеров, состоянием тромбоцитарно-плазменного гемостаза, определяют риск развития микроциркуляторных расстройств [9]. Кроме того, изучение генетических полиморфизмов позволяет оценить не только предрасположенность к развитию тех или иных заболеваний, но и риск прогрессирования заболевания [10]. Все это свидетельствует о необходимости комплексного изучения метаболических процессов, связанных с липидным обменом, системой гемостаза, и особенностей ее генетического полиморфизма. Целью исследования явилось изучение липидного статуса и показателей системы гемостаза среди здоровых юношей разных языковых семей Северо-Кавказского региона для оценки риска развития тромбогенных состояний.

Материал и методы

Выполнено анкетирование студентов, обучающихся в Ставропольском государственном медицинском университете (СтГМУ). В исследование включены юноши в возрасте от 18 до 21 года с последующим установлением региона проживания и национальности для формирования этнических групп. Критерием формирова-

ния групп явилось наличие у респондента в двух поколениях родителей одной национальности и проживающих на одной территории как минимум два поколения. Исследование проводилось в утренние часы на базе кафедры нормальной физиологии СтГМУ. На основе полученной в ходе анкетирования информации отобраны 62 человека: 32 представителя индоевропейской языковой семьи (ИЕЯС) (русские, греки, армяне) и 30 юношей северокавказской языковой семьи (СКЯС) (чеченцы, ингуши, аварцы, даргинцы). В ходе исследования определяли содержание липидов, гомоцистеина, показатели коагулограммы и генетический полиморфизм системы гемостаза. Взятие биологического материала (цельная кровь) производилось в утренние часы в соответствии с Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (Приказ МЗ РФ от 19.06.2003 № 267) и положительным заключением локального этического комитета Ставропольского государственного медицинского университета. До начала процедуры всем обследуемым разъяснена цель и методика проведения исследования, получено добровольное информированное согласие.

Содержание липидов оценивали фотокolorиметрическим методом на биохимическом анализаторе Advia 1800 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США) с использованием реагентов Advia Chemistry для определения концентрации липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности и Randox (Великобритания) для определения уровня общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ). По формуле А.Н. Климова вычисляли коэффициент атерогенности $KA = (ОХ - ЛПВП) / ЛПВП$ [11]. Содержание гомоцистеина измеряли методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микропланшетном приборе Benchmark (Roche Diagnostics GmbH, Германия) с использованием реагентов Axis-Shield (Великобритания).

Анализ показателей коагулограммы проводился клоттинговым методом на автоматическом анализаторе ACL TOP (Instrumentation Laboratory

Co., США) с использованием реактивов HemosIL (Werfen, Испания) для измерения протромбинового индекса, протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени, содержания протромбина по Квику, антипротромбина III, фибриногена. Общее количество и средний объем тромбоцитов определяли на гематологическом автоматическом анализаторе Medonic M-series (Boule Medical AB, Швеция) с использованием набора реагентов Medonic M-series.

Критерием Манна – Уитни (U-критерий) проводилось сравнение количественных показателей в двух независимых выборках, результаты полученных данных представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1–Q3). Гипотеза об отсутствии различий отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Сравнительный анализ показателей липидного статуса и уровня гомоцистеина среди юношей разных этносов представлен в табл. 1. У представителей ИЕЯС было достоверно больше, чем у представителей СКЯС, содержание ЛПНП, ТГ и гомоцистеина. Изучаемые показатели находились в пределах референсных значений, однако в группе юношей ИЕЯС у 9 % студентов уровень ЛПНП оказался выше нормативных значений, и у 3 % наблюдалась гипергомоцистеинемия.

Затем мы проанализировали основные показатели системы гемостаза в изучаемых группах (табл. 2). В группе юношей СКЯС по сравнению с лицами ИЕЯС были статистически значимо больше общее количество и средний объем тромбоцитов, протромбиновый индекс, содержание протромбина и меньше – концентрация антипротромбина III. Полученные результаты иллюстрируют более высокую активность сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза в группе студентов СКЯС и более выраженную активность противосвертывающей системы крови у юношей ИЕЯС.

Таблица 1. Содержание липидов и гомоцистеина в крови юношей разных этносов

Table 1. Lipid and homocysteine content in the blood of young men of different ethnicities

Показатель	Группа обследуемых		p
	ИЕЯС (n = 32)	СКЯС (n = 30)	
Содержание ЛПВП, ммоль/л	1,28 (1,20–1,35)	1,24 (1,19–1,47)	> 0,05
Содержание ЛПНП, ммоль/л	2,65 (2,38–3,09)	2,15 (1,57–3,16)	< 0,05
Содержание ТГ, ммоль/л	0,80 (0,70–1,06)	0,72 (0,61–0,85)	< 0,05
Содержание ОХ, ммоль/л	3,75 (3,70–4,40)	3,68 (3,06–4,40)	> 0,05
КА, усл. ед.	2,22 (1,88–2,47)	1,91 (1,39–2,41)	> 0,05
Содержание гомоцистеина, мкмоль/л	8,50 (8,15–10,28)	7,60 (5,65–8,85)	< 0,05

Таблица 2. Показатели системы гемостаза у юношей разных этногрупп

Table 2. Indicators of the hemostatic system in young men of different ethnic groups

Показатель	Группа обследуемых		p
	ИЕЯС (n = 32)	СКЯС (n = 30)	
Общее количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	185,5 (172,7–189,0)	244,5 (230,0–258,0)	<0,001
Средний объем тромбоцитов, fl	8,4 (7,9–9,2)	8,9 (8,6–9,1)	<0,001
Протромбиновый индекс, %	95,0 (94,0–97,5)	99,0 (97,0–102,0)	<0,001
Содержание протромбина, %	86,0 (83,0–88,0)	91 (88,7–94,2)	<0,001
Протромбиновое время, с	11,6 (11,3–11,9)	11,3 (11,0–11,8)	>0,05
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	33,5 (28,6–35,8)	32,2 (28,3–36,3)	>0,05
Содержание фибриногена, г/л	2,27 (2,11–2,40)	2,55 (2,24–2,74)	<0,001
Тромбиновое время, с	14 (13–15)	14 (13–15)	>0,05
Содержание антитромбина III, %	112 (110–113)	98 (94–102)	<0,001

Проводя ассоциативные связи от клеточного уровня организации к молекулярно-генетическому, а также базируясь на основополагающих принципах системного подхода изучения функциональных свойств целостного организма, мы рассмотрели следующую составляющую физиологии эндотелия. Ранее при исследовании генетического полиморфизма системы гемостаза нами установлена достоверно более частая встречаемость мутации гена, кодирующего фибриназу (мутация G103T(Val34Leu), генотип G/A), у юношей ИЕЯС [12]. Данная мутация снижает влияние повышенного уровня фибриногена на массу свернувшихся цельных кровяных сгустков и задержку эритроцитов в сгустке, уменьшая массу тромба, тем самым обеспечивает «защиту» от тромбоза в сосудистом русле [13].

Заключение

Комплексный анализ в ходе проведенного исследования позволил установить, что в группе юношей ИЕЯС достоверно больше, чем у студентов СКЯС, содержание ЛПНП, ТГ и гомоцистеина. В этой же группе у 9 % юношей уровень ЛПНП оказался выше нормы и у 3 % наблюдалась гипергомоцистеинемия, тогда как среди юношей СКЯС изучаемые параметры не выходили за пределы референсных значений. Основываясь на полученных данных показателей гемостазиограммы и генетического полиморфизма системы гемостаза, можно предположить меньшие риски развития тромбозов и тромбоэмболий среди представителей ИЕЯС, о чем свидетельствует высокая активность противосвертывающей системы крови и мутация гена, кодирующего фибриназу. В то же время юноши СКЯС характеризуются более высокой функциональной активностью сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев

гемостаза, что повышает у них риски тромбогенных осложнений.

Список литературы / References

1. Бышевский А.Ш., Карпова И.А., Фомина И.В., Хвощина Т.Н., Дронь А.Н., Чернова А.М., Киянюк Н.С., Тарасов Д.Б. Гемокоагуляция и липидпероксидация у женщин, принимающих половые стероиды с этинилэстрадиолом и прогестагеном дроспиреноном. *Вестн. ЮУрГУ. Сер. Образ., здравоохран., физ. культура*. 2012;(28):52–57.

Byshevsky A.Sh., Karpova I.A., Fomina I.V., Khvoshchina T.N., Dron A.N., Chernova A.M., Kiyanyuk N.S., Tarasov D.B. Hemocoagulation and lipid peroxidation in women taking sex steroids with ethinyl estradiol and the progestogen drospirenone. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Obrazovaniye, zdravookhraneniye, fizicheskaya kul'tura = Bulletin of the South Ural State University. Series: Education, healthcare, physical education*. 2012;(28):52–57. [In Russian].

2. Marventano S., Kolacz P., Castellano S., Galvano F., Buscemi S., Mistretta A., Grosso G. A review of recent evidence in human studies of n-3 and n-6 PUFA intake on cardiovascular disease, cancer, and depressive disorders: does the ratio really matter? *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2015;66(6):611–622. doi: 10.3109/09637486.2015.1077790

3. Paganelli F., Mottola G., Fromonot J., Marlinge M., Deharo P., Guieu R., Ruf J. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease: is the adenosinergic system the missing link? *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(4):1690. doi: 10.3390/ijms22041690

4. Абдуганиева Э.А. Роль гомоцистеина как патогенетического фактора в развитии тромбофилических состояний. *Сиб. мед. обозрение*. 2023;(2):8–16. doi: 10.20333/25000136-2023-2-8-16

Abduganieva E.A. The role of homocysteine as a pathogenetic factor in the development of thrombophilic

- ic conditions. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*. 2023;(2):8–16. [In Russian]. doi: 10.20333/25000136-2023-2-8-16
5. Langer H.F., Bigalke B., Seizer P., Stellos K., Fateh-Moghadam S., Gawaz M. Interaction of platelets and inflammatory endothelium in the development and progression of coronary artery disease. *Semin. Thromb. Hemost.* 2010;36(2):131–138. doi: 10.1055/s-0030-1251496
6. Lindemann S., Krämer B., Daub K., Stellos K., Gawaz M. Molecular pathways used by platelets to initiate and accelerate atherogenesis. *Curr. Opin. Lipidol.* 2007;18(5):566–573. doi: 10.1097/MOL.0b013e3282ef7c1e
7. Раджабов М.О., Раджабова Г.М., Исаханова М.М., Адиева А.А., Раджабов О.М., Атаев М.Г. Распространенность мутаций в генах наследственной тромбофилии FII G20210A G>A и FV G41721A G>A в этнических популяциях Дагестана. *Экол. мед.* 2019;2(3):27–36. doi: 10.34662/2587-6988.2019.2.3.27-36
- Radzhabov M.O., Radzhabova G.M., Isakhanova M.M., Adieva A.A., Radzhabov O.M., Ataev M.G. Prevalence of mutations in genes of hereditary thrombophilia FII G20210A G>A and FV G41721A G>A in ethnic populations of Dagestan. *Ekologicheskaya meditsina = Environmental Medicine*. 2019;2(3):27–36. [In Russian]. doi: 10.34662/2587-6988.2019.2.3.27-36
8. Tempe D.K., Dhir A. Ethnicity and health care. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2019;33(2):394–395. doi: 10.1053/j.jvca.2018.04.021
9. Deanfield J., Donald A., Ferri C., Giannattasio C., Halcox J., Halligan S., Lerman A., Mancina G., Oliver J.J., Pessina A.C., ... Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2005;23(1):7–17. doi: 10.1097/00004872-200501000-00004
10. Titov B.V., Osmak G.J., Matveeva N.A., Kukava N.G., Shakhnovich R.M., Favorov A.V., Ruda M.Y., Favorova O.O. Genetic risk factors for myocardial infarction more clearly manifest for early age of first onset. *Mol. Biol. Rep.* 2017;44(4):315–321. doi: 10.1007/s11033-017-4112-5
11. Виноградов А.В., Климов А.Н., Клиорин А.И. Превентивная кардиология. М.: Медицина, 1987. 512 с.
- Vinogradov A.V., Klimov A.N., Kliorin A.I. Preventive cardiology. Moscow: Meditsine, 1987. 512 p. [In Russian].
12. Цатурян Л.Д., Товмасын В.Э., Карабекян Е.О., Княжецкая Л.О. Особенности генетического полиморфизма, ассоциированного с риском возникновения тромбофилии у юношей и девушек: этнический аспект. *Международ. научно-исслед. ж.* 2023;(6):1–6. doi: 10.23670/IRJ.2023.132.55
- Tsaturyan L.D., Tovmasyan V.E., Karabekyan E.O., Knyazhetskaya L.O. Specifics of genetic polymorphisms associated with the risk of thrombophilia in adolescent men and women: an ethnic perspective. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal*. 2023;(6):1–6. [In Russian]. doi: 10.23670/IRJ.2023.132.55
13. Kattula S., Bagoly Z., Tóth N.K., Muszbek L., Wolberg A.S. The factor XIII-A Val34Leu polymorphism decreases whole blood clot mass at high fibrinogen concentrations. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(4):885–894. doi: 10.1111/jth.14744

Сведения об авторах:

Цатурян Людмила Дмитриевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-7792-244X, e-mail: L_tsaturian@mail.ru
Товмасын Вардан Эрикович, ORCID: 0009-0007-2572-6536, e-mail: erik170966@mail.ru
Карабекян Елена Олеговна, к.м.н., ORCID: 0009-0002-8277-8408, e-mail: e-tsaturyan@yandex.ru
Доменюк Дмитрий Анатольевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4022-5020, e-mail: domeniyukda@mail.ru
Табунщикова Маргарита Олеговна, ORCID: 0000-0001-7221-038X, e-mail: tsaturyan.0503@mail.ru

Information about the authors:

Lyudmila D. Tsaturyan, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7792-244X, e-mail: L_tsaturian@mail.ru
Vardan E. Tovmasyan, ORCID: 0009-0007-2572-6536, e-mail: erik170966@mail.ru
Elena O. Karabekyan, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0002-8277-8408, e-mail: e-tsaturyan@yandex.ru
Dmitry A. Domenyuk, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4022-5020, e-mail: domeniyukda@mail.ru
Margarita O. Tabunshchikova, ORCID: 0000-0001-7221-038X, e-mail: tsaturyan.0503@mail.ru

Поступила в редакцию 23.09.2023
 После доработки 30.10.2023
 После повторной доработки 30.01.2024
 Принята к публикации 31.01.2024

Received 23.09.2023
 Revision received 30.10.2023
 Second revision received 30.01.2024
 Accepted 31.01.2024

Исследование мультинуклеации и апоптоза макрофагов БЦЖ-инфицированных мышей и продукции ими катепсинов и матриксных металлопротеиназ

Д.А. Ильин

*ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

Резюме

Актуальность изучения роли макрофагов и их многоядерных форм в патогенезе туберкулезного гранулематоза определяется его широкой распространенностью, наличием тяжелых социально-экономических последствий и некротических осложнений, которые основаны на высоком деструктивном потенциале макрофагов, связанном с ролью гидролаз в деградации компонентов внеклеточного матрикса. Цель исследования – изучить особенности реализации мультинуклеации, апоптоза и экспрессии ряда гидролаз у макрофагов БЦЖ-инфицированных мышей. **Материал и методы.** В культурах перитонеальных клеток интактных и БЦЖ-инфицированных мышей линии BALB/c изучали интенсивность мультинуклеации и апоптоза макрофагов, особенности экспрессии ими матриксных металлопротеиназ (ММР-1, ММР-9), катепсинов (CatB, CatD), каспазы-3, белка p53. **Результаты.** Численность многоядерных макрофагов увеличивалась соответственно срокам эксперимента, имея максимальное значение на 3 месяца наблюдения, но через 2 месяца практически достигая этого уровня. Реализация апоптоза, мультинуклеации макрофагов имела сложный характер, обуславливая состав их субпопуляций. Динамика экспрессии исследованных гидролаз макрофагами указывала на их неравнозначную роль в некрозе тканей на различных этапах гранулемогенеза. Показана высокая функциональная способность многоядерных макрофагов к продукции ими гидролаз отдельных типов. Отмечена интенсивная экспрессия ММР-1 на ранних сроках гранулемогенеза и ее максимальное значение, как и экспрессии CatD на 3 месяца, и выраженная экспрессия ММР-9 на 6 месяцев. **Заключение.** Стимуляция у макрофагов пластических процессов в условиях БЦЖ-гранулематоза детерминирует формирование многоядерных макрофагов с высоким функциональным потенциалом и интенсивную экспрессию макрофагами гидролаз на 2 и 3 месяца гранулемогенеза. Это периоды высокого риска некротических осложнений туберкулезного гранулематоза, что целесообразно учитывать при разработке методов их профилактики и терапевтической коррекции.

Ключевые слова: макрофаги, мультинуклеация, апоптоз, матриксные металлопротеиназы, катепсины.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность. Автор выражает глубокую благодарность своему научному руководителю академику РАН В.А. Шкурупию.

Финансирование. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

Автор для переписки: Ильин Д.А., email: ilindenis.ilin@yandex.ru

Для цитирования: Ильин Д.А. Исследование мультинуклеации и апоптоза макрофагов БЦЖ-инфицированных мышей и продукции ими катепсинов и матриксных металлопротеиназ. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(2):52–57. doi: 10.18699/SSMJ20240206

Investigation of multinucleation and apoptosis of macrophages of BCG-infected mice and their production of cathepsins and matrix metalloproteinases

D.A. Il'in

*Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2*

Abstract

The relevance of the study of the role of macrophages and their multinucleated forms in the pathogenesis of tuberculous granulomatosis is determined by its wide prevalence, the presence of severe socio-economic consequences of its morbidity and necrotic complications, which are based on the high destructive potential of macrophages associated with the role of hydrolases in the degradation of extracellular matrix components. Aim of the study was to investigate the features of the multinucleation, apoptosis and expression of a number of hydrolases in macrophages of BCG-infected mice. **Material and methods.** The intensity of macrophage multinucleation and apoptosis, the peculiarities of their expression of matrix metalloproteinases (MMP-1, MMP-9), cathepsins (CatB, CatD), caspase-3, and p53 protein were studied in peritoneal cells cultures of intact and BCG-infected BALB/c mice. **Results.** The number of multinucleated macrophages increased according to the terms of the experiment, having a maximum value for 3 months of observation, but after 2 months almost reaching this level. The realization of apoptosis, multinucleation of macrophages had a complex character, determining the composition of their subpopulations. The dynamics of the expression of the studied hydrolases by macrophages indicated their unequal role in tissue necrosis at various stages of granulomogenesis. The high functional ability of multinucleated macrophages to produce hydrolases of certain types is shown. Intense expression of MMP-1 in the early stages of granulomogenesis and its maximum value, as well as CatD expression for 3 months, and strong expression of MMP-9 for 6 months were noted. **Conclusions.** Stimulation of plastic processes in macrophages under conditions of BCG-granulomatosis determines the formation of multinucleated macrophages with high functional potential and intensive expression of hydrolases by macrophages for 2 and 3 months of granulomogenesis. These are periods of high risk of necrotic complications of tuberculous granulomatosis, which should be taken into account when developing methods for their prevention and therapeutic correction.

Key words: macrophages, multinucleation, apoptosis, matrix metalloproteinases, cathepsins.

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

Acknowledgement. The author expresses deep gratitude to his scientific supervisor, Academician of the Russian Academy of Sciences V.A. Shkurupiy.

Financing. The work was performed using the equipment of the Center for Collective Use «Proteomic Analysis», supported by funding from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement No. 075-15-2021-691).

Correspondence author: Il'in D.A., email: ilindenis.ilin@yandex.ru

Citation: Il'in D.A. Investigation of multinucleation and apoptosis of macrophages of BCG-infected mice and their production of cathepsins and matrix metalloproteinases. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):52–57. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240206

Введение

Сложная эпидемиологическая ситуация в отношении заболеваемости туберкулезным гранулематозом [1–3] обуславливает актуальность изучения аспектов его патогенеза и, в частности, роли в нем макрофагов (МФ) и их многоядерных форм [4]. Основу формирующихся туберкулезных гранул составляют МФ и их многоядерные производные [1], которые характеризуются высокой фагоцитарной активностью, имеющей клиринговое значение. Однако вследствие незавершенности процесса фагоцитоза (нарушения реакций фагосомно-лизосомного слияния) возможна длительная персистенция *Mycobacterium tuberculosis* в вакуолярном аппарате МФ, что лежит в основе активизации их синтетической функции. В этой связи следует упомянуть о продукции обширного комплекса белковых факторов, в частности, цитокинов с провоспалительным и профибротическим эффектами [5], а также гидролитических ферментов, детерминирующих реализацию продеструктивного потенциала ма-

крофагов [1], и структурных протеинов, например, молекул клеточной поверхности [4].

Стимуляция пластических процессов у МФ влечет их мультинуклеацию путем слияния и приобретения выраженного профибротического и продеструктивного потенциала. Мультинуклеация МФ вследствие их слияния играет ведущую роль в образовании гипертрофированных многоядерных МФ в условиях туберкулезного гранулематоза [5]. Другой процесс мультинуклеации МФ, amitotическое деление ядер, имеет при туберкулезном гранулематозе лишь вспомогательное значение в развитии субпопуляции полинуклеарных МФ [5]. Изучение реализации процессов гранулемогенеза [1] и мультинуклеации МФ [5] проясняет роль гистиоцитарных элементов гранулем. Кроме того, поскольку контроль состава субпопуляций МФ и их элиминация из гранул реализуются путем апоптоза, анализ экспрессии его маркеров, в частности каспазы-3 и белка p53 [6], повышает информативность исследования.

При туберкулезном гранулематозе в тканях органов отмечается формирование гранул, со-

державших значительное количество МФ с персистенцией в них *M. tuberculosis*, синтезирующих факторы с продеструктивным эффектом, который обуславливает развитие некроза [1, 7]. К этим факторам относятся гидролитические ферменты различных типов, обладающие протеолитическим эффектом [8, 9] и вовлеченные в деструкцию ткани [10]. Показано значение матриксных металлопротеиназ и катепсинов [11] в патогенезе туберкулезного гранулематоза, что связано с деградацией коллагена [12]. Кроме того, формирование многоядерных МФ производных вследствие мультиноклеации МФ в условиях туберкулезного гранулематоза приводит к гипертрофии этих клеток [4], что позволяет им приобрести высокий продеструктивный потенциал [1]. Но уточнения требует оценка роли субпопуляций МФ в продукции гидролаз отдельных типов в динамике гранулемогенеза для определения периода высокого риска развития некроза.

В качестве модели инфекционного гранулематоза выбрана модель экспериментального БЦЖ-гранулематоза, являющаяся адекватной для изучения молекулярных и клеточных механизмов патогенеза инфекционных гранулематозов [1], ее эффективность подтверждена экспериментальной практикой [4, 5]. Цель работы – изучить особенности реализации мультиноклеации, апоптоза и экспрессии ряда гидролаз у макрофагов БЦЖ-инфицированных мышей.

Материал и методы

Исследование проводили *in vitro* на клетках перитонеального экссудата мышей-самцов линии BALB/c (массой 20 г), выделенных от интактных (контроль, $n = 6$) и БЦЖ-инфицированных животных ($n = 24$, по 6 животных в каждой группе). Мышам внутрибрюшинно однократно вводили вакцину БЦЖ в дозе 0,5 мг в 0,25 мл изотонического водного раствора NaCl. Эксперименты проводили с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. Мышей содержали при свободном доступе к пище и воде и выводили из эксперимента дислокацией шейных позвонков под эфирным наркозом через 1, 2 и 3 (период формирования типичных гранул) и 6 месяцев (элиминация МФ из гранул) после введения вакцины БЦЖ. Культуры перитонеальных клеток (10^6 клеток в 2 мл среды 199) инкубировали на покровных стеклах в течение 48 ч в планшетах для культуральных исследований, затем фиксировали 4%-м водным раствором формальдегида.

Цитологический анализ культур перитонеальных клеток проводили методами световой микроскопии при увеличении в 400 раз, используя микроскоп Axiostar Plus (Zeiss AG, Германия). Оценивали относительную численность (%) многоядерных (с двумя и более ядрами) МФ. Для оценки интенсивности процессов клеточной мультиноклеации определяли относительную численность МФ с цитоморфологическими признаками клеточного слияния (фузия) и амитотического деления ядер, затем – соотношение этих параметров (фузиоамитотический индекс, ФАИ). Экспрессию каспазы-3, p53, матриксных металлопротеиназ-1 (ММР-1) и -9 (ММР-9), катепсинов В (CatB) и D (CatD) в МФ определяли непрямым иммуноцитохимическим методом. Активность апоптоза МФ оценивали по относительной численности МФ с экспрессией каспазы-3 и белка p53. Относительную численность МФ, содержащих ММР-1, ММР-9, CatB, CatD, определяли дифференцированно в субпопуляциях моно- (О) и полиноклеаров (М).

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Относительная численность многоядерных МФ транзитивно возрастала в течение трех месяцев эксперимента с максимальным значением на третий месяц от его начала (табл. 1). Относительная численность МФ, реализующих процессы клеточного слияния и амитоза, также увеличивалась с максимальным значением на третий месяц от начала эксперимента (в 17,7 и 2,8 раза соответственно) при отсутствии достоверных различий относительно контрольных значений этих параметров через 6 месяцев наблюдения. Аналогичным образом повышался ФАИ, что свидетельствует о преобладании процессов клеточного слияния над амитотическим делением ядер в образовании полиноклеарных МФ. Относительная численность МФ с экспрессией каспазы-3 и белка p53 в культурах всех экспериментальных групп была выше по сравнению с контролем соответственно в 8,5–41,0 и в 12,5–48,0 раза соответственно (см. табл. 1).

Относительная численность одно- и многоядерных МФ с экспрессией ММР-1, ММР-9, CatB и CatD постепенно возрастала, достигая максимальных значений к третьему месяцу, к

Таблица 1. Показатели интенсивности реализации процессов мультинуклеации и апоптоза МФ в культурах перитонеальных клеток мышей линии BALB/c**Table 1.** Indicators of the intensity of the implementation of the processes of macrophage multinucleation and apoptosis in peritoneal macrophage cultures of line BALB/c mice

Время после инъекции БЦЖ	Численность МФ, %			ФАИ	Численность МФ, %	
	Многоядерные	Фузия	Амитоз		Экспрессирующие каспазу-3	Экспрессирующие p53
Контроль	5,0 ± 0,4	0,3 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,30 ± 0,06	1,0 ± 0,1	0,4 ± 0,1
1 мес.	6,6 ± 0,5*	3,8 ± 0,4*	1,9 ± 0,2*	2,00 ± 0,2*	41,0 ± 2,0*	5,0 ± 0,8*
2 мес.	8,6 ± 0,7* [#]	4,3 ± 0,4*	2,3 ± 0,4*	1,87 ± 0,2*	35,0 ± 1,0* [#]	13,8 ± 1,1* [#]
3 мес.	8,8 ± 0,5*	5,3 ± 0,4*	2,8 ± 0,4*	1,89 ± 0,2*	8,5 ± 1,0* [#]	19,3 ± 2,0* [#]
6 мес.	6,5 ± 0,7 [#]	0,6 ± 0,2 [#]	1,3 ± 0,4 [#]	0,46 ± 0,1 [#]	35,0 ± 1,0* [#]	6,0 ± 0,7* [#]

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – контроля, # – предыдущего срока наблюдения.

шестому месяцу наблюдения показатели, за исключением MMP-9, достоверно не отличались от контрольных значений (табл. 2). Так, экспрессия MMP-1, выполняющей противofiбротическую функцию, через 3 месяца в одно- и многоядерных МФ увеличилась соответственно в 2,75 и 1,6 раза, MMP-9, участвующей в ремоделировании коллагенового матрикса на поздних сроках гранулемогенеза, – соответственно в 1,4 и 1,3 раза. Доля одно- и многоядерных МФ, содержащих CatB, который играет существенную роль в деградации коллагена, что влечет развитие некротических изменений в тканях, через 3 месяца повысилась соответственно в 1,8 и 1,4 раза, CatD, ответственного за гидролиз фагоцитированных белковых компонентов клеточного и тканевого детрита, – соответственно в 1,2 и 1,3 раза (см. табл. 2). Наи-

больший рост экспрессии выявлен в отношении MMP-1 и CatB, что, очевидно, связано с исходно более низкими ее значениями (в контроле) по сравнению с MMP-9 и CatD соответственно. Кроме того, многоядерные МФ являются признаком компенсаторной гипертрофии и поэтому обладают высоким функциональным потенциалом, что позволяет им играть значимую роль в продукции гидролаз отдельных типов. Например, интенсивность экспрессии MMP-1 и CatB в многоядерных МФ выше, чем у мононуклеарных МФ соответственно на первом и втором месяце наблюдения (см. табл. 2).

Таким образом, в условиях БЦЖ-гранулематоза происходит интенсификация клеточной фузии и амитотического деления ядер у МФ (см. табл. 1), обуславливающих образование их

Таблица 2. Доля одноядерных и многоядерных МФ, экспрессирующих MMP-1, MMP-9, CatB и CatD, в культурах перитонеальных клеток мышей линии BALB/c**Table 2.** The proportion of mononuclear and multinucleated macrophages expressing MMP-1, MMP-9, CatB and CatD in PC cultures of line BALB/c mice

Время после инъекции БЦЖ	Число ядер МФ	Доля МФ, %			
		MMP-1	MMP-9	CatB	CatD
Контроль	О	32,0 ± 3,0	61,3 ± 2,4	46,3 ± 3,8	78,0 ± 3,0
	М	55,4 ± 4,2 [^]	63,2 ± 1,9	58,3 ± 5,0	64,7 ± 4,2 [^]
1 мес.	О	54,8 ± 2,6*	68,3 ± 2,9	59,8 ± 2,9*	76,5 ± 2,6
	М	72,1 ± 2,5* [^]	70,3 ± 3,7	72,2 ± 5,6	68,1 ± 0,8 [^]
2 мес.	О	69,3 ± 2,2* [#]	70,8 ± 1,9*	64,3 ± 2,3*	79,8 ± 3,9
	М	75,2 ± 4,9*	70,1 ± 4,3	79,7 ± 2,8* [^]	70,7 ± 2,5
3 мес.	О	88,0 ± 2,0* [#]	84,0 ± 3,2* [#]	83,3 ± 3,4* [#]	91,0 ± 2,0* [#]
	М	88,9 ± 3,4*	83,1 ± 4,8*	82,3 ± 3,0*	83,6 ± 1,8* [#]
6 мес.	О	37,3 ± 3,0 [#]	74,8 ± 1,9* [#]	48,8 ± 2,6 [#]	69,3 ± 4,2 [#]
	М	60,7 ± 5,1 ^{#,^}	76,6 ± 4,7*	59,1 ± 4,3 [#]	68,3 ± 4,9 [#]

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – контроля, # – предыдущего срока наблюдения; ^ – одноядерных МФ; О – одноядерные МФ, М – многоядерные МФ.

многоядерных форм; ведущий способ мультиядерности МФ – клеточное слияние. Причиной наблюдаемых феноменов является увеличение продукции МФ цитокинов с фузогенным эффектом, обуславливающих регуляцию процесса слияния МФ [5]. Активация amitotического деления ядер МФ может иметь приспособительное значение, поскольку опосредованно служит оптимизации процессов белкового синтеза.

Интенсификация апоптоза МФ, возможно, обусловлена его индукцией проапоптогенными факторами, продукция МФ которых в условиях БЦЖ-гранулематоза должна существенно возрастать. Однако в период формирования зрелых гранул активность апоптоза МФ снижается, о чем свидетельствует суммарное количество МФ, содержащих каспазу-3 и p53. В этом плане наибольшее значение имеет уменьшение числа МФ с экспрессией фактора необратимого апоптоза (каспазы-3), а экспрессия p53 может иметь обратимый характер. Не исключено, что ингибирование апоптоза у МФ на данный срок, вероятно, обусловлено усилением продукции клетками антиапоптотических факторов либо связано с уменьшением интенсивности продукции проапоптогенных факторов, что требует последующего уточнения.

Сложный характер продукции МФ и их полинуклеаров MMP-1, MMP-9, CatB и CatD, вовлеченных в процессы деградации коллагенового матрикса, свидетельствует о неравнозначной роли этих факторов в реализации некроза тканей в динамике гранулемогенеза, требуя дальнейшего уточнения роли субпопуляций МФ в патогенезе туберкулезного гранулематоза. Значение матриксных металлопротеиназ и катепсинов не ограничивается их непосредственной ролью в образовании казеозного некроза вследствие деградации компонентов коллагенового матрикса, но в результате ее реализации возможен периферический рост гранул, что, приводя к увеличению их размеров, обуславливает нарушение трофических процессов в гранулах, детерминируя образование некроза. Следовательно, значение гидролаз в образовании некроза предопределено их участием в двух различных механизмах его формирования.

В этой связи заметим, что значения CatD и MMP-1 в патогенезе туберкулезного гранулематоза обусловлены высоким уровнем их антифибротической активности, причем активность MMP-1 реализуется вне зон деструкции, но в зонах сформированной волокнистой соединительной ткани [13]. В то же время интерес представляет роль матриксных металлопротеиназ и катепсинов других типов в процессах кавитации ткани [9, 11], поэто-

му был изучен характер экспрессии у МФ CatB и MMP-9 в связи с их значением соответственно в ремоделировании и в деградации коллагенового матрикса в сочетании с вышеуказанной ролью CatD и MMP-1 в гидролизе белковых компонентов коллагенового матрикса в динамике гранулемогенеза.

Другой патогенетический аспект связан с профибротическим эффектом продуктов деградации коллагена, присутствующих в ткани вследствие деструкции компонентов экстрацеллюлярного матрикса гидролазами. В этой связи подчеркнем наличие профибротического эффекта гидролитических ферментов различных типов. Так, комплексная регуляция матриксных металлопротеиназ дополняется действием провоспалительных цитокинов [9], обладающих противоположным эффектом в осуществлении процесса фиброобразования [14, 15]. Поэтому при проведении будущих исследований целесообразно сравнительное изучение характера продуцирования МФ отдельных субпопуляций гидролитических ферментов и цитокинов с профибротическим эффектом, поскольку процессы фиброобразования и некроза тканей патогенетически взаимосвязаны.

Заключение

Стимуляция пластических процессов в МФ в условиях БЦЖ-гранулематоза детерминирует формирование многоядерных МФ с высоким функциональным потенциалом. Наиболее высоким гидролитическим потенциалом обладают МФ через 2–3 месяца развития гранул. Полученные в используемой экспериментальной модели данные могут служить принципиальному пониманию общих патогенетически значимых аспектов развития инфекционного гранулематоза. Это имеет значение, например, в том отношении, что вышеуказанный период является наиболее опасным в гранулемогенезе в плане развития обширных некротических осложнений при туберкулезном гранулематозе, что целесообразно учитывать при разработке методов коррекции и профилактики этих осложнений.

Список литературы / References

1. Шкурупий В.А. Туберкулезный гранулематоз. Цитофизиология и адресная терапия. М.: РАМН, 2007. 536 с.
Shkurupiy V.A. Tuberculous granulomatosis. Cytophysiology and address therapy. Moscow: RAMS, 2007. 536 p. [In Russian].
2. Dhali A., Das K., Dhali G.K., Ghosh R., Sarkar A., Misra D. Abdominal tuberculosis: Clinical profile and

- outcome. *Int. J. Mycobacteriol.* 2021;10(4):414–420. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_195_21
3. Saldaña N.G., Parra M.M., Olguín H.J., Bejarano J.I.C., Soto M.P., Jiménez F.T. Tuberculosis in children in a pediatric hospital in Mexico. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2021;106(1):75–79. doi: 10.4269/ajtmh.20-1482
4. Il'in D.A., Shkurupy V.A., Akhramenko E.S. *In vitro* study of the expression of CD1, CD14, CD25, CD30, CD35, CD95 receptors by macrophages of mice infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021;172(1):42–45. doi: 10.1007/s10517-021-05327-9
5. Iljine D.A., Arkhipov S.A., Shkurupy V.A. *In vitro* expression of IL-1 α , GM-CSF, and TNF- α by multinucleated macrophages from BCG-infected mice. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013;155(5):663–666. doi: 10.1007/s10517-013-2220-3
6. El-Aal A.A., El-Gebaly N.S., Al-Antably A.S., Hassan M.A., El-Dardiry M.A. Post-immunization immunohistochemical expression of Caspase 3 and p53 apoptotic markers in experimental hydatidosis. *Rev. Bras. Parasitol. Vet.* 2016;25(3):333–340. doi: 10.1590/S1984-29612016058
7. Stephenson L., Byard R.W. An atlas overview of characteristic features of tuberculosis that may be encountered at autopsy. *Forensic Sci. Med. Pathol.* 2020;16(1):143–151. doi: 10.1007/s12024-019-00161-y
8. Hwang K.E., Shon Y.J., Cha B.K., Park M.J., Chu M.S., Kim Y.J., Jeong E.T., Kim H.R. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is responsible for residual pleural thickening in pleural tuberculosis. *Tohoku J. Exp. Med.* 2015;235(4):327–333. doi: 10.1620/tjem.235.327
9. Ong C.W., Elkington P.T., Friedland J.S. Tuberculosis, pulmonary cavitation, and matrix metalloproteinases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014;190(1):9–18. doi: 10.1164/rccm.201311-2106PP
10. Li Y.J., Wilkinson K.A., Wilkinson R.J., Figgaji A.A., Rohlwick U.K. Elevated matrix metalloproteinase concentrations offer novel insight into their role in pediatric tuberculous meningitis. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2020;9(1):82–86. doi: 10.1093/jpids/piy141
11. Kubler A., Larsson C., Luna B., Andrade B.B., Amaral E.P., Urbanowski M., Orandle M., Bock K., Ammerman N.C., Cheung L.S., ... Bishai W.R. Cathepsin K contributes to cavitation and collagen turnover in pulmonary tuberculosis. *J. Infect. Dis.* 2016;213(4):618–627. doi: 10.1093/infdis/jiv458
12. Squeglia F., Ruggiero A., Berisio R. Collagen degradation in tuberculosis pathogenesis: the biochemical consequences of hosting an undesired guest. *Biochem. J.* 2018;475(19):3123–3140. doi: 10.1042/BCJ20180482
13. Il'in D.A., Arkhipov S.A., Shkurupy V.A. Analysis of IL-1 α , bFGF, TGF- β 1, IFN γ , MMP-1, and CatD expression in multinuclear macrophages *in vitro*. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018;164(4):456–458. doi: 10.1007/s10517-018-4011-3
14. Poosti F., Bansal R., Yazdani S., Prakash J., Post E., Klok P., van den Born J., de Borst M.H., van Goor H., Poelstra K., Hillebrands J.L. Selective delivery of IFN- γ to renal interstitial myofibroblasts: a novel strategy for the treatment of renal fibrosis. *FASEB J.* 2015;29(3):1029–1042. doi: 10.1096/fj.14-258459
15. Zhang L., Yan J.W., Wang Y.J., Wan Y.N., Wang B.X., Tao J.H., Chen B., Li B.Z., Yang G.J., Wang J. Association of interleukin 1 family with systemic sclerosis. *Inflammation.* 2014;37(4):1213–1220. doi: 10.1007/s10753-014-9848-7

Сведения об авторе:

Ильин Денис Александрович, к.м.н., ORCID: 0009-0006-5410-8393, e-mail: ilindenis.ilin@yandex.ru

Information about author:

Denis A. Il'in, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0006-5410-8393, e-mail: ilindenis.ilin@yandex.ru,

Поступила в редакцию 04.07.2023

После доработки 10.01.2024

Принята к публикации 28.01.2024

Received 04.07.2023

Revision received 10.01.2024

Accepted 28.01.2024

Влияние назначения *per os* мышам Balb/c спиртового и масляного экстрактов фукоксантина на биохимические параметры и уровень цитокинов в сыворотке крови

А.П. Лыков¹, Р.Г. Геворгиз², С.Н. Железнова², Л.Н. Рачковская¹, О.В. Повещенко¹

¹ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² ФИЦ «Институт биологии южных морей имени А.О. Ковалевского РАН»
299011, г. Севастополь, пр. Нахимова, 2

Резюме

Микроводоросли – это источник различных биологически активных веществ, в том числе каротиноидов. Одним из каротиноидов диатомовых микроводорослей является фукоксантин, проявляющий антиоксидантную, противомикробную, противоопухолевую и противовоспалительную активность, что может быть использовано при лечении широкого спектра патологий человека и животных. Целью исследования было изучение влияния спиртового и масляного экстрактов фукоксантина на биохимические параметры и уровень цитокинов сыворотки крови у мышей при внутрижелудочном введении. **Материал и методы.** Использованы экстракты фукоксантина из микроводоросли *Nanofrustulum shiloi*. Мышам линии Balb/c внутрижелудочно вводили по 0,5 мл масляного (500 мкг/мл) или спиртового экстракта фукоксантина (187,5 мкг/мл), животным группы сравнения – по 0,5 мл оливкового масла или 45%-го этилового спирта один раз сутки в течение 5 суток. На 8-е сутки получали сыворотку крови, в которой с помощью ИФА с фотометрической детекцией определяли активность печеночных аминотрансфераз, содержание альбумина, триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, лактата, стойких метаболитов оксида азота (NO) (нитритов), цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ). **Результаты и их обсуждение.** В группе сравнения этиловый спирт способствовал повышению активности в сыворотке крови АлАТ, АсАТ, содержания триглицеридов, холестерина, ЛПНП, ЛПВП, нитритов, IL-10, IFN- γ и TNF- α по сравнению с интактными животными. Назначение спиртового экстракта фукоксантина приводило к повышению уровня ЛПНП, ЛПВП, мочевой кислоты, TNF- α и снижению активности АлАТ, АсАТ, содержания альбумина, холестерина, мочевой кислоты, креатинина, IL-6 по сравнению с контролем. В группе животных, получавших оливковое масло, отмечено уменьшение концентрации в сыворотке крови триглицеридов, холестерина, мочевины, мочевой кислоты, АЛТ и АСТ, но возрастало содержание ЛПНП, ЛПВП, нитритов в сравнении с контролем. Введение масляного экстракта фукоксантина животным способствовало снижению уровня альбумина, триглицеридов, холестерина, ЛПВП, мочевой кислоты, АЛТ и АСТ, лактата, IL-6, IL-10 по сравнению с контролем. **Заключение.** Таким образом, установлено, что ФК у мышей Balb/c способствует снижению синтетической функции печени, о чем свидетельствует изменение концентрации альбумина, триглицеридов, мочевой кислоты, влияет на энергетический обмен (креатинин, лактат), устойчивость клеточных мембран (холестерин, ЛПНП и ЛПВП), активность трансаминаз, уровень про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

Ключевые слова: фукоксантин, альбумин, липидные фракции, метаболиты пуриновых оснований, цитокины, сыворотка крови, мыши Balb/c.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания, регистрационный номер 122022800132-1, 121030300149-0 и 122022800132-1.

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

Для цитирования: Лыков А.П., Геворгиз Р.Г., Железнова С.Н., Рачковская Л.Н., Повещенко О.В. Влияние назначения *per os* мышам Balb/c спиртового и масляного экстрактов фукоксантина на биохимические параметры и уровень цитокинов в сыворотке крови. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(2):58–63. doi: 10.18699/SSMJ20240207

Effect of *per os* administration of fucoxanthin alcoholic and oil extracts to Balb/c mice on biochemical parameters and serum cytokine level

A.P. Lykov¹, R.G. Gevorgiz², S.N. Zheleznova², L.N. Rachkovskaya¹, O.V. Poveshchenko¹

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology –
Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630060, Novosibirsk, Timakova st., 2

² Kovalevsky Institute of Biology of the Southern Seas of RAS
299011, Sevastopol, Nakhimova ave., 2

Abstract

Microalgae are a source of various biologically active substances, including carotenoids. One of the carotenoids of diatom microalgae is fucoxanthin, which has antioxidant, antimicrobial, antitumour and anti-inflammatory properties that can be used in the treatment of a wide range of human and animal pathologies. The aim of the study was to investigate the effect of alcohol and oil extract of fucoxanthin on biochemical parameters and levels of serum cytokines in mice during intragastric administration. **Material and methods.** Fucoxanthin extracts from the microalga *Nanofrustulum shiloi* were used. Mice of Balb/c strain were intragastrically administrated with 0.5 ml of oil (500 µg/ml) or alcoholic extract of fucoxanthin (187.5 µg/ml), mice in the comparison group were given 0.5 ml of olive oil or 45% ethyl alcohol once a day within 5 days. On the 8th day, blood serum was obtained and the level of albumin, triglycerides, cholesterol, low (LDL) and high density lipoproteins (HDL), urea, uric acid, creatinine, aspartate (AST) and alanine aminotransferases (ALT), lactate, stable nitric oxide (NO) metabolites (nitrites), cytokines (IL-1β, IL-6, IL-10, TNF-α, IFN-γ) was determined using ELISA with photometric detection. **Results and discussion.** In the comparison group, ethyl alcohol promoted an increase in serum triglyceride, cholesterol, LDL, HDL, ALT, AST, nitrite, IL-10, IFN-γ and TNF-α content compared to intact animals. Fucoxanthin alcoholic extract administration increased the level of LDL, HDL, uric acid, TNF-α and decreased albumin, cholesterol, uric acid, creatinine, ALT, AST, IL-6 content compared to control. The olive oil group showed a decrease in serum triglycerides, cholesterol, urea, uric acid, ALT and AST content but an increase in LDL, HDL, nitrite level compared to the control. Administration of fucoxanthin oil extract to animals decreased albumin, triglycerides, cholesterol, HDL, uric acid, ALT, AST, lactate, IL-6, IL-10 compared to control. **Conclusions.** Thus, it was discovered that fucoxanthin in Balb/c mice contributes to a decrease in hepatic synthetic function, as evidenced by the change in the concentration of albumin, triglycerides, uric acid), influences energy metabolism (creatinine, lactate), cell membrane stability (cholesterol, LDL, HDL), serum transaminase activity, pro- and anti-inflammatory cytokines content.

Key words: fucoxanthin, albumin, lipid fractions, purine base metabolites, cytokines, serum, Balb/c mice.

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

Financing. The work was carried out within the framework of the state assignment, registration number 122022800132-1, 121030300149-0, and 122022800132-1.

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

Citation: Lykov A.P., Gevorgiz R.G., Zheleznova S.N., Rachkovskaya L.N., Poveshchenko O.V. Effect of *per os* administration of fucoxanthin alcoholic and oil extracts to Balb/c mice on biochemical parameters and serum cytokine level. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal*=*Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):58–63 doi: 10.18699/SSMJ20240207

Введение

Каротиноид фукоксантин (ФК, C₄₂H₅₈O₆) обладает жирорасжигающим, противовоспалительным, антиоксидантным, противоинфекционным и противоопухолевым действием [1–3]. В организме млекопитающих ФК метаболизируется до фукоксантинола в тонком кишечнике и амарусиаксантина А в печени [2, 4]. ФК нестабилен, и этот факт влияет на выбор способа его получения и доставки в организм. Экстракцию ФК из микро-

водорослей можно проводить с использованием растительных масел, этилового спирта, диметилсульфоксида. Так, назначение ФК, инкапсулированного в мононоситель на основе гидролизованного зеина (белок растительного происхождения из группы проламинов), способствовало снижению уровня сахара в сыворотке крови у мышей с сахарным диабетом 2 типа [5]. Ранее нами показана безопасность внутрижелудочного приема мышами масляных растворов различных таксо-

нов микроводорослей, в том числе диатомей [6]. Цель исследования – оценить влияние спиртового и масляного экстрактов фукоксантина на биохимические параметры и уровень цитокинов сыворотки крови при внутрижелудочном введении мышам Balb/c.

Материал и методы

Спиртовой экстракт ФК получали из микроводоросли *Nanofrustulum shiloi* из коллекции Института биологии южных морей им. А.О. Ковалевского РАН (100 г биомассы / 200 мл 96%-го этилового спирта) при 38–40 °С в течение 2 ч; на выходе в смеси содержание ФК составило 350 мкг/мл. Масляный экстракт ФК получали упариванием спиртового экстракта на ротаторном испарителе при давлении 1 МПа и 40 °С с последующим добавлением оливкового масла (ОМ) и дальнейшего упаривания до полного удаления этилового спирта из масла, на выходе 500 мкг/мл ФК. Исследование выполнено в соответствии с международными и национальными документами, регламентирующими проведение экспериментов на лабораторных животных, и с соблюдением всех современных стандартов биоэтики, одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 56 от 27.05.2023 Новосибирского НИИ туберкулеза Минздрава России). Самцов мышей линии Balb/c возрастом 4 месяца, массой 25–30 г содержали по 5 голов в клетке при свободном доступе к пище и воде, 12-часовом режиме день/ночь. Животных произвольным образом разделили на пять групп: мыши, которые не подвергались какому-либо воздействию (группа контроля), получавшие 42,5%-й этиловый спирт (группа C₂H₅ОН), спиртовой экстракт ФК в дозе 87,5 мкг/мышь (группа ФК-C₂H₅ОН), ОМ (группа ОМ) или масляный экстракт ФК в дозе 250 мкг/мышь (группа ФК-ОМ).

Образцы вводили внутрижелудочно, по 0,5 мл, в течение 5 сут, животных выводили из эксперимента на 8-е сутки. Снижение дозы ФК до 87,5 мкг/мышь в спиртовом экстракте обусловлено тем фактом, что сконцентрировать его до сопоставимых доз масляного экстракта ФК не представлялось возможным, а увеличение объема спиртового экстракта ФК вело к гибели животных от острой алкогольной интоксикации. В сыворотке крови животных определяли уровень IL-1β, IL-6, IL-10, TNF-α, IFN-γ методом ИФА с фотометрической детекцией (INNO-S, LTek, Южная Корея) с использованием коммерческих наборов АО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Использование ИФА-наборов для определения цитокинов у человека обусловлено наличием высокой гомологии (70–90 %) цитокинов человека с цитокинами

животных, в том числе мышей [7–11]. Определяли также активность АлАТ, АсАТ, уровень альбумина, триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, лактата и гемоглобина спектрофотометрически (INNO-S, LTek) с использованием коммерческих наборов АО «Вектор-Бест», содержание стойких метаболитов оксида азота (NO), нитритов – с использованием реактива Грисса.

Нормальность распределения полученных данных оценивали с использованием w-критерия Шапиро–Уилкса, в таблицах данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), статистическую значимость межгрупповых различий определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с поправкой Бонферрони. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Внутрижелудочное введение 0,019 г абсолютного спирта на мышь в день (0,5 мл 42,5%-го этилового спирта), что в 2,3 раза выше токсической дозы для человека, существенно не влияло на уровень альбумина и гемоглобина в сыворотке крови животных, но способствовало снижению уровня мочевой кислоты ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (таблица). Спиртовой экстракт ФК вызывал снижение концентрации альбумина, мочевой кислоты, креатинина и не влиял на содержание гемоглобина в сыворотке крови. В группе животных, получавших ОМ, также отмечено снижение уровня мочевой кислоты и отсутствие изменения концентрации альбумина и гемоглобина. Масляный экстракт ФК значимо снижал уровень альбумина, мочевой кислоты, но при этом способствовал увеличению уровня креатинина (см. таблицу).

Назначение этанола приводило к существенному приросту в сыворотке крови уровня триглицеридов, холестерина, ЛПНП и ЛПВП и не влияло на содержание мочевины в сравнении с контролем (см. таблицу). Спиртовой экстракт ФК снижал концентрацию холестерина, креатинина и мочевины, но способствовал увеличению уровня ЛПНП. В группе ОМ отмечено значимое снижение содержания триглицеридов, холестерина, мочевины и повышение уровня ЛПНП и ЛПВП по сравнению с контролем. В группе ФК-ОМ выявлено значимое уменьшение концентрации липидов, за исключением ЛПНП, креатинина. На фоне этилового спирта у мышей выявлено закономерное повышение уровня печеночных трансаминаз в сравнении с контролем (см. таблицу). В группе,

Влияние экстрактов ФК на биохимические показатели и уровень цитокинов в сыворотке крови мышей
Effect of fucoxanthin extracts on biochemical parameters and cytokine content in mouse blood serum

Параметр, содержание	Контроль	C ₂ H ₅ ОН	ФК-C ₂ H ₅ ОН	ОМ	ФК-ОМ
Альбумин, г/л	66,6 ± 3,1	62,3 ± 1,1	60,2 ± 1,6*	62,3 ± 0,1*	44,68 ± 0,9* [†]
Гемоглобин, г/л	68,9 ± 3,1	66,0 ± 2,6	67,0 ± 1,8	65,0 ± 1,9	66,0 ± 2,3
Мочевая кислота, ммоль/л	725,0 ± 11,4	495,0 ± 1,7*	658,0 ± 6,7* [#]	488,0 ± 0,9*	628,0 ± 3,7* [†]
Креатинин, ммоль/л	37,8 ± 4,7	40,9 ± 2,2	26,4 ± 0,6*	33,2 ± 6,2	48 ± 1,8* [†]
Триглицериды, ммоль/л	2,6 ± 0,2	3,9 ± 0,1*	2,7 ± 0,2 [#]	1,9 ± 0,1*	1,8 ± 0,1* [†]
Холестерин, ммоль/л	8,5 ± 0,6	9,6 ± 0,1*	3,5 ± 0,1* [#]	2,1 ± 0,1*	3,2 ± 0,1* [†]
ЛПНП, ммоль/л	1,2 ± 0,1	3,2 ± 0,4*	2,1 ± 0,5* [#]	1,8 ± 0,1*	2,2 ± 0,4
ЛПВП, ммоль/л	1,6 ± 0,1	4,2 ± 0,1*	1,4 ± 0,1 [#]	3,9 ± 0,1*	1,2 ± 0,1
Мочевина ммоль/л	8,0 ± 0,1	8,0 ± 0,1	10,5 ± 0,3* [#]	7,4 ± 0,1*	9,6 ± 0,2* [†]
АлАТ, ЕД/л	7,6 ± 0,5	15,3 ± 0,1*	5,0 ± 0,3* [#]	4,2 ± 0,4*	5,2 ± 0,4*
АсАТ, ЕД/л	6,7 ± 0,1	15,1 ± 0,4*	4,9 ± 0,3* [#]	5,1 ± 1,3*	4,8 ± 0,4*
Лактат, мкМ	1,4 ± 0,1	1,7 ± 0,2	1,6 ± 0,1	1,5 ± 0,1	1,1 ± 0,1* [†]
IL-1β, пг/мл	4,1 ± 1,1	2,5 ± 0,5	2,7 ± 0,7	3,8 ± 0,7	2,6 ± 0,8
Нитриты, ммоль/мл	34,1 ± 2,9	45,0 ± 3,1*	33,3 ± 2,0 [#]	40,0 ± 1,0*	34,0 ± 1,8
IL-6, пг/мл	181,0 ± 11,1	200,0 ± 10,5	151,0 ± 13,4* [#]	175,0 ± 10,1	144,0 ± 10,9*
IL-10, пг/мл	110,0 ± 4,7	200,0 ± 5,5*	101,4 ± 6,6 [#]	105,0 ± 5,0	90,9 ± 2,2*
IFN-γ, пг/мл	28,0 ± 3,0	120,5 ± 9,8*	24,0 ± 1,4 [#]	27 ± 0,5	22,9 ± 2,8
TNF-α, пг/мл	121,0 ± 17,6	250,0 ± 12,0*	175,0 ± 23,1* [#]	111,0 ± 11,0	131,0 ± 14,3 [†]

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей контроля (*), группы C₂H₅ОН (#) и группы ОМ (†).

получавшей спиртовой экстракт ФК, выявлено существенное снижение активности АлАТ, АсАТ по сравнению с контролем и группой этилового спирта. В группе ОМ и ФК-ОМ обнаружено значимое уменьшение концентрации печеночных трансаминаз в сравнении с контролем. Нами не выявлено значимого влияния исследованных образцов на гликолиз, оцениваемый по уровню лактата в сыворотке крови у мышей, за исключением группы ФК-ОМ. Введение этилового спирта и ОМ способствовало приросту концентрации стабильных метаболитов NO в сыворотке крови животных по сравнению с контролем, при этом ФК (спиртовой раствор) отменял данный эффект (см. таблицу).

При изучении уровня про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови животных изменений концентрации IL-1β не обнаружено. В группе, получившей спиртовой и масляный экстракты ФК, показано значимое снижение уровня IL-6 в сравнении с контролем. Этиловый спирт вызывал существенное увеличение содержания IL-10 в сыворотке крови, а прием спиртового экс-

тракта ФК и особенно масляного экстракта ФК, наоборот, способствовал его снижению. Назначение этилового спирта животным приводило к приросту уровня IFN-γ и TNF-α по сравнению с контролем, а спиртовой экстракт ФК способствовал уменьшению содержания IFN-γ и TNF-α в сыворотке крови мышей, получавших этиловый спирт. В группе ФК-ОМ отмечено увеличение концентрации TNF-α по сравнению с группой, получавшей только ОМ.

Обсуждение

Алкогольная интоксикация ведет к окислительному стрессу, что в свою очередь нарушает функционирование мембран клеток и приводит к их апоптозу. На фоне употребления алкоголя отмечается увеличение содержания триглицеридов, холестерина, ЛПВП [12]. Богатая жирами пища оказывает влияние на липидный состав крови. Употребление животными ОМ способствовало снижению содержания триглицеридов и холестерина в сыворотке крови [13]. После кратковременного приема тестируемых образцов нами

выявлено снижение содержания альбумина в группах, получивших экстракт ФК. Показано, что у животных, получавших этанол, снижается синтез альбумина, но при этом не выявляются ультраструктурные изменения в печени при дозе 4 мл/кг [14]. В литературе отсутствуют сведения о влиянии ОМ на синтез альбумина; в нашей работе введение чистого ОМ не изменяло содержание альбумина в сыворотке крови животных. Скорее всего, при назначении животным экстрактов ФК снижение синтеза альбумина обусловлено влиянием иных биологически активных веществ, экстрагируемых данными элюентами, а не только ФК.

Нами отмечено увеличение в группе этанола содержания триглицеридов, холестерина, ЛПНП и ЛПВП, что согласуется с данными литературы, а прием спиртового экстракта ФК способствовал снижению содержания холестерина и в меньшей степени ЛПНП, что указывает на вовлеченность данной молекулы в синтез липидов. Введение растительного масла и масляного экстракта ФК также уменьшает содержание фракций липидов в сыворотке крови. Экстракты ФК способствовали метаболизму белков (повышен уровень мочевины), подавляли метаболизм пуринов (снижена концентрация мочевой кислоты) и отменяли индуцированный приемом этанола рост содержания печеночных трансаминаз, тем самым способствуя сохранности ткани печени, что не противоречит данным о антифибротическом эффекте ФК при CCl₄-индуцированном циррозе [15].

В остальном полученные нами данные согласуются с результатами других авторов. Так, добавление ФК в пищу мышам с алиментарным ожирением способствовало снижению содержания глюкозы, инсулина, холестерина, триглицеридов, ЛПНП в крови и активируемых пероксисомными пролифераторами рецепторов гамма (PPAR γ), белка, связывающего регуляторный элемент стерола (SERBP-1) и синтазы жирных кислот (FAS) в печени [16]. Сочетание ФК и фукоидана у мышей с сахарным диабетом 2 типа уменьшает уровень глюкозы в крови и моче, вызывает повышение экспрессии в жировой ткани субстрата рецептора инсулина (IRS)-1, транспортера глюкозы (GLUT), PPAR γ и разобщающего белка-1 (UCP-1), а также модулирует содержание адипонектина, IL-6, TNF- α [17]. Назначение ФК мышам с астмой способствует снижению концентрации провоспалительных цитокинов в лаважной жидкости бронхов, в экспериментах *in vitro* ингибирует продукцию клетками эпителия трахеи человека BEAS-2B провоспалительных цитокинов, зотаксина и активных форм кислорода [18]. ФК из макроводоросли *Sargassum cristaefolium* сти-

мулирует репарацию кожи после ультрафиолетового ожога, подавляет экспрессию TNF- α и IL-6, повышает продукцию IL-10 в коже мышей Balb/c [19]. Лечение животных с CCl₄-индуцированным циррозом ФК способствует угнетению воспаления в ткани печени, что обусловлено снижением синтеза IL-1 β и TNF- α [15].

Заключение

Экстракты ФК снижают содержание основных фракций липидов, подавляют активность печеночных трансаминаз, уменьшают уровень IL-6 в сыворотке крови мышей линии Balb/c.

Список литературы / References

1. Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю., Титова Д.И., Пермяков Н.С. Геропротекторные свойства фукоксантина. *Урал. мед. ж.* 2022;21(5):94–101. doi/10.52420/2071-5943-2022-21-5-94-101
2. Grebnev D.Yu., Maklakova I.Yu., Titova D.I., Permyakov N.S. Geroprotective properties of fucoxanthin. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal*. 2022;21(5):94–101. [In Russian]. doi/10.52420/2071-5943-2022-21-5-94-101
3. Takatani N., Taya D., Katsuki A., Beppu F., Yamano Y., Wada A., Miyashita K., Hosokawa M. Identification of paracentrone in fucoxanthin-fed mice and anti-inflammatory effect against lipopolysaccharide-stimulated macrophages and adipocytes. *Mol. Nutr. Food. Res.* 2021;65(2):e2000405. doi: 10.1002/mnfr.202000405
4. Wu H., Li S., Wang L., Liang J., Yan L., Dong J. Fucoxanthin, a marine carotenoids, suppresses *Mycoplasma pneumoniae*-triggered inflammatory cytokine production and promotes bacterial clearance in a murine model. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2022;2022:6238162. doi: 10.1155/2022/6238162
5. Takatani N., Sakimura K., Nagata K., Beppu F., Yamano Y., Maoka T., Hosokawa M. Identification and tissue distribution of fucoxanthinol and amarouci-axanthin A fatty acid esters in fucoxanthin-fed mice. *Food Chem.* 2023;410:135318. doi: 10.1016/j.foodchem.2022.135318
6. Zhang X., Fan M., Luo K., Xu W., Dong J., Wang D., Chen L., Yu J. *In vivo* assessment of the effects of mono-carrier encapsulated fucoxanthin nanoparticles on type 2 diabetic C57 mice and their oxidative stress. *Antioxidants* (Basel). 2022;11(10):1976. doi: 10.3390/antiox11101976
7. Lykov A., Surovtseva M., Kim I., Bondarenko N., Poveshshenko O., Uvarov I., Gevorgiz R., Zheleznova S. Bioavailability and safety of lipid fraction from different taxa of microalgae in female C57Bl/6 mice. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2022;12(5):6845–6862. doi: 10.33263/BRI-AC125.58456862

7. Gesser B., Leffers H., Jinquan T., Vestergaard C., Kirstein N., Sindet-Pedersen S., Jensen S.L., Thstrup-Pedersen K., Larsen C.G. Identification of functional domains on human interleukin 10. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997;94(26):14620–14625. doi: 10.1073/pnas.94.26.14620
8. Bensi G., Raugei G., Palla E., Carinci V., Tornese Buonamassa D., Melli M. Human interleukin-1 beta gene. *Gene*. 1987;52(1):95–101. doi: 10.1016/0378-1119(87)90398-2
9. Hammacher A., Ward L.D., Weinstock J., Treutlein H., Yasukawa K., Simpson R.J. Structure-function analysis of human IL-6: identification of two distinct regions that are important for receptor binding. *Protein Sci*. 1994;3(12):2280–2293. doi: 10.1002/pro.5560031213
10. Tanabe O., Akira S., Kamiya T., Wong G.G., Hirano T., Kishimoto T. Genomic structure of the murine IL-6 gene. High degree conservation of potential regulatory sequences between mouse and human. *J. Immunol*. 1988;141(11):3875–3881.
11. Szente B.E., Soos J.M., Johnson H.W. The C-terminus of IFN gamma is sufficient for intracellular function. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1994;203(3):1645–1654. doi: 10.1006/bbrc.1994.2375
12. Скульте И.В., Сергеева Е.О., Потапова А.А., Додохова М.А. Изучение влияния глицирама и глицерината на гиполипидемическую активность при алкогольной интоксикации у крыс. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2015;5:276–233.
- Skulte I.V., Sergeeva E.O., Potapova A.A., Dodokhova M.A. Study of the effect of glycyram and glycerinate on hypolipidemic activity in alcoholic intoxication in rats. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = *Modern Problems of Science and Education*. 2015; 5:276–233. [In Russian].
13. Quiles J.L., Huertas J.R., Ochoa J.J., Battino M., Mataix J., Mañas M. Dietary fat (virgin olive oil or sunflower oil) and physical training interactions on blood lipids in the rat. *Nutrition*. 2003;19(4):363–368. doi: 10.1016/s0899-9007(02)00949-8
14. Jeejeebhoy K.N., Phillips M.J., Bruce-Robertson A., Ho J., Sodtke U. The acute effect of ethanol on albumin, fibrinogen and transferrin synthesis in the rat. *Biochem. J*. 1972;126(5):1111–1124. doi: 10.1042/bj1261111
15. Slautin V.N., Grebnev D.Y., Maklakova I.Y., Sazonov S.V. Fucoxanthin exert dose-dependent antifibrotic and anti-inflammatory effects on CCl₄-induced liver fibrosis. *J. Nat. Med*. 2023;77(4):953–963. doi: 10.1007/s11418-023-01723-9
16. Huang L.L., Huang X.Q., Zhang X.Q., Liu J., Zhang Y.P., Zhao H.Y., Huang M.Q. Effect of fucoxanthin on insulin resistance in obese mice induced by high fat diet. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2021;46(1):171–176. doi: 10.19540/j.cnki.cjcm.20200927.402
17. Lin H.V., Tsou Y.C., Chen Y.T., Lu W.J., Hwang P.A. Effects of low-molecular-weight fucoidan and high stability fucoxanthin on glucose homeostasis, lipid metabolism and liver function in a mouse model of type II diabetes. *Mar. Drugs*. 2017;15(4):113. doi: 10.3390/md15040113
18. Wu S.J., Liou C.J., Chen Y.L., Cheng S.C., Huang W.C. Fucoxanthin ameliorates oxidative stress and airway inflammation in tracheal epithelial cells and asthmatic mice. *Cells*. 2021;10(6):1311. doi: 10.3390/cells10061311
19. Prasedya E.S., Martyasari N.W.R., Abidin A.S., Pebriani S.A., Ilhami B.T.K., Frediansyah A., Sunarwidi A.L., Widayastuti S., Sunarpi H. Macroalgae *Sargassum cristaefolium* extract inhibits proinflammatory cytokine expression in BALB/c mice. *Scientifica (Cairo)*. 2020;2020:9769454. doi: 10.1155/2020/9769454

Сведения об авторах:

Лыков Александр Петрович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru
Геворгиз Руслан Георгиевич, к.б.н., ORCID: 0000-0002-8017-5593, e-mail: r.gevorgiz@yandex.ru
Железнова Светлана Николаевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-1800-5902, e-mail: zheleznovasveta@yandex.ru
Рачковская Любовь Никифоровна, к.х.м., ORCID: 0000-0001-9622-5391, e-mail: noolit@niikel.ru
Повешенко Ольга Владимировна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-9956-0056, e-mail: poveshenkoov@yandex.ru

Information about the authors:

Alexander P. Lykov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru
Ruslan G. Gevorgiz, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-8017-5593, e-mail: r.gevorgiz@yandex.ru
Svetlana N. Zheleznova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-1800-5902, e-mail: zheleznovasveta@yandex.ru
Lubov N. Rachkovskaya, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0001-9622-5391, e-mail: noolit@niikel.ru
Olga V. Poveshchenko, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-9956-0056, e-mail: poveshchenkoov@yandex.ru

Поступила в редакцию 05.08.2023
После доработки 04.09.2023
После повторной доработки 05.12.2023
Принята к публикации 06.12.2023

Received 05.08.2023
Revision received 04.09.2023
Second revision received 05.12.2023
Accepted 06.12.2023

Сравнительная оценка гемосовместимости шовного материала, модифицированного гепарином с помощью разных методик

Т.Н. Акентьева¹, С.В. Лузгарев², Т.В. Глушкова¹, Ю.А. Кудрявцева¹

¹ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, б-р им. Академика Л.С. Барбараша, 6

² Кемеровский государственный университет
650000, г. Кемерово, ул. Красная, 6

Резюме

Проблема послеоперационных осложнений в хирургической практике, в том числе и тромбозов, нередко связана с используемым шовным материалом. Поиск новых видов шовных материалов, способных снизить риск развития послеоперационных осложнений в зоне сосудистого анастомоза, является актуальной задачей. Цель исследования – сравнительная оценка эффективности двух видов модификаций хирургического шовного материала гепарином для повышения гемосовместимости нити. **Материал и методы.** В настоящем исследовании использовали нить на основе полипропилена Prolene 3,0 (Ethicon, США). Ее модификацию проводили с помощью двух методик, основанных на использовании гепарина с полидиметилсилоксановым каучуком и гепарина с полигидроксibuтиратом/оксивалератом. Состоятельность модифицирующего слоя и гемосовместимость оценивали методом сканирующей электронной микроскопии, спектроскопии диффузного рассеяния, гемолиза эритроцитов, адгезии и агрегации тромбоцитов. **Результаты и их обсуждение.** Покрытие на основе полидиметилсилоксанового каучука и гепарина располагалось неравномерно, с зонами утолщения или, наоборот, с зонами полного отсутствия покрытия. Модифицирующий слой на основе полигидроксibuтирата/оксивалерата и гепарина располагался равномерно, без признаков утолщения и слущивания. Спектроскопия диффузного рассеяния подтвердила его присутствие на поверхности нити. Оценка гемосовместимости модифицированных нитей показала отсутствие гемолиза во всех исследуемых группах. Покрытие на основе полигидроксibuтирата/оксивалерата и гепарина статистически значимо снизило максимум агрегации тромбоцитов (46,28 %) относительно немодифицированной нити (82,64 %), модификация полидиметилсилоксановым каучуком и гепарином не повлияла на величину показателя (77,72 %). Количество адгезированных тромбоцитов на поверхности модифицированной полигидроксibuтиратом/оксивалератом и гепарином нити было незначительным, встречались лишь единичные неактивированные формы тромбоцитов, в отличие от нити, модифицированной полидиметилсилоксановым каучуком и гепарином, на поверхности которой обнаружено большое количество адгезированных активированных тромбоцитов. **Заключение.** Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, свидетельствуют о перспективности подхода в профилактике послеоперационных тромбозов путем послойной модификации хирургического шовного материала полигидроксibuтиратом/оксивалератом и гепарином.

Ключевые слова: шовный материал, полигидроксibuтират/оксивалерат, гемосовместимость, адгезия тромбоцитов, агрегация тромбоцитов, гемолиз эритроцитов, спектроскопия диффузного отражения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках фундаментальной темы № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонализированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».

Автор для переписки: Акентьева Т.Н., e-mail: t.akentyeva@mail.ru

Для цитирования: Акентьева Т.Н., Лузгарев С.В., Глушкова Т.В., Кудрявцева Ю.А. Сравнительная оценка гемосовместимости шовного материала, модифицированного гепарином с помощью разных методик. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(2):64–72. doi: 10.18699/SSMJ20240208

Comparative assessment of hemocompatibility of the suture material modified with heparin using different techniques

T.N. Akentieva¹, S.V. Luzgarev², T.V. Glushkova¹, Yu. A. Kudryavtseva¹

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
650002, Kemerovo, Academician Barbarash blvd., 6

² Kemerovo State University
650000, Kemerovo, Krasnaya st., 6

Abstract

Postoperative complications in surgery, including thrombosis, are often associated with the suture material. The search for new types of suture materials that reduce the risk of vascular anastomotic complications remains an urgent task. The aim of the study was to compare and evaluate the effectiveness of two types of suture materials modified with heparin in terms of the hemocompatibility. **Material and methods.** The study involved a thread based on the Prolene 3.0 Polypropylene Suture (Ethicon, USA) that had undergone subsequent modification. The suture was modified with either heparin with polydimethylsiloxane or heparin with polyhydroxybutyrate/oxyvalerate. The consistency and hemocompatibility of the modifying layer were evaluated by scanning electron microscopy, diffuse scattering spectroscopy, hemolysis, platelet adhesion and aggregation. **Results and discussion.** The modifying layer based on heparin and polydimethylsiloxane was nonhomogeneous, with either thick or completely absent coating layer. The modifying layer based on heparin and polyhydroxybutyrate/oxyvalerate was homogeneous, without signs of thickening. Diffuse reflectance spectroscopy confirmed its presence on the thread surface. Evaluation of the hemocompatibility of the modified thread revealed the absence of hemolysis in all the studied groups. The modifying layer based on heparin and polyhydroxybutyrate/oxyvalerate significantly reduced the maximum platelet aggregation (46.28 %) compared with the unmodified thread (82.64 %), the thread modification with heparin and polydimethylsiloxane did not influence on the indicator (77.72 %). The number of platelets adhered on the surface of the thread modified with heparin and polyhydroxybutyrate/oxyvalerate was insignificant, consisting of single inactivated platelets, in contrast to a thread modified with polydimethylsiloxane rubber and heparin, on the surface of which a large number of adherent activated platelets were found. **Conclusions.** The results obtained indicate the promising approach for the prevention of postoperative thrombosis by layer-by-layer modification of thread with heparin and polyhydroxybutyrate/oxyvalerate.

Key words: suture material, polyhydroxybutyrate/oxyvalerate, hemocompatibility, platelet adhesion, platelet aggregation, erythrocyte hemolysis, diffuse reflectance spectroscopy.

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

Financing. this work was carried out within the framework of the fundamental topic No. 0419-2022-0001 “Molecular, cellular and biomechanical mechanisms of the pathogenesis of cardiovascular diseases in the development of new methods of treatment of cardiovascular diseases based on personalized pharmacotherapy, the implementation of minimally invasive medical devices, biomaterials and tissue-engineered grafts” (scientific supervisor – Academician of the RAS L.S. Barbarash).

Correspondence author: Akentieva T.N., e-mail: t.akentieva@mail.ru

Citation: Akentieva T.N., Luzgarev S.V., Glushkova T.V., Kudryavtseva Yu.A. Comparative assessment of hemocompatibility of the suture material modified with heparin using different techniques. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):64–72. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240208

Введение

На сегодняшний день проблема послеоперационных осложнений в сосудистой хирургии актуальна и подтверждается клиническими исследованиями [1, 2]. К наиболее значимым и часто встречающимся осложнениям после реконструктивных вмешательств на сосудистом русле относятся сосудистый тромбоз и гиперплазия неоинтимы [3], частота возникновения которой после вмешательств на артериях и венах достигает 30 и 50 % случаев соответственно [4]. Развитие данных осложнений провоцирует повреждение целостности эндотелия и асептическое воспаление на границе между протезом и артерией, при этом выраженность воспалительной реакции напрямую зависит от реактогенности шовного материала. Во время реконструктивных операций

на сосудах с использованием аутоотрансплантатов хирургическая нить является единственным инородным телом, способным вызвать развитие патофизиологических реакций. В настоящее время доказано, что все материалы, контактирующие с кровью, инициируют воспаление, тромбоз, фиброз и инфекцию. Реакция на инородное тело является физиологическим ответом ткани «хозяина», его можно разделить на перекрывающиеся стадии, которые включают адсорбцию белков, острое и хроническое воспаление, сопровождающееся инфильтрацией лейкоцитов и моноцитов через 2–5 недель после имплантации [5–7].

Высокие показатели рестеноза регистрируют при использовании нитей на основе полипропилена, которые наиболее часто применяют в сосудистой хирургии [8]. Результаты исследований, посвященные оценке влияния шовных материала-

лов на развитие рестеноза зоны анастомоза, показали, что хирургическая нить способна вызывать значительные изменения стенки кровеносных сосудов в отдаленном послеоперационном периоде [8]. Перспективным решением в профилактике осложнений, вызванных шовным материалом, является применение хирургических нитей с выраженным антитромботическим, противовоспалительным и антипролиферативным эффектом. Целью настоящего исследования стала сравнительная оценка эффективности двух видов модификаций хирургического шовного материала гепарином для повышения гемосовместимости нити. Для модификации с целью прочного закрепления гепарина на поверхности шовного материала были выбраны два полимера: синтетический теплостойкий полидиметилсилоксановый каучук (СТПК) и биodeградируемый полигидроксисибутират/оксивалерат (ПГБВ). Полидиметилсилоксан широко используется для изделий медицинского назначения, он пригоден для получения термо- и химически стойких защитных покрытий, пленок и тонкослойных изделий [9]. ПГБВ является полимером природного происхождения с хорошими био- и гемосовместимыми, а также физико-механическими свойствами [10]. СТПК и ПГБВ широко применяются в медицине благодаря своей биологической инертности. Данные полимеры выбраны из-за возможности относительно простой модификации их поверхности, благодаря чему они могут удерживать на ней гепарин: с СТПК возможно связывание гепарина за счет большого числа водородных связей между гидроксильными группами фотоокисленного полимера и гепарина, в модифицированном метакрилоилхлоридом ПГБВ реализуется связывание гепарина с поверхностью за счет образования относительно прочных ковалентных сложноэфирных связей. Используемый для производства шовного материала полипропилен не имеет на своей поверхности групп, подходящих для удерживания гепарина, и очень устойчив к ее модификации.

Материал и методы

В настоящем исследовании для последующих модификаций использовали нить на основе полипропилена Prolene 3,0 (Ethicon, США).

Технология модификации хирургической нити раствором СТПК и гепарина (СТПКГ)

В качестве подложки для закрепления гепарина на поверхности шовного материала использовали СТПК с молекулярной массой $5,5 \times 10^5$ (ГОСТ 14680-69, без дополнительной очистки). Данный полимер представляет собой очень вяз-

кую жидкость, и для закрепления на поверхности нити его необходимо отвердить. Для этого хирургическую нить длиной 10 см закрепляли в разработанное на кафедре фундаментальной и прикладной химии Кемеровского государственного университета устройство, позволяющее вращать горизонтально растянутую нить вдоль своей оси со скоростью 100 оборотов в минуту. На поверхность вращающейся нити с помощью мягкой кисти наносили каучук в виде 10%-го раствора в толуоле (ГОСТ 5789-78, чда, дважды перегнан при атмосферном давлении), содержащего фотоинициатор отверждения и модификацию каучука – 2-метилантрахинон (синтезирован на кафедре фундаментальной и прикладной химии Кемеровского государственного университета) – в количестве 0,01 моль на 1 кг каучука. Затем нить при вращении сушили в вытяжном шкафу в токе воздуха в течение 20 мин при комнатной температуре, после чего, также при вращении, облучали ее на воздухе полным светом ультрафиолетовой ртутной лампы среднего давления ДРТ-1000 с расстояния 20 см в течение 15 мин при комнатной температуре. При облучении каучук отверждается – теряет текучесть, приобретает прочность, эластичность, становится резиноподобным. При этом полимер частично окисляется кислородом воздуха, в его массе и на его поверхности появляются активные гидроксильные, карбонильные и карбоксильные группы, которые могут образовывать водородные связи с гепарином.

После фотообработки модифицированные нити переносили с устройства в 5%-й водный раствор нефракционированного гепарина («Белмедпрепараты», Беларусь), в котором их выдерживали в течение 1 сут при комнатной температуре при периодическом перемешивании, затем высушивали при температуре 23–25 °С в течение 1 сут на воздухе.

Технология модификации хирургической нити раствором ПГБВ и гепарина (ПГБВГ)

В качестве подложки использовали слой ПГБВ с молекулярной массой 280 кДа, синтезированный в Институте биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина РАН (г. Пущино, Московская область). ПГБВ наносили путем кратковременного помещения нити в его 3%-й раствор в хлороформе (ТУ 2631-066-44493179-01, хч, без дополнительной очистки), содержащий или перекись бензоила (ГОСТ 14888-78, высушена над P_2O_5 в течение 10 дней для удаления воды), или динитрил азо-бис-изомасляной кислоты (ТУ-6-09-3840-74, очищена перекристаллизацией из этанола), в количестве 2 % от веса ПГБВ с после-

дующей сушкой на воздухе при комнатной температуре в течение 3 часов.

Для прочного присоединения гепарина к ПГБВ использовали дополнительный подслоя полиметакрилоилхлорида, химически привитый к полимерной нити и имеющий в своем составе активные группы, которые могут реагировать и образовывать с гепарином прочные ковалентные связи. Для его создания использовали метакрилоилхлорид (хлорангидрид метакриловой кислоты) (ТУ 6-09-14-2270-89, ч, очищен перегонкой при пониженном давлении). Инициаторами прививки служили перекись бензоила и динитрил азо-бис-изомасляной кислоты, введенные в состав слоя ПГБВ. Прививку метакрилоилхлорида к ПГБВ проводили из газовой фазы в герметичной камере, наполненной парами метакрилоилхлорида, в которую помещали покрытые ПГБВ нити, при температуре 85–95 °С в течение 8 ч. Предварительно газовую камеру вакуумировали до остаточного давления 5 мм рт. ст. для удаления большей части кислорода воздуха. При обработке на поверхности ПГБВ образовывался тонкий слой привитого полиметакрилоилхлорида, имеющего в своем составе активные хлорангидридные группы. Последующую модификацию поверхности ПГБВ гепарином осуществляли путем обработки нитей его 5%-м раствором в водном бикарбонатном буфере (0,1 моль/л NaHCO₃, ГОСТ 4201-79, хч) при температуре 0–6 °С в течение 10 ч и при комнатной температуре 5 ч. При этом гидроксильные группы гепарина реагировали с хлорангидридными группами полиметакрилоилхлорида с образованием прочных сложноэфирных ковалентных связей, позволяющих удерживать его на поверхности нити. Далее нити промывали дистиллированной водой до нейтральной реакции промывных вод и сушили в вакууме над P₂O₅ при комнатной температуре в течение 2 сут.

Исследование модифицированного шовного материала

Поверхность хирургического шовного материала до и после модификации изучали с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) на микроскопе S3400N (Hitachi, Япония). Для этого исследуемые образцы обрабатывали золото-палладиевым ионным распылением в течение 1 мин с помощью вакуумного поста EmitechSC 7640 (QuorumTechnologies, Великобритания). Толщина золото-палладиевого покрытия составила 7 нм.

Для оценки степени гемолиза эритроцитов использовали свежую донорскую кровь с добавлением 3,8 % раствора цитрата натрия (20180921, Химсервис) в соотношении 1:9. Исследуемые об-

разцы нарезали и раскладывали таким образом, чтобы получилось закрытое пространство размером 2,5 × 5 см в количестве 9 штук для каждого вида шовного материала, помещали в боксы, добавляли по 5 мл физиологического раствора и ставили в термостат при 37 °С на 2 ч. В качестве отрицательного и положительного контроля для оценки степени гемолиза эритроцитов были использованы физиологический раствор и дистиллированная вода соответственно. После инкубирования в термостате в каждый бокс добавляли 100 мкл цитратной крови, перемешивали и вновь выдерживали при 37 °С в течение 1 ч, затем раствор отбирали в пробирки и центрифугировали в течение 10 мин при 2000 об/мин для осаждения эритроцитов. Оптическую плотность полученных растворов измеряли при длине волны 545 нм на спектрофотометре GENESYS 6 (Thermo Fisher Scientific, США). Степень гемолиза определяли по формуле: $(D_t - D_{nc}) / (D_{pc} - D_{nc}) \times 100 \%$, где D_t – оптическая плотность пробы, инкубируемой с исследуемым образцом; D_{nc} – оптическая плотность отрицательного контроля (пробы с физиологическим раствором); D_{pc} – оптическая плотность положительного контроля (пробы с дистиллированной водой, 100%-й гемолиз) [11, 12].

Для получения обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) цитратную кровь центрифугировали при комнатной температуре (18–25 °С) в течение 10 мин при 150–200 g. Бедную тромбоцитами плазму, которую получали центрифугированием цитратной крови в течение 20 мин при комнатной температуре и при 2500 g, использовали для калибровки прибора. Положительным контролем в настоящем исследовании служила интактная ОТП. Время контакта исследуемых образцов с ОТП составило 3 мин. В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовали АДФ (АГ-6, Ренам) в конечной концентрации 20 мкмоль/л. Степень агрегации определяли на полуавтоматическом 4-канальном анализаторе АРАСТ 4004 (LABiТес, ФРГ). Интенсивность агрегации через 5 мин измерения выражали значениями максимального процента агрегации.

Для анализа адгезии тромбоцитов исследуемые образцы шовного материала размером 1 см инкубировали с 500 мкл ОТП при 37 °С в течение 1 ч, затем осторожно промывали фосфатно-солевым буферным раствором (В-60201, ПанЭко) для удаления неадсорбированных компонентов плазмы, фиксировали в 2%-м растворе глutarового альдегида, приготовленном на 0,1 М фосфатно-солевом буфере, не менее 6 ч. Обезвоживание адгезированных тромбоцитов осуществляли в серии спиртов с восходящей концентрацией (50, 75, 95 и 100 %) по 15 мин в каждом, после чего иссле-

довали с помощью сканирующего электронного микроскопа S3400N (Hitachi, Япония) [11, 12].

Характер распределения в выборках оценивали при помощи критерия Колмогорова – Смирнова. В группах наблюдали распределение, отличное от нормального ($p < 0,01$), в связи с чем все данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Статистическую значимость различий между двумя независимыми группами оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни, достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Изучение поверхности шовного материала, модифицированного СТПК, подтвердило присутствие модифицирующего слоя на всех исследуемых образцах, который располагался неравномерно (рис. 1, б), что отличало образцы от контрольных (без покрытия), обладающих ровной поверхностью и незначительной продольной ребристостью (рис. 1, а). Нанесение слоя гепарина на поверхность СТПК не оказало влияния на структуру поверхности модифицированной нити (рис. 1, в). Следует отметить, что на поверхности всех образцов обнаружены зоны с существенными утолщениями или, наоборот, с зонами

полного отсутствия покрытия СТПК (рис. 2, а). Кроме того, при проведении манипуляций с нитью, например, отрезании или завязывании узла, покрытие из СТПК легко травмировалось (рис. 2, б). После нанесения слоя ПГБВ на поверхности нити образовывался равномерный слой полимера без признаков утолщения (рис. 1, з). Участки без покрытия выявлены не были. Нанесение слоя гепарина не изменило структуру модифицирующего слоя ПГБВГ (рис. 1, д). При проведении манипуляций покрытие сохраняло свою целостность.

Для дальнейшего определения степени гемосовместимости модифицированных нитей были взяты только группы немодифицированного шовного материала и модифицированных СТПКГ и ПГБВГ, поскольку последние содержат все слои модифицирующих агентов. Оценка степени гемолиза эритроцитов после контакта как с модифицированными, так и с немодифицированными нитями показала отсутствие их негативного влияния на структуру эритроцита. Во всех исследуемых пробах выраженность гемолиза не превышала показателей отрицательного контроля. Обнаружено статистически значимое увеличение максимума агрегации тромбоцитов после контакта с немодифицированным шовным материалом относительно интактной ОТП и нити, покрытой

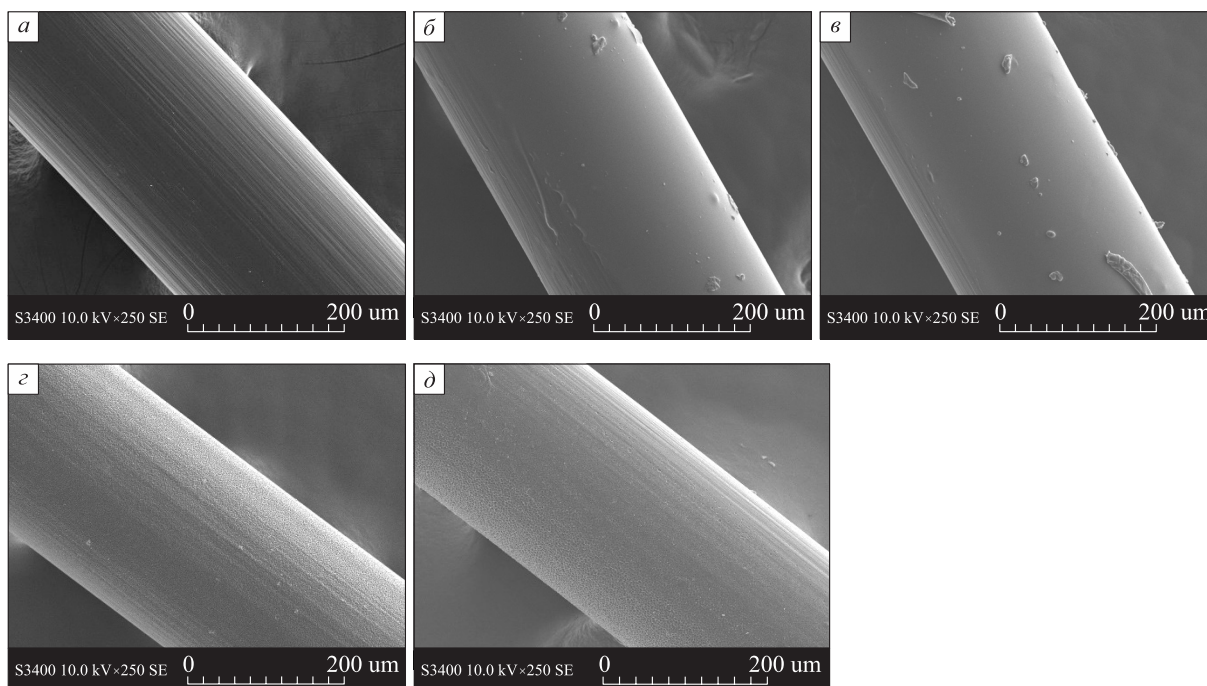


Рис. 1. Полипропиленовая нить без покрытия (а), модифицированная ПГБВ (б), ПГБВГ (в), СТПК (з) и СТПКГ (д). СЭМ, ув. $\times 250$

Fig. 1. Polypropylene suture without coating (а), modified with polyhydroxybutyrate/oxyvalerate (б), with polyhydroxybutyrate/oxyvalerate and heparin (в), with polydimethylsiloxane (з), with polydimethylsiloxane and heparin (д). Scanning electron microscopy, magnification $\times 250$

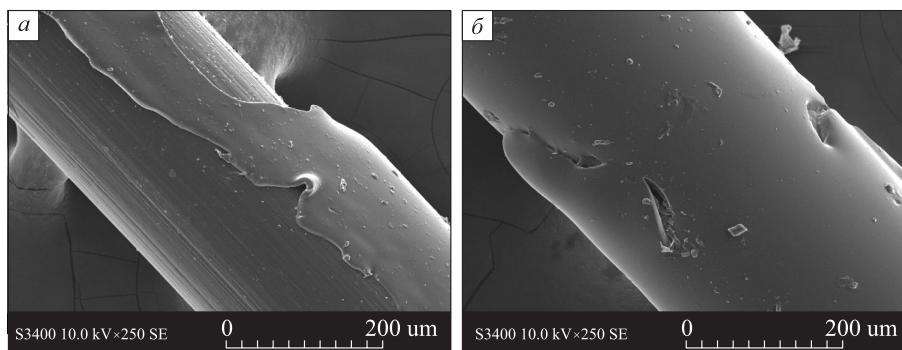


Рис. 2. Нить, модифицированная СТПК: неравномерно нанесенное (а) и механически поврежденное покрытие (б). СЭМ, ув. $\times 250$

Fig. 2. Suture modified with polydimethylsiloxane: unevenly applied (a) and damaged coating (b). Scanning electron microscopy, magnification $\times 250$

ПГБВГ (рис. 3). Покрытие на основе СТПКГ не оказало положительного влияния на максимум агрегации тромбоцитов.

При оценке степени адгезии тромбоцитов к поверхности немодифицированного шовного материала методом СЭМ было обнаружено значительное количество адгезированных тромбоцитов (рис. 4, а, б). Модификация нити СТПКГ не оказала положительного влияния на адгезию тромбоцитов – их количество было близко к количеству тромбоцитов на немодифицированной нити (рис. 4, в, г). При изучении поверхности шовного материала, модифицированного ПГБВГ, обнаруживались лишь единичные адгезированные тромбоциты (рис. 4, д, е), что свидетельствовало о высокой антитромботической эффективности нанесенного покрытия.

Обсуждение

Влияние шовного материала на исход операции имеет большое значение. Нить как инородное тело вызывает целый каскад патофизиологических реакций, которые зависят от ее структуры, химического состава, реактогенности [6]. Осо-

бую роль играет шовный материал при наложении сосудистого анастомоза, например, при шунтировании и имплантации сосудистого протеза. Это обусловлено тем, что повреждение эндотелия сосудов в месте анастомоза и присутствие шовного материала в просвете сосуда инициируют коагуляцию и воспаление, что приводит к серьезным осложнениям, таким как тромбоз [13]. Настоящее исследование посвящено оценке влияния полипропиленовой нити, наиболее часто используемой в сосудистой хирургии, на интенсивность адгезии и агрегации тромбоцитов, которые являются основными участниками тромбообразования. Предложенные модификации шовного материала гепарином разработаны для снижения негативного влияния нити на организм человека и, в частности, на снижение активации тромбоцитов крови.

Согласно литературным данным, гепарин обладает мощным антитромботическим, антипролиферативным и противовоспалительным действием [13]. Проведенный анализ влияния гепаринового покрытия на адгезию и агрегацию тромбоцитов показал перспективность модификации с использованием в качестве подложки биополимера ПГБВ. Покрытие на основе ПГБВ позволило придать шовному материалу высокую гемосовместимость, что, возможно, обусловлено

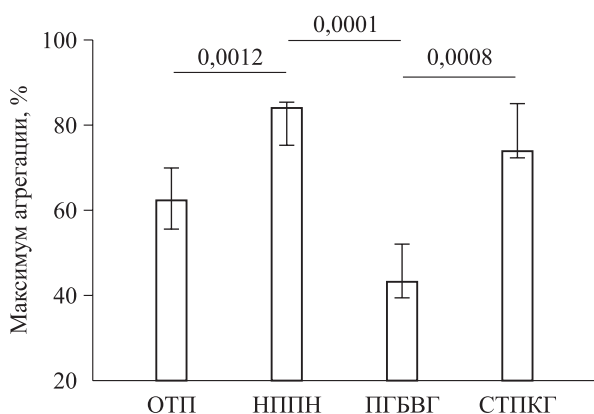


Рис. 3. Максимум агрегации тромбоцитов; НППН – немодифицированная полипропиленовая нить

Fig. 3. Platelet maximum aggregation; ОТП – intact platelet-rich plasma, НППН – unmodified polypropylene suture, ПГБВГ – polypropylene suture modified with polyhydroxybutyrate/oxyvalerate and heparin, СТПКГ – polypropylene suture modified with polydimethylsiloxane and heparin

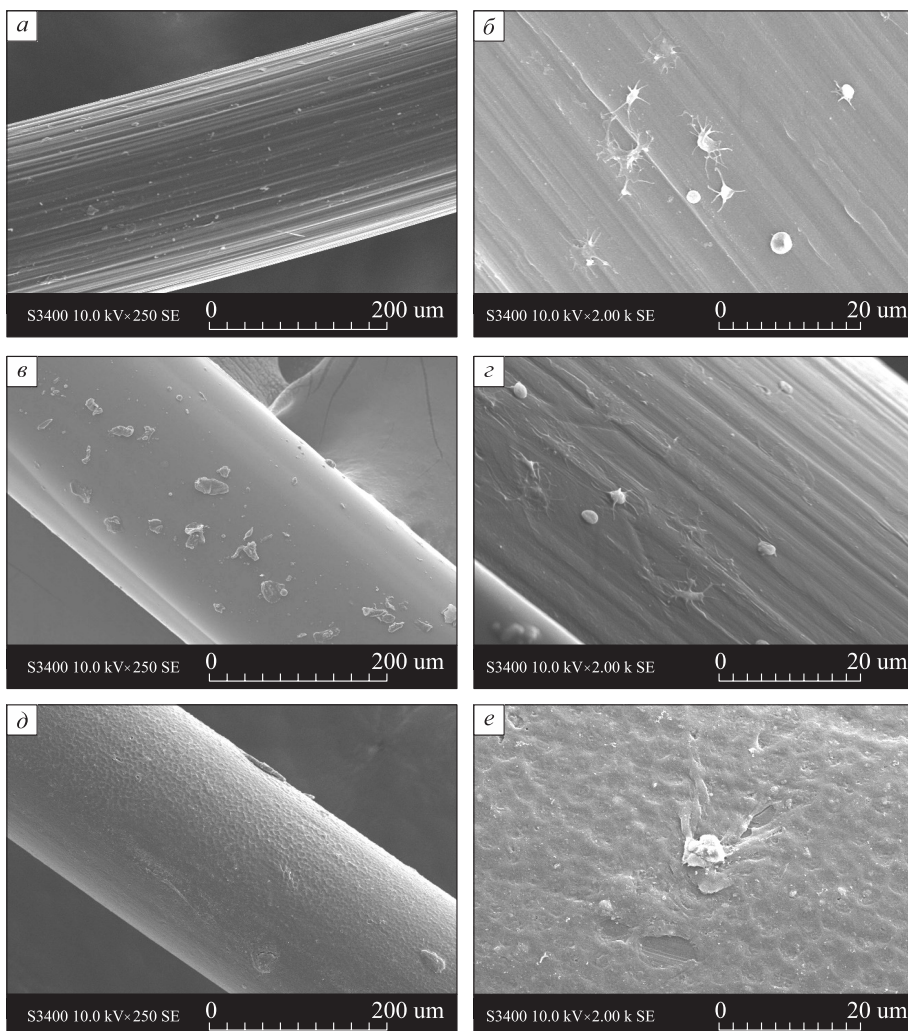


Рис. 4. Поверхность нити после контакта с тромбоцитами, СЭМ. Полипропиленовая нить без покрытия, ув. $\times 250$ (а) и $\times 2000$ (б); нить, покрытая СТПКГ, ув. $\times 250$ (в) и $\times 2000$ (з); нить, модифицированная ПГБВГ, ув. $\times 250$ (д) и $\times 2000$ (е)

Fig. 4. The surface of the suture after contact with platelets, scanning electron microscopy images. Polypropylene suture without coating, magnification $\times 250$ (a) and $\times 2000$ (б); suture coated with polydimethylsiloxane and heparin, magnification $\times 250$ (в) and $\times 2000$ (z); suture coated with polyhydroxybutyrate/oxyvalerate and heparin, magnification $\times 250$ (д) and $\times 2000$ (e)

исходной био- и гемосовместимостью биополимера. В других исследованиях, посвященных оценке свойств ПГБВ, показано, что покрытие на основе ПГБВ обладает отличными физико-механическими свойствами, высокой биосовместимостью, нетоксично, а также имеет абсолютную совместимость с компонентами крови [14, 15], при этом предложенная нами модификация поверхности полимера ПГБВ гепарином придает покрытию выраженный терапевтический анти-тромботический эффект.

Модификация шовного материала с использованием в качестве подложки СТПК также позволила прочно закрепить на своей поверхности гепарин. Тем не менее при наличии гепарина на

поверхности нити ухудшение агрегационных и адгезионных свойств остается незначительным, без статистически значимых отличий от соответствующих характеристик немодифицированной нити. Это может быть связано как с исходными свойствами СТПК, так и с влиянием химических агентов, применяемых на этапах модификации. Модификация поверхности нити гепарином не оказала существенного влияния на количество адгезированных тромбоцитов.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют перспективность модификации шовного материала раствором ПГБВГ. На поверхности полипропиленовой нити возможно создание био- и гемосовместимого покрытия.

Технология химической инициации позволяет прочно и эффективно закрепить на поверхности модифицированной нити антикоагулянт, который будет способствовать повышению тромборезистентности шовного материала.

Заключение

На основании данных, полученных в ходе настоящего исследования, можно сделать заключение, что модификация хирургического шовного материала гепарином является перспективным решением в профилактике послеоперационных осложнений. При этом наиболее эффективной является модификация нити с использованием в качестве подложки биodeградируемого, био- и гемосовместимого полимера ПГБВ. Применение СТПК также позволяет прочно закрепить гепарин на поверхности нити, но гемосовместимость такой модификации ниже.

Список литературы / References

1. Wong C.Y., Vries M.R., Wang Y., Vorst J.R., Vahrmeyer A.L., Zonneveld A.J., Chaudhury P.R., Rabenlink T.J., Quax P.H., Rotmans J.I. Vascular remodeling and intimal hyperplasia in a novel murine model of arteriovenous fistula failure. *J. Vasc. Surg.* 2014;59(1):192–201. doi: 10.1016/j.jvs.2013.02.242
2. Kearns M.C., Baker J., Myers S., Ghanem A. Towards standardization of training and practice of reconstructive microsurgery: an evidence-based recommendation for anastomosis thrombosis prophylaxis. *Eur. J. Plast. Surg.* 2018;41(4):379–386. doi: 10.1007/s00238-018-1417-0
3. Lee V.T., Tiong H.Y., Vathsala A., Madhavan K. Surgical salvage of partial pancreatic allograft thrombosis presenting as ruptured pancreatic cyst: a case report. *Transplant. Proc.* 2014;46(6):2019–2022. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.05.082
4. Luong-Van E., Grondahl L., Chua K.N., Leong K.W., Nurcombe V., Cool S.M. Controlled release of heparin from poly(epsilon-caprolactone) electrospun fibers. *Biomaterials.* 2006;27(9):2042–2050. doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.10.028
5. Klopffleisch R. Macrophage reaction against biomaterials in the mouse model – Phenotypes, functions and markers. *Acta Biomater.* 2016;43:3–13. doi: 10.1016/j.actbio.2016.07.003
6. Douglass M., Garren M., Devine R., Mondal A., Handa H. Bio-inspired hemocompatible surface modifications for biomedical applications *Prog. Mater. Sci.* 2022;130:100997. doi: 10.1016/j.pmatsci.2022.100997
7. Noskovicova N., Hinz B., Pakshir P. Implant fibrosis and the underappreciated role of myofibroblasts in the foreign body reaction. *Cells.* 2021;10(7):1794. doi: 10.3390/cells10071794
8. Белоярцев Д.Ф., Талыблы О.Л. Отдаленные результаты эверсионной каротидной эндалтерэктомии в зависимости от используемого шовного материала. *Ангиол. и сосуд. хир.* 2018;24(2):123–129. Beloyartsev D.F., Talybly O.L. Long-term results of eversion carotid endarterectomy depending on the suture material used. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery.* 2018;24(2):123–129. [In Russian].
9. Leivo J., Virjula S., Vanhatupa S., Kartasalo K., Kreutzer J., Miettinen S., Kallio P. A durable and bio-compatible ascorbic acid-based covalent coating method of polydimethylsiloxane for dynamic cell culture. *J. R. Soc. Interface.* 2017;14(132):20170318. doi: 10.1098/rsif.2017.0318
10. Акентьева Т.Н., Мухамадияров Р.А., Кривкина Е.О., Лузгарев С.В., Кудрявцева Ю.А. Экспериментальная оценка спаечного процесса в брюшной полости при использовании немодифицированного шовного материала и модифицированного гепарином. *Хирургия.* 2020;(3):29–34. doi: 10.17116/hirurgia202003129
11. Akentyeva T.N., Mukhamadiyarov R.A., Krivkina E.O., Luzgarev S.V., Kudryavtseva Yu.A. Influence of unmodified and modified sutures on experimental abdominal adhesive process. *Khirurgiya = Surgery.* 2020;(3):29–34. [in Russian]. doi: 10.17116/hirurgia202003129
12. Ye X., Wang Z., Zhang X., Zhou M., Cai L. Hemocompatibility research on the micro-structure surface of a bionic heart valve. *Biomed. Mater. Eng.* 2014;24(6):2361–2369. doi: 10.3233/BME-141049
13. Shen X., Su F., Dong J., Fan Z., Duan Y., Li S. In vitro biocompatibility evaluation of bioresorbable copolymers prepared from L-lactide, 1, 3-trimethylene carbonate and glycolide for cardiovascular applications. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2015;26(8):497–514. doi: 10.1080/09205063.2015.1030992
14. Bae S., DiBalsi M.J., Meilinger N., Zhang C., Beal E., Korneva G., Brown R.O., Kornev K.G., Lee J.S. Heparin-eluting electrospun nanofiber yarns for antithrombotic vascular sutures. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2018;10(10):8426–8435. doi: 10.1021/acsami.7b14888
15. Mohandas S.P., Balan L., Gopi J., Anoop B.S., Mohan S.P., Rosamma Ph., Cubelio S.S., Bright Singh I.S. Biocompatibility of polyhydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate films generated from *Bacillus cereus* MCCB 281 for medical applications. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021;176:244–252. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.02.006
16. Kaniuk L., Stachewicz U. Development and advantages of biodegradable PHA polymers based on electrospun PHBV fibers for tissue engineering and other biomedical applications. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2021;7(12):5339–5362. doi: 10.1021/acsbiomaterials.1c00757

Сведения об авторах:

Акентьева Татьяна Николаевна, ORCID: 0000-0002-0033-9376, e-mail: t.akentyeva@mail.ru

Лузгарев Сергей Валентинович, к.х.н., ORCID: 0000-0002-7259-9089, e-mail: polymer@kemsu.ru

Глушкова Татьяна Владимировна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-4890-0393, e-mail: bio.tvg@mail.ru

Кудрявцева Юлия Александровна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-6134-7468, e-mail: kudryavtseva_yulia@list.ru

Information about the authors:

Tatyana N. Akentieva, ORCID: 0000-0002-0033-9376, e-mail: t.akentyeva@mail.ru

Sergey V. Luzgarev, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0002-7259-9089, e-mail: polymer@kemsu.ru

Tatyana V. Glushkova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-4890-0393, e-mail: bio.tvg@mail.ru

Yulia A. Kudryavtseva, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-6134-7468, e-mail: kudryavtseva_yulia@list.ru

Поступила в редакцию 27.02.2023

После доработки 13.02.2024

Принята к публикации 25.02.2024

Received 27.02.2023

Revision received 13.02.2024

Accepted 25.02.2024

Способ иммобилизации гиалуронидазы для получения пероральной лекарственной формы

А.М. Швецова¹, К.И. Ершов^{1,2}, М.А. Королев¹, П.Г. Мадонов^{1,2}, Л.В. Трубина³

¹ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

³ Омский государственный медицинский университет Минздрава России
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12

Резюме

Гиалуронидаза – фермент, который способствует поддержанию оптимального баланса гиалуроновой кислоты в соединительной ткани и обеспечивает полноценную регенерацию тканей. В настоящее время лекарственные препараты гиалуронидазы используют в различных областях медицины. Между тем пероральных препаратов на ее основе на фармацевтическом рынке нет ввиду низкой биодоступности при данном способе введения. Одним из вариантов повышения биодоступности гиалуронидазы является электронно-лучевое пегилирование, которое предполагает получение лекарственных средств, у которых изменен фармакокинетический профиль в сторону увеличения энтеральной биодоступности, а также обладающих дополнительной защитой от действия протеолитических ферментов. Цель исследования – используя метод электронно-лучевого пегилирования, получить лабораторную партию препарата на основе высокоочищенной гиалуронидазы, которую в дальнейшем можно использовать при разработке перорального лекарственного препарата. **Материал и методы.** Использовали гиалуронидазу, которая была выделена из бычьей тестикулярной гиалуронидазы, и полиэтиленгликоли разной молекулярной массы. Проведены эксперименты с использованием импульсного линейного ускорителя ИЛУ-10 по электронно-лучевой иммобилизации фермента на водорастворимой полимерной матрице молекул полиэтиленгликолей. Образование конъюгатов гиалуронидазы и полиэтиленгликолей подтверждали методом эксклюзионной хроматографии. **Результаты.** В результате облучения ускоренными электронами гиалуронидазы и полиэтиленгликоля молекулярной массой 1500 Да образовывались конъюгаты фермента и полимерной матрицы. После электронно-лучевого пегилирования специфическая активность фермента сохранялась. **Заключение.** Получена лабораторная партия прототипа фармацевтической субстанции на основе иммобилизированной гиалуронидазы на полиэтиленгликоле.

Ключевые слова: гиалуронидаза, полиэтиленгликоль, электронно-лучевое пегилирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Швецова А.М., e-mail: aleksa-2904@mail.ru

Для цитирования: Швецова А.М., Ершов К.И., Королев М.А., Мадонов П.Г., Трубина Л.В. Способ иммобилизации гиалуронидазы для получения пероральной лекарственной формы. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(2):73–79. doi: 10.18699/SSMJ20240209

Method of hyaluronidase immobilization to produce an oral dosage form

A.M. Shvetsova¹, K.I. Ershov^{1,2}, M.A. Korolev¹, P.G. Madonov^{1,2}, L.V. Trubina³

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology –
Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630060, Novosibirsk, Timakova st., 2

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

³ Omsk State Medical University of Minzdrav of Russia
644099, Omsk, Lenina st., 12

Abstract

Hyaluronidase is an enzyme that helps maintain an optimal balance of hyaluronic acid in connective tissue and ensures full tissue regeneration. Currently, hyaluronidase drugs are used in various fields of medicine. Meanwhile, there are no oral preparations based on hyaluronidase on the pharmaceutical market due to its low bioavailability in this method of administration. One of the options to increase enzyme bioavailability is electron-beam pegylation, which involves obtaining drugs with a modified pharmacokinetic profile in the direction of increasing enteral bioavailability, as well as having additional protection from the action of proteolytic enzymes. Aim of the study was using the electron beam pegylation method to obtain a laboratory batch of a preparation based on highly purified hyaluronidase, which can be further used in the development of an oral drug product. **Material and methods.** Hyaluronidase, which was isolated from bovine testicular hyaluronidase and polyethylene glycols of different molecular weight, was used in the experimental study. Experiments were carried out using a pulsed linear accelerator ILU-10 for enzyme electron beam immobilization on a water-soluble polymer matrix of polyethylene glycol molecules. The formation of hyaluronidase and polyethylene glycols conjugates was confirmed by exclusion chromatography. **Results.** As a result of accelerated electron irradiation of hyaluronidase and polyethylene glycol of molecular mass 1500 Da conjugates of enzyme and polymer matrix were formed. After electron-beam pegylation, the specific activity of the enzyme was retained. **Conclusions.** A laboratory batch of prototype pharmaceutical substance based on immobilised hyaluronidase on polyethylene glycol was obtained.

Key words: hyaluronidase, polyethylene glycol, electron beam pegylation.

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

Correspondence author: Shvetsova A.M., e-mail: aleksa-2904@mail.ru

Citation: Shvetsova A.M., Ershov K.I., Korolev M.A., Madonov P.G., Trubina L.V. Method of hyaluronidase immobilization to produce an oral dosage form. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):73–79. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ2024020

Введение

Гиалуронидаза (гиалуронат-эндо- β -N-ацетилгексозаминидаза) представляет собой группу ферментов, вызывающих распад гиалуроновой кислоты (гликозаминогликан, входящий в состав межклеточного матрикса тканей, гликокаликса клеток и рецепторов к разнообразным биологически активным веществам [1]) до глюкозамина глюконовой кислоты, что способствует снижению ее вязкости и увеличению проницаемости тканей для жидкостей, которым облегчается движение в межтканевых пространствах. Гиалуронидаза относится к тестикулярной гиалуронидазе и проявляет свою ферментативную активность в диапазоне pH 4,0–7,0, способствует поддержанию оптимального баланса гиалуроновой кислоты в соединительных тканях [2]. В настоящее время гиалуронидаза применяется только в виде инъекций и свечей. Известен также препарат конъюгированной гиалуронидазы – лонгидаза (гиалуронидаза + водорастворимый катионный полимер азоксимер), выпускающийся в виде флаконов для парентерального введения и суппозиториях [3]. Зарегистрированных средств на основе гиалуронидазы, применяемой *per os*, в данное время нет. Это обстоятельство инициирует проведение экспериментальных исследований по созданию пероральной готовой лекарственной формы гиалуронидазы.

В мире накоплен опыт по получению конъюгатов лекарственных веществ путем присо-

единения инертной молекулы полиэтиленгликоля (ПЭГ), у которых улучшен профиль фармакокинетики, переносимости, а также обладающих дополнительной защитой от действия протеолитических ферментов [4–8]. ПЭГ – нетоксичные водорастворимые полимеры, представленные в виде образцов с широким набором молекулярной массы. Важным преимуществом ПЭГ по сравнению с другими гидрофильными полимерами является расположение реакционных групп на концах цепи, что обеспечивает получение телехеликов – производных со строго определенной локализацией функциональных групп [9]. Показаны способы иммобилизации белков посредством химического пегилирования для увеличения конечной молекулярной массы лекарственного препарата с целью снижения его фильтрации через клубочковый аппарат почки. Примером является химически пегилированный интерферон альфа-2а (пегасис, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария), представляющий собой концевой химический конъюгат белка и ПЭГ с молекулярной массой 40 кДа. Химическое пегилирование существенно улучшило фармакокинетический профиль интерферона при парентеральном введении и не предполагает преодоление гистогематических барьеров для обеспечения энтеральной абсорбции.

Электронно-лучевое пегилирование изначально предполагает изменение фармакокинетического профиля в сторону увеличения энтеральной биодоступности. Фактором, оказывающим

воздействие на молекулу, является энергия ионизирующего излучения. После применения направленного потока ускоренных электронов при использовании широкого диапазона энергии электронов (1–5 МэВ) и доз (0,5–6 Мрад) гамма-излучения происходит иммобилизация биологически активных веществ на водорастворимых носителях, в молекуле полимера активируются реакционные группы (карбонильные, пероксидные, карбоксильные). Их взаимодействие с атомами азота Е-аминогруппы лизина или имидазольной группы гистидина в белковых молекулах приводит к образованию ковалентных связей, стойких к гидролизу трипсином и другими протеиназами. Изменяя и варьируя дозу облучения, можно получить конъюгаты с разной массой и стехиометрической структурой. Весь процесс получения конъюгатов лекарственных препаратов занимает 2–10 минут, протекает в одну или две стадии: если лекарственное вещество стабильно, то процесс облучения смеси проводят совместно, если же оно при облучении теряет свои фармакологические свойства, проводится двухстадийный вариант: полимерный носитель облучают и далее смешивают с активной формой лекарственного соединения.

В связи с вышесказанным представляется весьма перспективным произвести электронно-лучевое пегилирование гиалуронидазы с целью получения прототипа фармацевтической субстанции для перорального лекарственного препарата.

Цель исследования – используя метод электронно-лучевого пегилирования получить конъюгат гиалуронидазы с ПЭГ и изготовить лабораторную партию прототипа фармацевтической субстанции для дальнейшей разработки перорального лекарственного препарата на ее основе.

Материал и методы

Проведены эксперименты по определению оптимальной композиции для производства фармацевтической субстанции на основании исследования химических свойств конъюгата гиалуронидазы с ПЭГ. В качестве материалов были использованы фермент, выделенный из бычьей тестикулярной гиалуронидазы (БТГ) производства ООО «Самсон-Мед» (г. Санкт-Петербург), молекулярная масса 53 кДа, и ПЭГ различной молекулярной массы (1500, 10000, 20000, 40000 Да) производства «Завод Синтанолов» (г. Дзержинск).

Электронно-лучевое пегилирование осуществлялось в Центре электронно-лучевой обработки Сибирского центра фармакологии и биотехнологии (г. Новосибирск). Технология электронно-

Технические характеристики ускорителя ИЛУ-10

Technical characteristics of the ILU-10 booster

Параметр	Значение
Энергия электронов, МэВ	2,5–5,0
Средняя мощность пучка, кВт	50
Средний ток пучка, мА	15
Потребляемая мощность, кВт	150
Вес ускорителя, т	2,9

лучевого синтеза разработана при совместном участии Института ядерной физики СО РАН, Института цитологии и генетики СО РАН и Сибирского центра фармакологии и биотехнологии (г. Новосибирск) [8]. Реакция пегилирования происходила под пучком ускоренных электронов, создаваемым ускорителем ИЛУ-10, характеристики которого представлены в таблице. Эксперименты по электронно-лучевой иммобилизации БТГ на ПЭГ проведены в количестве 216 проб, по 9 проб на образец; использованные дозы облучения: 0,5 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 и 3,0 Мрад.

При выполнении эксклюзионной хроматографии молекулы веществ разделяются по размеру за счет их разной способности проникать в поры неподвижной фазы. Порядок элюирования связан с молекулярной массой: первыми элюируются из колонки наиболее крупные молекулы, способные проникать в минимальное число пор стационарной фазы. Однако механизм эксклюзионной хроматографии в действительности основан на различии размеров самих молекул в растворе: большинство молекул обладает компактной формой, но присутствуют молекулы и цилиндрической формы, которые имеют больший гидродинамический радиус в растворе и поэтому элюируются раньше [10]. Методом эксклюзионной хроматографии проводили оценку иммобилизации БТГ на матрице ПЭГ по изменению профиля элюции. В качестве подвижной фазы (элюента) был использован 20 мМ ацетатный буферный раствор с 0,1 М NaCl, детекцию выполняли на проточном ВЭЖХ-спектрофотометре (Sykam, Германия) при длине волны 280 нм, скорость потока элюента 1 мл/мин, в качестве неподвижной фазы – колонка TSK-GEL G3000SWxl (Tosoch, Япония) (пределы фракционирования 10000–500000 Да по глобулярным белкам).

Для доказательства взаимодействия между ПЭГ и ферментом хроматографические фракции, отвечающие за специфическую активность, были собраны и подвергнуты центрифугированию в ультрафильтрационных пробирках (Amicon Ultra-0,5 10K Millipore) с пределом отсекаемых молекулярных масс до 10 кДа. При определении

специфической гиалуронидазной активности в качестве стандарта активности был взят образец субстанции «Лидаза» производства ООО «Самсон-Мед» (серия 110621) с активностью 4120,7 УЕ/г, который в ходе испытания растворяли в ацетатном буферном растворе до конечной активности 35 УЕ/мл.

Результаты и их обсуждение

В начале экспериментов был установлен хроматографический профиль БТГ с детекцией фракций, отвечающих за специфическую гиалуронидазную активность (рис. 1, а). Затем последовательно определялись оптимальные сочетания ПЭГ различных молекулярных масс и энергии ускоренных электронов, вызывающих формирование конъюгата БТГ с ПЭГ. Исследованы композиции БТГ с ПЭГ различной молекулярной массы (1500, 10000, 20000, 40000 Да) при всех исследуемых дозах (0,5 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 и 3,0 Мрад). Ввиду большого количества цифровых данных нами решено отказаться от их раз-

мещения в статью, а сосредоточиться только на показательных и перспективных композициях. В результате проведенных исследований установлено, что ПЭГ с высокой молекулярной массой (10000, 20000, 40000 Да) образуют конгломераты, в которые иммобилизованы фракции, отвечающие за специфическую активность фермента. В качестве демонстрации данного феномена выборочно представлены хроматограммы на рис. 1 б, в и г. Следует отметить, что ПЭГ с молекулярной массой 40000 Да образовывал конгломераты уже в дозе 0,5 Мрад (см. рис. 1, г).

Важным обстоятельством является то, что тестирование облученных препаратов показало сохранность специфической активности более 80 % от исходного значения. С одной стороны, это служит положительной характеристикой данного способа иммобилизации и может рассматриваться как достижение ожидаемого результата, так как электронно-лучевая иммобилизация активных фракций БТГ на водорастворимой полимерной матрице ПЭГ не приводит к снижению специфи-

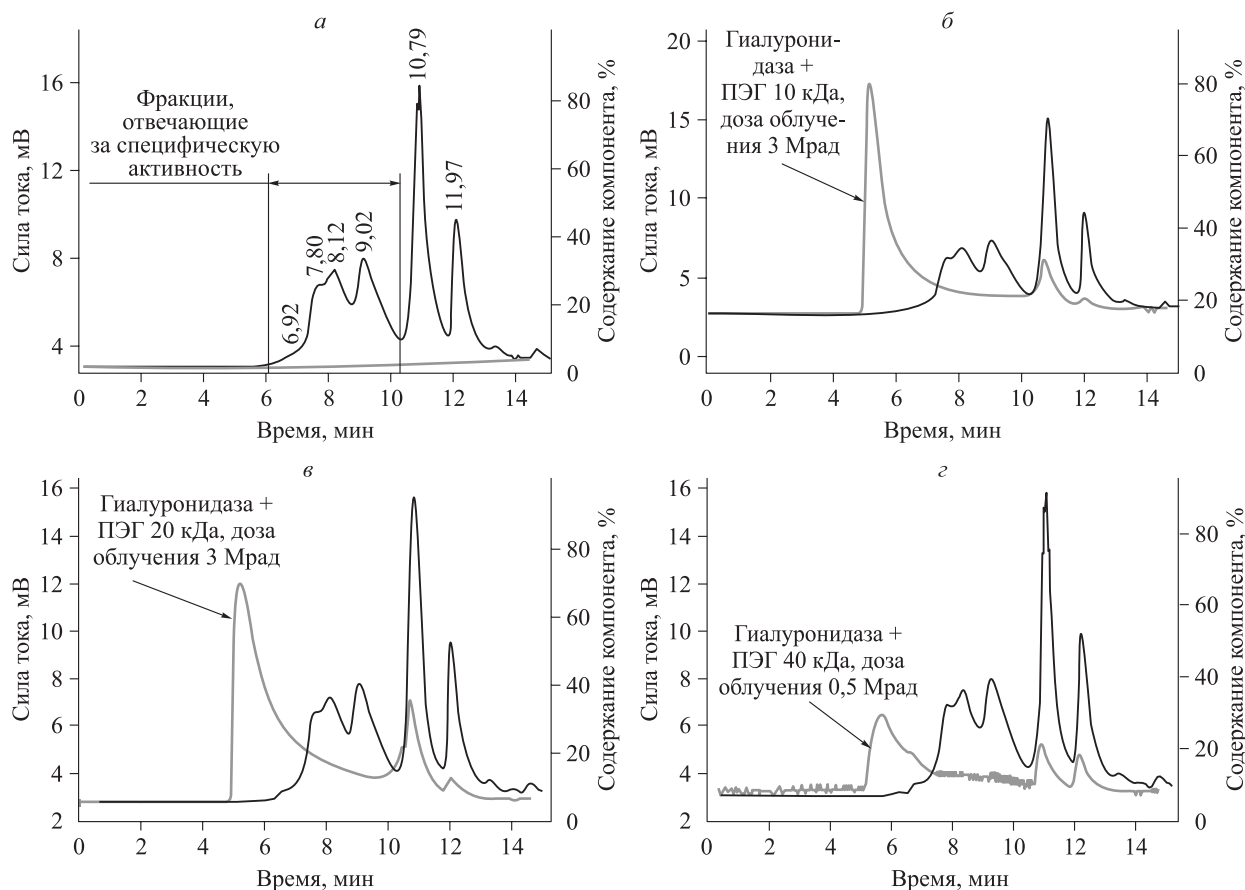


Рис. 1. Профиль элюции БТГ на TSK-GEL G3000SWxl (а) и после совместного облучения с ПЭГ 10000 Да в дозе 3 Мрад (б), с ПЭГ 20000 Да в дозе 3 Мрад (в), с ПЭГ 40000 Да в дозе 0,5 Мрад (г)

Fig. 1. Elution profile of the BTG substance on TSK-GEL G3000SWxl (a) and after co-irradiation with PEG 10000 Da at a dose of 3 Mrad (б), with PEG 20000 Da at a dose of 3 Mrad (в), with PEG 40000 Da at a dose of 0,5 Mrad (г)

ческой активности фермента. При этом необходимо отметить, что размер полученных комплексов значительно превышал верхний предел достоверного фракционирования выбранной колонки, что, по-видимому, было связано с формированием предгелевой сетки, состоящей из поперечно сшитых между собой крупных молекул ПЭГ (межмолекулярный радиационный кросслинкинг, МРК), в которую включалась белковая составляющая. В данном режиме иммобилизации возникающий МРК позволит создавать лекарственные формы, преимущественно местного и парентерального применения, но исключит прохождение конъюгата БТГ с ПЭГ через энтеральный гистогематический барьер.

Для получения комплексов, которые могут обладать высокой энтеральной биодоступностью, оптимальной является композиция, созданная на ПЭГ 1500 при использовании облучения в дозе 1,5 Мрад. Результаты эксперимента по совместному облучению БТГ и 5%-го водного раствора ПЭГ 1500 Да (доза заведомо ниже дозы возможного МРК) представлены на рис. 2. Установлено, что не наблюдалось принципиального изменения во времени выхода фракций, входящих в состав фермента. Это наглядно демонстрирует отсутствие в данном случае процесса межмолекулярного кросслинкинга, приводящего к формированию водорастворимого предгеля. Собранные после ультрафильтрации концентрат и пермеат (параметры ультрафильтрации представлены в

[11]) протестированы на специфическую активность и наличие ПЭГ (качественная реакция по ТУ 9154-027-59230155-10). Ферментативная активность полученного препарата составляет не менее 10000 усл. ед./г белка.

В соответствии с маршрутной картой по ГОСТ Р 52537-2006 «Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества» разработаны протоколы анализа полученных образцов, содержащие информацию об анализируемом материале, используемых реактивах, о контрольно-измерительном оборудовании, подготовке проб, данных измерения и обработке результатов. Подлинность полученного препарата подтверждается по показателям «Гиалуронидазная активность» и «Качественная реакция на полиэтиленоксид» – препарат должен обладать гиалуронидазной активностью, при добавлении к раствору субстанции танина раствор должен стать молочно-мутным (ТУ 9154-027-59230155-10). Цветность раствора по Государственной фармакопее (ГФ XII, ч.1, с. 93) – интенсивность окраски раствора препарата не более эталона ВУ1. Прозрачность (ГФ XII, ч.1, с.98) – не более эталона № 4. Микробиологическая чистота (ГФ XII, ч.1, с. 160) – категория 3.2. Для проведения экспериментальных исследований по определению специфической фармакологической активности полученный препарат фасовали по флаконам с последующей заморозкой при -18°C .

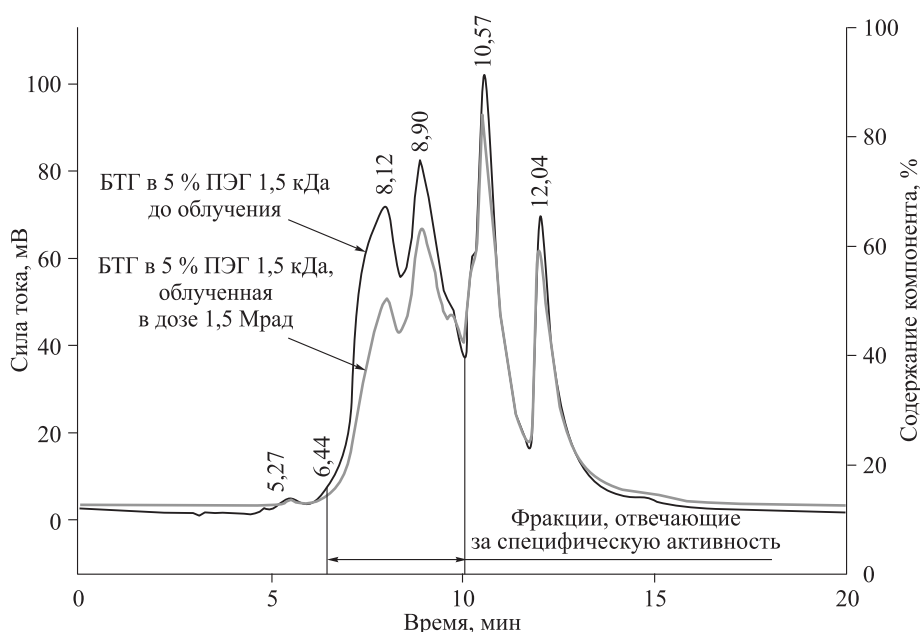


Рис. 2. Профиль элюции БТГ после совместного облучения с ПЭГ 1500 в дозе 1,5 Мрад

Fig. 2. Elution profile of BTG after co-irradiation with PEG 1500 at a dose of 1,5 Mrad

Заключение

В результате проведенных экспериментов нами разработаны два варианта получения фармацевтической субстанции на основе конъюгата БТГ с ПЭГ. Крупномолекулярные ПЭГи (10000, 20000, 40000 Да) позволят создавать лекарственные препараты на основе БТГ для местного и парентерального введения. ПЭГ с молекулярной массой 1500 Да при дозе облучения 1,5 Мрад обеспечивает иммобилизацию каждой белковой фракции, отвечающей на специфическую ферментативную активность. Данный режим электронно-лучевого пегилирования будет обеспечивать хорошую энтеральную биодоступность [4–8]. Таким образом, нами определен технологический режим иммобилизации БТГ на ПЭГ различной молекулярной массы и получены лабораторные партии прототипов фармацевтической субстанции, которую можно в дальнейшем использовать для разработки готовых лекарственных форм на ее основе и проведения доклинических исследований.

Список литературы

1. Stern R. Devising a pathway for hyaluronan catabolism: are we there yet? *Glycobiology*. 2003;13(12):105–115. doi: 10.1093/glycob/cwg112
2. 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
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лонгидаза. Регистрационное удостоверение ЛС-000764-220818. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/longidaze_31621
4. Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н., Чуринов А.А., Жданов В.В., Артамонов А.В., Бекарев А.А., Мадонов П.Г., Киншт Д.Н., Фомина А.Т., Ветошкина Т.В., ... Рейхарт Д.В. Фармакологические свойства пегилированного с помощью нанотехнологии электронно-лучевого синтеза соматотропина. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2012;153(2):232–234.
5. Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н., Гурто Р.В., Жданов В.В., Удут Е.В., Мирошниченко Л.А., Симанина Е.В., Ставрова Л.А., Чайковский А.В., Маркова Т.С., ... Бекарев А.А. Влияние пегилированной эндо- β -N-ацетилгексозаминидазы на гуморальные механизмы регуляции функций прогениторных клеток при хроническом гепатите. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2013;155(2):140–143.
6. Дыгай А.М., Зюзьков Т.Н., Жданов В.В., Мадонов П.Г., Артамонов А.В., Бекарев А.А., Удут В.В. Иммобилизованный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Фармакологические

свойства и перспективы использования. Томск: Печатная мануфактура, 2011. 149 с.

7. Киншт Д.Н., Кочнева Г.В., Мадонов П.Г., Ковалева Н.В. Специфическая противовирусная активность в отношении вируса гепатита С перорального лекарственного препарата на основе иммобилизованного интерферона λ -1. *Рациональная фармакотерапия*: сб. тр. конф., Санкт-Петербург, 6–8 октября 2016 г. СПб., 2016. С. 81–83.

8. Бекарев А.А., Артамонов А.В., Верещагин Е.И. Способ иммобилизации биологически активного вещества (БАВ) на носитель (варианты) и конъюгат БАВ-носитель, полученный данными способами. Пат. 2409669 РФ; опубл. 20.01.2011.

9. Топчиева И.Н. Применение полиэтиленгликолей в биохимии. *Успехи химии*. 1980;49(3):494–517. doi: 10.1070/RC1980v049n03ABEN002458

10. Ибрагимов А.Н., Бикмуллин А.Г., Сатаева Д.А., Лопухов Л.В., Зайнуллин Л.И., Алимова Ф.К. Хроматографические методы очистки белков. Учебно-методическое пособие. Казань: ФГАОУ ВПО КФУ, 2013. 48 с.

11. Швецова А.М., Ершов К.И., Королев М.А., Мадонов П.Г. Результаты экспериментов по разработке высокоочищенной гиалуронат-эндо- β -N-ацетилгексозаминидазы в качестве фармацевтической субстанции для лекарственного препарата. *Бюл. мед. науки*. 2023;(4):68–80. doi: 10.31684/25418475-2023-4-68

References

1. Stern R. Devising a pathway for hyaluronan catabolism: are we there yet? *Glycobiology*. 2003;13(12):105–115. doi: 10.1093/glycob/cwg112
2. Zabanova V.E., Fursova A.Z., 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
3. Instructions for medical use of the medicine Longidaza. Registration certificate LS-000764-220818. Available at: https://www.vidal.ru/drugs/longidaze_31621. [In Russian].
4. Dygai A.M., Zyuzkov G.N., Churin A.A., Zhdanov V.V., Artamonov A.V., Bekarev A.A., Madonov P.G., Kincht D.N., Fomina A.T., Vetoshkina T.V., ... Reikhart D.V. Pharmacology of somatotropin pegylated by electron-beam synthesis nanotechnology. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012;153(2):263–265.
5. Dygai A.M., Zyuzkov G.N., Gurto R.V., Zhdanov V.V., Udut E.V., Miroshnichenko L.A., Simanina E.V., Stavrova L.A., Chaikovskiy A.V., Markova T.S., ... Bekarev A.A. Effect of pegylated hyaluronate-endo- β -N-acetylhexosaminidase on humoral mechanisms

regulating the functions of progenitor cells during chronic hepatitis. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* = *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013;155(2):179–182. [In Russian].

6. Dygay A.M., Zyuzkov T.N., Zhdanov V.V., Madonov P.G., Artamonov A.V., Bekarev A.A., Udu V.V. Immobilized granulocyte colony-stimulating factor. Pharmacological properties and prospects of use. Tomsk: Pechatnaya Manufaktura, 2011. 149 p. [In Russian].

7. Kinsht D.N., Kochneva G.V., Madonov P.G., Kovaleva N.V. Specific antiviral activity against hepatitis C virus oral drug based on immobilized interferon λ -1. *Rational Pharmacotherapy*: proc. conf., Saint-Petersburg, October 6–8, 2016. Saint-Petersburg, 2016. 81–83. [In Russian].

8. Bekarev A.A., Artamonov A.V., Vereshchagin E.I. Method of immobilization of biologically active

substance (BAS) on a carrier (variants) and BAS-carrier conjugate obtained by these methods. Pat. 2409669 RF; published 20.01.2011. [In Russian].

9. Topchieva I.N. Biochemical applications of poly(ethylene glycol). *Uspekhi khimii* = *Russian Chemical Reviews*. 1980;49(3):494–517. [In Russian]. doi: 10.1070/RC1980v049n03ABEH002458

10. Ibragimov A.N., Bikhullin A.G., Sataeva D.A., Lopukhov L.V., Zainullin L.I., Alimova F.K. Chromatographic methods of protein purification. Textbook. Kazan: FGAOU VPO KFU, 2013. 48 p. [In Russian].

11. Shvetsova A.M., Ershov K.I., Korolev M.A., Madonov P.G. Experimental results on the development of highly purified hyaluronate-endo- β -N-acetylhexosaminidase as a pharmaceutical substance for a drug product. *Byulleten' meditsinskoy nauki* = *Bulletin of Medical Science*. 2023;(4):68–80. [In Russian]. doi: 10.31684/25418475-2023-4-68

Сведения об авторах:

Швецова Александра Михайловна, ORCID: 0009-0002-7735-6032, e-mail: aleksa-2904@mail.ru

Ершов Константин Игоревич, к.б.н., ORCID: 0000-0003-4139-036X, e-mail: ershov_k@bk.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

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

Information about the authors:

Alexandra M. Shvetsova, ORCID: 0009-0002-7735-6032, e-mail: aleksa-2904@mail.ru

Konstantin I. Ershov, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-4139-036X, e-mail: ershov_k@bk.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

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

Поступила в редакцию 17.08.2023

После доработки 21.09.2023

После повторной доработки 17.01.2024

Принята к публикации 18.01.2024

Received 17.08.2023

Revision received 21.09.2023

Second revision received 17.01.2024

Accepted 18.01.2024

Доклиническая оценка эффективности экспериментальных инфузионных растворов разной осмолярности при острой кровопотере в эксперименте на крысах

И.А. Шперлинг¹, А.В. Крупин¹, Н.К. Арокина^{1,2}, О.А. Рогов³

¹ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины
Минобороны России

195043, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4

² Институт физиологии имени И.П. Павлова РАН

199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

³ Ростовский государственный медицинский университет

344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

Резюме

Цель исследования – экспериментальная оценка эффективности инфузионных растворов разной осмолярности при острой кровопотере в эксперименте на крысах. **Материал и методы.** Эксперименты выполнены на 30 крысах-самцах линии Вистар (320 ± 35 г). Дизайн исследования включал в себя обезболивание, моделирование острой кровопотери до 50 % объема циркулирующей крови, ее восполнение экспериментальными инфузионными растворами на основе производных полиглюкана (расчетная осмолярность 1026,6, 1784,2 и 2566,6 мОсм/л), исследование выживаемости, функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, кислотно-основного состояния и парциального давления газов крови через 5, 30, 60, 120, 180 мин после начала восполнения объема циркулирующей крови. В качестве препарата сравнения использован инфузионный раствор «Гемостабил». **Результаты.** Наибольшая выживаемость, восстановление гемодинамики и кислотно-основного состояния и парциального давления газов крови у крыс получены в результате инфузии раствора с осмолярностью 1026,6 мОсм/л. В этой группе животных выживаемость составила 100 %, артериальное давление восстанавливалось через 5 мин после начала инфузии, показатели кислотно-основного состояния, парциальное давление газов крови нормализовывались к 120-й минуте эксперимента. Все результаты имели статистически значимые различия ($p < 0,05$) относительно значений в других экспериментальных группах. **Заключение.** Обращец раствора осмолярностью 1026,6 мОсм/л является наиболее эффективным для восстановления гемодинамики у крыс с кровопотерей до 50 % объема циркулирующей крови. Обоснована целесообразность исследования безопасности этого инфузионного раствора на основе производных полиглюкана в качестве препарата для восполнения острой кровопотери.

Ключевые слова: острая кровопотеря, артериальное давление, частота сердечных сокращений, кислотно-основное состояние крови, гипертонический инфузионный раствор.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Крупин А.В., e-mail: 1930i@mail.ru

Для цитирования: Шперлинг И.А., Крупин А.В., Арокина Н.К., Рогов О.А. Доклиническая оценка эффективности экспериментальных инфузионных растворов разной осмолярности при острой кровопотере в эксперименте на крысах. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(2):80–89. doi: 10.18699/SSMJ20240210

Pre-clinical evaluation of effectiveness of infusion solutions with different osmolarity during acute blood loss in experiments on rats

I.A. Shperling¹, A.V. Krupin¹, N.K. Arokina^{1,2}, O.A. Rogov³

¹ State Scientific-Research Test Institute of Military Medicine of Minoborony of Russia
195043, Saint-Petersburg, Lesoparkovaya, st., 4

² Pavlov Institute of Physiology of RAS
199034, Saint-Petersburg, Makarova emb., 6

³ Rostov State Government Medical University
344022, Rostov-on-Don, Nahichevansky ln., 29

Abstract

The aim of the research was to experimentally evaluate the effectiveness of infusion solutions with different osmolarity during acute blood loss in experiments on rats. **Material and methods.** Experiments approved by the local Ethics Committee, have been done on 30 male rats line Vistar (320 ± 35 g). Design of the research included anesthesia, simulation of acute blood loss to 50 % of circulating blood volume, its replenishment with experimental infusion solutions based on polyglycan derivatives (estimated osmolarity 1026.6, 1784.2, 2566.6 mOsm/l), research of survivability, functional state of cardiovascular and respiratory systems, blood acid-base status and gas partial pressure 5, 30, 60, 120, 180 min after the beginning of replenishment of circulating blood volume. The infusion solution Hemostabil was used as a comparison product. **Results.** The highest survival rate, restoration of hemodynamics and acid-base state and blood acid-base status and gas partial pressure were obtained as a result of infusion of solution with osmolarity 1026.6 mOsm/l. In this group of animals survivability accounted for 100 %, arterial pressure restored in 5 minutes after the start of infusion, indicators of blood acid-base status and gas partial pressure normalized in 120 min of experiment. All of the results had statistically significant differences ($p < 0.05$) relative to values in other experimental groups. **Conclusions.** Sample of solution with osmolarity 1026.6 mOsm/l is the most effective in restoration of hemodynamics of rats with the blood loss up to 50 % of circulating blood volume. The expediency of the researches of safety of this infusion solution based on polyglucan derivatives in the capacity of medication for replenishment acute blood loss is substantiated.

Key words: acute blood loss, arterial pressure, the frequency of cardiac contractions, acid-base state of blood, hypertonic infusion solution.

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

Correspondence author: Krupin A.V., e-mail: 1930i@mail.ru

Citation: Shperling I.A., Krupin A.V., Arokina N.K., Rogov O.A. Pre-clinical evaluation of effectiveness of infusion solutions with different osmolarity during acute blood loss in experiments on rats. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):80–89. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240210

Введение

Анализ статистики различных чрезвычайных ситуаций показывает, что пострадавшие часто получают повреждения, сопровождающиеся острой кровопотерей и приводящие без адекватного лечения к высокому риску гибели. Утрата определенного объема циркулирующей крови (ОЦК) вызывает развитие патологических и компенсаторных реакций в организме [1, 2]. Нарушается макро- и микрогемодинамика, возникают гипоксия, полиорганная недостаточность [3–5]. Интенсивная терапия острой кровопотери предполагает проведение экстренных и неотложных мероприятий для устранения дефицита ОЦК. Восполнение ОЦК и стабилизация гемодинамики снижают риск развития необратимых патологических реакций организма в ответ на острую гиповолемию. При оказании помощи на месте получения травмы и на догоспитальном этапе рекомендовано вливание 1–2 литров плазмозамещающих растворов [6, 7].

Перспективным для оказания экстренной медицинской помощи при острой кровопотере

является применение гиперосмолярных растворов в малых объемах, что позволяет значительно сокращать время проведения инфузионной терапии [8, 9]. Однако известно, что применение гипертонических инфузионных растворов может вызывать гипернатриемию (гиперхлоремию) с повышенной осмолярностью и метаболическим ацидозом, создавая предпосылки развития гиперосмолярного синдрома и гиперхлоремического ацидоза с отрицательными последствиями для пострадавших. Во избежание негативных последствий применения гипертонических растворов необходимо дополнительное введение изосмолярных растворов, что не всегда возможно на догоспитальном этапе при ограниченных возможностях в условиях чрезвычайных ситуаций [6, 10].

В связи с этим перспективной задачей является разработка инфузионных растворов, не требующих последующей инфузии изосмолярных растворов. Решением данной проблемы может быть исследование применения инфузионных растворов с достаточной, но при этом безопасной гипертоничностью, эффективных для использо-

вания на догоспитальном этапе, что определило цель настоящего исследования.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 30 крысах-самцах линии Вистар массой 320 ± 35 г. Содержание крыс и все манипуляции с ними выполнены в соответствии с этическими принципами и нормативными документами по проведению экспериментов на животных, требованиями нормативно-правовых актов о порядке работы с лабораторными животными Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Исследование одобрено локальным комитетом по этике при Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (протокол № 224 от 23.07.2019).

Проведена оценка безопасности трех экспериментальных инфузионных растворов на основе производных полиглюкана, различных по содержанию хлорида натрия (расчетная осмолярность – 1026,6, 1784,2 и 2566,6 мОсм/л). В качестве препарата сравнения выбран «Гемостабил» (2567,0 мОсм/л). На первом этапе эксперимента крысы были распределены на пять групп по шесть животных в каждой: группа 1 – восполнение ОЦК раствором Р-1 (декстран 40000 кДа, 12,5 % нейтральных сахаров, 3 % NaCl, расчетная осмолярность 1026,6 мОсм/л); группа 2 – восполнение ОЦК раствором Р-2 (декстран 40000 кДа, 12,5 % нейтральных сахаров, 5 % NaCl, расчетная осмолярность 1784,2 мОсм/л); группа 3 – восполнение ОЦК раствором Р-3 (декстран 40000 кДа, 12,5 % нейтральных сахаров, 7,5 % NaCl, расчет-

ная осмолярность 2566,6 мОсм/л); группа 4 – восполнение ОЦК «Гемостабил» (декстран 4000 кДа, 12,5 % нейтральных сахаров, 7,5 % NaCl, расчетная осмолярность 2567,0 мОсм/л); группа 5 – контрольная (без восполнения ОЦК).

После общего обезболивания (внутримышечное введение раствора золетила 100 и 2%-го ксилазина 1:5 из расчета 0,01 мл/кг веса) для моделирования кровопотери и забора крови осуществляли доступ к артериям задних конечностей крыс с двух сторон. Через катетер левой бедренной артерии забирали кровь со скоростью 0,5 мл/мин с помощью инфузомата SN-50 (Sino, Китай) до достижения стойкой гипотонии в течение 2 мин (систолическое артериальное давление 35–40 мм рт. ст.). Объем кровопотери составлял 50 % ОЦК ($8,52 \pm 0,57$ мл) исходя из расчетного ОЦК крысы 5 % от массы тела [11]. Продолжительность экфузии крови и 2 мин стойкой артериальной гипотонии считали как период кровопотери. Через 2 мин после стабилизации гипотонии животным опытных групп в левую бедренную артерию с помощью инфузомата вводили исследуемые растворы температурой 37 °С со скоростью 0,5 мл/мин в дозах 4 мл/кг веса животного (рекомендуемая доза для гипертонического раствора NaCl) [10]. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

В ходе исследования оценивали выживаемость, показатели функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, кислотно-основное состояние (КОС). Среднее артериальное давление (СрАД) через катетер правой бедренной артерии, частоту сердечных сокращений (ЧСС) и частоту дыхательных движений (ЧДД) регистрировали с помощью системы дат-

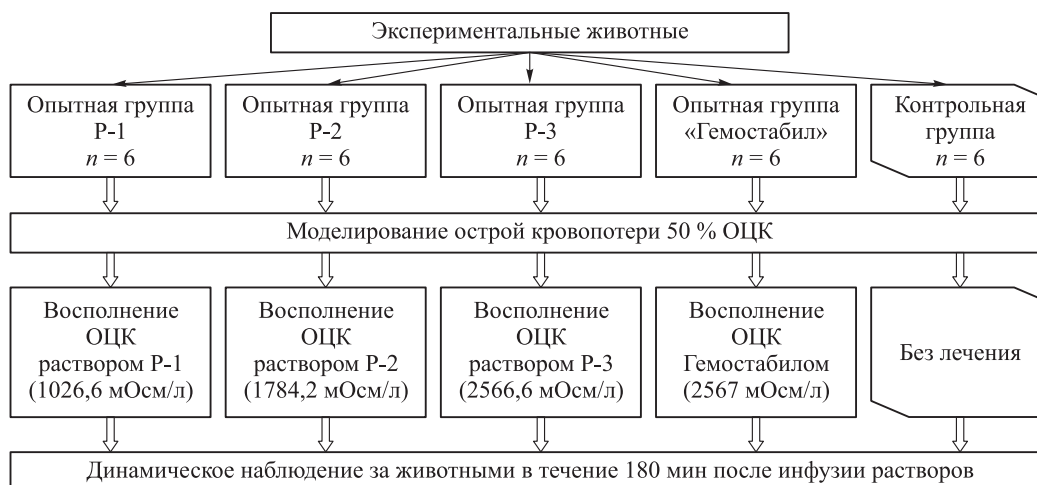


Рис. 1. Дизайн исследования по оценке эффективности инфузионных растворов при восполнении ОЦК после острой кровопотери

Fig. 1. Design of the research of evaluation of effectiveness of infusion solutions in CBV replenishment after acute blood loss

чиков и «АЦП» («L-Card», Россия; программа «L-Graph»), с помощью портативного биохимического анализатора i-STAT® (США) определяли кислотность (pH), парциальное давление углекислого газа и кислорода, концентрацию гидрокарбоната и лактата. Все показатели в опытных группах регистрировали до кровопотери, после периода кровопотери и через 5, 30, 60, 120, 180 мин после начала восполнения ОЦК. У крыс в контрольной группе данные оценивали в соответствующие промежутки времени. Выведение животных из опыта осуществляли путем введения летальной дозы лекарственного средства для общей анестезии животных (золетил 100).

Для определения типа распределения данных использовали критерий Шапиро–Уилка. Полученные переменные в исследуемых выборках были представлены в виде медианы (Me) с 1-м и 3-м квартилями [Q_{25} ; Q_{75}]. Для определения статистической значимости различий показателей в динамике в группе использовали непараметрический W -критерий Вилкоксона, между двумя сравниваемыми выборками различных групп – критерий Манна–Уитни.

Результаты

Оценка выживаемости показала, что в контрольной группе, в которой животным моделировали острую кровопотерю в объеме 50 % ОЦК

и в дальнейшем ее не восполняли, гибель животных составила 100 %: четыре крысы погибли через 15–20 мин после окончания кровопотери, две – через 40–60 мин. Вливание раствора Р-1 обеспечило 100%-ю выживаемость животных в течение всего периода наблюдения (180 мин от начала стойкой гипотонии). После введения раствора Р-2 к окончанию периода наблюдения выжили четыре крысы, две погибли через 60 и 120 мин от начала стойкой гипотонии. В группах 3 и 4 наблюдалась 100%-я гибель животных в течение 180 мин от начала стойкой гипотонии.

В результате кровопотери 50 % ОЦК наблюдали снижение СрАД до 35–40 мм рт. ст., величины ЧСС и ЧДД. В контрольной группе у двух крыс после кровопотери за счет компенсаторного механизма СрАД повысилось только до 66–71 мм рт. ст. к 30-й минуте, затем снизилось; активизации дыхания и ЧСС не наблюдалось, что в целом привело к гибели животных. Реакция на лечение растворами состояла в быстром росте СрАД, так, уже к 5-й минуте наблюдали повышение этого показателя до 71–83 % от исходного уровня ($p < 0,05$) (рис. 2, а). К 30-й минуте СрАД у животных незначительно снижалось и составляло в группе 1 71 %, в группе 2 – 66 %, в группе 4 («Гемостабил») – 67 % от исходного. В группе 3 СрАД составило 53 %, что значимо меньше ($p < 0,05$), чем при лечении раствором Р-1, и продолжало снижаться до 120 мин (или времени

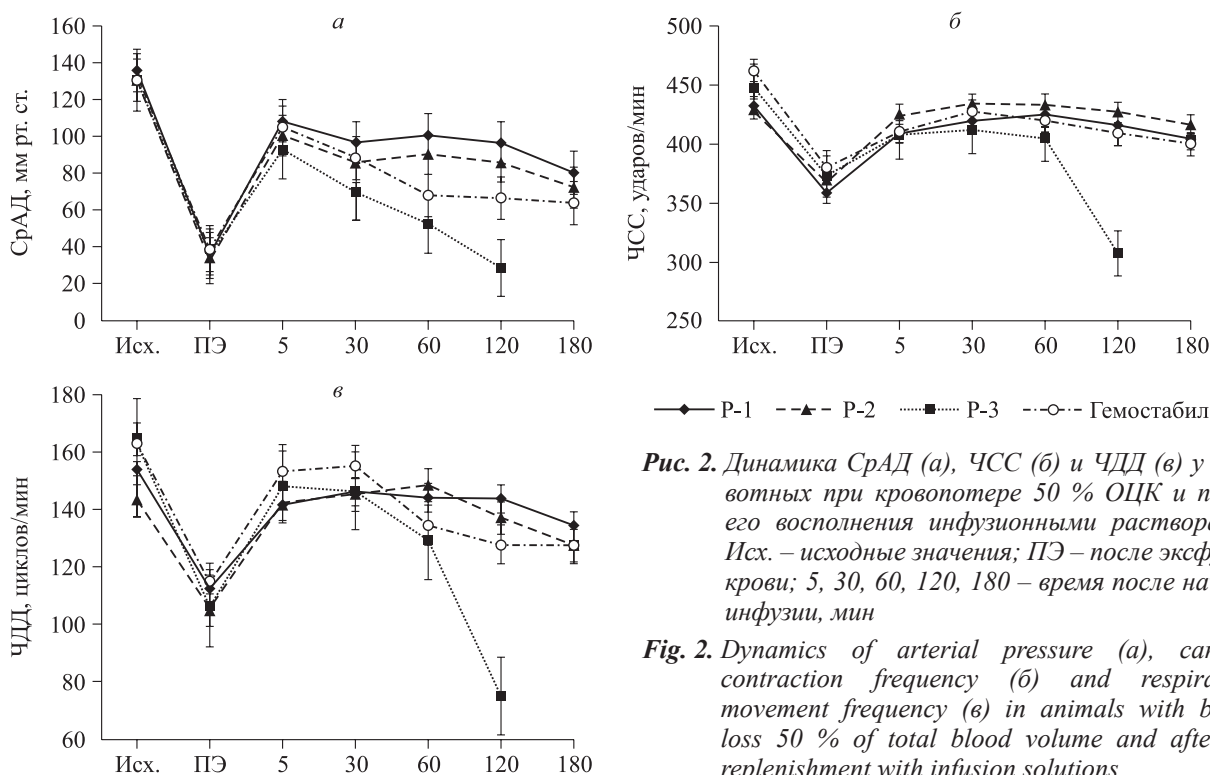


Рис. 2. Динамика СрАД (а), ЧСС (б) и ЧДД (в) у животных при кровопотере 50 % ОЦК и после его восполнения инфузионными растворами; Исх. – исходные значения; ПЭ – после эксфузии крови; 5, 30, 60, 120, 180 – время после начала инфузии, мин

Fig. 2. Dynamics of arterial pressure (а), cardiac contraction frequency (б) and respiratory movement frequency (в) in animals with blood loss 50 % of total blood volume and after its replenishment with infusion solutions

гибели животных). Растворы Р-1 и Р-2 стабильно поддерживали этот уровень СрАД в течение 120 мин, но к 180-й минуте показатели снизились до 59 и 55 % от исходных соответственно. К 60-й минуте СрАД в группе 4 («Гемостабил») составляло 52 % от исходных значений, что значимо меньше ($p < 0,05$), чем при лечении растворами Р-1 и Р-2.

Эксфузия крови вызывала у всех животных снижение ЧСС на 14–20 %. Вливание растворов повышало ЧСС до 89–96 % от показателей исходного состояния. У животных в группах, получавших лечение растворами Р-1, Р-2 и «Гемостабил», ЧСС к 60-й минуте составляла 98–100 % от исходных значений и оставалась стабильной на протяжении всего периода наблюдения. У животных группы 3 с 30-й минуты начиналось снижение ЧСС до резкого падения к моменту гибели (120 мин) (рис. 2, б). Кровопотеря приводила к уменьшению ЧДД на 20–40 % (рис. 2, в). После начала восполнения ОЦК растворами Р-1, Р-2 и «Гемостабил» уже к 5-й минуте показатели восстанавливались и оставались стабильными на протяжении периода наблюдения (180 мин). Вливание раствора Р-3 также повышало ЧДД, однако начиная с 30-й минуты она начинала снижаться и достигала 45 % от исходных к моменту гибели (120 мин).

Изменения показателей КОС и парциального давления газов крови при кровопотере и восполнении ОЦК растворами представлены в таблице. По окончании периода стабильной гипотонии перед началом инфузии рН крови у животных всех групп понижался от 7,4 до 7,3–7,25. После введения исследуемых растворов падение замедлялось. К 5-й минуте после введения растворов Р-1, Р-2 и «Гемостабила» рН был выше, чем у крыс группы 3 ($p < 0,05$), в дальнейший период наблюдения значения рН в группах 1, 2 и 4 держались практически на постоянном уровне. При возмещении кровопотери раствором Р-3 через 120 мин от начала инфузии рН артериальной крови значительно снижался ($p < 0,05$). В результате эксфузии крови уровень лактата в крови увеличивался в 3,5–4 раза. К 5-й минуте после инфузии растворов Р-1 и Р-2 удалось уменьшить этот рост до 3-кратного, затем содержание лактата постепенно повышалось. К 120-й минуте в группе 3 было отмечено значительное увеличение концентрации лактата в 7,9 раза, в группе 4 – в 4 раза.

Кровопотеря приводила к снижению напряжения углекислого газа в артериальной крови на 22–25 %. Инфузия раствора Р-1 к 5-й минуте повышала $p\text{CO}_2$ практически до исходного уровня, Р-2, Р-3 – до 87–90 %, «Гемостабил» – до 77 % от исходных значений. В течение дальнейшего периода наблюдения $p\text{CO}_2$ постепенно уменьша-

лось, в группе 1 значение этого параметра через 120 мин после инфузии составляло 83 % от исходных значений, в группах 2, 3 и 4 – 66, 50 и 64 % соответственно. Парциальное давление кислорода после эксфузии крови было повышено у всех крыс на 14–18 %. Введение растворов Р-1, Р-2 и «Гемостабила» остановило рост показателя, и к 30-й минуте $p\text{O}_2$ было выше на 4–7 % по сравнению с исходным. В дальнейшем в течение всего периода наблюдения значительных колебаний показателя в этих группах не наблюдали. В группе 3 к 120-й минуте после инфузии раствора $p\text{O}_2$ уменьшалось до 82 % от исходного (см. таблицу). Кровопотеря вызывала снижение концентрации бикарбоната у всех животных на 32–40 %. Введение раствора Р-1 к 5-й минуте увеличило концентрацию HCO_3^- до 79 % от исходной, но к 120-й минуте показатель снизился до 70 %. После введения раствора Р-2 и «Гемостабила» происходило плавное снижение содержания бикарбоната, которое к 120-й минуте составляло 56 и 44 % от исходного соответственно. В отличие от этого, у крыс группы 3 на 30-й минуте наблюдалось усиление снижения концентрации HCO_3^- , которая к 120-й минуте составляла 31,1 % от исходной ($p < 0,05$).

Обсуждение

Как сказано выше, применение гипертонических инфузионных растворов может вызывать гипернатриемию и/или гиперхлоремию с повышенной осмолярностью и метаболическим ацидозом, с последующим развитием гиперосмолярного синдрома и гиперхлоремического ацидоза. С целью купирования данных последствий применяют изоосмолярные инфузионные растворы, которые необходимо вливать после использования гипертонических растворов [6]. В настоящей работе испытаны три экспериментальных раствора, одинаковых по основному составу и различных по содержанию натрия хлорида.

В результате кровопотери 50 % ОЦК у всех животных развивалась стойкая гипотония, приводящая к снижению показателей СрАД, ЧСС и ЧДД. Все животные контрольной группы (без восполнения ОЦК) погибли, что подтверждает тяжесть выбранной модели кровопотери [12]; смерть животных в контрольной группе наступала в период, сопоставимый с периодом после начала инфузии в опытных группах, что позволяет говорить о равной тяжести кровопотери. У крыс опытных групп после инфузии исследуемых растворов к 5 мин отмечалось повышение СрАД до 88–94 % от исходного уровня, одновременное восстановление ЧСС и ЧДД указывало на по-

Изменение КОС и парциального давления газов крови при кровопотере и восполнении ОЦК экспериментальными растворами и «Гемостаблом»
Change of indicators acid-base status and blood gas partial pressure during blood loss and the replenishment of CBV with experimental solutions and "Hemostabil"

Параметр	Инфузионный раствор	Исходно	После экфузии	Срок исследования				
				Время после инфузии, мин				
<i>l</i>	2	3	4	5	30	60	120	180
pH	P-1	7,39 [7,35; 7,41]	7,31 [7,28; 7,33]*	7,26 [7,22; 7,30]*	7,28 [7,23; 7,30]**	7,29 [7,26; 7,32]**	7,30 [7,27; 7,32]**	7,30 [7,28; 7,33]*
	P-2	7,35 [7,33; 7,40]	7,31 [7,29; 7,34]*	7,24 [7,22; 7,26]*	7,27 [7,24; 7,29]**	7,28 [7,26; 7,31]**	7,29 [7,26; 7,31]**	7,27 [7,24; 7,30]*
	P-3	7,38 [7,35; 7,42]	7,33 [7,30; 7,35]*	7,20 [7,18; 7,21]**	7,20 [7,17; 7,21]**	7,23 [7,21; 7,24]**	6,96 [6,90; 6,71]**	—
	Гемостабил	7,37 [7,34; 7,40]	7,31 [7,28; 7,34]*	7,25 [7,23; 7,28]*	7,32 [7,30; 7,34]**	7,27 [7,25; 7,30]**	7,20 [7,16; 7,22]*	—
	Контроль	7,39 [7,35; 7,42]	7,29 [7,24; 7,31]*	7,25 [7,18; 7,27]*	7,20 [7,11; 7,12]**	7,11	—	—
Содержание лактата, ммоль/л	P-1	1,7 [1,6; 1,8]	7,0 [6,8; 7,2]*	5,4 [5,3; 5,6]**	6,3 [6,1; 6,4]**	6,3 [6,1; 6,5]**	6,1 [5,9; 6,2]**	6,7 [6,5; 6,8]*
	P-2	1,9 [1,7; 2,0]	6,9 [6,0; 6,3]*	5,6 [5,4; 5,7]**	5,5 [5,3; 5,8]**	5,4 [5,2; 5,6]**	6,4 [6,3; 6,6]**	5,8 [5,7; 6,0]*
	P-3	1,7 [1,6; 1,8]	6,8 [6,7; 7,0]*	6,8 [6,6; 6,9]*	7,9 [7,7; 8,1]**	8,5 [8,4; 8,7]**	13,4 [13,2; 13,7]**	—
	Гемостабил	1,8 [1,6; 1,9]	6,8 [5,6; 6,1]*	5,2 [5,0; 5,5]**	6,8 [6,7; 7,0]**	7,5 [7,3; 7,7]**	7,2 [7,0; 7,3]*	—
	Контроль	1,6 [1,5; 1,8]	6,8 [5,4; 7,5]*	7,9 [6,8; 8,7]**	9,2 [8,4; 9,7]**	9,5 [9,0; 9,9]**	—	—
pO ₂ , мм рт.ст.	P-1	99,1 [97,4; 101,8]	112,8 [110,6; 114,2]*	111,0 [110,0; 113,2]**	107,4 [105,8; 108,7]**	110,0 [108,6; 112,4]**	107,0 [105,0; 109,0]**	111,7 [110,0; 112,9]*
	P-2	96,1 [94,2; 99,6]	113,1 [112,1; 114,3]*	99,7 [97,6; 101,3]*	100,3 [99,8; 101,2]**	103,4 [101,2; 104,4]**	105,8 [103,8; 106,8]**	101,6 [100,0; 103,2]*
	P-3	99,7 [97,6; 102,2]	116,8 [114,2; 118,8]*	99,7 [97,7; 101,0]*	106,3 [105,3; 108,0]**	106,3 [104,8; 108,0]**	82,0 [81,2; 84,0]**	—
	Гемостабил	99,0 [99,0; 103,0]	109,0 [107,0; 110,2]*	92,7 [91,1; 93,8]**	92,7 [91,3; 94,0]**	92,7 [91,0; 93,0]*	94,0 [93,0; 95,6]*	—
	Контроль	98,5 [96,8; 102,6]	118,0 [114,0; 130,3]*	109,0 [106,3; 120,8]*	102,0 [98,0; 104,0]**	92,0 [89,5; 101,8]*	—	—

Окончание таблицы

1	2	3	4	5	6	7	8	9
pCO ₂ , мм рт.ст.	P-1	39,6 [38,2; 42,4]	31,8 [31,0; 32,6]*	38,1 [37,0; 39,2]	35,3 [34,0; 36,0]*,†	31,9 [31,0; 32,8]*,†	31,9 [31,1; 33,0]*,†	28,3 [27,5; 29,6]*
	P-2	44,4 [42,6; 46,4]	34,4 [33,0; 36,0]*	38,6 [37,2; 39,0]*	33,7 [32,1; 34,0]*,†	31,7 [30,1; 33,0]*,†	29,1 [28,0; 30,2]*	28,1 [27,0; 30,0]*
	P-3	43,3 [41,2; 44,9]	29,6 [28,6; 31,2]*	39,2 [38,0; 40,4]*	31,7 [30,2; 32,4]*,†	25,0 [24,0; 26,1]*,†	21,5 [20,2; 22,6]*	—
	Гемостабил	42,1 [40,3; 43,6]	35,6 [34,4; 36,4]*	36,3 [35,0; 36,9]*	35,3 [34,5; 36,8]*,†	33,9 [31,8; 34,8]*,†	30,0 [29,0; 31,2]*	—
	Контроль	39,5 [38,6; 42,1]	34,1 [32,3; 35,8]*	33,3 [32,0; 34,7]*	28,2 [27,4; 28,5]*,†	21,6 [21,0; 22,6]*,†	—	—
	P-1	22,9 [22,0; 23,4]	15,3 [14,0; 15,6]*	18,0 [17,2; 18,6]*,†	16,9 [16,0; 17,8]*,†	16,0 [15,4; 16,4]*,†	16,1 [15,2; 16,7]*,†	14,4 [13,8; 19,0]*
Содержание HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	P-2	24,6 [24,0; 25,6]	16,7 [16,1; 17,8]*	16,6 [16,0; 17,2]*,†	15,7 [15,0; 16,6]*,†	16,6 [16,2; 17,2]*,†	13,7 [13,1; 14,9]*	14,4 [13,6; 15,2]*
	P-3	25,7 [24,9; 26,2]	15,4 [14,6; 16,0]*	15,3 [14,7; 15,9]*	13,3 [12,9; 13,9]*,†	11,3 [11,0; 11,9]*,†	8,0 [7,6; 8,4]*,†	—
	Гемостабил	27,2 [27,0; 27,8]	18,0 [17,6; 18,2]*	17,7 [17,2; 18,3]*,†	16,8 [16,0; 17,4]*	15,8 [15,2; 16,4]*,†	12,0 [11,8; 12,2]*	—
	Контроль	25,1 [24,1; 25,6]	14,8 [13,6; 16,0]*	13,4 [11,8; 14,5]*,†	10,1 [9,3; 12,1]*,†	8,4 [7,2; 10,2]*,†	—	—

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – исходных (до кровопотери), # – группы «Гемостабил», † – группы «Контроль».

ложительную динамику кислородного обеспечения тканей. Учитывая, что в патогенезе геморрагического шока, развивающегося в результате острой кровопотери, ключевую роль играет нарушение гемодинамики [13, 14], выживаемость животных в постинфузионный период свидетельствует о наличии выраженного гемодинамического эффекта у испытуемых растворов. Восполнение ОЦК инфузионным раствором меньшей осмолярности способствовало увеличению выживаемости животных.

В результате эксфузии крови у всех животных развивался метаболический ацидоз, уменьшались рН, насыщение крови кислородом, щелочной резерв крови. Известно, что снижение рН на 0,2–0,3 вызывает коматозное состояние, а на 0,3–0,4 – гибель [15–17]. Введение растворов Р-1 и Р-2 замедляло падение рН. Изменения рН крови коррелировали с динамикой концентрации гидрокарбоната, что объясняется компенсаторной реакцией карбонатной буферной системы крови в стабилизации кислотности плазмы крови. Так, динамика показателей буферных систем свидетельствовала о менее выраженном расходовании гидрокарбоната крови после введения раствора Р-1. После вливания растворов Р-2 и «Гемостабил» содержание HCO₃⁻ продолжало медленно снижаться на фоне уменьшения рН, что говорит о продолжении развития метаболического ацидоза [18]. При этом парциальное давление кислорода в крови у животных после инфузии раствора Р-1 было статистически значимо более высоким по сравнению с аналогичными показателями у животных в группе 4. После кровопотери произошла централизация кровообращения, сработали компенсаторные механизмы. Р-1 и Р-2 поддерживали уровень рО₂ на протяжении всего эксперимента более эффективно, чем растворы Р-3 и Р-4.

Полученные данные показали, что растворы Р-1 и Р-2 способствуют более благоприятному течению метаболических процессов в органах и тканях по сравнению с раствором Р-3. Это проявлялось в меньшей выраженности ацидоза, меньшей концентрации лактата и лучшей усвояемости кислорода, что косвенно свидетельствовало о нормализации микроциркуляции в тканях. Сред-

ную продолжительность жизни животных после тяжелой кровопотери определяли такие биохимические показатели артериальной крови, как pH, pCO_2 , концентрация гидрокарбоната и лактата. Введение раствора Р-3, по осмолярности схожего с «Гемостабилом», не обеспечило стабилизацию артериального давления, ЧСС и ЧДД, а также показателей КОС и парциального давления газов крови. Учитывая идентичное содержание ионов натрия и хлора в данных растворах, очевидно, что повышенный уровень сахаров в растворе Р-3 по сравнению с «Гемостабилом» негативно влиял на указанные показатели. Применение гипертонического (7,5 %) раствора натрия хлорида в сочетании с декстраном и дополнительными нейтральными сахарами приводило к увеличению агрегации крови, что в свою очередь снижало снабжение тканей кислородом, тем самым повышая концентрацию лактата [18], что ассоциируется с увеличением смертности [19] и коррелирует с выживаемостью в группе 3.

У крыс группы 2 наблюдалась активизация параметров, сходная эффектами, наблюдаемыми в группе 1, но отсутствовала абсолютная выживаемость, поэтому нами сделан выбор в пользу раствора Р-1. Оказалось, что раствор Р-1, с меньшим содержанием хлорида натрия и меньший по осмолярности, обеспечил 100%-ю выживаемость животных без дополнительного вливания изоосмолярного раствора и более благоприятно влиял на функционирование сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также на показатели КОС и парциальное давление газов крови.

Заключение

Абсолютная выживаемость, восстановление гемодинамики, КОС и парциального давления газов крови у крыс получены в результате внутриартериальной инфузии раствора Р-1 осмолярностью 1026,6 мОсм/л. В этой группе животных выживаемость составила 100 % без дополнительного вливания изоосмолярного раствора. Артериальное давление восстанавливалось через 5 мин после начала инфузии, показатели КОС и газов крови нормализовывались к 120-й минуте эксперимента. Все величины статистически значимо отличались от соответствующих показателей других экспериментальных групп. Образец раствора осмолярностью 1026,6 мОсм/л явился наиболее эффективным при восстановлении функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем у крыс с кровопотерей 50 % ОЦК. Обоснована целесообразность дальнейших исследований по изучению его эффективности и безопасности в качестве препарата для восполнения острой кро-

вопотери без дополнительного вливания изоосмолярного раствора на догоспитальном этапе.

Список литературы

1. Крупин А.В., Шперлинг И.А., Романов П.А., Шперлинг М.И. Изменение функциональных и лабораторных показателей при восполнении острой кровопотери охлажденным гипертоническим раствором в эксперименте. *Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопас. в чрезв. ситуациях*. 2018;(2):83–94. doi: 10.25016/2541-7487-2018-0-2-83-94
2. Moore E.E., Moore H.B., Kornblith L.Z., Neal M.D., Hoffman M., Mutch N.J., Schöchl H., Hunt B.J., Sauaia A. Trauma-induced coagulopathy. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2021;7(1):30. doi: 10.1038/s41572-021-00264-3
3. Баховадинов Б.Б., Барышев Б.А. Кровезаменители, компоненты крови, посттрансфузионные реакции и осложнения. СПб.: Оптима, 2018. 287 с.
4. Григорьев Е.В., Лебединский К.М., Щеголев А.В., Бобовник С.В., Буланов А.Ю., Заболотских И.Б., Синьков С.В., Шень Н.П., Корнелюк Р.А. Реанимация и интенсивная терапия при острой массивной кровопотере у взрослых пациентов. *Анестезиол. и реаниматол.* 2020;(1):5–24. doi: 10.17116/anaesthesiology20200115
5. Щеголев А.В., Афончиков В.С., Грицай А.Н., Василицына А.В., Шаламов Д.В., Арбузова Д.Г. Анализ изменений в системе гемостаза при дилуции и кровопотере. *Анестезиол. и реаниматол.* 2020;(2):55–59. doi: 10.17116/anaesthesiology202002155
6. Вугерничек А.Ю. Колесников А.Н., Герастовский А.В. Индивидуализация выбора инфузионной терапии. *Военная и тактическая медицина, медицина неотложных состояний*. 2023;1(8):33–42. doi: 10.55359/2782-3296.2023.26.88.004
7. Саткеева А.Ж. Особенности инфузионной терапии. *Бюл. науки и практ.* 2023;9(4):313–321. doi: 10.33619/2414-2948/89/38
8. Керимкулов Б.А., Кабулова Г.С., Исмаилов К.С., Тентиев А.А. Место малообъемной инфузионной терапии в лечении хирургических больных. *Мед. Кыргызстана*. 2018;(5):57–59.
9. Baek S.H., Jo Y.H., Ahn S., Medina-Liabres K., Oh Y.K., Lee J.B., Kim S. Risk of overcorrection in rapid intermittent bolus vs slow continuous infusion therapies of hypertonic saline for patients with symptomatic hyponatremia: *JAMA Intern. Med.* 2021;181(1):81–92. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.5519
10. Рагимов А.А., Щербакова Г.Н. Инфузионно-трансфузионная терапия: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 256 с.
11. Стекольников А.А., Щербакова Г.Г., Яшин А.В., Шараськина О.Г., Денисенко В.Н., Донская Т.К., Винникова С.В., Куляков Г.В., Кузьмин В.А., Копылов С.Н., ... Ирицян Н.В. Лабораторные животные. СПб.: Лань, 2021. 316 с.

12. Шперлинг И.А., Крупин А.В., Арокина Н.К., Рогов О.А. Экспериментальная модель острой кровопотери на крысах для скрининговой оценки специфической активности инфузионных растворов. *Мед. академ. журн.* 2022;22(4):35–44. doi: 10.17816/MAJ109574

13. Васильев А.Г., Хайцев Н.В., Балашов А.Л., Балашов Л.Д., Кравцова А.А., Трашков А.П., Пахомова М.А. О патогенезе синдрома острой кровопотери. *Педиатр.* 2019;10(3):93–100. doi: 10.17816/PED10393-100

14. Курсов С.В., Никонов В.В., Скороплет С.Н. Кровопотеря. *Мед. неотлож. состояний.* 2019;(1):7–21. doi: 10.22141/2224-0586.1.96.2019.158741

15. Баховадинов Б.Б., Барышев Б.А. Кровезаменители, компоненты крови, посттрансфузионные реакции и осложнения. СПб.: Оптима, 2017. 288 с.

16. Бурмистрова О.Ю. Основы реаниматологии. СПб.: Лань, 2020. 224 с.

17. Рыжков И.А., Заржецкий Ю.В., Молчанов И.В. Эффективность применения раствора модифицированного жидкого желатина и аутокрови для восполнения острой кровопотери. *Анестезиол. и реаниматол.* 2018;(6):75–81. doi: 10.17116/anaesthesiology201806175

18. Григорьев Е.В., Лебединский К.М., Щеголев А.В., Бобовник С.В., Буланов А.Ю., Заболотских И.Б., Синьков С.В., Шень Н.П., Корнелюк Р.А. Реанимация и интенсивная терапия при острой массивной кровопотере у взрослых пациентов. *Анестезиол. и реаниматол.* 2020;(1):5–24. doi: 10.17116/anaesthesiology20200115

19. Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Агаджанян В.В. Уровень лактата в крови как прогностический фактор летальности у пациентов с политравмой. *Политравма.* 2017;(4):53–58.

References

1. Krupin A.V., Shperling I.A., Romanov P.A., Shperling M.I. Change of functional and laboratory parameters after compensation of acute blood loss with cooled hypertonic solution in experiment. *Mediko-biologicheskiye i sotsial'no-psikhologicheskiye problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh = Medical-Biological and Social-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations.* 2018;(2):83–94. [In Russian]. doi: 10.25016/2541-7487-2018-0-2-83-94

2. Moore E.E., Moore H.B., Kornblith L.Z., Neal M.D., Hoffman M., Mutch N.J., Schöchl H., Hunt B.J., Sauaia A. Trauma-induced coagulopathy. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2021;7(1):30. doi: 10.1038/s41572-021-00264-3

3. Bakhovadinov B.B., Baryshev B.A. Blood substitutes, blood components, post-transfusion reactions and complications. Saint-Petersburg: Optima, 2018. 288 p. [In Russian].

4. Grigoryev E.V., Lebedinskii K.M., Shchegolev A.V., Bobovnik S.V., Bulanov A.Yu., Zabolotskikh I.B., Sinkov S.V., Shen N.P., Kornelyuk R.A. Resuscitation and intensive care in acute massive blood loss in adults (clinical guidelines). *Anesteziologiya i reanimatologiya = Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2020;(1):5–24. [In Russian]. doi: 10.17116/anaesthesiology20200115

5. Shchegolev A.V., Afonchikov V.S., Gricaj A.N., Vasilitsyna A.V., Shalamov D.V., Arbuzova D.G. Analysis of hemostatic changes in haemodilution and blood loss. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2020;(2):55–59. [In Russian]. doi: 10.17116/anaesthesiology202002155

6. Vugernichek A.Yu., Kolesnikov A.N., Gerasovskiy A.V. Individualization of the choice of infusion therapy (literary review). *Voennaya i takticheskaya meditsina, meditsina neotlozhnykh sostoyaniy = Military and Tactical Medicine, Emergency Medicine.* 2023;1(8):33–42. [In Russian]. doi: 10.55359/2782-3296.2023.26.88.004

7. Satkeeva A.Z. Features of infusion therapy. *Byulleten' nauki i praktiki = Bulletin of Science and Practice.* 2023;9(4):313–321. [In Russian]. doi: 10.33619/2414-2948/89/38

8. Kerimkulov B.A., Kabulova G.S., Ismailov K.S., Tentiev A.A. The place of low-volume infusion therapy in the treatment of surgical patients. *Meditsina Kyrgyzstana = Medicine of Kyrgyzstan.* 2018;(5):57–59. [In Russian].

9. Baek S.H., Jo Y.H., Ahn S., Medina-Liabres K., Oh Y.K., Lee J.B., Kim S. Risk of overcorrection in rapid intermittent bolus vs slow continuous infusion therapies of hypertonic saline for patients with symptomatic hyponatremia: *JAMA Intern. Med.* 2021;181(1):81–92. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.5519

10. Ragimov A.A., Shcherbakova G.N. Infusion-transfusion therapy: guidance. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 256 p. [In Russian].

11. Stekolnikova A.A., Shcherbakova G.G., Yashin A.V., Sharaskina O.G., Denisenko V.N., Donskaya T.K., Vinnikova S.V., Kulyakov G.V., Kuzmin V.A., Kopylov S.N., ... Iritsyan N.V. Laboratory animals. Saint-Petersburg: Lan', 2021. 316 p. [In Russian].

12. Shperling I.A., Krupin A.V., Arokina N.K., Rogov O.A. Experimental model of acute blood loss using rats for screening evaluation of non-specific activity of infusion solutions. *Meditsinskiy akademicheskii zhurnal = Medical Academic Journal.* 2022;22(4):35–44. [In Russian]. doi: 10.17816/MAJ109574

13. Vasiliev A.G., Khaitsev N.V., Balashov A.L., Balashov L.D., Kravtsova A.A., Trashkov A.P., Pakhomova M.A. Pathogenesis of acute hemorrhage syndrome. *Pediatr = Pediatrician.* 2019;10(3):93–100. [In Russian]. doi: 10.17816/PED10393-100

14. Kursov S.V., Nikonov V.V., Skoroplet S.N. Blood loss. *Medsina neotlozhnykh sostoyanii = Emergency medicine*. 2019;(1):7–21. [In Russian]. doi: 10.22141/2224-0586.1.96.2019.158741
15. Bahovadinov B.B., Baryshev B.A. Blood substitutes, blood components, post-transfusion reactions and complications. Saint-Petersburg: Optima, 2017. 288 p. [In Russian].
16. Burmistrova O.Yu. Basics of resuscitation science. Saint-Petersburg: Lan'; 2020. 224 p. [In Russian].
17. Ryzhkov I.A., Zarzhetskij Yu.V., Molchanov I.V. The efficacy of modified fluid gelatin and autologous blood for blood replacement in acute blood loss. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2018;(6):75–81. [In Russian]. doi: 10.17116/anaesthesiology201806175
18. Grigoryev E.V., Lebedinskii K.M., Shchegolev A.V., Bobovnik S.V., Bulanov A.Yu., Zabolotskikh I.B., Sinkov S.V., Shen N.P., Kornelyuk R.A. Resuscitation and intensive care in acute massive blood loss in adults (clinical guidelines). *Anesteziologiya i reanimatologiya = Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2020;(1):5–24. [In Russian]. doi: 10.17116/anaesthesiology20200115
19. Ustyantseva I.M., Khokhlova O.I., Agadzhanian V.V. Blood lactate as a predictor of mortality in patients with polytrauma. *Politравма = Polytrauma*. 2017;(4):53–58. [In Russian].

Информация об авторах:

Шперлинг Игорь Алексеевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7029-8602

Крупин Алексей Владимирович, к.б.н., ORCID: 0000-0001-7683-8115, e-mail: 1930i@mail.ru

Арокина Надежда Константиновна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-2079-1300

Рогов Олег Александрович, к.б.н., ORCID: 0000-0002-0302-3211

Information about the authors:

Igor A. Shperling, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7029-8602

Alexey V. Krupin, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-7683-8115, e-mail: 1930i@mail.ru

Nadezhda K. Arokina, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-2079-1300

Oleg A. Rogov, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-0302-3211

Поступила в редакцию 08.07.2023

После доработки 26.01.2024

После повторной доработки 06.02.2024

Принята к публикации 06.02.2024

Received 08.07.2023

Revision received 26.01.2024

Second revision received 06.02.2024

Accepted 06.02.2024

Маркеры пролиферации и эпителиально-мезенхимального перехода и их сопряженность с экспрессией мРНК гистидинбогатого гликопротеина HRG при заболеваниях молочной железы

С.А. Архипов^{1,2}, А.А. Студеникина^{1,2}, В.В. Архипова², А.В. Проскура¹,
А.И. Аутеншлюс^{1,2}

¹ НИИ молекулярной биологии и биофизики ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Резюме

Риск развития рака молочной железы возрастает при наличии в анамнезе незлокачественных заболеваний молочной железы (НЗМЖ). Поэтому представляется актуальным поиск критериев малигнизации клеток при НЗМЖ. Цель исследования – изучить сопряженность между экспрессией маркеров пролиферации, эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) и мРНК гистидинбогатого гликопротеина (HRG) при НЗМЖ. **Материал и методы.** В биоптатах ткани МЖ 37 больных инвазивной карциномой неспецифического типа (ИКНТ) и 17 пациентов с НЗМЖ иммуногистохимическим методом определяли экспрессию маркеров пролиферации (Ki-67 и циклина (CCND1)), маркеров ЭМП (Е-кадгерина (CDH1), коллагена II типа (CII) и β 1-интегрина (CD29)). Экспрессию мРНК *HRG* оценивали с помощью ПЦР в реальном времени. **Результаты.** Экспрессия мРНК *HRG* выявлена при ИКНТ в 91,9 % случаев (34 из 37), при НЗМЖ – в 82,4 % (14 из 17) и в последнем случае находилась в обратной зависимости от экспрессии CDH1, CD29 и Ki-67. Установлена прямая связь между представленностью Ki-67 и CCND1, CII, между CCND1 и CD29 при НЗМЖ. У больных ИКНТ выявлена прямая корреляция между экспрессией мРНК *HRG* и наличием CII, обратная – между количеством клеток, содержащих CII и CD29. Установлено, что при ИКНТ и НЗМЖ с наличием экспрессии мРНК *HRG* представленность CDH1 меньше, чем в ее отсутствие. **Заключение.** Показатели экспрессии мРНК *HRG* при НЗМЖ в сочетании с оценкой наличия маркеров пролиферации и ЭМП могут быть полезны при разработке критериев вероятностной малигнизации клеток при доброкачественных заболеваниях МЖ.

Ключевые слова: инвазивная карцинома неспецифического типа, незлокачественные заболевания молочной железы, фиброаденома, фиброзно-кистозная болезнь, HRG, Ki-67, CCND1, CDH1, CII, CD29.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания (№ AAAA-A18-118030790008-7) Минздрава России.

Благодарности. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

Автор для переписки: Архипов С.А., e-mail: arhipowsergei@yandex.ru

Для цитирования: Архипов С.А., Студеникина А.А., Архипова В.В., Проскура А.В., Аутеншлюс А.И. Маркеры пролиферации и эпителиально-мезенхимального перехода и их сопряженность с экспрессией мРНК гистидинбогатого гликопротеина HRG при заболеваниях молочной железы. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(2):90–95. doi: 10.18699/SSMJ20240211

Coupling of the expression of proliferation and epithelial-mesenchymal transition markers with the histidine-rich glycoprotein HRG mRNA expression in breast diseases

S.A. Arkhipov^{1,2}, A.A. Studenikina^{1,2}, V.V. Arkhipova², A.V. Proskura¹, A.I. Autenshlyus^{1,2}

¹ Institute of Molecular Biology and Biophysics
of Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

Abstract

Non-malignant breast diseases (NMBD) may increase the risk of developing a malignant neoplasm. Therefore, it seems relevant to search for criteria for cell malignancy in NMBD. Aim of the study was to investigate the relationship between expression of proliferation and epithelial-mesenchymal transition (EMT) markers and histidine-rich glycoprotein (HRG) mRNA in breast diseases. **Material and methods.** In breast biopsy specimens of 37 patients with invasive carcinoma of a non-specific type (ICNT) and 17 patients with NMBD expression of proliferation markers (Ki-67, cyclin D1 (CCND1)) and EMT markers (E-cadherin (CDH1), type II collagen (CII) and β 1-integrin (CD29)) was determined immunohistochemically. *HRG* mRNA expression was estimated using real time PCR. **Results.** *HRG* mRNA expression was detected in 91.9 % cases (34 of 37) in ICNT, 82.4 % (14 of 17) in NMBD and in the latter case was inversely related to the expression of CDH1, CD29 and Ki-67. A direct relationship has been established between the presence of Ki-67 and CCND1, CII, between CCND1 and CD29 in NMBD. In patients with ICNT, a direct correlation was found between the *HRG* mRNA expression and the presence of CII, and an inverse correlation between the number of cells containing CII and CD29. It was found that in ICNT and NMBD with the presence of *HRG* mRNA expression, the CDH1 expression is less than in its absence. **Conclusions.** Indicators of *HRG* mRNA expression in NMBD, combined with the assessment of proliferation and EMT markers, can be useful in developing criteria for cell malignancy in benign breast diseases.

Key words: invasive carcinoma of nonspecific type, non-malignant breast diseases, fibroadenoma, fibrocystic breast disease, HRG, Ki-67, CCND1, CDH1, CII, CD29.

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

Financing. The study was carried out within the framework of the state assignment (No. AAAA-A18-118030790008-7) of Minzdrav of Russia.

Acknowledgments. The study was carried out using the equipment of the Center for Collective Use «Proteomic Analysis», supported by funding from the Russian Ministry of Education and Science (agreement No. 075-15-2021-691).

Correspondence author: Arkhipov S.A., e-mail: arhipowsergei@yandex.ru

Citation: Arkhipov S.A., Studenikina A.A., Arkhipova V.V., Proskura A.V., Autenshlyus A.I. Coupling of the expression of proliferation and epithelial-mesenchymal transition markers with the histidine-rich glycoprotein HRG mRNA expression in breast diseases. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):90–95. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240211

Введение

Согласно литературным данным, риск развития рака молочной железы возрастает при наличии в анамнезе незлокачественных (доброкачественных) заболеваний молочной железы (НЗМЖ) [1–4]. К предраковым заболеваниям отнесены склерозирующий аденоз [5, 6], радиальный рубец [7], внутрипротоковые и внутридольковые пролифераты, которые входят в понятие фиброзно-кистозной болезни и увеличивают риск развития рака МЖ в 1,59–4,74 раза в зависимости от характера НЗМЖ [4, 5, 8]. Эти данные указывают на перспективность исследований, направленных на выявление новых маркеров малигнизации ткани МЖ при НЗМЖ. Одним из процессов, который можно рассматривать в качестве раннего признака клеточной атипии, является эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) [9–11], характеризующийся увеличением экспрессии β 1-интегрина (CD29) и снижением уровня эпителиального мар-

кера Е-кадгерина (CDH1) [9–10]. Этот процесс способствует метаболическому перепрограммированию клеток, увеличивая вероятность их малигнизации [11]. Другим установленным фактором риска малигнизации клеток МЖ при НЗМЖ является высокая пролиферативная активность эпителиальных клеток альвеол и протоков МЖ. Наиболее широко используемыми маркерами для оценки пролиферативной активности клеток при раке МЖ являются белки Ki-67 и циклин D1 (CCND1) [12, 13].

В качестве потенциального маркера малигнизации и злокачественной прогрессии при НЗМЖ выступает гистидинбогатый гликопротеин (histidine-rich glycoprotein, HRG) [14, 15], участвующий в широком спектре биологических процессов, таких как регуляция ангиогенеза, клеточной адгезии, пролиферации клеток и ремоделирования внеклеточного матрикса [16]. Изучение экспрессии маркеров ЭМП и пролиферации,

а также экспрессии мРНК *HRG* в образцах ткани МЖ может способствовать разработке новых подходов для поиска критериев малигнизации клеток при НЗМЖ. Цель исследования – изучить сопряженность между экспрессией маркеров пролиферации, ЭМП и мРНК *HRG* при НЗМЖ.

Материал и методы

Материалом исследования служили биоптаты ткани МЖ 37 женщин с инвазивной карциномой неспецифического типа (ИКНТ) II степени злокачественности и 17 пациенток с НЗМЖ (фиброаденома – 8 человек, фиброзно-кистозная болезнь – 9), проходивших лечение в Новосибирском областном онкологическом диспансере. Исследование и все протоколы одобрены этическим комитетом ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (протокол № 28 от 27.09.2023). Все процедуры выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией 1964 г. и ее последующими поправками (Brazil, Fortaleza, 2013). Все больные были проинформированы о проводимом исследовании, его целях и методах. Письменное информированное согласие на участие в нем и на использование образцов опухоли подписывалось каждой пациенткой и заверялось лечащим врачом. Критериями исключения из исследования были признаки метастазирования в отдаленные органы и наличие обострений хронических заболеваний.

ПЦР в реальном времени (RT-PCR) для определения содержания мРНК *HRG* проводили по следующей схеме. Биоптаты ИКНТ и НЗМЖ (8 мм³), полученные с помощью трепанобиопсии, промывали культуральной средой DMEM-F12 трижды, затем гомогенизировали в течение 5 мин с использованием Tissue Lyser LT (QIAGEN, Германия) при частоте 40 Гц. Последующую экстракцию мРНК выполняли с помощью набора Real Best Extraction 1000 (АО «Вектор-Бест», Россия) согласно протоколу производителя. Для получения комплементарной ДНК (кДНК) использовали набор реагентов для обратной транскрипции (ООО «СИНТОЛ», Россия) и специфические праймеры

(табл. 1). кДНК синтезировали с использованием 1,0 мкг общей РНК, по 20 пМ каждого прямого и обратного праймеров. RT-PCR проводили в присутствии красителя EvaGreen (ООО «СИНТОЛ») в соответствии с рекомендациями производителя. Амплификацию выполняли следующим образом: (1) 98 °С, 2 мин; (2) 98 °С, 5 с; 60 °С, 30 с (40 циклов). Флуоресценцию в реальном времени измеряли в течение 30 с при 55 °С. Относительный уровень экспрессии *HRG* нормализовали до уровня ТАТА-бокс-связывающего белка (TBP) по методу ΔC_t (разница между пороговыми значениями циклов *TBP* и *HRG*).

Для проведения иммуногистохимического анализа биоптаты ИКНТ и НЗМЖ (8 мм³), полученные с помощью трепанобиопсии, фиксировали в нейтральном формалине, обезжизивали и заливали парафином. Срезы депарафинизировали и регидратировали ксилолом и этанолом по стандартной методике. Для выявления экспрессии исследуемых маркеров использовали антитела: анти-Ki-67 (Ki-67 MM1, REF PA0118, Leica Biosystems, Германия), анти-Cyclin D1 (PAA585Hu01, Cloud-CloneCorp., США), анти-CDH1 (Anti-E-Cadherin, Cat. No. 610181, BD Biosciences, США), анти-CII (COL2A1/M2139, Cat. No. sc-52658, Santa Cruz Biotechnology Inc., США), анти-CD29 (Anti-CD29/Clone 18, Cat. No. 610467, BD Biosciences, США) и системы визуализации VECTASTAIN ABC Kit (PK-7200, Vector Laboratories, США) в соответствии с рекомендациями производителей. На окрашенных препаратах оценивали долю клеток, экспрессирующих Ki-67, CCND1, CDH1 и CD29 (при ИКНТ – опухолевых, при НЗМЖ – эпителиальных).

Переменные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Me [25 %; 75 %]), для оценки различий использовали критерий Манна – Уитни. Связь между признаками определяли с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Спирмена (r). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Таблица 1. Пары прямых (F) и обратных (R) праймеров для определения экспрессии мРНК *HRG* и *TBP*

Table 1. Pairs of forward (F) and reverse (R) primers for determining *HRG* and *TBP* mRNA expression

Ген	Номер в GenBank	Последовательность
<i>HRG</i>	3273	F: 5'-AGTACAAAGAGGAGAATGATGACTT-3' R: 5'-CATTTCCCTTCCCCTCCTCTCAC-3'
<i>TBP</i>	6908	F: 5'-ACTGTGAGCCACCGATTCCAGACGTCCAT-3' R: 5'-TAGTCTTAGATGTGCAAGAATCGGA-3'

Таблица 2. Корреляции между экспрессией мРНК *HRG*, *CCND1*, *Ki-67*, *CDH1*, *CII* и *CD29* в биоптатах пациентов с НЗМЖ и ИКНТ**Table 2.** Correlations between *HRG* mRNA, *CCND1*, *Ki-67*, *CDH1*, *CII* and *CD29* expression in biopsies of patients with NMBD and ICNT

Группа пациентов	Пара взаимосвязанных показателей	<i>r</i>	<i>p</i>
НЗМЖ	мРНК <i>HRG</i> – <i>CDH1</i>	–0,736	0,006
	мРНК <i>HRG</i> – <i>CD29</i>	–0,606	0,017
	мРНК <i>HRG</i> – <i>Ki-67</i>	–0,623	0,030
	<i>Ki-67</i> – <i>CCND1</i>	0,643	0,018
	<i>Ki-67</i> – <i>CII</i>	0,591	0,013
	<i>CCND1</i> – <i>CD29</i>	0,604	0,022
ИКНТ	мРНК <i>HRG</i> – <i>CII</i>	–0,391	0,040
	<i>CD29</i> – <i>CII</i>	0,409	0,001

Результаты

При изучении образцов ИКНТ наличие мРНК *HRG* выявлено в 91,9 % случаев (34 из 37), при НЗМЖ – в 82,4 % (14 из 17) ($p > 0,05$). Наибольшее количество корреляционных связей выявлено между показателями экспрессии различных молекулярных маркеров при НЗМЖ (табл. 2). Так, установлено, что выраженность экспрессии мРНК *HRG* находится в обратной зависимости от представленности молекулярных маркеров, характеризующих процесс ЭМП (*CDH1*, *CD29*) и пролиферации (*Ki-67*), при этом последний показатель прямо коррелировал с экспрессией *CCND1* и компонента рыхлой соединительной ткани *CII*. Прямая связь выявлена между долями клеток, содержащих *CCND1* и кластер дифференцировки *CD29*. При иммуногистохимическом анализе образцов ИКНТ обнаружена статистически значимая корреляция между экспрессией *CII*, *CD29* и мРНК *HRG*.

Высказано предположение, что экспрессия мРНК *HRG*, наблюдаемая при НЗМЖ, сопряжена с количеством эпителиальных клеток, теряющих *CDH1* и, следовательно, находящихся в состоянии ЭМП. Для его проверки проведен сравнительный анализ доли клеток, содержащих *CDH1* в биоптатах при ИКНТ и НЗМЖ с наличием и отсутствием мРНК *HRG*. Установлено, что в образцах пациенток как с ИКНТ, так и с НЗМЖ, экспрессирующих мРНК *HRG*, представленность *CDH1* значимо ниже, чем в образцах без мРНК *HRG* ($p = 0,019$ и $p = 0,021$ соответственно) (рисунк).

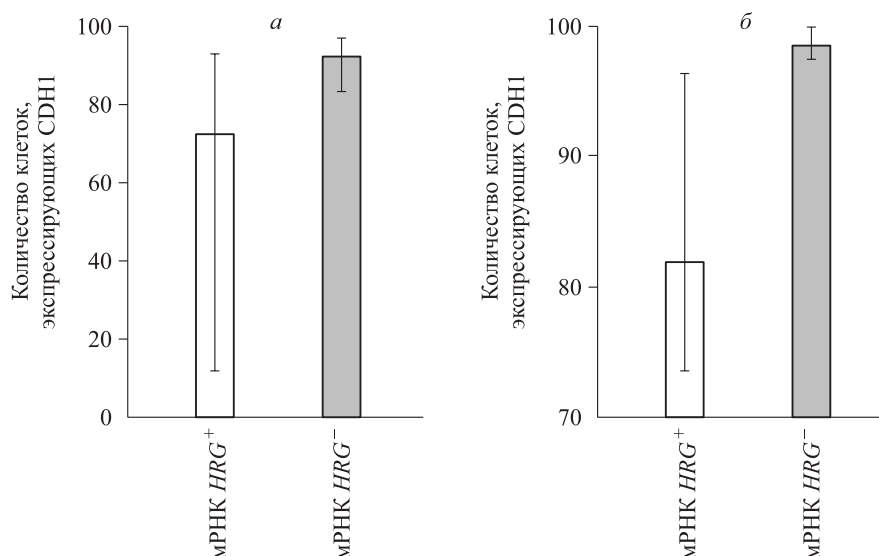
Обсуждение

Результаты настоящего исследования согласуются с данными S. Eissa et al. о том, что мРНК *HRG* выявляется не во всех образцах ткани зло-

качественной опухоли МЖ и при НЗМЖ [15]. Возможно, это связано с особенностями генетической регуляции синтеза мРНК *HRG* и трансляции *HRG*. В ряде работ показано, что *HRG* взаимодействует с большим количеством белковых лигандов и участвует в регуляции различных физиологических и патологических процессов, включая апоптоз, клеточную адгезию, ангиогенез, инфильтрацию опухоли активированными Т-клетками *CD8+* и NK-клетками [14, 17, 18]. В связи с этим высказано предположение, что на разных этапах развития опухолевого процесса роль *HRG* может меняться [16, 17].

Выявленные нами обратные корреляционные связи между экспрессией мРНК *HRG* и белков *Ki-67* и *CDH1* указывают на то, что увеличение экспрессии мРНК *HRG*, наблюдаемое при доброкачественных заболеваниях, сопряжено с уменьшением количества эпителиальных клеток, экспрессирующих маркер ЭМП *CDH1* и маркеры пролиферации *Ki-67* и *CCND1*. Можно предположить, что синтез мРНК *HRG* в тканях МЖ при ИКНТ и в большей степени при НЗМЖ является фактором, стимулирующим ЭМП за счет ингибирования продукции *CDH1* в эпителиальных клетках МЖ. Это согласуется с данными литературы о том, что *HRG* участвует в процессе малигнизации ткани МЖ при НЗМЖ, в том числе за счет его влияния на ЭМП [14, 16].

Полученные нами результаты согласуются с литературными данными о том, что эпителиальные клетки МЖ в состоянии ЭМП приобретают многие, но не все признаки, связанные с мезенхимальным фенотипом, при формировании которого они изменяют адгезивные свойства из-за разрушения *CDH1*, а затем увеличивают подвижность через взаимодействие между актиновым цитоскелетом и клеточными участками адгезии, опосредованными *CD29* и *CII* [18–20]. Обратные



Экспрессия CDH1 в биоптатах больных ИКНТ (а) и НЗМЖ (б) с наличием (mPHK HRG⁺) и отсутствием экспрессии mPHK HRG (mPHK HRG⁻)

CDH1 expression in biopsies of ICNT (a) and NMBD patients (б) with mRNA HRG presence (mRNA HRG⁺) and absence (mRNA HRG⁻)

корреляционные связи между экспрессией mPHK HRG, обнаруженные нами при анализе образцов НЗМЖ, и экспрессией Ki-67 и CDH1 не выявлены при ИКНТ. Это указывает на то, что роль HRG, синтезированного на матрице mPHK HRG, в процессе малигнизации ткани МЖ и в прогрессии опухоли может быть различна.

Заключение

На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что показатели экспрессии mPHK HRG в ткани МЖ при НЗМЖ в сочетании с оценками пролиферации и выраженности маркеров ЭМП могут быть полезны при разработке прогностических критериев малигнизации клеток при доброкачественных НЗМЖ.

Список литературы / References

1. Liu H., Shi S., Gao J., Guo J., Li M., Wang L. Analysis of risk factors associated with breast cancer in women: a systematic review and meta-analysis. *Transl. Cancer Res.* 2022;11(5):1344–1353. doi: 10.21037/tcr-22-193
2. Roman M., Louro J., Posso M., Vidal C., Bargallo X., Vazquez I., Quintana M., Alcantara R., Saladie F., Del Riego J., ... On Behalf Of The Bele And Iris Study Groups. Long-term risk of breast cancer after diagnosis of benign breast disease by screening mammography. *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* 2022;19(5):2625. doi: 10.3390/ijerph19052625
3. Kim S., Xuan T., Song H., Ryu S., Chang Y., Park B. Mammographic breast density, benign breast disease, and subsequent breast cancer risk in 3.9 million Korean women. *Radiology.* 2022;304(3):534–541. doi: 10.1148/radiol.212727
4. Salamat F., Niakan B., Keshtkar A., Rafiei E., Zendehdel M. Subtypes of benign breast disease as a risk factor of breast cancer: a systematic review and meta analyses. *Iran. J. Med. Sci.* 2018;43(4):355–364.
5. Posso M., Alcantara R., Vazquez I., Comerma L., Bare M., Louro J., Quintana M., Román M., Marcos-Gragera R., Vernet-Tomas M., ... BELE study group. Mammographic features of benign breast lesions and risk of subsequent breast cancer in women attending breast cancer screening. *Eur. Radiol.* 2022;32(1):621–629. doi: 10.1007/s00330-021-08118-y
6. Visscher D.W., Nassar A., Degnim A.C., Frost M.H., Vierkant R., Frank R., Tarabishy Y., Radisky D., Hartmann L. Sclerosing adenosis and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014;44(1):205–212. doi: 10.1007/s10549-014-2862-5
7. Aroner S.A., Collins L.C., Connolly J.L., Colditz G., Schnitt S., Rosner B., Hankinson S., Tamimi R. Radial scars and subsequent breast cancer risk: results from the Nurses' Health Studies. *Breast Cancer Res. Treat.* 2013;139(1):277–285. doi: 10.1007/s10549-013-2535-9
8. Castells X., Domingo L., Corominas J.M., Torarocamora I., Quintana M., Bare M., Vidal C., Natal C., Sanchez M., Saladie F., ... Sala M. Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative or proliferative benign breast disease: a study from a population based screening program. *Breast Cancer Res. Treat.* 2015;149(1):237–244. doi: 10.1007/s10549-014-3208-z

9. Mendez M.J., Hoffman M.J., Cherry E.M., Lemon C., Weinberg S. Cell fate forecasting: a data-assimilation approach to predict epithelial-mesenchymal transition. *Biophys. J.* 2020;118(7):1749–1768. doi: 10.1016/j.bpj.2020.02.011
10. Prieto-Garcia E., Diaz-Garcia C.V., Garcia-Ruiz I., Agullo-Ortuno T. Epithelial-to-mesenchymal transition in tumor progression. *Med. Oncol.* 2017;34(7):122. doi: 10.1007/s12032-017-0980-8
11. Sung J.Y., Cheong J.H. Pan-cancer analysis reveals distinct metabolic reprogramming in different epithelial-mesenchymal transition activity states. *Cancers (Basel)*. 2021;13(8):1778. doi: 10.3390/cancers13081778
12. Zhu X., Chen L., Huang B., Wang Y., Ji L., Wu J., Di G., Liu G., Yu K., Shao Z., Wang Z. The prognostic and predictive potential of Ki-67 in triple-negative breast cancer. *Sci. Rep.* 2020;10(1):225. doi: 10.1038/s41598-019-57094-3
13. Ortiz A.B., Garcia D., Vicente Y., Palka M., Belas C., Martin P. Prognostic significance of cyclin D1 protein expression and gene amplification in invasive breast carcinoma. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188068. doi: 10.1371/journal.pone.0188068
14. Thulin A., Ringvall M., Dimberg A., Kareth K., Vaisanen T., Vaisanen M., Hamad O., Wang J., Bjerkvig R., Nilsson B., ... Olsson A. Activated platelets provide a functional microenvironment for the antiangiogenic fragment of histidine-rich glycoprotein. *Mol. Cancer Res.* 2009;7(11):1792–1802. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-09-0094
15. Eissa S., Azzazy H., Matboli M., Shawky S., Said H., Anous F. The prognostic value of histidine-rich glycoprotein RNA in breast tissue using unmodified gold nanoparticles assay. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2014;174(2):751–761. doi: 10.1007/s12010-014-1085-x
16. Cedervall J., Zhang Y., Ringvall M., Thulin A., Moustakas A., Jahnén-Dechent W., Siegbahn A., Olsson A. HRG regulates tumor progression, epithelial to mesenchymal transition and metastasis via platelet-induced signaling in the pre-tumorigenic microenvironment. *Angiogenesis*. 2013;16(4):889–902. doi: 10.1007/s10456-013-9363-8
17. Johnson L.D., Goubran H.A., Kotb R. Histidine rich glycoprotein and cancer: a multi-faceted relationship. *Anticancer Res.* 2014;34(2):593–603.
18. Prieto-Garcia E., Diaz-Garcia C.V., Garcia-Ruiz I., Agullo-Ortuno T. Epithelial-to-mesenchymal transition in tumor progression. *Med. Oncol.* 2017;34(7):122. doi: 10.1007/s12032-017-0980-8
19. Canel M., Serrels A., Frame M.C., Brunton V. E-cadherin-integrin crosstalk in cancer invasion and metastasis. *J. Cell. Sci.* 2013;126(Pt 2):393–401. doi: 10.1242/jcs.100115
20. Nazemi M., Rainero E. Cross-talk between the tumor microenvironment, extracellular matrix, and cell metabolism in cancer. *Front. Oncol.* 2020;10:239. doi: 10.3389/fonc.2020.00239

Сведения об авторах:

Архипов Сергей Алексеевич, д.б.н., ORCID: 0000-0002-1390-4426, e-mail: arhipowsergei@yandex.ru
Студеникина Анастасия Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3936-1316, e-mail: st.aa73@gmail.com
Архипова Валентина Валериевна, ORCID: 0009-0000-0172-0905, e-mail: valia.arkhipova@yandex.ru
Проскура Андрей Викторович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2313-1591, e-mail: avpdok@ngs.ru
Аутеншлюс Александр Исаевич, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0001-7180-010X, e-mail: lpciip@211.ru

Information about the authors:

Sergey A. Arkhipov, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-1390-4426, e-mail: arhipowsergei@yandex.ru
Anastasia A. Studenikina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3936-1316, e-mail: st.aa73@gmail.com
Valentina V. Arkhipova, ORCID: 0009-0000-0172-0905, e-mail: valia.arkhipova@yandex.ru
Andrey V. Proskura, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2313-1591, e-mail: avpdok@ngs.ru
Alexander I. Autenshlyus, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7180-010X, e-mail: lpciip@211.ru

Поступила в редакцию 11.10.2023

После доработки 05.12.2023

После повторной доработки 29.01.2024

Принята к публикации 29.01.2024

Received 11.10.2023

Revision received 05.12.2023

Second revision received 29.01.2024

Accepted 29.01.2024

Взаимосвязь эффективности терапии препаратами сульфонилмочевины со структурными вариантами генов *ABCC8* (rs757110) и *KCNJ11* (rs5219) у больных сахарным диабетом 2 типа при различных клинических фенотипах

И.А. Бондарь¹, М.Л. Филипенко², О.Ю. Шабельникова³, Е.А. Соколова²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

² Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8

³ Государственная Новосибирская областная клиническая больница
630087, г. Новосибирск, ул. Немирова-Данченко, 130

Резюме

В последнее время проводится большое количество исследований, направленных на изучение вариабельности ответа при лечении сахарного диабета 2 типа (СД2), которые делают возможной персонализированную медицину. Однако имеющихся данных недостаточно для принятия решения о выборе сахароснижающих препаратов при СД2, в связи с чем продолжается поиск фенотипических и клинических факторов при анализе фармакогенетического ответа на терапию. Цель исследования – изучить взаимосвязь эффективности терапии препаратами сульфонилмочевины со структурными вариантами генов *ABCC8* (rs757110) и *KCNJ11* (rs5219) у больных СД2 при различных клинических фенотипах. **Материал и методы.** Проведено поперечное клиническое и фармакогенетическое исследование 1271 пациента с СД2, получавших монотерапию сульфонилмочевинной (СМ) или в комбинации с метформином, которые были распределены на три клинических фенотипа: с инсулиновой недостаточностью (инсулинопенический фенотип), с ожирением и умеренной инсулинорезистентностью (классический фенотип) и с выраженной инсулинорезистентностью (инсулинорезистентный фенотип). Хорошим ответом на терапию СМ считали содержание гликированного гемоглобина менее 7 %. **Результаты.** Пациенты с хорошим ответом на терапию СМ по сравнению с больными с его отсутствием при классическом фенотипе отличались меньшей длительностью диабета (соответственно $5,68 \pm 5,22$ и $9,12 \pm 6,10$ года, $p < 0,001$) и более поздним возрастом установления диагноза СД2 (соответственно $54,05 \pm 7,18$ и $49,37 \pm 7,65$ года, $p < 0,001$), при инсулинорезистентном фенотипе – более старшим возрастом выявления СД2 (соответственно $54,35 \pm 7,91$ и $50,10 \pm 7,51$ года, $p = 0,001$). По результатам проведенного логистического регрессионного анализа не обнаружено статистически значимой ассоциации генотипа структурного варианта гена *ABCC8* (rs757110) с эффективностью СМ при различных клинических фенотипах. Наличие генотипа Т/Т гена *KCNJ11* (rs5219) было ассоциировано с лучшим ответом на терапию СМ только в группе больных СД2 с классическим фенотипом (отношение шансов 1,85, 95%-й доверительный интервал 1,05–3,25, $p = 0,041$). **Заключение.** У больных СД2 предикторами хорошего ответа на терапию СМ при классическом фенотипе являлись поздний возраст установления диагноза СД2, меньшая длительность СД2 и наличие генотипа Т/Т структурного варианта гена *KCNJ11* (rs5219); при инсулинорезистентном фенотипе более поздний возраст установления диагноза СД2; при инсулинопеническом фенотипе не выявлено клинических и генетических предикторов эффективности терапии СМ.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, фармакогенетика, сульфонилмочевина, *ABCC8* (rs757110), *KCNJ11* (rs5219).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ 13-04-00520.

Благодарности. Авторы выражают благодарность профессиональному математику НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН Л.В. Щербаковой за помощь в проведении статистического анализа.

Автор для переписки: Шабельникова О.Ю., e-mail: oyushabelnikova@yandex.ru

Для цитирования: Бондарь И.А., Филипенко М.Л., Шабельникова О.Ю., Соколова Е.А. Взаимосвязь эффективности терапии препаратами сульфонилмочевины со структурными вариантами генов *ABCC8* (rs757110) и *KCNJ11* (rs5219) у больных сахарным диабетом 2 типа при различных клинических фенотипах. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(2):96–105. doi: 10.18699/SSMJ20240212

Relationship between the efficacy of sulfonylurea therapy and structural variants of the *ABCC8* (rs757110) and *KCNJ11* (rs5219) genes in patients with type 2 diabetes mellitus with different phenotypes

I.A. Bondar¹, M.L. Filipenko², O.Yu. Shabel'nikova³, E.A. Sokolova²

¹ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia

630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of Siberian Branch of the RAS

630090, Novosibirsk, Akademika Lavrentieva ave., 8

³ Novosibirsk Regional Clinical Hospital

630087, Novosibirsk, Nemirowicha-Danchenko st., 130

Abstract

Recently, a large number of studies have been conducted to investigate the variability of response in the treatment of diabetes mellitus (T2DM), which make personalized medicine possible. However, the available data are insufficient to decide on the choice of sugar-lowering drugs in T2DM. The search for phenotypic and clinical factors of pharmacogenetic response to therapy continues. Aim of the study was to investigate the relationship between the effectiveness of sulfonylurea therapy and structural variants of the *ABCC8* (rs757110) and *KCNJ11* (rs5219) genes in T2DM patients with clinical phenotypes. **Material and methods.** A cross-sectional clinical and pharmacogenetic study of 1271 patients with T2DM receiving sulfonylurea monotherapy (SU) or in combination with metformin and divided into three clinical phenotypes: with insulin deficiency (insulinopenic phenotype), with obesity and moderate insulin resistance (classical phenotype) and with severe insulin resistance (insulin-resistant phenotype) was performed. A glycated hemoglobin content of less than 7% was considered as a good response to SU therapy. **Results.** Patients with a good response to SU therapy with a classic phenotype had a longer duration of diabetes compared to patients with absence of good response (5.68 ± 5.22 vs 9.12 ± 6.10 years, respectively, $p < 0.001$) and a later age at diagnosis of T2DM (54.05 ± 7.18 vs 49.37 ± 7.65 years, respectively, $p < 0.001$); patients with an insulin-resistant phenotype had T2DM established at an older age (54.35 ± 7.91 vs 50.10 ± 7.51 years, respectively, $p = 0.001$). Logistic regression analysis did not reveal a statistically significant association of the genotype of the structural variant of the *ABCC8* gene (rs757110) with the effectiveness of SU in clinical phenotypes. The T/T genotype of the *KCNJ11* gene (rs5219) was associated with a better response to SU therapy only in the group of T2DM patients with the classic phenotype (odds ratio 1.85, 95% confidence interval 1.05–3.25, $p = 0.041$). **Conclusions.** In patients with type 2 diabetes, predictors of a good response to SU with a classic phenotype were a later age of T2DM diagnosis, a shorter duration of diabetes, and the presence of the T/T genotype of the structural variant of the *KCNJ11* gene (rs5219); with an insulin-resistant phenotype, a later age of T2DM diagnosis; with the insulinopenic phenotype no clinical and genetic predictors of the SU effectiveness were identified.

Key words: type 2 diabetes mellitus, pharmacogenetics, sulfonylurea, *ABCC8* (rs757110), *KCNJ11* (rs5219).

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

Financing. The study was funded by the Russian Foundation for Basic Research, grant number 13-04-00520.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the professional mathematician of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences Liliya Valeryevna Shcherbakova for her assistance in conducting statistical analysis.

Correspondence author: Shabel'nikova O.Yu., e-mail: oyushabelnikova@yandex.ru

Citation: Bondar' I.A., Filipenko M.L., Shabel'nikova O.Yu., Sokolova E.A. Relationship between the efficacy of sulfonylurea therapy and structural variants of the *ABCC8* (rs757110) and *KCNJ11* (rs5219) genes in patients with type 2 diabetes mellitus with different phenotypes. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):96–105. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240212

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) встречается у 1 из 10 взрослых, и, по данным Международной федерации диабета (IDF), в 2021 г. в мире зарегистрировано 537 млн больных СД2 [1]. В России в 2022 г. общая численность пациентов с СД составила 4 962 762 (3,31 % населения), из них СД2 зарегистрирован у 92,33 % (4,58 млн) [2]. В соответствии с международными и отечественными клиническими рекомендациями в лечении СД2 препараты сульфонилмочевины (СМ) рассматриваются в качестве терапии второй и третьей линии [3, 4], однако, по данным Федерального регистра пациентов с СД, в РФ на начало 2023 г. в структуре сахароснижающей терапии на их долю приходилось 43,2 % всех назначений [2]. Данный класс сахароснижающих препаратов обладает выраженным гипогликемическим эффектом, но их использование сопряжено с более высоким риском гипогликемии и увеличением массы тела [5, 6]. Гипогликемический эффект сахароснижающих препаратов существенно различается у разных людей, а идентификация предикторов ответа имеет важное значение для персонализации лечения как в дебюте заболевания, так и на различных этапах интенсификации терапии [7]. Для изучения вариабельности ответа при лечении СД2 большие надежды возлагаются на фармакогенетические исследования, которые делают возможной персонализированную медицину, позволяя индивидуализировать лекарственную терапию на основе генетической и геномной информации пациента [8, 9]. Препараты СМ вызывают глюкозостимулированную секрецию инсулина за счет связывания с рецепторами СМ (SUR1), интегрированными в структуру АТФ-зависимых калиевых каналов, и блокируя АТФ-зависимые калиевые каналы [10], поэтому фармакогенетические исследования СМ были сосредоточены на генетических вариантах, влияющих на АТФ-зависимые калиевые каналы β -клеток поджелудочной железы, кодируемые генами *KCNJ11* и *ABCC8* [11]. В настоящее время получены разнородные данные о наличии ассоциации структурных вариантов генов *ABCC8* (rs757110) и *KCNJ11* (rs5219) с ответом на терапию СМ у больных СД2 в различных популяциях. Лишь несколько фармакогенетических исследований были проведены на конкретных группах пациентов с СД2 (например, больных с почечной недостаточностью или пожилых), в то время как анализ подгрупп больных СД2 в зависимости от клинического фенотипа не изучен [7].

Целью работы послужило исследование взаимосвязи эффективности терапии препаратами СМ со структурными вариантами генов *ABCC8*

(rs757110) и *KCNJ11* (rs5219) у больных СД2 при различных клинических фенотипах.

Материал и методы

Проведено поперечное клиническое и фармакогенетическое исследование. Из 4022 больных СД2, обследованных на базе передвижного лечебно-профилактического модуля (Диамобиль) ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (ГБУЗ НСО «ГНОКБ») (главный врач А.В. Юданов) в период с 2013 по 2017 г. и подписавших согласие на участие в научно-исследовательской работе, в соответствии с критериями включения и исключения отобрано 2805 больных. Из них была сформирована группа из 1271 человека (317 мужчин и 954 женщины), получавших препараты СМ как в монотерапии, так и в комбинации с метформином (МФ) с момента постановки диагноза и до включения в исследование. Другие сахароснижающие препараты у данной группы пациентов ранее не использовались. Средний возраст обследованных составил $61,9 \pm 8,0$ года. Длительность СД2 варьировала от 1 года до 47 лет ($12,3 \pm 7,7$ года). Критерии исключения: СД1; гестационный диабет; другие типы диабета; возраст старше 70 лет; наличие рака, сердечной недостаточности функциональных классов 3–4 в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); лечение кортикостероидами или эстрогенами; алкоголизм; наркомания; деменция или серьезные психические расстройства. У всех больных исследовали уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе D10 (Bio-Rad Laboratories, США). Для оценки функциональной способности β -клеток проводили исследование уровня инсулина и С-пептида методом усиленной хемилюминесценции на иммуноферментном автоматическом анализаторе Immulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, США) наборами DRG-C-peptide и DRG-insulin (DRG International, Германия). Индекс инсулинорезистентности в гомеостатической модели НОМА (НОМА-IR, ед) рассчитывали по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \text{инсулин натощак (мЕД/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5.$$

При индексе НОМА $> 2,77$ пациентов считали инсулинорезистентными. Исследования выполнены в клинко-диагностической лаборатории ГБУЗ НСО ГНОКБ (зав. лабораторией Н.А. Крупникова). В зависимости от уровня инсулина, С-пептида, индексов НОМА-IR пациенты были распределены на три клинических фенотипа: инсулинопенический ($n = 142$) – с инсулиновой

недостаточностью (содержание С-пептида ниже референсных значений и индекс НОМА-IR менее 2,77), классический ($n = 974$) – с ожирением и умеренной инсулинорезистентностью (содержание С-пептида в пределах референсных значений и индекс НОМА-IR более 2,77) и инсулинорезистентный ($n = 155$) – с выраженной инсулинорезистентностью (содержание С-пептида выше референсных значений и индекс НОМА-IR более 2,77). Клиническая характеристика обследованных представлена в табл. 1. Хорошим ответом на терапию СМ считали уровень HbA1c менее 7 %.

Выделение ДНК и типирование полиморфных локусов rs5219(E23K) гена *KCNJ11* и

rs757110(S1369A) гена *ABCC8* выполняли в лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов. ПЦР проводили в конечном объеме 25 мкл, содержащем 65 mM Tris-HCl (pH 8,9), 24 mM сульфата аммония; 3,5 mM MgCl₂; 0,05 % Tween-20; 0,2 mM dNTP; 300 nM каждого праймера; по 100 nM TaqMan-зондов, конъюгированных с FAM или R6G; 200 мк М-ные dNTP, 20–100 нг ДНК и 1 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы. Амплификация проводилась с помощью амплификатора CFX384 (Bio-Rad, США) в следующих условиях:

Таблица 1. Характеристика больных СД2 при различных фенотипах

Table 1. Characteristics of T2DM patients with different phenotypes

Параметр	Инсулинопенический фенотип, $n = 142$	Классический фенотип, $n = 974$	Инсулинорезистентный фенотип, $n = 155$	p
Возраст, лет	57,75 ± 7,48	58,94 ± 6,74	57,97 ± 7,00	0,002
Длительность СД2, лет	8,81 ± 6,45	8,07 ± 6,64	5,40 ± 5,25	< 0,001
Возраст дебюта СД2, лет	48,92 ± 7,92	50,90 ± 8,36	52,66 ± 8,03	< 0,001
Отягощенная по СД2 наследственность, n (%)	142 (44,1)	930 (43,3)	137 (40,9)	0,165
ИМТ, кг/м ²	31,10 ± 6,28	33,66 ± 6,02	37,19 ± 7,42	< 0,001
САД, мм рт. ст	146,47 ± 22,17	149,03 ± 21,53	150,36 ± 21,03	0,058
ДАД, мм рт. ст	88,34 ± 12,74	90,07 ± 11,86	92,01 ± 12,55	< 0,001
Содержание глюкозы натощак, ммоль/л	9,56 ± 3,29	8,71 ± 2,98	8,15 ± 2,82	< 0,001
Содержание постпрандиальной глюкозы, ммоль/л	11,79 ± 3,25	10,88 ± 3,02	10,12 ± 2,68	< 0,001
Содержание HbA1c, %	9,69 ± 2,24	8,93 ± 2,18	8,49 ± 1,98	< 0,001
Содержание общего холестерина, ммоль/л	5,85 ± 1,37	5,85 ± 1,56	6,00 ± 1,47	0,267
Содержание триглицеридов, ммоль/л	2,26 ± 1,74	2,24 ± 1,72	2,27 ± 1,68	0,956
Содержание ЛПНП, ммоль/л	3,33 ± 1,34	3,22 ± 0,99	3,38 ± 1,08	0,011
Содержание ЛПВП, ммоль/л	1,20 ± 0,38	1,19 ± 0,36	1,21 ± 0,35	0,579
Содержание креатинина, мкмоль/л	81,31 ± 17,39	80,69 ± 16,11	85,20 ± 15,70	< 0,001
СКФ, мл/мин*1,73м ²	76,11 ± 16,52	75,20 ± 16,68	73,07 ± 17,06	0,046
Содержание альбумина в моче, мг/л	34,97 ± 83,19	37,87 ± 111,91	39,80 ± 125,46	0,852
Активность АлАТ, ЕД/л	25,43 ± 23,22	24,66 ± 19,96	25,71 ± 20,09	0,590
Активность АсАТ, ЕД/л	24,10 ± 21,64	23,12 ± 15,00	23,27 ± 13,49	0,582
НОМА-IR	1,72 ± 1,20	2,78 ± 0,71	8,8 ± 4,4	< 0,001
НОМА-В	28,41 ± 27,44	54,52 ± 41,27	103,36 ± 37,86	< 0,001
Содержание С-пептида, нмоль/л	189,52 ± 66,76	605,46 ± 203,98	1340,0 ± 332,22	< 0,001
Содержание инсулина, мкМЕ/л	12,11 ± 14,03	10,45 ± 16,47	20,11 ± 10,98	< 0,001

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; НОМА-В – индекс функции β-клеток.

начальная денатурация 3' при 96 °C; затем 50 циклов, включающих денатурацию при 96 °C – 8 с, отжиг праймеров и последующую элонгацию при $T_{отж} = 62$ °C для rs5219 и $T_{отж} = 60$ °C для rs757110 в течение 40 с (каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флуоресценции флуорофоров FAM и R6G). Для определения генотипа полиморфного локуса rs5219 использовали следующие олигонуклеотиды:

5'-ATACGTGCTGACACGCCTG-3',
5'-TGCCTTTCTTGGACACAAAGC-3',
5'-R6G-ACCCTGCCGAGCCCA-BHQ-3',
5'-FAM-ACCCTGCCAAGCCCA-BHQ-3';

для rs757110:

5'-CTACGACAGCTCCCTGAAGC-3';
5'-TGA CTGCGAAGCCATCC-3';
5'-FAM-CCCTCATCTCCCCTGGACA-BHQ-3';
5'-R6G-CCCTCATCGCCCCTGG-BHQ-3'.

Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Для сравнения частоты аллелей между группами использовали критерий χ^2 . Для оценки межгрупповых различий проводился дисперсионный анализ (ANOVA). Критический уровень значимости принимали равным 0,05. Наличие взаимосвязи с хорошим ответом на терапию выявляли с помощью логистического регрессионного анализа как в общей группе, так и в зависимости от клинического фенотипа. Соответствие равновесию Харди – Вайнберга оценивали с помощью точного теста Фишера.

Исследование выполнено в соответствии с положениями Конституции Российской Федерации и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей». Протокол его проведения одобрен комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 52 от 19.03.2013). Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие.

Результаты

Частота назначения препаратов СМ у обследованных больных СД2 в качестве терапии первой линии (как изолированно, так и в комбинации с МФ) при различных клинических фенотипах достоверно не различалась: в группе инсулинопенического фенотипа их получали 27,3 %, при классическом фенотипе 28,6 % и при инсулинорезистентном фенотипе 25,1 % пациентов ($p = 0,927$). Длительность терапии препаратами СМ составила $6,27 \pm 5,46$ года, наибольшая была при классическом фенотипе $6,51 \pm 5,48$ года (при

инсулинопеническом – $5,98 \pm 5,78$ года, при инсулинорезистентном – $5,05 \pm 4,87$ года, $p < 0,001$).

Анализ клинико-лабораторных параметров показал, что при инсулинопеническом фенотипе группа с хорошим ответом на терапию СМ достоверно отличалась от группы с плохим ответом на СМ только более старшим возрастом на момент обследования (соответственно $62,00 \pm 6,95$ и $57,08 \pm 7,06$ года, $p = 0,047$). При классическом фенотипе хороший ответ на терапию СМ был при меньшей длительности диабета (соответственно $5,68 \pm 5,22$ и $9,12 \pm 6,10$ года, $p < 0,001$) и у больных с более поздним возрастом установления диагноза СД2 (соответственно $54,05 \pm 7,18$ и $49,37 \pm 7,65$ года, $p < 0,001$). При инсулинорезистентном фенотипе хороший ответ на СМ выявлен при более старшем возрасте на момент обследования (соответственно $60,50 \pm 6,72$ и $56,72 \pm 6,82$ года, $p = 0,001$) и более позднем возрасте на момент выявления СД2 (соответственно $54,35 \pm 7,91$ и $50,10 \pm 7,51$ года, $p = 0,001$). Достоверных различий по частоте гипогликемий при различных клинических фенотипах на фоне приема препаратов СМ не обнаружено (4,6 % в месяц при инсулинопеническом, 6,7 % в месяц при классическом и 5,6 % в месяц при инсулинорезистентном фенотипе, $p = 0,897$).

Таким образом, основными предикторами хорошего ответа на терапию СМ при инсулинорезистентном фенотипе являлся более поздний возраст установления диагноза СД2, а при классическом фенотипе дополнительным фактором была меньшая длительность диабета.

Ассоциацию структурного варианта гена *ABCC8* (rs757110) с ответом на терапию СМ изучили у 1062 больных СД2. Группа с хорошим ответом на терапию СМ состояла из 187 пациентов, группа с плохим ответом на СМ – из 875 больных СД2. Распределение генотипов структурного варианта гена *ABCC8* (rs757110) статистически значимо не отклонялось от равновесия Харди – Вайнберга ($p = 0,54$). Частота аллеля G гена *ABCC8* (rs757110) у обследованных больных как в общей группе, так и в группе с плохим и хорошим ответом на СМ составила 0,39 ($p = 0,601$). По результатам проведенного логистического регрессионного анализа не выявлено статистически значимой ассоциации генотипа структурного варианта гена *ABCC8* (rs757110) с типом ответа на СМ (отношение шансов (OR) 1,08, 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 0,78–1,48, $p = 0,65$) (табл. 2).

Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого уровня HbA1c < 7 % при терапии СМ от генотипов структурного варианта *ABCC8* (rs757110) при различных фе-

Таблица 2. Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого уровня HbA1c < 7 % при терапии СМ от генотипов полиморфизма ABCC8 (rs757110)**Table 2.** Logistic regression analysis of the dependence of achieving target HbA1c content < 7 % on ABCC8 (rs757110) genotypes of sulfonylurea therapy

Группа пациентов	Генотип ABCC8 (rs757110)			OR (95 % CI)	p
	G/G	T/G	T/T		
Все обследованные	157 (0,15)	519 (0,49)	386 (0,36)	—	—
Пациенты с плохим ответом на СМ	131 (0,15)	425 (0,49)	319 (0,36)	—	—
Пациенты с хорошим ответом на СМ	26 (0,14)	94 (0,50)	67 (0,36)	1,08 [0,78–1,48]	0,65
Монотерапия СМ	6 (0,11)	32 (0,57)	18 (0,32)	1,47 [0,85–2,54]	0,17
Комбинированная терапия МФ+СМ	20 (0,15)	62 (0,47)	49 (0,37)	0,94 [0,64–1,38]	0,75

Примечание. Использована аддитивная модель наследования для вычисления OR для аллеля Т в каждой когорте. В регрессию дополнительно включены следующие параметры: пол пациента, возраст на момент обследования, уровень трансаминаз и креатинина.

нотипах не выявил ассоциации генотипов ABCC8 (rs757110) с эффективностью терапии СМ при инсулинопеническом, классическом и инсулинорезистентном фенотипе (табл. 3).

Ассоциация структурного варианта гена KCNJ11 (rs5219) с ответом на терапию СМ была изучена у 857 больных СД2. Группа с хорошим ответом на терапию СМ состояла из 129 пациентов, группа с плохим ответом на СМ – из 728. Распределение генотипов структурного варианта гена KCNJ11 (rs5219) статистически значимо не отклонялось от равновесия Харди – Вайнберга ($p = 0,46$). Частота аллеля Т гена KCNJ11 (rs5219) в общей группе составила 0,36, в группе с плохим ответом на СМ – 0,36, в группе с хорошим ответом – 0,40 ($p = 0,809$). По данным логистического регрессионного анализа выявлена статистически значимая ассоциация генотипа Т/Т гена KCNJ11 (rs5219) с лучшей эффективностью СМ (табл. 4).

Исследование зависимости достижения целевого уровня HbA1c < 7 % при терапии СМ от генотипов структурного варианта гена KCNJ11 (rs5219) подтвердило лучшую эффективность терапии СМ при генотипе Т/Т только при классическом фенотипе, ассоциации при инсулинопеническом и инсулинорезистентном фенотипе не обнаружено (OR = 0,84, 95 % ДИ 0,42–1,68, $p = 0,61$) (табл. 5).

Таким образом, проведенное нами исследование выявило, что наличие генотипа Т/Т гена KCNJ11 (rs5219) ассоциировано с лучшим ответом на терапию СМ только в группе больных СД2 с классическим фенотипом (OR = 1,85, 95 % ДИ 1,05–3,25, $p = 0,041$), а наличие генотипа С/С и С/Т гена KCNJ11 (rs5219) является предиктором плохого ответа на терапию СМ при классическом фенотипе.

Таблица 3. Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого HbA1c < 7 % при терапии СМ от генотипов полиморфизма ABCC8 (rs757110) при различных клинических фенотипах**Table 3.** Logistic regression analysis of the dependence of achieving target HbA1c content < 7% during sulfonylurea therapy on ABCC8 (rs757110) genotypes for various clinical phenotypes

Фенотип	Генотип ABCC8 (rs757110)			OR (95 % CI)	p
	T/T	T/G	G/G		
Инсулинопенический, $n = 128$:	52	66	20	0,88 [0,29–2,73]	0,83
с хорошим ответом, $n = 7$	3	3	1		
с плохим ответом, $n = 121$	49	63	19		
Классический, $n = 812$:	288	405	119	1,03 [0,79–1,34]	0,83
с хорошим ответом, $n = 147$	50	76	21		
с плохим ответом, $n = 665$	238	329	98		
Инсулинорезистентный 3, $n = 122$:	48	54	20	0,82 [0,46–1,45]	0,48
с хорошим ответом, $n = 33$	14	15	4		
с плохим ответом, $n = 89$	34	39	16		

Примечание. Использована аддитивная модель наследования для вычисления OR для аллеля Т в каждой когорте. В регрессию дополнительно включены следующие параметры: пол пациента, возраст на момент обследования, уровень трансаминаз и креатинина.

Таблица 4. Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого уровня HbA1c < 7 % при терапии СМ от генотипов полиморфизма KCNJ11 (rs5219)**Table 4.** Logistic regression analysis of the dependence of achieving target HbA1c content < 7 % during sulfonylurea therapy on KCNJ11 (rs5219) genotypes

Группа пациентов	Генотип KCNJ11 (rs5219)			OR (95 % CI)	p
	C/C	C/T	T/T		
Все обследованные	342 (0,4)	407 (0,47)	108 (0,13)	—	—
Пациенты с плохим ответом на СМ	292 (0,4)	352 (0,48)	84 (0,12)	—	—
Все пациенты с хорошим ответом на СМ	50 (0,39)	55 (0,43)	24 (0,19)	1,78 [1,07–2,95]	0,032
Монотерапия СМ	18 (0,38)	22 (0,46)	8 (0,17)	1,42 [0,64–3,14]	0,41
Комбинированная терапия МФ+СМ	32 (0,4)	33 (0,41)	16 (0,2)	1,85 [1,02–3,34]	0,05

Примечание. Использована доминантная модель наследования для вычисления OR для аллеля Т в каждой когорте. В регрессию дополнительно включены следующие параметры: пол пациента, возраст на момент обследования, уровень трансаминаз и креатинина.

Обсуждение

В настоящее время накоплены противоречивые данные об ассоциации структурных вариантов генов *KCNJ11* и *ABCC8* с эффективностью терапии СМ, что обусловлено различиями подходов к ее оценке и включенных в исследование пациентов. Большая часть исследователей проводили анализ в группе больных с впервые выявленным СД, при этом ряд авторов оценивали ответ на терапию СМ по динамике уровня HbA1c через 6 мес. от начала терапии, другие определяли снижение доли содержания глюкозы плазмы натощак на 57-й день и HbA1c после восьми недель терапии СМ, третьи учитывали развитие симптоматической гипогликемии, которая требовала введения глюкозы [12–15]. J. Song et al. проанализировали 17 исследований, изучавших ас-

социацию структурных вариантов генов *KCNJ11*, *ABCC8* и *TCF7L2* с эффективностью терапии СМ, и лишь в 13 из них была выявлена связь между вариантами генов *KCNJ11* (rs5219), *ABCC8* (rs757110 и rs1799854) и *TCF7L2* (rs7903146) с ответом на терапию СМ. В одной из первых работ установлено, что структурные варианты генов *KCNJ11* и *ABCC8* ассоциированы с более высоким риском развития вторичной неэффективности терапии при использовании глибенкламида у 525 больных СД2 [12]. Позднее китайские исследователи изучали влияние структурного варианта гена *KCNJ11* (rs5219) на лечение гликлазидом МВ у 108 пациентов с впервые выявленным СД2, не принимавших ранее сахароснижающих препаратов. Им назначали гликлазид МВ и на 2, 4, 8, 12 и 16 неделях проводили контрольные обследования, включавшие определения содержания

Таблица 5. Логистический регрессионный анализ зависимости достижения целевого уровня HbA1c < 7 % при терапии СМ от генотипов полиморфизма KCNJ11 (rs5219) при различных клинических фенотипах**Table 5.** Logistic regression analysis of the dependence of achieving target HbA1c content < 7 % during sulfonylurea therapy on KCNJ11 (rs5219) genotypes for various clinical phenotypes

Фенотип	Генотип KCNJ11 (rs5219)			OR (95 % CI)	p
	C/C	C/T	T/T		
Фенотип 1, n = 105:	45	55	15	1,77 [0,42–7,47]	0,44
с хорошим ответом, n = 4	1	2	1		
с плохим ответом, n = 01	44	53	14		
Фенотип 2, n = 657:	265	311	81	1,85 [1,05–3,25]	0,041
с хорошим ответом, n = 101	38	44	19		
с плохим ответом, n = 556	227	267	62		
Фенотип 3, n = 95:	35	47	13	0,84 [0,42–1,68]	0,61
с хорошим ответом, n = 71	11	9	4		
с плохим ответом, n = 24	24	38	9		

Примечание. Использована доминантная модель наследования для вычисления OR для аллеля Т в каждой когорте. В регрессию дополнительно включены следующие параметры: пол пациента, возраст на момент обследования, уровень трансаминаз и креатинина.

глюкозы, инсулина натощак и после перорально-го введения 75 г глюкозы. При первичном обследовании пациенты с генотипом Т/Т гена *KCNJ11* (rs5219) имели более высокий уровень глюкозы в крови и меньшую концентрацию инсулина в сыворотке после назначения глюкозы, чем больные с генотипами С/С и С/Т ($p < 0,05$). Во время лечения наличие генотипа Т/Т было ассоциировано с более низким уровнем глюкозы натощак и с большей вероятностью достижения целевого уровня глюкозы натощак ($p = 0,028$), чем носительство аллеля С. Пациенты с генотипом Т/Т имели более выраженные изменения острого инсулинового ответа ($p = 0,049$) и индекса массы тела ($p = 0,003$); у больных с генотипом С/Т была меньше дисперсия уровня инсулина натощак ($p = 0,049$) и функции β -клеток по модели НОМА ($p = 0,021$), чем лиц с генотипом Т/Т. Таким образом, также как и в проведенном нами исследовании, установлено, что генотип Т/Т структурного варианта гена *KCNJ11* (rs5219) ассоциирован с более выраженным сахароснижающим эффектом СМ [13].

Однако исследования, проведенные на лицах европеоидной расы, не выявили ассоциации структурных вариантов генов *KCNJ11* и *ABCC8* с ответом на терапию СМ, которые оценивали по динамике уровня HbA1c [14–16]. В ранее опубликованной нами работе, выполненной на меньшей выборке пациентов ($n = 326$), независимо от длительности СД и его клинического фенотипа не установлено взаимосвязи между ответом на терапию СМ и генотипами генов *KCNJ11* (rs5219) и *ABCC8* (rs757110) [17]. В более поздних работах, изучавших частоту гипогликемий, на фоне терапии СМ и ее предикторов у пациентов с СД2 М. Karaglan et al. впервые был применен фармакоэпигенетический подход, в котором изучалась корреляция метилирования промоторов генов *KCNJ11* и *ABCC8* с частотой легких гипогликемических событий, индуцированных СМ, а также генотипом *KCNJ11* (rs5219). В исследование был включен 171 пациент с СД2, которым проводилась терапия СМ, из них у 88 регистрировалась гипогликемия и 83 больных никогда не испытывали гипогликемий. Метилирование *KCNJ11* обнаружено у 19 (21,6 %) лиц с гипогликемией и у 23 (27,7 %) пациентов без гипогликемии ($p = 0,353$), метилирование *ABCC8* – у 6/83 (7,2 %) больных без гипогликемии, не выявлено метилирования у пациентов с гипогликемией ($p = 0,012$). Метилирование по крайней мере в одном промоторе (*KCNJ11* или *ABCC8*) было значимо связано с отсутствием гипогликемий ($p = 0,030$). Авторами сделан вывод, что метилирование *ABCC8*, но не *KCNJ11*, связано с гипогликемиями у пациентов с СД2, принимающих СМ, а полиморфизм

KCNJ11 (rs5219) в ассоциации с метилированием ДНК любого из двух генов может иметь защитную роль против гипогликемии, индуцированной СМ [18]. В другом проспективном обсервационном исследовании частоту гипогликемий у пациентов с СД2 анализировали на фоне терапии максимальными дозами СМ и МФ более 1 года. Гипогликемия определялась как наличие симптомов или уровень глюкозы в крови $< 3,9$ ммоль/л. Из 401 пациента у 120 (29,9 %) регистрировались гипогликемии, вызванные СМ, в течение 12 месяцев наблюдения. Структурные варианты генов *ABCC8* (rs757110), *KCNJ11* (rs5219), *CDKAL1* (rs7756992) и *KCNQ1* (rs2237892) не были связаны с гипогликемией, индуцированной СМ ($p > 0,05$). Единственным предиктором их развития была предшествующая госпитализация по причине тяжелой гипогликемии (OR = 16,44; 95 % ДИ 1,74–154,33, $p = 0,014$) [19].

В последние годы все больше внимания уделяется изучению влияния фенотипических и клинических факторов при анализе фармакогенетического ответа на терапию сахароснижающими препаратами, и в настоящее время крупные базы данных пациентов с СД2, включающие генетические параметры, дополняются фенотипическими характеристиками пациентов. В 2019 г. проведен анализ у 495 пациентов с СД2, проживающих в Мексике, с информацией о возрасте, поле, этническом происхождении, ИМТ, длительности СД, содержании HbA1c. Исследовали уровень HbA1c исходно и через 3 месяца, включали пациентов независимо от длительности СД2 с исходной концентрацией HbA1c более 7 %, эффективность оценивали по снижению уровня HbA1c до целевого после назначения сахароснижающих препаратов (МФ, СМ, их комбинацию, реже (в 7,2 % случаев) – другие сахароснижающие препараты). Установлено, что к фенотипическим особенностям пациентов с плохим ответом на сахароснижающую терапию были более молодой возраст диагностики диабета и большая длительность СД2, а генетический анализ выявил связь генотипов G/T гена *ABCC8* (rs757110) и генотипа Т/С гена *KCNJ11* (rs5219) с более низким уровнем HbA1c через 3 месяца от начала терапии. Далее авторы разработали на основе байесовской сети и многофакторного анализа прогностическую модель с уровнем среднего коэффициента прогнозирования 0,7, в результате которого к дополнительным факторам риска формирования плохого ответа на сахароснижающую терапию кроме более молодого возраста диагностики диабета, большей длительности СД2, наличия генотипов G/G и Т/Т гена *ABCC8* (rs757110) и генотипов

С/С и Т/Т гена *KCNJ11* (rs5219) были отнесены более высокие масса тела и ИМТ [20].

В то же время ни в одном из исследований не проводился анализ ассоциации структурных вариантов генов *ABCC8* (rs757110), *KCNJ11* (rs5219) при различных клинических фенотипах СД2, выделенных на основе уровня С-пептида и индекса НОМА-IR. В нашей работе впервые установлено, что наличие аллеля Т и генотипа Т/Т гена *KCNJ11* (rs5219) связано с лучшим ответом на терапию СМ только при классическом фенотипе СД2, который характеризовался сохраненной функцией β -клеток и умеренной инсулинорезистентностью, и не выявлено ассоциации при инсулинопеническом и инсулинорезистентном фенотипах. Таким образом, анализ литературы свидетельствует, что количество и уровень доказательств текущих результатов исследований недостаточны для принятия решения о выборе сахароснижающих препаратов при СД2, а генетическая гетерогенность из-за этнического происхождения может объяснять, почему связи между структурными вариантами генов и терапевтическим ответом различаются в разных популяциях. Более того, изучение влияния фенотипических и клинических факторов при анализе фармакогенетического ответа на терапию сахароснижающими препаратами являются важным шагом в персонализации терапии.

Заключение

Исследование на популяции больных СД2, проживающих в Новосибирской области, выявило, что ответ на терапию СМ различается при инсулинопеническом, классическом и инсулинорезистентном фенотипах и не имеет общих для трех фенотипов клинических и генетических предикторов эффективности терапии СМ. Предикторами хорошего ответа на терапию СМ при классическом фенотипе являлись более поздний возраст установления диагноза диабета, меньшая длительность диабета и наличие генотипа Т/Т структурного варианта гена *KCNJ11* (rs5219), при инсулинорезистентном фенотипе – более поздний возраст установления диагноза СД2, при инсулинопеническом фенотипе не выявлено клинических и генетических предикторов эффективности терапии СМ.

Список литературы / References

1. IDF Diabetes Atlas – 10th-edition, 2021. Available at: <https://diabetesatlas.org>
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сак. диабет.* 2023;26(2):104–123. doi: 10.14341/DM13035
3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Sazonova D.V., Mokrysheva N.G. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2023;26(2):104–123. [In Russian]. doi: 10.14341/DM13035
3. Introduction: standards of medical care in diabetes–2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl 1):S1–S2. doi: 10.2337/dc21-Sint
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Смирнова О.М., Старостина Е.Г., ... Шестакова Е.А. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск. *Сак. диабет.* 2021;24(1S):1–148. doi: 10.14341/DM12802
5. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Mokrysheva N.G., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L., Peterkova V.A., Smirnova O.M., Starostina E.G., ... Shestakova E.A. Standards of specialized diabetes care. 10th edition. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2021;24(1S):1–148. [In Russian]. doi: 10.14341/DM12802
5. Best J.D., Drury P.L., Davis T.M., Taskinen M.R., Kesäniemi Y.A., Scott R., Pardy C., Voysey M., Keech A.C.; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study Investigators. Glycemic control over 5 years in 4,900 people with type 2 diabetes: real-world diabetes therapy in a clinical trial cohort. *Diabetes Care.* 2012;35(5):1165–1170. doi: 10.2337/dc11-1307
6. Drury P.L., Cundy T. Glycemic management of type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(2):182. doi: 10.1056/NEJMc1205238#SA2
7. Redondo M.J., Hagopian W.A., Oram R., Steck A.K., Vehik K., Weedon M., Balasubramanyam A., Dabelea D. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. *Diabetologia.* 2020;63(10):2040–2048. doi: 10.1007/s00125-020-05211-7
8. Gloyn A.L., Drucker D.J. Precision medicine in the management of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(11):891–900. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30052-4
9. Klonoff D.C., Florez J.C., German M., Fleming A. The need for precision medicine to be applied to diabetes. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2020;14(6):1122–1128. doi: 10.1177/1932296819894295
10. Florez J.C. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: precision medicine or discovery tool? *Diabetologia.* 2017;60(5):800–807. doi: 10.1007/s00125-017-4227-1
11. Sola D., Rossi L., Schianca G.P., Maffioli P., Bigliocca M., Mella R., Corliano F., Fra G.P., Barto-

- li E., Derosa G. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch. Med. Sci.* 2015;11(4):840–848. doi: 10.5114/aoms.2015.53304
12. Sesti G., Laratta E., Cardellini M., Andreozzi F., del Guerra S., Irace C., Gnasso A., Grupillo M., Lauro R., Hribal M.L., Perticone F., Marchetti P. The E23K variant of KCNJ11 encoding the pancreatic beta-cell adenosine 5'-triphosphate-sensitive potassium channel subunit Kir6.2 is associated with an increased risk of secondary failure to sulfonylurea in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(6):2334–2339. doi: 10.1210/jc.2005-2323
13. Li Q., Chen M., Zhang R., Jiang F., Wang J., Zhou J., Bao Y., Hu C., Jia W. KCNJ11 E23K variant is associated with the therapeutic effect of sulphonylureas in Chinese type 2 diabetic patients. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2014;41(10):748–754. doi: 10.1111/1440-1681.12280
14. Nikolac N., Simundic A.M., Katalinic D., Topic E., Cipak A., Zjajac Rotkvic V. Metabolic control in type 2 diabetes is associated with sulfonylurea receptor-1 (SUR-1) but not with KCNJ11 polymorphisms. *Arch. Med. Res.* 2009;40(5):387–392. doi: 10.1016/j.arcmed.2009.06.006
15. Klen J., Dolžan V., Janež A. CYP2C9, KCNJ11 and ABCC8 polymorphisms and the response to sulphonylurea treatment in type 2 diabetes patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2014;70(4):421–428. doi: 10.1007/s00228-014-1641-x
16. Fokoun C., Serrier H., Rabier H., Goutelle S., Tod M., Bourguignon L. Pharmacogenetic-guided glimepiride therapy in type-2 diabetes mellitus: a cost-effectiveness study. *Pharmacogenomics J.* 2021;21(5):559–565. doi: 10.1038/s41397-021-00232-w
17. Бондарь И.А., Филипенко М.Л., Шабельникова О.Ю., Соколова Е.А. Отсутствие ассоциации полиморфных локусов rs5219 гена *KCNJ11* и rs757110 гена *ABCC8* с долгосрочным ответом на терапию препаратами сульфонилмочевины в Новосибирской области. *Сах. диабет.* 2015;18(1):42–47. doi: 10.14341/DM2015142-47
- Bondar I.A., Filipenko M.L., Shabel'nikova O.Yu., Sokolova E.A. Lack of association between *KCNJ11* (rs5219) and *ABCC8* (rs757110) polymorphisms and sulphonylurea treatment response in type 2 diabetes patients in Novosibirsk region. *Sakharnyy diabetes = Diabetes Mellitus.* 2015;18(1):42–47. [In Russian]. doi: 10.14341/DM2015142-47
18. Karaglan M., Ragia G., Panagopoulou M., Balgkouranidou I., Nena E., Kolios G., Papanas N., Manolopoulos V.G., Chatzaki E. Search for pharmacogenetic correlations in type 2 diabetes under sulphonylurea treatment. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2019;127(4):226–233. doi: 10.1055/s-0043-121265
19. Loganadan N.K., Huri H.Z., Vethakkan S.R., Hussein Z. Pharmacogenetics of sulfonylurea-induced hypoglycemia in Type 2 diabetes patients: the SUCLIN-GEN study. *Pharmacogenomics.* 2021;22(16):1057–1068. doi: 10.2217/pgs-2021-0059
20. Sanchez-Ibarra H.E., Reyes-Cortes L.M., Jiang X.L., Luna-Aguirre C.M., Aguirre-Trevino D., Morales-Alvarado I.A., Leon-Cachon R.B., Lavallo-Gonzalez F., Morcos F., Barrera-Saldaña H.A. Genotypic and phenotypic factors influencing drug response in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus. *Front. Pharmacol.* 2018;9:320. doi: 10.3389/fphar.2018.00320

Сведения об авторах:

Бондарь Ирина Аркадьевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4641-3874, e-mail: bondaria@oblmed.nsk.ru
Филипенко Максим Леонидович, д.б.н., ORCID: 0000-0002-8950-5368, e-mail: mlfilipenko@gmail.com
Шабельникова Олеся Юрьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3906-4784, e-mail: oyushabelnikova@yandex.ru
Соколова Екатерина Алексеевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-2652-6644, e-mail: sokolovaea2608@gmail.com

Information about the authors:

Irina A. Bondar', doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4641-3874, e-mail: bondaria@oblmed.nsk.ru
Maxim L. Filipenko, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-8950-5368, e-mail: mlfilipenko@gmail.com
Olesya Yu. Shabel'nikova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3906-4784, e-mail: oyushabelnikova@yandex.ru
Ekaterina A. Sokolova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2652-6644, e-mail: sokolovaea2608@gmail.com

Поступила в редакцию 26.09.2023
Принята к публикации 19.12.2023

Received 26.09.2023
Accepted 19.12.2023

Оценка качества жизни детей, получавших лечение по поводу врожденного вывиха бедра

В.В. Кожевников¹, Е.В. Ворончихин², А.А. Нечаева³, И.А. Кирилова¹, А.А. Корыткин^{1,4}

¹ Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России
630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17

² Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования Минздрава России
656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1/3

³ Протезно-ортопедический центр «Алорто»
656056, г. Барнаул, ул. Пушкина, 38

⁴ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, Новосибирск, Красный пр., 52

Резюме

Отдаленные результаты хирургического лечения детей с врожденным вывихом бедра могут быть разными и зависят от многих факторов, в том числе и от возраста его выполнения. Применение систем оценки качества жизни является современным инструментом изучения эффективности ранее проведенного лечения, а также планирования последующей комплексной реабилитации. **Материал и методы.** В исследование включено 68 детей, в зависимости от возраста первичного хирургического вмешательства пациенты были распределены на три группы: 1-я группа – 21 пациент до 1,5-годовалого возраста, 2-я группа – 22 ребенка (1,5–4 года), 3-я группа – 25 детей старше четырех лет. Объективную врачебную оценку клинических результатов лечения осуществляли с помощью шкалы МакКау. Для анализа качества жизни детей использовали опросник PedsQL4.0, детские и родительские формы. **Результаты.** Большинство детей 1-й возрастной группы имели отличные результаты (52,3 %), во 2-й и 3-й группах таких результатов было меньше (соответственно 40,9 и 32,0 %). Данные анализа детских и родительских форм опросника показали, что наиболее низкие показатели качества жизни отмечались у детей 3-й группы исследования по данным обеих форм. **Заключение.** У детей, оперированных в возрасте старше четырех лет, больше частота встречаемости последствий в виде дискомфорта, хромоты, разномовности конечностей, что наглядно коррелирует с показателями опросника, демонстрирующего более низкое качество жизни детей третьей группы.

Ключевые слова: дети, врожденный вывих бедра, качество жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Кожевников В.В., e-mail: vadim-barnaul@bk.ru

Для цитирования: Кожевников В.В., Ворончихин Е.В., Нечаева А.А., Кирилова И.А., Корыткин А.А. Оценка качества жизни детей, получавших лечение по поводу врожденного вывиха бедра. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(2):106–112. doi: 10.18699/SSMJ20240213

Assessment of the quality of life of children having the treatment for congenital hip dislocation

V.V. Kozhevnikov¹, E.V. Voronchikhin², A.A. Nechaeva³, I.A. Kirilova¹, A.A. Korytkin^{1,4}

¹ Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Frunze st., 17

² Federal Center of Traumatology Orthopedics and Endoprosthetic Replacement of Minzdrav of Russia
656045, Barnaul, Lyapidevskogo st., 1/3

³ Prosthetic and Orthotic Center "Alorto"
656056, Barnaul, Pushkina st., 38

⁴ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

Abstract

Long-term surgical treatment outcomes in children with congenital hip dislocation can be various and depend on many factors, including the age in time of surgery. The quality of life assessment systems are modern tools to study the effectiveness of previous treatment, as well as to plan subsequent comprehensive rehabilitation. **Material and methods.** The study included 68 children divided into the groups according to the age of the primary surgical intervention. There were three groups: group 1 – 21 patients under 1.5 years, group 2 – 22 children aged 1.5–4-years, group 3 – 25 children over 4 years. Objective medical assessment of the clinical outcomes was carried out with the McKay's criteria. The PedsQL4.0 questionnaire, pediatric and parental forms were used to assess the patients' quality of life. **Results.** The majority of children in the 1st age group had excellent results (52.3%), in the 2nd and 3rd groups there were fewer such results (40.9 and 32 %, respectively). Having analyzed the data of the questionnaires for children and their caregivers we found that the both categories from group 3 demonstrated the lowest quality of life parameters. **Conclusions.** The frequency of consequences such as discomfort, limping, limb length discrepancy was also higher in children underwent surgery at the age of over 4 years old. It correlates with the questionnaire results and demonstrates a lower quality of life in children from group 3.

Key words: children, congenital hip dislocation, quality of life.

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

Correspondence author: Kozhevnikov V.V., e-mail: vadim-barnaul@bk.ru

Citation: Kozhevnikov V.V., Voronchikhin E.V., Nechaeva A.A., Kirilova I.A., Korytkin A.A. Assessment of the quality of life of children having the treatment for congenital hip dislocation. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):106–112. doi: 10.18699/SSMJ20240213

Введение

Статистика по рождаемости детей с дисплазией тазобедренного сустава, в первую очередь с тяжелыми проявлениями в виде врожденного вывиха бедра, сохраняется стабильной [1]. Существуют алгоритм осмотра и УЗИ тазобедренного сустава, диспансеризация детей первого года жизни, которые позволяют своевременно диагностировать и выбирать необходимую тактику консервативного лечения [2]. В определенных ситуациях возникают показания к хирургическому лечению. У детей с врожденным вывихом бедра процессы формирования элементов тазобедренного сустава нарушены даже при своевременном лечении. В дальнейшем при увеличивающихся нагрузках у детей и подростков разного возраста могут появляться жалобы, отражающиеся на качестве жизни. При проведении детального обследования могут быть выявлены различные варианты деформаций проксимального отдела бедра с подвывихом или признаками остаточной дисплазии вертлужной впадины. Зачастую уже одно восстановление анатомии тазобедренного сустава позволяет расценивать исходы лечения больных как хорошие, несмотря на наличие самых разнообразных остаточных явлений, приводящих к изменению физической и социальной активности человека [3, 4]. В настоящее время предложено оценивать результаты оперативного лечения путем изучения качества жизни в послеоперационном периоде [5–7]. Качество жизни – интегральная характеристика физиологического, психологического и социального функциониро-

вания человека, основанная на его субъективном восприятии [8].

Многие специалисты считают, что мониторинг качества жизни способен не только оценивать эффективность проводимой терапии у детей, но и разрабатывать алгоритмы последующей специализированной, в том числе реабилитационной, помощи [9, 10]. К сожалению, в настоящее время в нашей стране практически нет работ, посвященных исследованию качества жизни детей с дисплазией тазобедренных суставов, применение же систем его оценки может способствовать совершенствованию системы медико-социальной помощи детям.

Цель исследования – провести сравнительный анализ качества жизни у детей, получавших хирургическое лечение по поводу врожденного вывиха бедра, и сопоставить полученные данные с результатами объективной оценки клинических результатов лечения.

Материал и методы

Дизайн исследования – ретроспективное, контролируемое, многоцентровое. Критерии включения в исследование: установленный диагноз «врожденный односторонний вывих бедра», отсутствие сопутствующей суб(де)компенсированной патологии внутренних органов и системных заболеваний, в анамнезе выполненное первичное оперативное вмешательство в возрасте до 6 лет, возраст детей к моменту заполнения опросников 9–13 лет. Критерии исключения: наличие системной осложняющей патологии, возраст первич-

но выполненного оперативного вмешательства более 6 лет. В исследование включено 68 детей, получавших лечение в Федеральном центре травматологии, ортопедии и эндопротезирования (г. Барнаул) и Новосибирском НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна в 2012–2019 гг. Девочек было 60 (88,2 %), мальчиков – 8 (11,8 %). К моменту первичного оперативного вмешательства тяжесть дисплазии тазобедренного сустава оценивали согласно классификации IHDI (International Hip Dysplasia Institute). Пациенты распределились следующим образом: 38 случаев – III степень, 30 – IV степень.

В зависимости от возраста первичного хирургического вмешательства пациенты были распределены на три группы: 1-я группа – 21 пациент до 1,5-годовалого возраста, 2-я группа – 22 ребенка (1,5–4 года), 3-я группа – 25 детей старше четырех лет. Данное распределение осуществлялось в соответствии с возрастными принципами выбора методики оперативного вмешательства, а также с этапами развития тазобедренного сустава. Приняты во внимание периоды формирования зрелой походки в соответствии со среднефизиологическими нормами [11]. Распределение по гендерному признаку в исследуемых группах сложилось следующим образом: в 1-й группе – 21 девочка и 3 мальчика, во 2-й – 22 девочки и 2 мальчика, в 3-й – 25 девочек и 3 мальчика. Таким образом, значимых различий по полу в группах исследования не наблюдалось. Основными хирургическими методиками были следующие виды вмешательств: открытое вправление врожденного вывиха бедра – 21 случай (в изолированном варианте оно выполнялось только пациентам 1-й группы), открытое вправление в сочетании с остеотомией таза по Солтеру (либо ацетабулопластикой) – 22 детям, открытое вправление в сочетании корригирующей межвертельной остеотомией бедренной кости и остеотомией таза – 25 случаев. Объективную врачебную оценку клинических результатов лечения осуществляли с помощью шкалы McCaу через 3–5 лет после выполненного оперативного вмешательства и к моменту осмотра при очном посещении врача [12].

Для оценки качества жизни детей использовали опросник PedsQL4.0 – один из наиболее популярных адаптированных для России и рекомендованный к применению как у здоровых, так и у больных детей, в том числе при ортопедической патологии. Русская версия разработана Межнациональным центром исследования качества жизни (детские и родительские формы) для возрастных групп: 2–4 года, 5–7, 8–12 и 13–18 лет. Опросник состоит из 23 (21) вопросов, объединенных в следующие шкалы: физическое функ-

ционирование (ФФ), эмоциональное функционирование (ЭФ), социальное функционирование (СФ), ролевое функционирование (РФ). Оценивается общий балл и психосоциальное здоровье. Опросник разделен на блоки по возрастам: 2–4 года (заполняется родителями), 5–7, 8–12 и 13–18 лет (формы для детей и родителей). Общее количество баллов рассчитывается по 100-балльной шкале [13, 14]. Преимущества этого опросника: хорошие психометрические качества; простота и удобство при заполнении, статистической обработке и интерпретации результатов; широкий возрастной диапазон (от 2 до 18 лет); наличие параллельных форм для детей и родителей. Каждая форма была подвергнута процедуре проверки на надежность (способность опросника предоставить постоянные и точные измерения). Надежность определяли с помощью вычисления α -коэффициента Кронбаха; при его значении, равном 0, тест ненадежен, при значении 1 – надежен, удовлетворительным результатом надежности принято считать результат $\geq 0,7$.

Переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$), для оценки различий использовали t-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Исследование проводилось в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2013, имеет одобрение локального этического комитета при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» (протокол № 3 от 15.03.2017). Представители всех пациентов дали информированное согласие на проведение исследования.

Результаты и их обсуждение

При оценке функциональных результатов лечения врожденного вывиха бедра у детей в разных возрастных группах выявлено, что большинство детей 1-й возрастной группы имели отличные результаты, во 2-й и 3-й группах таких результатов было меньше, при этом хороший отдаленный результат выявлен в достаточно большом сопоставимом количестве наблюдений (таблица). При этом стоит отметить, что жалобы встречались у пациентов всех возрастных групп, исключая пациентов с отличным результатом по шкале McCaу (см. таблицу). Выделили наиболее значимые жалобы, к которым отнесли боль (дискомфорт), укорочение конечности, хромоту. Выявлена картина, несколько отличная от полученной при объективной оценке клинических

Клинические функциональные результаты лечения врожденного вывиха бедра по McKay, встречаемость жалоб и совокупные показатели качества жизни

Postoperative clinical functional outcomes with McKay's criteria in patients with congenital hip dislocation, frequency of complaints and quality of life

Группа исследования	1-я группа (n = 21)	2-я группа (n = 22)	3-я группа (n = 25)
Клинические функциональные результаты			
I (отлично)	11 (52,3 %)	9 (40,9 %)	8 (32 %)
II (хорошо)	8 (38,2 %)	7 (31,8 %)	7 (28 %)
III (удовлетворительно)	2 (9,5 %)	4 (18,2 %)	6 (24 %)
IV (плохо)	0 (0 %)	2 (9,1 %)	4 (16 %)
Жалобы			
Боль/дискомфорт	0	6	10
Хромота/прихрамывание	6	10	13
Укорочение конечности	2	7	6
Форма опросника PedsQL4.0			
Детская	86,1 ± 2,96	81,9 ± 5,88	77,1 ± 4,71*
Родительская	82,1 ± 4,34	77,9 ± 5,54	67,5 ± 5,63*

* Отличие от величины соответствующего показателя пациентов 1-й группы статистически значимо при $p < 0,05$.

результатов по McKay. Так, пациенты 2-й и 3-й групп предъявляли жалобы на боль/дискомфорт, частота встречаемости хромоты у них не коррелирует с жалобами на укорочение (см. таблицу). Данный факт можно объяснить ослаблением мышц, стабилизирующих тазобедренный сустав, после выполнения более расширенного хирургического вмешательства у детей старше 3-летнего возраста, сопровождающегося влиянием на эту группу мышц (в частности, средняя ягодичная мышца). Послеоперационное ухудшение условий нейротрофики мышц в возрасте созревания нейромышечного аппарата, влияющего на построение движений у детей до 4–5-летнего возраста, создает предпосылку нарушения правильной походки и последующей хромоты, особенно при отсутствии полноценной реабилитации.

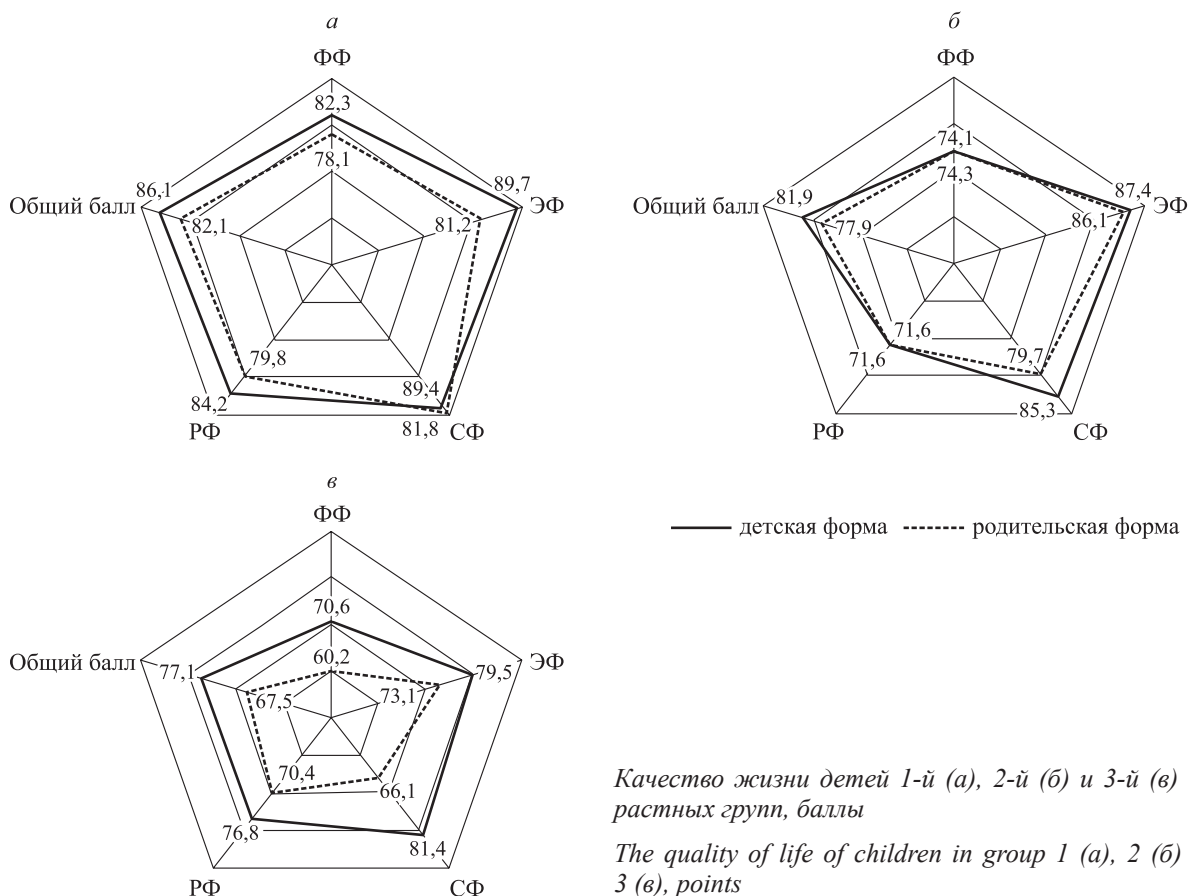
В группе пациентов, которым выполнено оперативное вмешательство в более поздние сроки, частота встречаемости жалоб на боль/дискомфорт выявлена чаще в 3-й группе пациентов, при этом функциональная оценка по шкале McKay была примерно сопоставима с оценкой для других групп.

Оценка надежности опросника PedsQL4.0 показала, что α -коэффициент Кронбаха для родительских форм опросника составил 0,836–0,923, а для детских форм – 0,784–0,839, что соответствует удовлетворительным показателям надежности и позволяет использовать ответы для анализа. Наиболее низкие показатели качества жизни отмечались у детей 3-й группы исследования по данным обеих форм (см. таблицу), оно было хуже, чем у детей 1-й группы ($p < 0,05$). Значимой

разницы между показателями у пациентов 1-й и 2-й групп не выявлено.

При анализе показателей опросника детей 1-й группы установлено, что родители оценивают все категории ниже, чем дети, однако эти различия не являются статистически значимыми (рисунок, а). Показатели по всем категориям находятся на удовлетворительном уровне и не приводят к каким-либо проблемам в значимых сферах жизни детей. Показатель ФФ у детей 2-й группы несколько меньше, чем у детей 1-й группы (см. рисунок, а, б) ($p > 0,05$). Достоверные различия между родительскими и детскими формами отмечаются в категории СФ ($p < 0,05$). Родители считают, что их дети испытывают трудности в общении со сверстниками, им сложно найти общий язык в коллективе.

В 3-й группе отмечаются наиболее низкие показатели во всех категориях по данным обеих форм опросника (см. рисунок, в). Достоверные различия обеих форм опросника отмечаются в показателях ФФ ($p < 0,05$) и связаны с ограничением у детей этой группы возможностей выполнения обычных физических упражнений в связи с болевыми ощущениями. Родители детей 3-й группы оценивают показатели ФФ и СФ значительно ниже, чем их дети ($p < 0,05$). Родители считают, что дети более ограничены в движении, чаще испытывают болевые или неприятные ощущения со стороны опорно-двигательного аппарата, и как следствие, это мешает им полноценно функционировать в социуме, влияет на их общение с другими детьми. При этом показатели СФ и ЭФ детей 3-й группы были удовлетворительными



Качество жизни детей 1-й (а), 2-й (б) и 3-й (в) возрастных групп, баллы

The quality of life of children in group 1 (а), 2 (б) and 3 (в), points

и незначительно отличались от показателей пациентов других групп.

Заключение

При оценке результатов хирургического лечения детей с врожденным вывихом бедра установлены отличные и хорошие результаты у 90,5, 72,7 и 60,0 % детей 1-й, 2-й и 3-й возрастных групп соответственно. Выявлены более низкие показатели качества жизни детей, оперированных в возрасте старше четырех лет. У детей третьей возрастной группы отмечалось значительное снижение показателей ФФ ($p < 0,05$) по сравнению с детьми первой группы, более низкие показатели в категориях РФ по данным детских форм опросника и в категории СФ по данным родительских форм опросника. Несмотря на то что количество отличных и хороших результатов согласно оценке по шкале McCaу во всех группах преобладало, у детей, оперированных в возрасте старше четырех лет, частота встречаемости последствий в виде дискомфорта, хромоты, разновеликости конечностей выше, что наглядно коррелирует с показателями опросника, демонстрирующего более низкое качество жизни детей третьей группы.

Обращает на себя внимание то, что родители третьей группы оценивают качество жизни своих детей на значительно низком уровне, чем сами дети. Данный факт может приводить к завышенной самооценке ребенка как неполноценного, искусственному ограничению его физической активности, формированию последующих психологических проблем за счет статуса «нездорового» ребенка. Адекватная взвешенная оценка качества жизни с обсуждением складывающейся ситуации с врачом позволит избежать проблем адаптации в обществе сверстников, а в дальнейшем и трудностей в более взрослом возрасте.

Выводы

Анализ с помощью опросника показал более низкое качество жизни детей, ранее оперированных по поводу врожденного вывиха бедра в возрасте старше четырех лет, по сравнению с детьми, оперированными в возрасте младше четырех лет.

Хороший клинический результат (в частности, согласно шкале McCaу) не коррелирует с уровнем физической и социальной адаптации.

Использование детской и родительской форм опросника свидетельствует, что родители оценивают качество жизни ребенка ниже, чем он сам.

Список литературы / References

1. Woźniak Ł., Idzior M., Józwiak M. Open reduction, Dega osteotomy and proximal femoral osteotomy in delayed diagnosis of developmental hip dislocation: outcome at 40-year follow-up. *J. Child. Orthop.* 2021;15(2):171–177. doi: 10.1302/1863-2548.15.210006
2. Баиндурашвили А.Г., Волошин С.Ю., Краснов А.И. Врожденный вывих бедра у детей грудного возраста: клиника, диагностика, консервативное лечение. СПб.: СпецЛит, 2012. 95 с.
Baindurashvili A.G., Voloshin S.Yu., Krasnov A.I. Congenital hip dislocation in infants: clinic, diagnosis, conservative treatment. Saint-Petersburg: SpetsLit, 2012. 95 p. [In Russian].
3. Suk M., Norvell D.C., Hanson B., Dettori J.R., Helfet D. Evidence-based orthopaedic surgery: what is evidence without the outcomes? *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2008;16(3):123–129. doi: 10.5435/00124635-200803000-00003
4. Vitale M.G., Levy D.E., Moskowitz A.J., Gelins A.C., Spellmann M., Verdisco L., Roye D.P.Jr. Capturing quality of life in pediatric orthopaedics: two recent measures compared. *J. Pediatr. Orthop.* 2001;21(5):629–635.
5. Кувшинкин А.А., Морозов В.П., Эдиев М.С., Габаткин А.И. Результаты лечения больных с диафизарными переломами костей голени методом комбинированного стабильного остеосинтеза. *Вестн. РУДН. Сер. Мед.* 2009;(4):413–416.
Kuvshinkin A.A., Morozov V.P., Edijev M.S., Gabatkin A.I. Results of treatment patients with tibial shaft fractures by combined stabil osteosynthesis. *Vestnik Rossiyskogo universiteta družby narodov. Seriya: Meditsina = RUDN Journal of Medicine.* 2009;(4):413–416. [In Russian].
6. Cuomo A.V., Gamradt S.C., Kim C.O., Pirpiris M., Gates P.E., McCarthy J.J., Otsuka N.Y. Health-related quality of life outcomes improve after multilevel surgery in ambulatory children with cerebral palsy. *J. Pediatr. Orthop.* 2007;27(6):653–657. doi: 10.1097/BPO.0b013e3180dca147
7. Калматаева Ж.А., Бекботаев Е.К., Бримжанова М.Д. Параметры качества жизни детей 2–4 лет с врожденными пороками развития. *Вестн. КазНМУ.* 2014;2(4):8–11.
Kalmataeva Z.A., Bekbotaev E.K., Brimzhanova M.D. Parameters of the quality of life of children 2–4 years with congenital malformations. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Kazakh National Medical University.* 2014;2(4):8–11. [In Russian].
8. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в педиатрии. М.: РАЕН, 2013. 136 с.
Novik A.A., Ionova T.I. Quality of life research in pediatrics. Moscow: RAEN; 2013. 136 p. [In Russian].
9. Вассерман Л.И., Трифонова Е.А. Методология исследования качества жизни в контексте психосоматических и соматопсихических соотношений. *Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* 2006;(4):12–15.
Vasserman L.I., Trifonova E.A. Methodology of the study of the quality of life in the context of psychosomatic and somatomental ratios. *Obozreniye psikhiatrii i meditsinskoy psikhologii imeni V.M. Bekhtereva = V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology.* 2006;(4):12–15. [In Russian].
10. Патлатов А.А. Использование общих опросников качества жизни для оценки эффективности лечения детей с переломами длинных трубчатых костей нижних конечностей (обзор литературы). *Ортопед., травматол. и восстанов. хирургия дет. возраста.* 2016;4(1):63–71. doi: 10.17816/PTORS4163-71
Patlatov A.A. Use of general life quality questionnaires for assessing the effectiveness of treatment of children with fractures of long bones of the lower extremities: a literature review. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta = Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery.* 2016;4(1):63–71. [In Russian]. doi: 10.17816/PTORS4163-71
11. Витензон А.С. Закономерности нормальной и патологической ходьбы человека. М.: ЦНИИПП, 1998. 272 с.
Vitenzon A.S. Regularities of normal and pathological human walking. Moscow: TSNIIPP, 1998. 271 p. [In Russian].
12. McKay D.W. A comparison of the innominate and the pericapsular osteotomy in the treatment of congenital dislocation of the hip. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1974;(98):124–132. doi: 10.1097/00003086-197401000-00013
13. van Balen R., Essink-Bot M.L., Steyerberg E., Cools H., Habbema D.F. Quality of life after hip fracture: a comparison of four health status measures in 208 patients. *Disabil. Rehabil.* 2003;25(10):507–519. doi: 10.1080/0963828031000090443
14. Varni J.W., Burwinkle T.M., Seid M. The PedsQL 4,0 as school population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Qual. Life Res.* 2006;15(2):203–215. doi: 10.1007/s11136-005-1388-z

Сведения об авторах:

Кожевников Вадим Витальевич, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2556-3347, e-mail: vadim-barnaul@bk.ru

Ворончихин Евгений Владимирович, e-mail: voronchikhin@mail.ru

Нечаева Анна Александровна, к.м.н., e-mail: info@alorto.ru

Кирилова Ирина Анатольевна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-1911-9741, e-mail: irinakirilova71@mail.ru

Корыткин Андрей Александрович, к.м.н., ORCID: 0000-0001-9231-5891, e-mail: andrey.korytkin@gmail.com

Information about the authors:

Vadim V. Kozhevnikov, candidate of medical sciences, ORCID 0000-0003-2556-3347, e-mail: vadim-barnaul@bk.ru

Eygeny V. Voronchikhin, e-mail: voronchikhin@mail.ru

Anna A. Nechaeva, candidate of medical sciences, e-mail: info@alorto.ru

Irina A. Kirilova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1911-9741, e-mail: irinakirilova71@mail.ru

Andrey A. Korytkin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-9231-5891, e-mail: andrey.korytkin@gmail.com

Поступила в редакцию 03.08.2023

После доработки 07.09.2023

Принята к публикации 05.12.2023

Received 03.08.2023

Revision received 07.09.2023

Accepted 05.12.2023

Ассоциированность полиморфных вариантов генов цитокинов, фактора роста эндотелия и матричных металлопротеиназ с развитием миомы матки среди русских женщин

Е.Г. Королева¹, В.И. Коненков², А.В. Шевченко², В.Ф. Прокофьев², Н.Б. Орлов²,
Ю.С. Тимофеева³, С.В. Айдагулова³, И.О. Маринкин³

¹ Клинический госпиталь «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя»
630099, г. Новосибирск, ул. Коммунистическая, 17/1

² НИИ клинической и экспериментальной лимфологии –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

³ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Резюме

Одним из факторов развития миомы матки (ММ) является генетическая предрасположенность к ее возникновению у части женщин, однако реальные молекулярно-генетические механизмы реализации этого феномена остаются неизвестными. Целью исследования явился анализ распределения полиморфных вариантов генов ряда факторов регуляции активности воспаления (цитокинов TNF α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10), интенсивности ангиогенеза (фактора роста сосуда эндотелия VEGF) и ремоделирования внеклеточного матрикса (металлопротеиназ MMP2, MMP3, MMP9), ассоциированных с уровнем продукции тех факторов, структура которых кодируется экзонами соответствующих генов. **Материал и методы.** Генотипирование осуществляли в режиме реального времени с использованием коммерческих тест-систем на основе интеркалирующего красителя SYBR GreenI (Литех, Россия) и методом TaqMan-зондов (Синтол, Россия) на амплификаторе «ДТ-96» (ДНК-Технология) согласно инструкции фирм-производителей. Содержание цитокинов в сыворотке крови определяли методом проточной флуориметрии с использованием микросфер, покрытых моноклональными антителами к цитокинам (Bio-Plex Pro™ Human Cytokine 27-plex Assay), согласно инструкции к прибору Bio-Plex 200 (Bio-Rad Laboratories, США). Для оценки полученных результатов кроме общепринятых методов статистической обработки, используемых в генетических эпидемиологических исследованиях типа «случай – контроль», также использованы вычислительные методы биоинформатики для сравнительного анализа диагностической ценности различных комбинированных генетических признаков. **Результаты.** Показано, что максимальным значением отношения шансов развития ММ обладают комбинированные генетические признаки, в состав которых входят одновременно представители всех четырех семейств регуляторных факторов: цитокинов с провоспалительной активностью, цитокинов с противовоспалительной активностью, факторов роста сосуда эндотелия и металлопротеиназ ($p = 0,002$). **Заключение.** Представленные данные выявляют реальные механизмы проявления генетической предрасположенности отдельных женщин к развитию ММ, связанные с наличием в их геноме вариантов полиморфных участков генов, которые обеспечивают варианты структуры цитокиновых сетей с преобладанием тех или иных активностей в регулировании тканевых процессов в матке. Помимо чисто научного интереса, эти результаты указывают на реальную возможность их клинического использования в форме прогностических критериев с известным уровнем прогностической значимости.

Ключевые слова: миома матки, полиморфизм, TNFA, IL1B, IL4, IL6, IL10, VEGFA, MMP2, MMP3, MMP9, QTL.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках Государственного задания НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, тема № 122022800132-1 и Государственного задания ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ на осуществление научных исследований и разработок № 121021700349-8.

Автор для переписки: Коненков В.И., e-mail: vikonenkov@gmail.com

Для цитирования: Королева Е.Г., Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Орлов Н.Б., Тимофеева Ю.С., Айдагулова С.В., Маринкин И.О. Ассоциированность полиморфных вариантов генов цитокинов, фактора роста эндотелия и матричных металлопротеиназ с развитием миомы матки среди русских женщин. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(2):113–122. doi: 10.18699/SSMJ20240214

Association of polymorphic variants of cytokines genes, endothelial growth factor and matrix metalloproteinases with the development of uterine fibroids among russian women

E.G. Koroleva¹, V.I. Konenkov², A.V. Shevchenko², V.F. Prokofiev², N.B. Orlov², Yu.S. Timofeeva³, S.V. Aidagulova³, I.O. Marinkin³

¹ Clinical Hospital "Avicenna" of the group of companies "Mother and Child"
630099, Novosibirsk, Kommunisticheskaya st., 17/1

² Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology –
Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630060, Novosibirsk, Timakova st., 2

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

Abstract

One of the factors in the development of uterine fibroids is a genetic predisposition to its occurrence in some women, but the real molecular genetic mechanisms of this phenomenon remain unknown. Aim of the study was the distribution analysis of gene polymorphism of cytokines TNF α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, factors of angiogenesis (vascular endothelial growth factor, VEGF) and remodeling of extracellular matrix (metalloproteinases MMP2, MMP3, MMP9), which are associated with their levels. **Material and methods.** Genotyping was performed by real-time PCR using commercial test systems SYBR GreenI (Litech, Russia) and TaqMan (Syntol, Russia) in accordance with the instructions of the developer. Cytokine content in blood serum was determined by flow cytometry using microspheres coated with monoclonal antibodies to cytokines (Bio-Plex Pro™ Human Cytokine 27-plex Assay), according to the instructions for Bio-Plex 200 (Bio-Rad Laboratories, USA). To evaluate the results obtained, in addition to the generally accepted methods of statistical processing for case – control studies, computational methods of bioinformatics were used for comparative analysis of the diagnostic value of various combined genetic traits. **Results.** It was shown that the maximum odds ratio value of uterine fibroids development are combined genetic traits that include representatives of all four regulatory factors: cytokines with pro-inflammatory activity, cytokines with anti-inflammatory activity, vascular endothelial growth factors and metalloproteinases ($p = 0.002$). **Conclusions.** The presented data reveal the real mechanisms of manifestation of the genetic predisposition of individual women to the uterine fibroids development, associated with the presence of polymorphism of certain genes in their genome, which provide features of the structure of cytokine networks with the predominance of certain activities in the regulation of tissue processes in the uterus. In addition to purely scientific interest, these results indicate the real possibility of their clinical application in the form of prognostic criteria with a certain level of prognostic significance.

Key words: uterine fibroids, polymorphism, TNFA, IL1B, IL4, IL6, IL10, VEGFA, MMP2, MMP3, MMP9, QTL.

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

Financing. The study was carried out within the framework of the State assignment of Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS, topic No. 122022800132-1 and the State assignment of the Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia for research and development No. 121021700349-8.

Correspondence author: Konenkov V.I., e-mail: vikonenkov@gmail.com

Citation: Koroleva E.G., Konenkov V.I., Shevchenko A.V., Prokofiev V.F., Orlov N.B., Timofeeva Yu.S., Aidagulova S.V., Marinkin I.O. Association of polymorphic variants of cytokines genes, endothelial growth factor and matrix metalloproteinases with the development of uterine fibroids among russian women. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):113–122. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240214

Введение

Миома матки (лейомиома) (ММ) является одним из наиболее распространенных доброкачественных моноклональных новообразований миометрия, частота которого среди женщин возрастает по мере увеличения возраста [1, 2]. Ее клиническими проявлениями являются бесплодие,

невынашивание беременности, спонтанные выкидыши и болевые синдромы различной интенсивности [3]. На сегодняшний день не существует вариантов долгосрочного или неинвазивного лечения гормонозависимой ММ из-за ограниченных знаний о молекулярных механизмах, лежащих в основе ее возникновения и развития. До сих пор не существует консенсуса по поводу эти-

ологии и патогенеза данного заболевания. Однако концепция о генетической предрасположенности к развитию ММ является общепризнанной. Ранее выявлено, что у 50 % русских женщин с ММ выявлены различные варианты соматических мутаций в экзоне 2 гена *MED12*, 80 % из которых составили однонуклеотидные замены (6 вариантов) и 20 % были представлены делециями различной длины. Молекулярные продукты, структура которых кодируется генами *MED12*, принимают активное участие в регуляции факторов транскрипции при трансдукции внутриклеточных сигналов. Установлено, что мутации *MED12* положительно коррелируют с субсерозным (по сравнению с интрамуральным) расположением опухоли [4, 5].

Наряду с этим при развитии опухолевого процесса при ММ происходят нарушения нормального течения пролиферативных процессов, приводящих к слабо контролируемым нарастаниям избыточной массы миометрия, что, вероятно, связано с нарушениями активности цитокинов, хемокинов и других ростовых и регуляторных факторов. В цикле работ, ранее опубликованных авторским коллективом, показаны значительные изменения концентрации ряда цитокинов с про- и противовоспалительной активностью, хемокинов, металлопротеиназ и факторов роста в сыворотке крови женщин репродуктивного возраста европеоидного происхождения, проживающих в Сибирском федеральном округе России [6–9].

Целью настоящего исследования явился анализ распределения полиморфных вариантов генов ряда факторов регуляции активности воспаления (цитокинов $TNF\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-4$, $IL-6$, $IL-10$), интенсивности ангиогенеза (фактора роста сосудистого эндотелия VEGF) и ремоделирования внеклеточного матрикса (металлопротеиназ MMP2, MMP3, MMP9), ассоциированных с уровнем продукции тех факторов, структура которых кодируется экзонами соответствующих генов. Варианты этих полиморфных участков генома являются материальным субстратом генных сетей QTL – так называемых «локусов количественных признаков» [10]. Анализируемые полиморфные участки генов располагаются в нетранслируемых участках ДНК.

Материал и методы

Под наблюдением находились 39 пациенток с верифицированным диагнозом миомы тела матки, которым проводилось оперативное лечение в объеме лапароскопической миомэктомии. Возраст больных составил от 23 до 54 лет ($41,13 \pm 6,68$ года). С избыточной массой тела было 7 женщин (17,94 %), с ожирением I, II и III степени – со-

ответственно 4 (10,2 %), 2 (5,12 %) и 2 (5,12 %). Пациентки с сопутствующими заболеваниями: хроническая железодефицитная анемия легкой степени тяжести – 12 (30,76 %), гипертоническая болезнь – 9 (23,07 %), нейроциркуляторная дистония – 4 (10,25 %), хронический холецистит – 4 (10,25 %), дорсопатия поясничного отдела позвоночника – 3 (7,69 %), дорсопатия шейного отдела позвоночника – 2 (5,12 %), хроническая сердечная недостаточность – 3 (7,69 %), гипотиреоз – 2 (5,12 %), диффузный узловой зоб – 1 (2,56 %), аутоиммунный тиреоидит – 1 (2,56 %), дискинезия желчевыводящих путей – 1 (2,56 %), хронический гастродуоденит – 2 (5,12 %), хронический панкреатит – 1 (2,56 %), хронический тонзиллит – 1 (2,56 %), хронический гайморит – 1 (2,56 %), мочекаменная болезнь – 1 (2,56 %), варикозная болезнь вен нижних конечностей – 1 (2,56 %), цереброваскулярная болезнь – 1 (2,56 %), фиброаденоматоз молочных желез – 1 (2,56 %), хронический вирусный гепатит В – 1 (2,56 %). В анамнезе одни роды были у 17 обследованных (43,58 %), 2 родов – у 10 (25,64 %), 3 родов – у 1 (2,56 %), однократное искусственное прерывание беременности – у 8 (20,56 %), двукратное – у 8 (20,56 %), трехкратное и более – у 9 (23,07 %). У 6 пациенток в анамнезе выявлено по одному самопроизвольному прерыванию беременности, у одной было два выкидыша, еще у одной – более трех. Жалобы на тянущие боли внизу живота предъявляли 28 пациенток (71,79 %), на кровотечение – 23 (58,97 %).

Размеры миоматозных узлов, выявленных по данным УЗИ органов малого таза, составили от 5 до 180 мм ($106,5 \pm 41,05$ мм). У 19 женщин (48,71 %) узлы располагались по передней стенке матки, у 7 (17,94 %) – по задней стенке, у 2 (5,12 %) имели атипичное расположение (забрюшинные, перешеечные узлы), у 11 (28,20 %) – сочетанное. При выполнении предоперационной гистероскопии при гистологическом исследовании у 7 пациенток диагностирован полип эндометрия (17,94 %), у 6 – простая гиперплазия эндометрия (15,38 %). В качестве консервативной терапии перед оперативным лечением 8 пациенток принимали комбинированные оральные контрацептивы (20,56 %), 2 – гестагены (5,12 %), 2 – агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (5,12 %), 2 – модуляторы рецепторов прогестерона (5,12 %).

Группу сравнения составили 210 практически здоровых женщин аналогичного возраста и этнического происхождения, прошедших процедуру диспансеризации, включавшую УЗИ органов малого таза.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 107 от 31.05.2018). У всех пациентов получено информированное согласие на забор крови, а также на использование данных исследования в научных целях.

Исследовались восемь однонуклеотидных полиморфизмов промоторных регионов генов цитокинов TNF α (rs1800630, rs1800629, rs361525), IL1 β (rs1143627), IL-4 (rs2243250), IL-6 (rs1800795), IL-10 (rs1800896, rs1800872), гена фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) (rs699447 и rs3025039), трех генов MMP (rs243865, rs3025058, rs3918242) с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих тест-систем на основе интеркалирующего красителя SYBR GreenI («Литех», Россия) и методом TaqMan-зондов («Синтол», Россия) на амплификаторе «ДТ-96» («ДНК-Технология», Россия) согласно инструкции фирм-производителей. Содержание цитокинов в сыворотке крови определяли методом проточной флуориметрии с использованием микросфер, покрытых моноклональными антителами (Bio-Plex Pro™ Human Cytokine 27-plex Assay) согласно инструкции к прибору Bio-Plex 200 (Bio-Rad Laboratories, США).

При статистическом анализе результатов генетических исследований частоту аллелей генов определяли методом прямого подсчета, частоту встречаемости отдельных генотипов и их комбинаций – как долю индивидов, несущих генотип (комбинацию генотипов), к общему числу обследованных. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга [11]. Статистическую оценку силы ассоциации генов, генотипов и их комбинаций с заболеванием проводили по величине отношения шансов (ОШ) с расчетом 95%-го доверительного интервала (95 % ДИ). Для оценки диагностической ценности отдельных генотипов и комбинированных генетических признаков (КГП) вычисляли одну из стандартных мер информативности – специфичность (вероятность отрицательного результата генетического теста при отсутствии заболевания). Математическую обработку связи генетических признаков и уровней концентрации регуляторных факторов в сыворотке крови пациенток с ММ проводили в соответствии с методическими подходами квантильного анализа. При данном подходе диапазон оптимума ограничивается значениями 25-го (p25) и 75-го квантилей (p75), в качестве

параметров повышенной концентрации показателей принимаются значения более p75, а сниженной – менее p25 [12]. Значимость различий между группами определяли с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Результаты проведенного исследования показали, что в группе пациенток с ММ наблюдается существенное (в несколько раз) увеличение частоты встречаемости значительного числа КГП. В литературе мы не встретили аналогичных данных, что, вероятно, связано с использованным нами оригинальным подходом не к анализу наличия в геноме обследованных лиц единичных вариантов полиморфных участков отдельных генов, а к выявлению комбинаций генотипов. Этому способствовал и отбор так называемых кандидатных генов, в число которых вошли гены цитокинов, регулирующих активность воспаления, ангиогенеза и склерогенеза, факторов роста сосудистого эндотелия, являющихся основными регуляторами неоангиогенеза и васкулогенеза, а также генов ремоделирования межклеточного матрикса. Данные тканевые процессы принимают активное участие в формировании перестройки функционирования всех слоев тела матки и в формировании миоматозных узлов. К таким эндогенным регуляторам тканевых процессов относятся исследованные нами цитокины с провоспалительной и противовоспалительной активностью (TNF α , IL-1, IL-4, IL-6, IL-10), VEGF и металлопротеиназы (MMP2, MMP3, MMP9). В связи с тем, что QTL имеют, как правило, сложную структуру, для ряда генов использовался анализ не одной, а двух или трех точек полиморфизма – например, –1082 и –592 для IL-10, –2578 и +936 для VEGF, –308, –863 и –238 для TNF.

Разработанная нами программа анализа данных отобрала из всего массива данных те результаты, которые наиболее достоверно ($p < 0,01$) фиксируют различия в частоте распространения всех комбинаций вариантов полиморфной структуры ДНК включенных в исследование генов регуляторных факторов. В табл. 1 представлены только те генетические признаки, частота которых среди здоровых женщин минимальна и колеблется в интервале от 0 до 1. Это позволило выявить генетические признаки с достаточно высокой прогностической значимостью и специфичностью на уровне 99–100 %. В настоящее время проводится дальнейший набор материала в целях проверки возможности клинического применения выявленных в этом исследовании КГП в качестве ла-

Таблица 1. Частоты распределения КГП в группах пациенток с ММ и здоровых женщин
Table 1. Frequency of distribution of combined genetic traits in groups of patients with uterine fibroids and healthy women

Полиморфный участок гена	Комбинация генотипов	Пациентки с ММ	Контроль	ОШ	95 % ДИ	p	Специфичность
1	2	3	4	5	6	7	8
IL4-590:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	CC-CA-CT-TC	11,43	0,00	32,71	1,72–623,97	0,0027	100,00
TNF-308:IL4-590:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	GG-CC-CA-CT-TC	11,43	0,00	32,71	1,72–623,97	0,0027	100,00
TNF-863:TNF-238:IL4-590:VEGF+936:MMP2-1306	CC-GG-CC-CT-TC	11,43	0,00	31,57	1,65–602,29	0,0030	100,00
TNF-238:IL4-590:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	GG-CC-CA-CT-TC	11,43	0,00	31,29	1,64–596,88	0,0030	100,00
IL4-590:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-CA-AA-CT	8,57	0,00	29,62	1,49–587,63	0,0079	100,00
TNF-863:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-CC-CA-AA-CT	8,57	0,00	29,62	1,49–587,63	0,0079	100,00
TNF-308:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-CC-CA-AA-CT	8,57	0,00	29,62	1,49–587,63	0,0079	100,00
TNF-238:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-CC-CA-AA-CT	8,57	0,00	28,32	1,43–562,11	0,0087	100,00
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	TC-AG-CA-CT	14,29	0,00	25,79	1,38–480,99	0,0032	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	GG-TC-AG-CA-CT	14,29	0,00	25,79	1,38–480,99	0,0032	100,00
IL6-174:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-CA	11,43	0,00	21,57	1,13–412,65	0,0091	100,00
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	GG-CC-GG-CA	11,43	0,00	21,57	1,13–412,65	0,0091	100,00
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	GG-CC-GG-CA	11,43	0,00	21,57	1,13–412,65	0,0091	100,00
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	GG-GG-CC-GG-CA	11,43	0,00	21,57	1,13–412,65	0,0091	100,00
IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-CA-CC	11,43	0,00	21,29	1,11–407,23	0,0094	100,00
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-CT-AA-CC-CC	11,43	0,00	21,29	1,11–407,23	0,0094	100,00
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-CC-GG-CA-CC	11,43	0,00	21,29	1,11–407,23	0,0094	100,00
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-CC-GG-CA-CC	11,43	0,00	21,29	1,11–407,23	0,0094	100,00
TNF-308:IL1B-31:MMP2-1306	GA-TC-CC	14,29	0,82	20,17	2,27–179,11	0,0022	99,18
TNF-308:IL1B-31:IL10-592:MMP2-1306	GA-TC-CA-CC	14,29	0,83	20,00	2,25–177,64	0,0023	99,17
IL1B-31:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578	TT-CC-CA-AA	11,43	0,65	19,87	2,15–183,89	0,0043	99,35
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578	GG-TT-CC-CA-AA	11,43	0,65	19,87	2,15–183,89	0,0043	99,35
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:MMP2-1306	GA-GG-TC-CC	14,29	0,87	19,00	2,14–168,82	0,0027	99,13
IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	CA-CT-TC	14,29	0,88	18,83	2,12–167,35	0,0028	99,12
TNF-308:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	GG-CA-CT-TC	14,29	0,88	18,83	2,12–167,35	0,0028	99,12
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-592:MMP2-1306	GA-GG-TC-CA-CC	14,29	0,88	18,83	2,12–167,35	0,0028	99,12
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578	GG-TT-CC-CA-AA	11,43	0,68	18,71	2,02–173,20	0,0052	99,32
IL4-590:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	CT-CC-CT-CC-CC	14,29	0,89	18,50	2,08–164,42	0,0030	99,11
TNF-238:IL4-590:VEGF+936:MMP2-1306	GG-CC-CT-TC	14,29	0,91	18,17	2,04–161,48	0,0032	99,09
TNF-308:TNF-238:IL4-590:VEGF+936:MMP2-1306	GG-GG-CC-CT-TC	14,29	0,91	18,17	2,04–161,48	0,0032	99,09
TNF-238:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	GG-CA-CT-TC	14,29	0,92	18,00	2,02–160,01	0,0033	99,08

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
TNF-308:TNF-238:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	GG-GG-CA-CT-TC	14,29	0,92	18,00	2,02–160,01	0,0033	99,08
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:MMP2-1306	CC-GA-TC-CC	11,43	0,82	15,61	1,68–144,70	0,0090	99,18
IL1B-31:IL4-590:IL6-174:MMP2-1306	TC-CT-GC-CC	11,43	0,83	15,48	1,67–143,52	0,0092	99,17
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-592:MMP2-1306	CC-GA-TC-CA-CC	11,43	0,83	15,48	1,67–143,52	0,0092	99,17
IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	CA-TC-CT	11,43	0,84	15,23	1,64–141,14	0,0097	99,16
TNF-308:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CA-TC-CT	11,43	0,84	15,23	1,64–141,14	0,0097	99,16
IL4-590:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-CA-TC-CT	11,43	0,84	15,23	1,64–141,14	0,0097	99,16
TNF-308:IL4-590:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-CA-TC-CT	11,43	0,84	15,23	1,64–141,14	0,0097	99,16
TNF-308:IL1B-31:MMP2-1306:MMP9-1562	GA-TC-CC-CC	11,43	0,85	15,10	1,63–139,95	0,0099	99,15
IL6-174:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GC-CC-CC-CC-CC	11,43	0,85	15,10	1,63–139,95	0,0099	99,15

бораторных критериев прогноза развития ММ у здоровых женщин молодого возраста.

Обращает на себя внимание тот факт, что максимальными значениями ОШ развития ММ обладают КГП, в состав которых входят одновременно представители всех четырех семейств регуляторных факторов: цитокинов с про- и противовоспалительной активностью, VEGF и металлопротеиназ. Так, максимальная величина ОШ более 30,0 и 100%-е значения специфичности выявляемого признака установлены для КГК, представленных комплексами *IL4-590:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306*, *TNF-308:IL4-590:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306*, *TNF-863:TNF-238:IL4-590:VEGF+936:MMP2-1306* и *TNF-238:IL4-590:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306*. Учитывая абсолютное отсутствие данных КГП в значительной по объему контрольной выборке здоровых женщин, можно с известной долей вероятности обозначить эти генетические варианты «запрещенными», что существенно повышает прогностическую значимость их выявления для состояния предрасположенности к развитию ММ.

С целью установления характера ассоциированности различных составляющих КГП с концентрацией самих регуляторных факторов в сыворотке крови пациенток с ММ применен вариант квантильного анализа, предусматривающий разделение массива количественных признаков на когорты с дальнейшим выявлением частот встречаемости отдельных вариантов структуры полиморфных участков генов в группах с максимальными и минимальными значениями показателей концентраций отдельных регуляторных факторов в сыворотке крови. Для удобства восприятия лабораторные параметры исследовались в виде пар с однотипным характером связи с компонентами КГП.

Результаты такого анализа, представленные в табл. 2, показали наличие двух групп вариантов строения полиморфных участков генов *TNFA* и *MMP*, которые связаны с уровнем сывороточных регуляторных факторов. Меньшей значимостью обладают варианты полиморфизма генов *VEGF+936* и *IL10-1082*. И если последний оказывает воздействие на концентрацию собственно IL-10, то гомозиготный и гетерозиготный варианты полиморфизма гена *VEGF+936* альтернативно влияют на содержание в сыворотке таких важнейших цитокинов с провоспалительной активностью, как IL-6 и IL-17.

В основном на сходные изменения концентрации цитокинов с провоспалительной активностью TNFα, IL-6, IL-17, IL-8, факторы активации гемопоэза и ангиогенеза IL-9, VEGF и G-CSF

Таблица 2. Результаты квантильного анализа ассоциированности концентрации (максимальные и минимальные значения) регуляторных факторов в сыворотке крови пациенток с ММ с вариантами структуры ДНК в полиморфных регионах исследуемых генов

Table 2. Results of quantile analysis of the association of regulatory factors serum level (maximum and minimum) and polymorphic DNA structure of the studied genes in patients with uterine fibroids

Фактор	Точка полиморфизма	Генотип	Количество максимальных значений, %	Количество минимальных значений, %	ОШ	95 % ДИ	<i>p</i>
IL-12p70:IL-10	<i>IL10-1082</i>	<i>AG</i>	20,00	100,00	0,03	0,00–0,94	0,0476
G-CSF:IL-17	<i>MMP2-1306</i>	<i>CC</i>	0,00	100,00	0,01	0,00–0,52	0,0048
IL-8:VEGF	<i>MMP2-1306</i>	<i>CC</i>	0,00	100,00	0,01	0,00–0,77	0,0286
IL-9:IL-17	<i>MMP2-1306</i>	<i>CC</i>	0,00	100,00	0,01	0,00–0,77	0,0286
G-CSF:IL-17	<i>MMP2-1306</i>	<i>TC</i>	100,00	0,00	117,00	1,94–7060,76	0,0048
IL-8:VEGF	<i>MMP2-1306</i>	<i>TC</i>	100,00	0,00	81,00	1,30–5046,71	0,0286
IL-9:IL-17	<i>MMP2-1306</i>	<i>TC</i>	100,00	0,00	81,00	1,30–5046,71	0,0286
IL-6:TNF α	<i>MMP3-1171</i>	<i>5A5A</i>	0,00	100,00	0,01	0,00–0,77	0,0286
IL-1 β :IL-8	<i>TNF-863</i>	<i>CA</i>	100,00	0,00	77,00	1,22–4849,19	0,0179
IL-1 β :MIP-1 α	<i>TNF-863</i>	<i>CA</i>	100,00	0,00	77,00	1,22–4849,19	0,0179
IL-8:MIP-1 β	<i>TNF-863</i>	<i>CA</i>	80,00	0,00	39,00	1,28–1190,91	0,0152
MIP-1 α :MIP-1 β	<i>TNF-863</i>	<i>CA</i>	80,00	0,00	39,00	1,28–1190,91	0,0152
MIP-1 β :IL-9	<i>TNF-863</i>	<i>CA</i>	100,00	0,00	77,00	1,22–4849,19	0,0179
IL-8:MIP-1 β	<i>TNF-863</i>	<i>CC</i>	0,00	83,33	0,02	0,00–0,75	0,0152
MIP-1 β :IL-9	<i>TNF-863</i>	<i>CC</i>	0,00	100,00	0,01	0,00–0,82	0,0179
IL-8:MIP-1 α :MIP-1 β	<i>TNF-863</i>	<i>CA</i>	100,00	0,00	77,00	1,22–4849,19	0,0179
IL-6:IL-17	<i>VEGF+936</i>	<i>CC</i>	0,00	100,00	0,01	0,00–0,82	0,0179
IL-6:IL-17	<i>VEGF+936</i>	<i>CT</i>	100,00	0,00	77,00	1,22–4849,19	0,0179

оказывают регуляторные воздействия варианты полиморфизма генов семейства *MMP*. Варианты полиморфизма гена *TNFA-863* существенно влияют на уровень сывороточной концентрации бета-хемокинов, воспалительных белков макрофагов MIP-1 α и MIP-1 β , а также IL-8 и IL-9.

Обсуждение

Результаты проведенных исследований выявили две основные группы новых данных. Нами установлена значительная степень ассоциированности развития ММ с вариантами структуры полиморфных участков генов биологически активных клеточных факторов, регулирующих такие ключевые процессы в тканях, как воспаление, ангиогенез и ремоделирование внеклеточного матрикса. При этом обнаружено, что максимальная степень таких ассоциативных связей между развитием лейомиомы и вариантами исследуемых участков генов существует при комбинации в геноме женщины полиморфизмов генов, участвующих в развитии всех трех описываемых тканевых процессов.

Эти данные существенно превышают по достоверности различий между группами здоровых и больных женщин результаты, полученные при анализе частот встречаемости отдельных полиморфных вариантов единичных генов цитокинов. Например, для полиморфизмов гена *IL-1 β -511* и *-3954* у пациенток с ММ выявлено значение ОШ в интервале от 1,81 до 2,73 [13].

Гомозиготные и гетерозиготные варианты *CT* гена *VEGF* в позиции *-460* широко распространены у здоровых женщин монголоидного происхождения и пациенток с ММ, с незначительным превышением частоты распространения варианта *CC* среди последних, однако достоверность этих различий не высока, а специфичность не проанализирована [14]. Сходные по значимости результаты получены при анализе частот распределения вариантов гена *IL-4* в позициях *-590 C/T* и *-33 C/T*. Генотип *CC IL-4 -590* и в положении *-33* встречался в основной группе реже, чем в контрольной ($p = 0,03$). Наблюдались и незначительные различия в распределение генотипов *TNFA* в позиции *-308 A/G*. Частота генотипа *AA*

оказалась выше у более молодых пациенток ($p = 0,02$) [15]. В близком по методологии исследовании не выявлено связи между полиморфизмом C-1562T гена *MMP9* и прогрессированием лейомиомы, течение которой сопровождается ложной эрозией шейки матки (эктопией эпителия) ($p > 0,521$) [16].

Кроме того, нами выявлены полиморфизмы генов, которые присутствуют исключительно в геноме женщин с ММ, и ни в одном случае не обнаружены в значительной группе (более 200) женщин с отсутствием клинических признаков развития лейомиомы. Примером таких данных являются полиморфизмы гена металлопротеиназы *MMP2-1306*, наличие которых в геноме женщины ассоциировано с максимально высокой концентрацией G-CSF и IL-17, IL-8 и VEGF, IL-9 и IL-17 в сыворотке крови пациенток. Сходным эффектом обладают гетерозиготные СА-комбинации полиморфизмов генов *TNFA* в позиции -863, характерные исключительно для женщин с максимально высоким уровнем IL-1 β , IL-8 и MIP-1 α в сыворотке крови.

Заключение

Полученные нами данные позволяют глубже понять реальные механизмы проявления генетической предрасположенности отдельных женщин к развитию ММ, связанные с наличием в их геноме полиморфных участков генов, обеспечивающих варианты структуры цитокиновых сетей, с преобладанием той или иной активности в регулировании тканевых процессов в матке. Помимо чисто научного интереса, эти результаты указывают на реальную возможность их клинического применения в форме прогностических критериев с известным уровнем прогностической значимости. Дальнейшие клиничко-генетические исследования покажут, на наш взгляд, высокую вероятность такой интерпретации генетических данных, позволяющих персонализированно на раннем доклиническом этапе у практически здоровых молодых женщин репродуктивного возраста выявлять наличие высокой степени генетической предрасположенности к развитию ММ и направлять их на углубленное инструментальное обследование состояния тканей матки.

Список литературы

1. Аганезова Н.В., Аганезов С.С., Шило М.М. Миома матки: современные практические аспекты заболевания. *Пробл. репродукции*. 2022;28(4):97–105. doi: 10.17116/repro20222804197
2. Буянова С.Н., Юдина Н.В., Гукасян С.А., Мгелиашвили М.В. Современные аспекты роста

миомы матки. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2012;12(4):42–48.

3. Свирепова К.А., Кузнецова М.В., Согоян Н.С., Зеленский Д.В., Лоломадзе Е.А., Михайловская Г.В., Мишина Н.Д., Донников А.Е., Трофимов Д.Ю. Наследственные факторы риска развития миомы матки: поиск маркерных однонуклеотидных полиморфизмов. *Вестн. РГМУ*. 2020;(1):29–35. doi: 10.24075/vrgmu.2020.011

4. Ponomarenko I., Reshetnikov E., Polonikov A., Verzhilina I., Sorokina I., Yermachenko A., Dvornyk V., Churnosov M. Candidate genes for age at menarche are associated with uterine leiomyoma. *Front. Genet.* 2021;11:512940. doi: 10.3389/fgene.2020.512940

5. Kuznetsova M.V., Sogoyan N.S., Donnikov A.J., Trofimov D.Y., Adamyan L.V., Mishina N.D., Shubina J., Zelensky D.V., Sukhikh G.T. Familial predisposition to leiomyomata: searching for protective genetic factors affiliations expand. *Biomedicines*. 2022;10(2):508–520. doi: 10.3390/biomedicines10020508

6. Коненков В.И., Королева Е.Г., Орлов Н.Б., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Новиков А.М., Дергачева Т.И., Останин А.А. Противовоспалительная активность цитокинов сыворотки крови (IL-4, IL-10, IL-13) и природных антагонистов рецепторов IL-1 β (IL-1ra) у женщин с миомой матки. *Акушерство и гинекол.* 2018;(10):80–85. doi: 10.18565/aig.2018.10.80-85

7. Коненков В.И., Королева Е.Г., Орлов Н.Б., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Новиков А.М., Дергачева Т.И. Изменения концентраций CCL-хемокинов (MCP-1, MIP-1A, MIP-1B, RANTES и EOTAXIN) в сыворотке крови женщин с миомой матки. *Акушерство и гинекол.* 2019;(8):107–111. doi: 10.18565/aig.2019.8.107-111

8. Коненков В.И., Королева Е.Г., Орлов Н.Б., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Новиков А.М., Дергачева Т.И. Уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF α , IL-8, IL-12P70, IFN γ) в сыворотке крови женщин с миомой матки. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2018;(5):648–652

9. Коненков В.И., Королева Е.Г., Орлов Н.Б., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Новиков А.М. Сывороточные уровни факторов роста гемопоэза и ангиогенеза (IL-5, IL-7, IL-9, FGF- β , G-CSF, VEGF и PDGF) у женщин с миомой матки. *Мед. иммунол.* 2018;20(5):691–698. doi: 10.15789/1563-0625-2018-5-691-698

10. Колчанов Н.А., Игнатъева Е.В., Подколотная О.А., Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г. Генные сети. *Вавил. ж. генет. и селекции*. 2013;17(4/2):833–850

11. Вейр Б.С. Анализ генетических данных: Дискретные генетические признаки. М.: Мир, 1995. 400 с.

12. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.

13. Pietrowski D., Thewes R., Sator M., Denschlag D., Keck C., Tempfer C. Uterine leiomyoma is associated with a polymorphism in the interleukin 1-beta gene. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2009;62(2):112–117. doi: 10.1111/j.1600-0897.2009.00718.x

14. Hsieh Y.Y., Chang C.C., Tsai F.J., Lin C.C., Tsai C.H. T allele for VEGF-460 gene polymorphism at 5'-untranslated region is associated with higher susceptibility of leiomyoma. *Biochem. Genet.* 2008;46(5-6):356–361. doi: 10.1007/s10528-008-9150-1

15. Sosna O., Kolesár L., Slavčev A., Skibová J., Fait T., Mara M., Stríž I., Kužel D. Th1/Th2 cytokine gene polymorphisms in patients with uterine fibroid. *Folia Biol. (Praha)*. 2010;56(5):206–210.

16. Савченко И.Н., Гарбузова В.Ю. Роль олигонуклеотидного полиморфизма С-1562Т гена матричной металлопротеиназы-9 в развитии лейомиомы матки у женщин с патологией шейки матки. *Мед. новости Грузии*. 2015;(2):18–22.

References

1. Aganezova N.V., Aganezov S.S., Shilo M.M. Uterine fibroids: modern practical aspects of the disease. *Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(4):97–105. [In Russian]. doi: 10.17116/repro20222804197

2. Buianova S.N., Iudina N.V., Gukasian S.A., Mgeliashvili M.V. Uterine myoma growth: Current aspects. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2012;12(4):42–48. [In Russian].

3. Svirepova K.A., Kuznetsova M.V., Sogoyan N.S., Zelensky D.V., Lolomadze E.A., Mikhailovskaya G.V., Mishina N.D., Donnikov A.E., Trofimov D.Yu. Hereditary risk factors for uterine leiomyoma: a search for marker SNPs. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Russian State Medical University*. 2020;(1):27–33. [In Russian]. doi: 10.24075/vrgmu.2020.011

4. Ponomarenko I., Reshetnikov E., Polonikov A., Verzilina I., Sorokina I., Yermachenko A., Dvornyk V., Churnosov M. Candidate genes for age at menarche are associated with uterine leiomyoma. *Front. Genet.* 2021;11:512940. doi: 10.3389/fgene.2020.512940

5. Kuznetsova M.V., Sogoyan N.S., Donnikov A.J., Trofimov D.Y., Adamyan L.V., Mishina N.D., Shubina J., Zelensky D.V., Sukhikh G.T. Familial predisposition to leiomyomata: searching for protective genetic factors affiliations expand. *Biomedicines*. 2022;10(2):508–520. doi: 10.3390/biomedicines10020508

6. Konenkov V.I., Koroleva E.G., Orlov N.B., Prokof'ev V.F., Shevchenko A.V., Novikov A.M., Dergacheva T.I., Ostanin A.A. Anti-inflammatory activity of serum cytokines (IL-4, IL-10, IL-13) and the natu-

ral IL-1β receptor antagonist (IL-1RA) in women with uterine myoma. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(10):80–85. [In Russian]. doi: 10.18565/aig.2018.10.80-85

7. Konenkov V.I., Koroleva E.G., Orlov N.B., Prokofyev V.F., Shevchenko A.V., Novikov A.M., Dergacheva T.I. Changes in the serum concentrations of CCL chemokines (MCP-1, MIP-1A, MIP-1B, RANTES and EOTAXIN) in women with uterine myoma. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2019;(8):107–111. [In Russian]. doi: 10.18565/aig.2019.8.107-111

8. Konenkov V.I., Koroleva E.G., Orlov N.B., Prokof'ev V.F., Shevchenko A.V., Novikov A.M., Dergacheva T.I. Blood serum levels of proinflammatory cytokines (IL-1β, IL-6, TNFα, IL-8, IL-12P70, and IFNγ) in patients with uterine myoma. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018;165:698–701.

9. Konenkov V.I., Koroleva E.G., Orlov N.B., Prokofyev V.F., Shevchenko A.V., Novikov A.M. Serum levels of hemopoietic and angiogenesis growth factors (IL-5, IL-7, IL-9, FGF-β, G-CSF, VEGF AND PDGF) in women with uterine myoma. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2018;20(5):691–698. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-2018-5-691-698

10. Kolchanov N.A., Ignatieva E.V., Podkolodnaya O.A., Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G. Gene networks. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2013;17(4/2):833–850. [In Russian].

11. Weir B.S. Genetic data analysis: Method for discrete population genetic data. Moscow: Mir, 1995. 400 p. [In Russian].

12. Glantz S. Medico-biological statistics. Moscow: Praktika, 1998. 459 p. [In Russian].

13. Pietrowski D., Thewes R., Sator M., Denschlag D., Keck C., Tempfer C. Uterine leiomyoma is associated with a polymorphism in the interleukin 1-beta gene. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2009;62(2):112–117. doi: 10.1111/j.1600-0897.2009.00718.x

14. Hsieh Y.Y., Chang C.C., Tsai F.J., Lin C.C., Tsai C.H. T allele for VEGF-460 gene polymorphism at 5'-untranslated region is associated with higher susceptibility of leiomyoma. *Biochem. Genet.* 2008;46(5-6):356–361. doi: 10.1007/s10528-008-9150-1

15. Sosna O., Kolesár L., Slavčev A., Skibová J., Fait T., Mara M., Stríž I., Kužel D. Th1/Th2 cytokine gene polymorphisms in patients with uterine fibroid. *Folia Biol. (Praha)*. 2010;56(5):206–210.

16. Savchenko I.N., Garbuzova V.Yu. Role of single-nucleotide polymorphism C-1562T of the matrix metalloproteinase-9 gene in the development of leiomyoma in women with cervical pathology. *Georgian Med. News*. 2015;239(2):18–22. [In Russian].

Сведения об авторах:

Королева Елена Георгиевна, ORCID: 0000-0002-8522-4382, e-mail: korlex71@mail.ru

Коненков Владимир Иосифович, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0001-7385-6270,
e-mail: vikonenkov@gmail.com

Шевченко Алла Владимировна, д.б.н., ORCID: 0000-0001-5898-950X, e-mail: shalla64@mail.ru

Прокофьев Виктор Федорович, к.м.н., ORCID: 0000-0001-7290-1631, e-mail: vprok@ngs.ru

Орлов Николай Борисович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3437-7151, e-mail: nbo700@mail.ru

Тимофеева Юлия Сергеевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5379-9296, e-mail: dr.j.timofeeva@yandex.ru

Айдагулова Светлана Владимировна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0001-7124-1969, e-mail: asvetvlad@yandex.ru

Маринкин Игорь Олегович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-9409-4823, e-mail: rector@ngmu.ru

Information about the authors:

Elena G. Koroleva, ORCID: 0000-0002-8522-4382, e-mail: korlex71@mail.ru

Vladimir I. Konenkov, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0001-7385-6270,
e-mail: vikonenkov@gmail.com

Alla V. Shevchenko, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0001-5898-950X, e-mail: shalla64@mail.ru

Viktor F. Prokofiev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7290-1631, e-mail: vprok@ngs.ru

Nikolay B. Orlov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3437-7151, e-mail: nbo700@mail.ru

Yulia S. Timofeeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5379-9296, e-mail: dr.j.timofeeva@yandex.ru

Svetlana V. Aidagulova, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7124-1969, e-mail: asvetvlad@yandex.ru

Igor' O. Marinkin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-9409-4823, e-mail: rector@ngmu.ru

Поступила в редакцию 04.10.2023

После доработки 13.10.2023

Принята к публикации 22.12.2023

Received 04.10.2023

Revision received 13.10.2023

Accepted 22.12.2023

Прогностическое значение экспрессии протеина p14ARF при диффузной В-крупноклеточной лимфоме

М.В. Сарпова, Е.В. Ванеева, Д.А. Дьяконов, В.А. Росин, С.В. Самарина

Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России
610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72

Резюме

Сигнальный путь p14ARF-Hdm2-p53, направленный на супрессию опухолевого роста, сдерживание клональной пролиферации и поддержание стабильности генома, инактивируется при большинстве злокачественных новообразований человека. Одним из основных участников каскада является протеин p14ARF. Цель исследования – определить прогностическое значение количества p14ARF-экспрессирующих опухолевых клеток в биоптатах больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ). **Материал и методы.** Исследованы биопсийные образцы опухолевой ткани (парафиновые блоки) 104 пациентов с ДВКЛ. Относительное количество клеток, экспрессирующих p14ARF, определяли иммуногистохимическим и морфометрическим методами. Различия по содержанию p14ARF-положительных опухолевых клеток между группами пациентов, разделенных по клинико-лабораторным показателям, определяли с использованием U-критерия Манна – Уитни. Прогнозирование неблагоприятного ответа на терапию осуществляли методом бинарной логистической регрессии с расчетом отношения шансов и 95%-го доверительного интервала, отбор переменных – методом обратного исключения Вальда. Риск наступления события вычисляли регрессионным анализом Кокса. **Результаты.** В опухолевых биоптатах пациентов с высоким и высоким промежуточным риском согласно международному прогностическому индексу содержание p14ARF-положительных клеток больше, чем у больных с низким и низким промежуточным риском. Установлена взаимосвязь увеличения количества p14ARF-позитивных опухолевых клеток с отсутствием полного ответа на терапию первой линии по программе R-CHOP и с повышением риска летального исхода пациентов с ДВКЛ. **Заключение.** Исследованный маркер p14ARF можно использовать в качестве дополнительного морфологического предиктора неблагоприятного течения ДВКЛ.

Ключевые слова: p14ARF, иммуногистохимия, диффузная В-крупноклеточная лимфома, выживаемость, международный прогностический индекс.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Сарпова М.В., e-mail: marisarpova@mail.ru

Для цитирования: Сарпова М.В., Ванеева Е.В., Дьяконов Д.А., Росин В.А., Самарина С.В. Прогностическое значение экспрессии протеина p14ARF при диффузной В-крупноклеточной лимфоме. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(2):123–129. doi: 10.18699/SSMJ20240215

Prognostic value of p14ARF expression in diffuse large B cell lymphoma

M.V. Sarpova, E.V. Vaneeva, D.A. Diakonov, V.A. Rosin, S.V. Samarina

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of FMBA of Russia
610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya st., 72

Abstract

The p14ARF-Hdm2-p53 signaling pathway targets tumor growth suppression, inhibits clonal proliferation, and maintains genome stability. It is inactivated in most human malignancies. The p14ARF protein is one of the main participants in the cascade. **The aim** of the study was to determine the prognostic value of the number of p14ARF-expressing tumor cells in biopsies of patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). **Material and methods.** The formalin-fixed paraffin embedded samples of tumor tissue of 104 patients with newly diagnosed DLBCL were included to the study. The relative number of cells expressing p14ARF was determined by immunohistochemical and morphometric methods.

Differences in the content of p14ARF-positive tumor cells between groups of patients divided according to clinical and laboratory parameters were determined using the Mann – Whitney U test. Prediction of an unfavorable response to therapy was carried out using binary logistic regression with calculation of the odds ratio and 95 % confidence interval; variables were selected using Wald backward elimination method. The risk of an event occurring was calculated using Cox regression analysis. **Results.** The content of p14ARF-positive cells is higher in tumor biopsies of patients with high and high-intermediate risk according to the international prognostic index than in patients with low and low-intermediate risk. A relationship between an increase in the number of p14ARF-positive tumor cells, the absence of a complete response to first-line R-CHOP therapy, and an increased risk of death in patients with DLBCL has been established. **Conclusions.** The studied marker p14ARF can be used as an additional morphological predictor of the unfavorable course of DLBCL.

Key words: p14ARF, immunohistochemistry, diffuse large B cell lymphoma, survival, international prognostic index.

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

Correspondence author: Sarpova M.V., e-mail: marisarpova@mail.ru

Citation: Sarpova M.V., Vaneeva E.V., Diakonov D.A., Rosin V.A., Samarina S.V. Prognostic value of p14ARF expression in diffuse large B cell lymphoma. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):123–129. [In Russian]. doi: doi: 10.18699/SSMJ20240215

Введение

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее распространенным злокачественным лимфопролиферативным новообразованием со множеством морфологически и молекулярно-гетерогенных подтипов. Согласно литературным источникам, только у двух третей пациентов, получивших стандартную химиотерапию, достигается полный ответ [1]. Неудачи первой линии терапии представляют значительную клиническую проблему, поскольку большинство больных, рефрактерных к лечению, умирают в течение трех лет. Для оценки индивидуального риска раннего прогрессирования ДВКЛ применяются международный прогностический индекс (МПИ) и его модификации. Индекс базируется на клинических характеристиках болезни, но не учитывает патогенез опухоли [2]. Это указывает на необходимость поиска дополнительных биологических маркеров, позволяющих спрогнозировать течение ДВКЛ в дебюте заболевания [3, 4].

При большинстве злокачественных новообразований инактивируется путь p14ARF-Hdm2-p53, направленный на супрессию опухолевого роста, сдерживание клональной пролиферации и поддержание стабильности генома. Один из участников каскада – протеин p14ARF, продукт гена *CDKN2A*, основная функция которого заключается в подавлении aberrантного роста клеток в ответ на активацию онкогенных сигналов. Связывая и изолируя онкобелок HDM2 (MDM2), p14ARF стабилизирует фактор транскрипции p53, запуская блокировку развития патологического процесса через p53-зависимый путь. Взаимодействуя со множеством клеточных пар-

тнеров (NPM/B23, p63, p32 и др.), p14ARF участвует в остановке роста мутировавших клеток также p53-независимыми путями [5, 6]. Другая его противоопухолевая функция заключается в способности обеспечивать стабильность хромосом посредством регуляции уровня протеинкиназы Aurora B, контролирующей процессы митоза [7]. Некоторые исследователи предполагают, что протеин помимо опухолюсупрессирующей функции обладает проонкогенными свойствами [8, 9].

При злокачественных новообразованиях p14ARF либо гиперэкспрессирован, либо его экспрессия утрачена. Протеин инактивируется вследствие гиперметилирования промотора, гомозиготных делеций и мутаций соответствующего гена. По мнению ряда авторов, делеции в локусе *CDKN2A* (9p21) при ДВКЛ ассоциированы с недостаточной экспрессией p14ARF и с неблагоприятным течением заболевания [10]. В то же время имеются сведения, что экспрессия мРНК p14ARF увеличивается у пациентов с гемобластозами, особенно на ранней стадии хронического миелоидного лейкоза, что позволило предположить его участие в патогенезе данного заболевания [11]. В единичных источниках показано, что сверхэкспрессия протеина, выявленная при различных агрессивных ВКЛ, ассоциирована с неблагоприятным прогнозом заболеваний [12]. В целом, роль p14ARF при злокачественных новообразованиях неоднозначна, исследования прогностической значимости экспрессии протеина при ДВКЛ немногочисленны.

Цель исследования – определить прогностическое значение количества p14ARF-экспрессирующих опухолевых клеток у больных ДВКЛ.

Материал и методы

Для анализа использованы биопсийные образцы опухолевой ткани (парафиновые блоки) 104 пациентов с впервые установленной ДВКЛ (51 (49 %) мужчина, 53 (51 %) женщины, возраст 59 [49; 67] лет (медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль])). К старшей возрастной группе (≥ 60 лет) отнесены 47 (45,2 %) больных. Пятилетняя общая и беспрогрессивная выживаемость пациентов составила 63,5 и 55,8 % соответственно, продолжительность наблюдения – 47 [18; 60] мес. Иммуногистохимический (ИГХ) подтип ДВКЛ определен на основании алгоритма С.Р. Hans [13]: GCB-подтип – в 30 (28,8 %), non-GCB – в 74 (71,2 %) случаях. У 40 (38,5 %) обследованных определены локальные стадии заболевания (1 и 2, по Ann-Arbor), у 64 (61,5 %) – распространенные (3 и 4). У 34 (32,7 %) больных обнаружено более одного очага экстранодального поражения. Концентрация сывороточной лактатдегидрогеназы выше нормы выявлена у 73 (70,2 %) пациентов. В 52 (50 %) случаев установлен высокий и высокий промежуточный риск согласно МПИ. Все пациенты получали первую линию терапии по схеме R-CHOP. Полный ответ достигнут у 66 (63,5 %) обследованных, частичный – у 19 (18,3 %). Стабилизация процесса и рефрактерность к лечению констатированы у 19 (18,3 %) больных.

Материалы публикации одобрены локальным этическим комитетом при ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства» (протокол № 22 от 18.08.2023).

Для идентификации опухолевых клеток, позитивных в реакциях с моноклональными антителами к p14ARF (CDKN2A/p14ARF antibody Rabbit Polyclonal WB, GeneTex, США), использовали ИГХ-метод. Оценку стеклопрепаратов осуществляли с применением микроскопа Axio Scope.A1 (Carl Zeiss, Германия), оснащенного камерой для получения цифровых изображений препаратов. Подсчет относительного количества опухолевых клеток, экспрессирующих p14ARF, проводили морфометрическим методом с помощью двойного слепого анализа [14]. Антиген-позитивные клетки распознавали по их окрашиванию в специфический желто-коричневый цвет различной интенсивности. Во всех случаях наблюдалась ядерная локализация белка.

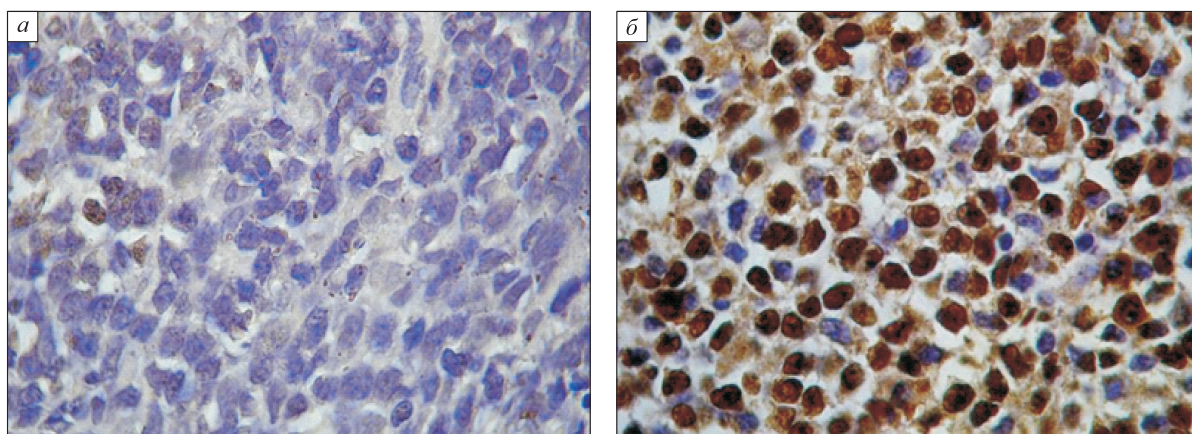
Оценку нормальности распределения количественной переменной осуществляли критерием Шапиро – Уилка. Различия по содержанию p14ARF-положительных опухолевых клеток между группами пациентов, разделенных по

клинико-лабораторным показателям, определяли с использованием U-критерия Манна – Уитни. Прогнозирование неблагоприятного ответа на терапию осуществляли бинарной логистической регрессией с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (95 % ДИ), отбор переменных осуществляли методом обратного исключения Вальда. Риск наступления события (прогрессии и летального исхода) вычисляли с помощью регрессионного анализа Кокса с расчетом относительного риска (ОР) и 95 % ДИ, отбор переменных осуществляли методом обратного исключения Вальда. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Экспрессия p14ARF выявлена в клетках гистологических образцов биоптатов 88 из 104 пациентов. Относительное количество опухолевых клеток, позитивных в реакциях с антителами к p14ARF, варьировало в диапазоне от 0 до 96 % (рисунок). Распределение переменной отличалось от нормального. Количество p14ARF-положительных опухолевых клеток составило 73,7 [22,0; 83,5]. При сопоставлении содержания p14ARF-экспрессирующих опухолевых клеток в группах больных, разделенных по клинико-лабораторным характеристикам, обнаружены статистически значимые различия (табл. 1). Установлено, что количество p14ARF-экспрессирующих опухолевых клеток существенно выше у больных с высоким и высоким промежуточным риском, согласно МПИ, чем у пациентов с низким и низким промежуточным риском (см. табл. 1). Обнаружена тенденция к увеличению числа p14ARF-положительных опухолевых клеток у лиц с распространенными (3–4) стадиями заболевания по сравнению с обследованными с локальными (1–2) стадиями. Статистически значимых отличий в количестве p14ARF-экспрессирующих опухолевых клеток у пациентов разных возрастных групп, разделенных по половому признаку и другим клинико-лабораторным параметрам, не обнаружено.

Проанализирована ассоциация между содержанием p14ARF-положительных опухолевых клеток в биоптатах больных и ответом на терапию первой линии (табл. 2). Установлено, что вероятность недостижения полного ответа повышается при увеличении количества p14ARF-экспрессирующих опухолевых клеток, однако в многофакторном анализе при включении клинически неблагоприятных характеристик только



Лимфатический узел. Иммуногистохимическая окраска опухолевых клеток на p14ARF: низкая (а) и высокая (б) экспрессия, $\times 1000$

Lymph node. Immunohistochemical staining of tumor cells for the p14ARF: low (a) and high (b) expression, $\times 1000$

МПИ установлен фактором, многократно увеличивающим риск неудачи терапии первой линии.

Проведен анализ предикторов пятилетней общей и беспрогрессивной выживаемости при ДВКЛ (табл. 3), в который включены прогностически значимые параметры: ИГХ-подтип заболевания, МПИ и количество p14ARF-положительных опухолевых клеток. Согласно полученным результатам, повышение содержания p14ARF-положительных опухолевых клеток на каждые 10 % ассоциировано с увеличением риска прогрессии

заболевания на 10 % и с увеличением риска летального исхода на 20 %. В многофакторном анализе в контексте включенных переменных возрастание количества p14ARF-положительных опухолевых клеток установлено независимым предиктором, связанным со снижением общей выживаемости больных наряду с МПИ. В отношении пятилетней беспрогрессивной выживаемости только МПИ > 2 определен фактором риска.

Таблица 1. Сравнение количества p14ARF-положительных опухолевых клеток в группах больных, разделенных по клинико-лабораторным характеристикам

Table 1. Comparison of the number of p14ARF-positive tumor cells in groups of patients divided according to clinical and laboratory characteristics

Характеристика		Количество пациентов, n (%)	Количество p14ARF-положительных опухолевых клеток, %	p
Пол	мужской	51 (49,0)	68,0 [7,0; 82,5]	0,155
	женский	53 (51,0)	76,0 [47,0; 85,0]	
Возраст	< 60	57 (54,8)	72,0 [26,0; 83,0]	0,873
	≥ 60	47 (45,2)	76,0 [20,5; 85,0]	
ИГХ-подтип	GCB	30 (28,8)	60,5 [0; 85,0]	0,359
	non-GCB	74 (71,2)	76,0 [47,0; 83,0]	
Стадия по Ann Arbor	1–2	40 (38,5)	59,0 [10,0; 82,5]	0,093
	3–4	64 (61,5)	77,5 [49,0; 85,0]	
Экстранодальные поражения	0–1	70 (67,3)	73,5 [7,0; 84,0]	0,345
	> 1	34 (32,7)	74,7 [58,0; 83,0]	
Концентрация лактат-дегидрогеназы	норма	31 (29,8)	71,0 [3,5; 81,0]	0,364
	выше нормы	73 (70,2)	75,0 [42,0; 84,0]	
МПИ	низкий и низкий промежуточный (≤ 2)	52 (50,0)	59,0 [0; 80,0]	0,007
	высокий и высокий промежуточный (> 2)	52 (50,0)	78,5 [62,0; 86,5]	

Таблица 2. Анализ связи предикторов с недостижением полного ответа на терапию по протоколу R-CHOP

Table 2. Analysis of the relationship between predictors and failure to achieve a complete response to therapy according to the R-CHOP protocol

Предиктор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i>
Содержание p14ARF-положительных опухолевых клеток, %	1,01 (1,0–1,03)	0,039	1,01 (0,99–1,02)	0,601
ИГХ, non-GCB-подтип	1,50 (0,61–3,74)	0,379	1,02 (0,31–3,41)	0,973
МПИ >2	33,63 (9,15–123,61)	< 0,001	31,38 (8,37–117,72)	< 0,001

Обсуждение

Протеин p14ARF является мощным супрессором опухолей. В здоровых клетках его уровень практически не определяется [11]. При онкогенных стимулах экспрессия p14ARF увеличивается для стабилизации и активации белка p53, который в свою очередь запускает процессы восстановления ДНК поврежденных клеток или их запрограммированной гибели с целью предотвращения малигнизации. Нарушение корректной работы сигнального пути p14ARF-Hdm2-p53 может приводить к неконтролируемой пролиферации клеток и развитию различных онкологических заболеваний.

В настоящем исследовании проанализирован характер экспрессии протеина p14ARF в образцах опухолевых тканей пациентов с ДВКЛ. Проведен анализ взаимосвязи между количеством p14ARF-экспрессирующих опухолевых клеток и клинико-лабораторными характеристиками больных. В биоптатах обследованных с высоким и высоким промежуточным риском согласно

МПИ содержание p14ARF-положительных опухолевых клеток значимо больше, чем у пациентов с низким и низким промежуточным риском ($p = 0,007$), у пациентов с локальными стадиями заболевания – меньше, чем у больных с распространенными стадиями, однако межгрупповые различия не достигли статистической значимости ($p = 0,093$). Обнаружена ассоциация между увеличением количества p14ARF-позитивных опухолевых клеток и отсутствием полного ответа на терапию первой линии по программе R-CHOP. Однако в многофакторном анализе только МПИ > 2 связан с неудачей лечения, а уровень p14ARF-положительных опухолевых клеток не подтвердил своего самостоятельного значения. Показано, что увеличение содержания p14ARF-позитивных опухолевых клеток связано с повышением риска летального исхода пациентов наряду с МПИ > 2.

Полученные результаты согласуются с данными A. Sánchez-Aguilera et al., которые установили, что «аномальная» экспрессия протеина p14ARF ассоциирована с высоким индексом пролифера-

Таблица 3. Результаты регрессионного анализа Кокса предикторов общей и безрегрессивной выживаемости пациентов с ДВКЛ

Table 3. Results of Cox regression analysis of predictors of overall and progression-free survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma

Параметр	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95 % ДИ)	<i>p</i>	ОР (95 % ДИ)	<i>p</i>
Общая выживаемость				
МПИ >2	4,71 (2,22–10,00)	< 0,001	3,92 (1,83–8,41)	< 0,001
Содержание p14ARF-положительных опухолевых клеток, %	1,02 (1,01–1,03)	0,003	1,02 (1,01–1,03)	0,016
ИГХ non-GCB-подтип	1,77 (0,81–3,86)	0,154	1,44 (0,66–3,16)	0,359
Безрегрессивная выживаемость				
МПИ >2	6,48 (3,18–13,20)	< 0,001	6,23 (3,05–12,72)	< 0,001
Содержание p14ARF-положительных опухолевых клеток, %	1,01 (1,01–1,03)	0,006	1,01 (0,99–1,02)	0,148
ИГХ non-GCB-подтип	2,36 (1,10–5,08)	0,027	2,07 (0,96–4,46)	0,063

ции и низкой общей выживаемостью больных агрессивными ВКЛ. Исследователи предположили, что сверхэкспрессия белка является индикатором нарушения основных путей регуляции клеточного цикла и, следовательно, маркером высокой агрессивности опухоли [12]. В то же время имеются сведения об избыточном накоплении белка p14ARF в клетках вследствие регулирования по принципу отрицательной обратной связи в результате aberrаций компонентов сигнального пути p14ARF-Hdm2-p53, в частности мутаций TP53 [15].

Данные, полученные в последние годы, поставили под сомнение роль белка p14ARF как супрессора опухолей. В течение нескольких лет протеин считался дисфункциональным при избыточной экспрессии в опухолевой ткани [6]. Y. Ueda et al. предположили, что аутофагия, опосредованная p14ARF, является цитотоксической [16]. O. Humbey et al. впервые на моделях ксенотрансплантатов у мышей показали, что экспрессия белка p14ARF увеличивается в клетках при лимфомах независимо от статуса p53. Авторы показали, что индукция аутофагии, опосредованная p14ARF, служила механизмом, который помогал опухолевым клеткам выживать в условиях метаболического или окислительного стресса [8]. Коллектив американских ученых показал, что ингибирование p14ARF при лимфомах с мутантным p53 препятствует прогрессии заболевания [8].

Исследования экспрессии протеина p14ARF при ДВКЛ немногочисленны, его роль в патогенезе злокачественных новообразований не установлена и требует дальнейшего изучения.

Заключение

Увеличение количества p14ARF-экспрессирующих опухолевых клеток ассоциировано с высоким и высоким промежуточным риском, согласно МПИ, и с повышением риска летального исхода пациентов с ДВКЛ. Изученный маркер может использоваться как дополнительный морфологический предиктор неблагоприятного течения заболевания.

Список литературы / References

1. Coiffier B., Thieblemont C., van den Neste E., Lepage G., Plantier I., Castaigne S., Lefort S., Marit G., Macro M., Sebban C., ... Tilly H. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116(12):2040–2045. doi: 10.1182/blood-2010-03-276246

2. Самарина С.В., Назарова Е.Л., Минаева Н.В., Зотина Е.Н., Парамонов И.В., Грицаев С.В. Клинико-гематологические показатели прогноза ответа на терапию первой линии у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. *Клин. онкогематол.* 2019;12(1):68–72. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-68-72

Samarina S.V., Nazarova E.L., Minaeva N.V., Zotina E.N., Paramonov I.V., Gritsaev S.V. Clinical and hematological predictors of response to first-line therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*. 2019;12(1):68–72. [In Russian]. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-68-72

3. Ванеева Е.В., Росин В.А., Дьяконов Д.А., Лучинин А.С., Кочетов Н.Л., Самарина С.В. Значение экспрессии pAKT1 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме. *Бюл. сиб. мед.* 2021; (3):6–13. doi: 10.20538/1682-0363-2021-3-13-20

Vaneeva E.V., Rosin V.A., Dyakonov D.A., Luchinin A.S., Kochetov N.L., Samarina S.V. The role of pAKT1 expression in diffuse large B-cell lymphoma. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;(3):6–13. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2021-3-13-20

4. Ванеева Е.В., Росин В.А., Дьяконов Д.А., Самарина С.В., Рылов А.В. Оценка прогностического значения экспрессии pSTAT3 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме на российской выборке пациентов. *Сиб. науч. мед. ж.* 2019;39(5):125–133. doi: 10.15372/SMMJ20190515

Vaneeva E.V., Rosin V.A., Dyakonov D.A., Samarina S.V., Rylov A.V. Assessment of the prognostic value of pSTAT3 expression in diffuse large B-cell lymphoma in a Russian sample of patients. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019;39(5):125–133. [In Russian]. doi: 10.15372/SMMJ20190515

5. Cilluffo D., Barra V., di Leonardo A. P14^{ARF}: the absence that makes the difference. *Genes (Basel)*. 2020;11(7):824. doi: 10.3390/genes11070824

6. Fontana R., Ranieri M., La Mantia G., Vivo M. Dual role of the alternative reading frame ARF protein in cancer. *Biomolecules*. 2019;9(3):87. doi:10.3390/biom9030087

7. Britigan E.M., Wan J., Zasadil L.M., Ryan S.D., Weaver B.A. The ARF tumor suppressor prevents chromosomal instability and ensures mitotic checkpoint fidelity through regulation of Aurora B. *Mol. Biol. Cell*. 2014;25(18):2761–2773. doi: 10.1091/mbc.E14-05-0966

8. Humbey O., Pimkina J., Zilfou J.T., Jarnik M., Dominguez-Brauer C., Burgess D.J., Eischen C.M., Murphy M.E. The ARF tumor suppressor can promote the progression of some tumors. *Cancer Res*. 2008;68(23):9608–9613. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2263

9. Fontana R., Guidone D., Sangermano F., Calabrò V., Pollice A., La Mantia G., Vivo M. PKC dependent p14ARF phosphorylation on threonine 8 drives cell proliferation. *Sci. Rep.* 2018;8(1):7056. doi: 10.1038/s41598-018-25496-4
10. Jardin F., Jais J.P., Molina T.J., Parmentier F., Picquenot J.M., Ruminy P., Tilly H., Bastard C., Salles G.A., Feugier P., ... Leroy K. Diffuse large B-cell lymphomas with CDKN2A deletion have a distinct gene expression signature and a poor prognosis under R-CHOP treatment: a GELA study. *Blood.* 2010;116(7):1092–1104. doi: 10.1182/blood-2009-10-247122
11. Lee Y.K., Park J.Y., Kang H.J., Cho H.C. Overexpression of p16INK4a and p14ARF in haematological malignancies. *Clin. Lab. Haematol.* 2003;25(4):233–237. doi: 10.1046/j.1365-2257.2003.00520.x
12. Sánchez-Aguilera A., Sánchez-Beato M., García J.F., Prieto I., Pollan M., Piris M.A. P14ARF nuclear overexpression in aggressive B-cell lymphomas is a sensor of malfunction of the common tumor suppressor pathways. *Blood.* 2002;99(4):1411–1418. doi: 10.1182/blood.v99.4.1411
13. Hans C.P., Weisenburger D.D., Greiner T.C., Gascoyne R.D., Delabie J., Ott G., Müller-Hermelink H.K., Campo E., Braziel R.M., Jaffe E.S., ... Chan W.C. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood.* 2004;103(1):275–282. doi: 10.1182/blood-2003-05-1545
14. Сарпова М.В., Дьяконов Д.А., Ванеева Е.В., Росин В.А., Самарина С.В. Способ морфометрического прогнозирования течения диффузной В-крупноклеточной лимфомы по содержанию p14ARF-позитивных опухолевых клеток в лимфатических узлах. Пат. 2785907 РФ; опубл. 14.12.22.
15. Sarpova M.V., Dyakonov D.A., Vaneeva E.V., Rosin V.A., Samarina S.V. A method for morphometric prediction of the course of diffuse large B-cell lymphoma based on the content of p14ARF-positive tumor cells in the lymph nodes. Patent 2785907 RF; published 14.12.22. [In Russian].
16. Kung C.P., Weber J.D. It's getting complicated—a fresh look at p53-MDM2-ARF triangle in tumorigenesis and cancer therapy. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2022;10:818744. doi: 10.3389/fcell.2022.818744
17. Ueda Y., Koya T., Yoneda-Kato N., Kato J.Y. Small mitochondrial ARF (smARF) is located in both the nucleus and cytoplasm, induces cell death, and activates p53 in mouse fibroblasts. *FEBS Lett.* 2008;582(10):1459–1464. doi: 10.1016/j.febslet.2008.03.032

Сведения об авторах:

Сарпова Мария Вадимовна, ORCID: 0000-0001-5949-7865, e-mail: marisarpova@mail.ru
Ванеева Елена Викторовна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-1045-2011, e-mail: vaneeva@niigpk.ru
Дьяконов Дмитрий Андреевич, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8688-1344, e-mail: dyakonov@niigpk.ru
Росин Виталий Анатольевич, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2054-2870, e-mail: rosin@niigpk.ru
Самарина Светлана Валерьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8639-719X, e-mail: samarina@niigpk.ru

Information about the authors:

Mariia V. Sarpova, ORCID: 0000-0001-5949-7865, e-mail: marisarpova@mail.ru
Elena V. Vaneeva, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-1045-2011, e-mail: vaneeva@niigpk.ru
Dmitry A. Dyakonov, candidate of medical sciences, RCID: 0000-0001-8688-1344, e-mail: dyakonov@niigpk.ru
Vitaly A. Rosin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2054-2870, e-mail: rosin@niigpk.ru
Svetlana V. Samarina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8639-719X, e-mail: samarina@niigpk.ru

Поступила в редакцию 04.10.2023
После доработки 22.12.2023
Принята к публикации 22.01.2024

Received 04.10.2023
Revision received 22.12.2023
Accepted 22.01.2024

Значимость полиморфизма гена *COL1A1* в развитии пролапса тазовых органов у женщин детородного возраста

М.С. Селихова¹, Г.В. Ершов², А.Г. Ершов¹

¹ Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России
400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

² АО «Многопрофильный медицинский центр «СОВА»
400005, г. Волгоград, пр. Ленина, 59б

Резюме

Пролапс тазовых органов (ПТО) представляет собой хроническое, медленно прогрессирующее заболевание. Одним из наиболее значимых факторов риска формирования опущений и выпадений внутренних половых органов являются заболевания соединительной ткани. Коллаген I типа – наиболее распространенный белок межклеточного вещества соединительной ткани, мутация кодирующего его гена *COL1A1* приводит к синтезу дефектного белка. Целью нашего исследования было изучить значимость полиморфизма гена *COL1A1* в развитии ПТО и в возникновении рецидивов заболевания у прооперированных пациенток разных возрастных групп. **Материал и методы.** В исследование вошли 68 пациенток с верифицированным опущением тазовых органов, разделенных на две возрастные группы ($n = 34$ в каждой): в первую вошли женщины в возрасте 23–45 лет, во вторую – в возрасте 46–72 лет. У всех пациенток оценивалось наличие проявлений недифференцированных дисплазий соединительной ткани (НДСТ), проводилось лабораторное исследование полиморфизма гена *COL1A1* и определение уровня С-терминального пептида коллагена I типа (β -CrossLaps) в венозной крови. **Результаты и их обсуждение.** У 86,8 % обследованных выявлены клинические признаки НДСТ. Статистический анализ свидетельствует о наличии взаимосвязи частоты их обнаружения и тяжести проявлений с возрастом: возраст пациенток со средней и тяжелой НДСТ (38 [37; 41] лет, медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль]) был статистически значимо меньше, чем женщин с легкой степенью (45,5 [38; 62] года; $p < 0,001$) и без признаков НДСТ (56 [48; 65] лет; $p < 0,001$). Статистически значимых различий по полиморфизму гена *COL1A1* между пациентками в возрасте до 45 (группа 1) и старше 45 лет (группа 2) не получено ($p = 0,25$). У женщин с рецидивами ПТО после оперативного лечения реже встречался полиморфизм G/G ($p < 0,001$) и чаще – G/T ($p = 0,04$). Уровень β -CrossLaps был выше нормативного показателя у 8,8 % обследованных женщин, в двух случаях выявленных гетерозиготных (G/T) полиморфизмов отмечался его значительный подъем. ROC-анализ, выполненный с целью выявления взаимосвязи возраста, полиморфизма гена *COL1A1*, признаков НДСТ и уровня β -CrossLaps, указывает на эффективность комплексного применения данных показателей как предикторов развития ПТО у женщин репродуктивного периода. **Заключение.** Результаты проведенного исследования позволяют предполагать, что особенности полиморфизма гена *COL1A1*, уровень β -CrossLaps могут служить предикторами развития ПТО у женщин репродуктивного возраста с клиническими проявлениями признаков НДСТ. Комплекс данных показателей позволяет разработать прогностическую модель ранней манифестации ПТО.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, рецидивы, недифференцированные дисплазии соединительной ткани, полиморфизм гена коллагена.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Ершов А.Г., e-mail: ershovag071296@yandex.ru

Для цитирования: Селихова М.С., Ершов Г.В., Ершов А.Г. Значимость полиморфизма гена *COL1A1* в развитии пролапса тазовых органов у женщин детородного возраста. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(2):130–136. doi: 10.18699/SSMJ20240216

The importance of polymorphism of the *COL1A1* gene in the development of pelvic organ prolapse in women of childbearing age

M.S. Selikhova¹, G.V. Ershov², A.G. Ershov¹

¹ Volgograd State Medical University of Minzdrav of Russia
400066, Volgograd, Pavshikh Bortsov sq., 1

² Medical Multidisciplinary Center "SOVA"
400005, Volgograd, Lenina ave., 59b

Abstract

Pelvic organ prolapse (POP) is a chronic slowly progressive disease. One of the most significant risk factors for the formation of omissions and prolapses of the internal genitalia is connective tissue diseases. Type I collagen is the most common protein of the intercellular substance of connective tissue, mutation of the *COL1A1* gene encoding it leads to the synthesis of a defective protein. The aim of our study was to investigate the significance of *COL1A1* gene polymorphism in POP development and in the occurrence of relapses of the disease in operated patients of different age groups. **Material and methods.** The study included 68 patients with verified pelvic organ prolapse, divided into two age groups ($n = 34$ in each): the first group included women aged from 23 to 44 years, the second – aged from 46 to 72 years. In all patients, the presence of manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) was assessed, a laboratory study of the polymorphism gene *COL1A1* was conducted and the content of type 1 C-terminal collagen peptide (β -CrossLaps) in venous blood was measured. **Results and discussion.** 86.8 % of the examined patients had clinical signs of UCTD. Statistical analysis indicates that there is a relationship of the frequency of UCTD detection and severity of manifestations with age: the age of the patients with moderate to heavy UCTD (38 [37; 41] years, median [lower quartile; upper quartile]) was statistically significantly lower than that of the women with light degree (45.5 [38; 62] years; $p < 0.001$ years) and without UCTD (56 [48; 65] years; $p < 0.001$). There were no statistically significant differences in the polymorphism of the *COL1A1* gene between patients under 45 (1 group) and over 45 (2 group) ($p = 0.25$), however, there is a tendency to decrease the frequency of G/G and increase T/T types of polymorphism in women of reproductive age. In patients with recurrent POP after surgical treatment, G/G polymorphism was less common ($p < 0.001$) and G/T was more common ($p = 0.04$). The level of β -CrossLaps was higher than the normative level in 8.8 % of the examined women; in 2 cases of identified heterozygous (G/T) polymorphisms, its significant rise was noted. ROC analysis performed to identify the relationship between age, gene *COL1A1* polymorphism, signs of UCTD and the level of β -CrossLaps indicates the effectiveness of the integrated use of these indicators as predictors of POP development in women of the reproductive period. **Conclusions.** The results of the study suggest that the features of gene *COL1A1* polymorphism, the level of β -CrossLaps can serve as predictors of the development of POP in women of reproductive age with clinical manifestations of signs of UCTD. Complex of these indicators allows to develop a prognostic model of POP early manifestation.

Key words: pelvic organ prolapse, relapses, undifferentiated connective tissue dysplasia, collagen gene polymorphism.

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

Correspondence author: Ershov A.G., e-mail: ershovag071296@yandex.ru

Citation: Selikhova M.S., Ershov G.V., Ershov A.G. The importance of polymorphism of the *COL1A1* gene in the development of pelvic organ prolapse in women of childbearing age. *Sibirskiy nauchnyy medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):130–136. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240216

Введение

Пролапс тазовых органов (ПТО) – это патологический процесс, при котором происходит опущение тазового дна и органов малого таза. Генитальный пролапс рассматривается как грыжа в области влагалищного входа, этиология которой имеет многофакторный характер. ПТО сохраняет свою актуальность на протяжении многих лет. Данная патология занимает третье место в структуре причин хирургических вмешательств у женщин, уступая лишь новообразованиям половых органов и эндометриозу. Согласно мировым данным, от 2,9 до 53 % женщин отмечают те или иные проявления ПТО [1–4]. Частота ПТО среди пациенток гинекологических отделений стацио-

наров достигает 28,0–38,9 % [5–7]. До 47 % больных ПТО – это женщины трудоспособного возраста, зачастую заболевание манифестирует еще в репродуктивном возрасте и носит прогрессирующий характер [8]. В ближайшем будущем ожидается увеличение количества женщин, имеющих патогенетическую предрасположенность для развития генитального пролапса с последующим нарушением функции тазовых органов [9–11]. В настоящее время в развитии данного заболевания большая роль отводится ожирению, повышению внутрибрюшного давления [12–16], осложненному течению беременности и родов, акушерской травме и родам крупным плодом [17–20].

На генетическую предрасположенность к ПТО указывает семейный характер заболевания и

наличие дисплазии соединительной ткани как одного из факторов риска [21], которая является системным нарушением развития соединительной ткани. Данная патология объединяет ряд наследственных синдромов (Марфана, Стиклера и т.д.) и вариант дисплазии с проявлениями, не укладывающимися в клиническую картину генных синдромов (так называемые недифференцированные дисплазии соединительной ткани, НДСТ) [22]. По данным литературы, развитие ряда вариантов НДСТ связано с системной врожденной неполноценностью соединительной ткани вследствие генетически обусловленных дефектов синтеза коллагена [23, 24]. В результате изменяется соотношение коллагенов с увеличением в тканях и органах доли незрелого коллагена с последующим формированием дефектов волокнистых структур и основного вещества соединительнотканного компонента органов и тканей организма с нарушением их функции [25].

Ген *COL1A1* расположен на длинном плече 17-й хромосомы (17q21.31-q22.05), имеет размер 18000 пар нуклеотидов, кодирует про- α -1-цепь коллагена I типа (наиболее распространенного белка межклеточного вещества соединительной ткани) [26]. Молекулы коллагена состоят из трех полипептидных цепей, закрученных в спирали; полиморфизм с.104-441 G>T в гене *COL1A1* приводит к нарушению нормального соотношения субъединиц, что является причиной ухудшения механических свойств коллагена. Вследствие этого носители варианта 104-441T в большей степени подвержены патологии соединительной ткани. Группу высокого риска также составляют женщины в постменопаузальном периоде.

С-терминальный пептид коллагена I типа сыроворотки крови (β -CrossLaps) – продукт деградации коллагена I типа. В норме малые фрагменты коллагена, образующиеся при его разрушении, поступают в кровь и выводятся с мочой. Входящая в состав С-терминальных телопептидов α -аспарагиновая кислота конвертируется в β -форму (β -CrossLaps). Такие изомеризованные телопептиды являются специфичными продуктами деградации коллагена I типа и не подвергаются дальнейшему катаболизму.

Цель исследования – изучить значимость полиморфизма гена коллагена I типа (*COL1A1*) в развитии пролапса органов малого таза и в возникновении рецидивов заболевания у прооперированных пациенток разных возрастных групп.

Материал и методы

Обследованы 68 пациенток с верифицированным диагнозом ПТО, поступивших на опе-

ративное лечение в гинекологические отделения г. Волгограда в период с 2022 по 2023 г. (ЧУЗ Клиническая больница «РЖД-Медицина», ГУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи № 7», АО «Многопрофильный медицинский центр «СОВА»). В зависимости от возраста женщины были разделены на две равновеликие группы: в первой группе возраст пациенток составлял от 23 до 44 лет ($36,0 \pm 1,9$ года), во второй – от 46 до 72 лет ($63,0 \pm 2,3$ года). Возраст прооперированных по поводу ПТО пациенток составил $52 \pm 4,7$ года. Особое внимание уделялось семи (10,3 %) пациенткам с рецидивом ПТО, у которых подробно изучались объем и способ хирургической коррекции в анамнезе. Обследование и ведение пациенток проводились в соответствии с регламентирующими рекомендациями по специальности «акушерство и гинекология». Кроме этого у всех женщин оценивалось наличие проявлений НДСТ по критериям Т.Ю. Смольновой от 2003 г. [27]: легкая степень тяжести присваивалась пациенткам с суммой баллов до 9, средняя – от 10 до 16, тяжелая – 17 баллов и более.

Дополнительно у всех пациенток исследован полиморфизм гена *COL1A1* и определено содержание β -CrossLaps в венозной крови. Полиморфизм гена *COL1A1* изучали методом мультиплексной лигазной реакции (multilex ligation-dependent probe amplification, MLPA) с использованием генетического анализатора ABI Prism3130XL (Applied Biosystems, США), термоциклера C1000 (Bio-Rad, США), электрофоретической камеры VE-20 (Хеликон, Польша). Уровень β -CrossLaps в венозной крови измеряли путем электрохемилюминесцентного иммуноанализа с помощью иммунохимического анализатора модуль COBAS e 601 (COBAS, Германия), референсные значения для женщин 15–55 лет – менее 0,573 нг/мл, старше 55 лет – менее 1,008 нг/мл. Исследование проводилось в ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО». Результаты интерпретировал врач-генетик.

Статистическая обработка данных проведена на языке Python с использованием среды разработки Jupyter notebook и библиотек pandas, scikit-learn, scipy. Для сравнения количественных данных применен дисперсионный анализ ANOVA, при обнаружении статистически значимых различий проводился апостериорный тест Тьюки. Для анализа частотного распределения использован точный тест Фишера, сравнение отдельных частот и долей выполнено при помощи биномиального теста. В качестве меры связи между переменными рассчитывался ранговый коэффициент корреляции Спирмена. ROC-анализ проведен с построением модели классификации, для раз-

биения на классы использовался алгоритм SVM (метод опорных векторов) после масштабирования данных. Качество модели оценивалось после расчета площади под ROC-кривой AUC.

Результаты и их обсуждение

У большинства (86,8 %) обследованных выявлены клинические признаки НДСТ: у 84,7 % отмечалась легкая степень синдрома НДСТ, у 13,6 % – средняя, у 1,7 % – тяжелая степень проявления НДСТ. Только у 9 пациенток с верифицированным диагнозом ПТО, требующего оперативного лечения, не было признаков НДСТ. Статистический анализ свидетельствует о наличии взаимосвязи частоты их обнаружения и тяжести проявлений с возрастом: возраст 8 пациенток со средней и тяжелой НДСТ (38 [37; 41] лет, медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль]) был статистически значимо меньше, чем 51 женщины с легкой степенью (45,5 [38; 62] года; $p < 0,001$) и 9 человек без признаков НДСТ (56 [48; 65] лет; $p < 0,001$).

В первой группе обследованных, куда вошли пациентки до 45 лет, средняя и тяжелая степень НДСТ диагностирована в семи случаях (20,6 %), легкая – в 25 (73,5 %), и только у двух (5,9 %) женщин клинические проявления НДСТ отсутствовали. Несколько иная картина была в группе обследованных старше 45 лет: частота выявления легких проявлений дисплазии была такой же, у каждой пятой проявлений не было, а среднетяжелая и тяжелая формы выявлены только у двух больных ($p = 0,04$). Полученные данные говорят о том, что у женщин с клиническими проявлениями НДСТ можно прогнозировать более раннее проявление ПТО ($r = -0,28$, $p = 0,02$).

Наиболее распространенным критерием НДСТ является варикозная болезнь, которая у 14 женщин (4,79 %) сопровождалась развитием хронической венозной недостаточности с трофическими нарушениями и потребовала оперативного лечения. Грыжи, приведшие к хирургическим вмешательствам или имеющие показания к ним, а также изменения анатомических взаимоотношений, следствием которых было нарушение функции органов (3 балла), отмечались в анамнезе у 21 (30,9 %) женщины. Обращает на себя внимание тот факт, что 46 (67,6 %) женщин указали на наличие в анамнезе пролапса гениталий и грыж у родственников I линии.

При анализе результатов исследования полиморфизма гена COL1A1 выяснилось, что он встречается у каждой третьей (29,4 %) обследованной: в 85 % наблюдался гетерозиготный полиморфизм (G/T), в 15 % случаев – гомозиготный

(G/G и T/T). Статистически значимых различий в разных возрастных группах не получено ($p = 0,25$) (рис. 1). Уровень β -CrossLaps был повышен почти у каждой десятой (8,8 %) из обследованных женщины. В двух случаях выявленных гетерозиготных (G/T) полиморфизмов отмечался его значительный подъем: 1,169 и 1,300 нг/мл при норме для данного показателя до 1,008 нг/мл.

При сопоставлении лабораторно выявленного полиморфизма гена COL1A1 и степени выраженности НДСТ статистически значимой взаимосвязи не выявлено. Всего отмечено 12 (8,2 %) случаев сочетания проявлений НДСТ и полиморфизма гена COL1A1. У 10 женщин гетерозиготный полиморфизм сопровождался легкой степенью проявления дисплазии, в одном случае он сочетался со средней степенью тяжести проявления НДСТ. Только в одном случае гомозиготного полиморфизма гена COL1A1 (T/T) выявлена легкая степень НДСТ. При этом у пациентки с тяжелой степенью дисплазии соединительной ткани не было ни полиморфизма, ни повышенного уровня β -CrossLaps. Анализ зависимости между переменными «возраст», «степень НДСТ», «тип полиморфизма» и «содержание β -CrossLaps» позволил обнаружить лишь значимую корреляцию возраста и степени НДСТ ($r = -0,28$, $p = 0,02$).

Дополнительно выполнен анализ показателей пациенток, которые поступили на повторное оперативное лечение (таблица). Установлено, что среди женщин с рецидивами ПТО была статистически значимо меньше доля лиц с генотипом G/G и больше – с генотипом G/T. Полученные данные

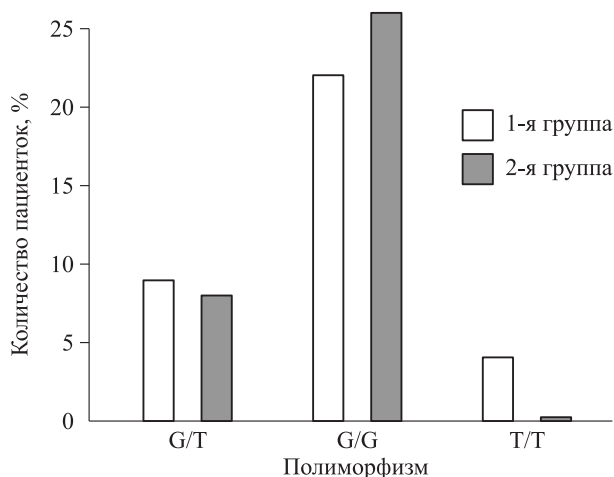


Рис. 1. Полиморфизм гена COL1A1 у пациенток в возрасте до 45 лет (1-я группа) и старше 45 лет (2-я группа).

Fig. 1. Polymorphism of gene COL1A1 in patients under 45 years (group 1) and over 45 years (group 2)

Показатели пациенток с рецидивом ПТО после оперативного лечения

Indicators of patients with recurrent POP after surgical treatment

Показатель	Рецидив есть ($n = 7$)	Рецидива нет ($n = 61$)	p
Возраст, n			
23–45 лет	3	31	1,0
46–72 года	4	30	1,0
Возраст, лет	48 [39,5; 58,5]	44 [37; 62]	0,91
НДСТ, n (%)			
отсутствуют	1 (14,3)	8 (23,5)	1,0
легкая степень	5 (71,4)	45 (53)	0,24
средняя и тяжелая	1 (14,3)	8 (23,5)	1,0
Полиморфизм, n (%)			
G/G	3 (42,9)	45 (73,8)	< 0,001
G/T	4 (57,1)	13 (21,3)	0,04
T/T		3 (4,9)	1,0
Уровень β -CrossLaps			
Норма	7 (100)	55 (90,2)	1,0
Выше нормы	0 (0)	6 (9,8)	1,0

позволяют предположить, что особенности полиморфизма могут быть ассоциированы с риском развития рецидива.

Проведен ROC-анализ с целью выявления взаимосвязи возраста, полиморфизма гена *COL1A1*, признаков НДСТ и уровня β -CrossLaps, указывающий на эффективность комплексного применения данных показателей как предикторов развития ПТО у женщин репродуктивного периода (рис. 2). Площадь под кривой AUC составила 0,904, качество прогностической модели оценено как высокое.

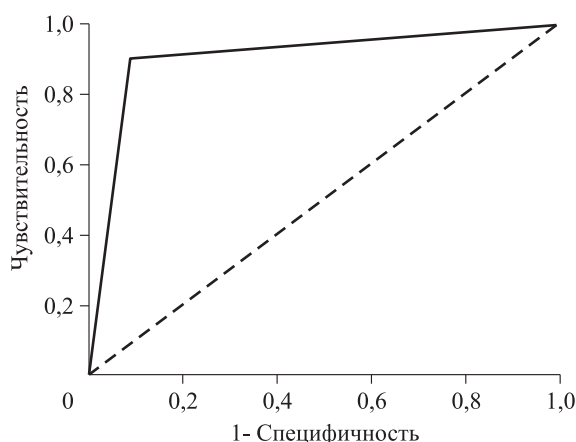


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая взаимосвязь возраста, полиморфизма гена *COL1A1*, признаков НДСТ, уровня β -CrossLaps

Fig. 2. ROC curve characterizing relationship between age, *COL1A1* gene polymorphism, NDST traits, β -CrossLaps content

Заключение

Результаты проведенного исследования позволяют предполагать, что особенности полиморфизма гена коллагена I типа, уровень β -CrossLaps могут служить предикторами развития ПТО у женщин репродуктивного возраста с клиническими проявлениями признаков НДСТ. Комплекс данных показателей позволяет разработать прогностическую модель ранней манифестации ПТО. Определение полиморфизма гена *COL1A1* у женщин детородного возраста с клиническими проявлениями ПТО дает возможность оценить степень риска возникновения рецидива, что следует учитывать при выборе оптимального метода оперативного лечения.

Список литературы / References

1. Ward R.M., Velez Edwards D.R., Edwards T., Giri A., Jerome R.N., Wu J.M. Genetic epidemiology of pelvic organ prolapse: a systematic review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014;211(4):326–335. doi: 10.1016/j.ajog.2014.04.006
2. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А., Попов А.А. Оперативная гинекология. М.: МЕДпресс, 2018. 320 с.
Krasnopolsky V.I., Buyanova S.N., Shchukina N.A., Popov A.A. Operative gynecology. Moscow: MEDpress, 2018. 320 p. [In Russian].
3. Schulten S., Claas-Quax M., Weemhoff M., Eijndhoven H., Leijsen S., Vergeldt T., IntHout J., Kluivers K. Risk factors for primary pelvic organ prolapse and prolapse recurrence: an updated systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;227(2):192–208. doi: 10.1016/j.ajog.2022.04.046

4. Weintraub A., Gliner H., Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. *Int. Braz. J. Urol.* 2020;46(1):5–14. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0581
5. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р. Перинеология. Эстетическая гинекология. М.: Статус презенс, 2020. 416 с.
Radzinsky V.E., Orazov M.R., Toktar L.R. Perineology. Aesthetic gynecology. Moscow: StatusPreasens, 2020, 416 p. [In Russian].
6. Женская тазовая медицина и реконструктивная хирургия. Ред. Д.Д. Шкарупа, Н.Д. Кубин. М.: МЕДпресс-информ, 2022. 360 с.
Women's Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery. Eds. D.D. Shkarupa, N.D. Kubin. Moscow: MEDpress-inform, 2022. 360 p. [In Russian].
7. Zhang J., Yi B., Wang L., Hu Y. Research progress of single nucleotide polymorphism in stress urinary incontinence. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2021;260:56–58. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.022
8. Мусин И.И. Комплексная оценка состояния тазового дна у женщин, новые подходы к предикации пролапса. *Ж. акушерства и жен. болезней.* 2020;69(3):13–16. doi: 10.17816/JOWD69313-16
Musin I.I. Comprehensive assessment of the pelvic floor condition in women, new approaches to predicting prolapse. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2020;69(3):13–16. [In Russian]. doi: 10.17816/JOWD69313-16
9. Силаева Е.А., Тимошкова Ю.Л., Атаянц К.М. Эпидемиология и факторы риска пролапса тазовых органов. *Изв. Рос. воен.-мед. акад.* 2020;39(S3-1):161–163.
Silaeva E.A., Timoshkova Ju.L., Atajants K.M. Epidemiology and risk factors for pelvic organ prolapse. *Izvestiya Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii = Russian Military Medical Academy Reports.* 2020;39(S3-1):161–163. [In Russian].
10. Ashikari A., Suda T., Miyazato M. Collagen type 1A1, type 3A1, and LOXL1/4 polymorphisms as risk factors of pelvic organ prolapse. *BMC Res. Notes.* 2021;14(1):15. doi: 10.1186/s13104-020-05430-6
11. Селихова М.С., Ершов Г.В., Ершов А.Г. Пролапс тазовых органов – скрытая эпидемия XXI века. *Успехи геронтол.* 2021;34(3):431–437.
Selikhova M.S., Ershov G.V., Ershov A.G. Pelvic organ prolapse is a hidden epidemic of the XXI century. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology.* 2021;34(3):431–437. [In Russian].
12. Batista N., Bortolini M., Silva R., Teixeira J., Melo N., Santos R., Pepicelli F., Castro R. Collagen I and collagen III polymorphisms in women with pelvic organ prolapse. *Neurourol Urodyn.* 2020;39(7):1977–1984. doi: 10.1002/nau.24447
13. Palos C.C., Timm B.F., de Souza Paulo D., Fernandes C.E., de Souto R.P., Oliveira E. Evaluation of COL1A1-1997 G/T polymorphism as a related factor to genital prolapse. *Int. Urogynecol. J.* 2020;31(1):133–137. doi: 10.1007/s00192-018-3833-x
14. Allen-Brady K., Chua J., Cuffolo R., Koch M., Sorrentino F., Cartwright R. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies of pelvic organ prolapse. *Int. Urogynecol. J.* 2022;33(1):67–82. doi: 10.1007/s00192-021-04782-2
15. Zenebe C.B., Chanie W.F., Aregawi A.B., Andargie T.M., Mihret M.S. The effect of women's body mass index on pelvic organ prolapse: a systematic review and meta analysis. *Reprod. Health.* 2021;18(1):45. doi: 10.1186/s12978-021-01104-z
16. Madhu C., Hashim H. Surgery for pelvic organ prolapse. *European Urology Supplements.* 2018;17(3):119–125. doi: 10.1016/J.EUR-SUP.2018.01.002
17. Iglesia C., Smithling K. Pelvic organ prolapse. *Am. Fam. Physician.* 2017;96(3):179–185.
18. Blomquist J., Muñoz A., Carroll M., Handa V. Association of delivery mode with pelvic floor disorders after childbirth. *JAMA.* 2018;320(23):2438–2447. doi: 10.1001/jama.2018.18315
19. Vergeldt T., Weemhoff M., IntHout J., Kluivers K. Risk factors for pelvic organ prolapse and its recurrence: a systematic review. *Int. Urogynecol. J.* 2015;26(11):1559–1573. doi: 10.1007/s00192-015-2695-8
20. Lin F.C., Funk J.T., Tiwari H.A., Kalb B.T., Twiss C.O. Dynamic pelvic magnetic resonance imaging evaluation of pelvic organ prolapse compared to physical examination findings. *Urology.* 2018;119:49–54. doi: 10.1016/j.urology.2018.05.031
21. Ramage L. Magnetic resonance defecography versus clinical examination and fluoroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Tech. Coloproctol.* 2017;21(12): 915–927. doi: 10.1007/s10151-017-1704-y
22. Стяжкина С.Н., Черненко М.Л., Виноходова Е.М., Ворончихина Е.Ю., Тронина К.А. Актуальность проблемы дисплазии соединительной ткани в гинекологии и акушерстве. *Успехи соврем. естествозн.* 2014;(9-1):21–23.
Stjzhkina S.N., Chernenkova M.L., Vinokhodova E.M., Voronchikhina E.Yu., Tronina K.A. The relevance of the problem of connective tissue dysplasia in gynecology and obstetrics. *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya = Advances in Current Natural Sciences.* 2014;(9-1):21–23. [In Russian].
23. Щербина Н.А., Алая Л. Факторы риска возникновения пролапса гениталий у женщин в перименопаузе с дисплазией соединительной ткани и их коррекция. *Висн. пробл. біол. і мед.* 2016;2(128):135–139.
Shcherbina N.A., Alajja L. Risk factors for genital prolapse in perimenopausal women with connective tissue dysplasia and their correction. *Visnik problem bi-*

ologii i meditsini = Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2016;2(128):135–139. [In Russian].

24. Морозова Т.И., Перегудова И.Г. Проявления мезенхимальной дисплазии соединительной ткани у женщин с менструальной дисфункцией. *Бюл. мед. науки*. 2019;(4):26–28.

Morozova T.I., Peregudova I.G. Manifestations of mesenchymal connective tissue dysplasia in women with menstrual dysfunction. *Byulleten' meditsinskoy nauki = Bulletin of Medical Science*. 2019;4(16):26–28. [In Russian].

25. Стяжкина С.Н., Капустин Б.Б., Мальчиков А.Я., Чернышова Т.Е., Кононова Н.Ю., Усачев А.В., Шистерова Е.В. Дисплазия соединительной ткани в хирургии. *Перм. мед. ж.* 2022;39(3):122–130. doi: 10.17816/pmj393122-130

Stjzhkina S.N., Kapustin B.B., Mal'chikov A.Ya., Chernyshova T.E., Kononova N.Yu., Usachev A.V., Shisterova E.V. Connective tissue dysplasia in surgery.

Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal. 2022;39(3):122–130. [In Russian]. doi: 10.17816/pmj393122-130

26. Кондрашева Е.А., Островский А.Ю. Лабораторная диагностика. 4-е изд. М.: Медиздат, 2018. 720 с.

Kondrashova E.A., Ostrovsky A.Yu., Laboratory diagnostics. 4th ed. Moscow: Medizdat, 2018. 720 p. [In Russian].

27. Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Савельев С.В., Титченко Л.И., Гришин В.Л., Яковлева Н.И. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин. *Клин. мед.* 2003;(8):7-42.

Smolnova T.Yu., Buyanova S.N., Saveliev S.V., Titchenko L.I., Grishin V.L., Yakovleva N.I. Phenotypic symptom complex of connective tissue dysplasia in women. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2003;(8):7-42. [In Russian].

Сведения об авторах:

Селихова Марина Сергеевна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-4393-6111, e-mail: selichovamarina@yandex.ru

Ершов Георгий Владимирович, к.м.н., ORCID: 0009-0001-1637-4336, e-mail: ershovgw@yandex.ru

Ершов Антон Георгиевич, ORCID: 0000-0003-3966-2813, e-mail: ershovag071296@yandex.ru

Information about the authors:

Marina S. Selikhova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4393-6111, e-mail: selichovamarina@yandex.ru

Georgiy V. Ershov, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0001-1637-4336, e-mail: ershovgw@yandex.ru

Anton G. Ershov, ORCID: 0000-0003-3966-2813, e-mail: ershovag071296@yandex.ru

Поступила в редакцию 07.09.2023

После доработки 16.01.2024

Принята к публикации 17.01.2024

Received 07.09.2023

Revision received 16.01.2024

Accepted 17.01.2024

Взаимосвязь между содержанием N-терминального пептида проколлагена III, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и эффективностью тройной терапии в одном ингаляторе для профилактики повторных обострений хронической обструктивной болезни легких

Л.А. Шпагина, О.С. Котова, И.С. Шпагин, Е.М. Локтин, Г.В. Кузнецова,
С.А. Кармановская, Л.А. Паначева, Е.В. Аникина

Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Резюме

Тройная терапия ингаляционным глюкокортикостероидом (ИГКС) / длительно действующим β_2 -агонистом (ДДБА) / М1-холиноблокатором (ДДАХЭ) в одном ингаляторе расширила возможности профилактики обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Гетерогенность ХОБЛ определяет целесообразность поиска целевой популяции и маркеров эффективности для каждого вида терапии. Фенотип заболевания зависит от комплекса факторов, в числе наиболее значимых – респираторная вирусная инфекция. Цель исследования – оценка эффективности тройной терапии ИГКС/ДДБА/ДДАХЭ для профилактики повторных обострений в зависимости от этиологии индексного обострения и поиск связанных с ней молекулярных факторов. **Материал и методы.** Проведено проспективное наблюдение трех страт больных ХОБЛ: перенесшие обострение с вирусной ($n = 60$), бактериальной ($n = 60$) или вирусно-бактериальной ($n = 60$) инфекцией, потребовавшее госпитализации. Тройную терапию в одном ингаляторе ($n = 104$) или в свободной комбинации ($n = 76$) назначали в реальной клинической практике. Диагноз ХОБЛ – спирографический критерий. Для определения этиологии обострений выполнены ПЦР в реальном времени мокроты или жидкости бронхоальвеолярного лаважа, бактериологическое исследование, определение содержания прокальцитонина в крови, а также маркерных белков, гиалуроновой кислоты методом твердофазного ИФА. Взаимосвязи определяли с помощью метода регрессии Кокса. **Результаты.** Тройная терапия ИГКС/ДДБА/ДДАХЭ в одном ингаляторе в сравнении со свободными комбинациями дополнительно уменьшала время до первого повторного обострения, относительный риск (ОР) в страте вирус-ассоциированных индексных обострений равнялся 0,38 (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,15–0,40), бактериальных – 0,47 (0,39–0,72), вирусно-бактериальных – 0,39 (0,14–0,39). В стратах больных, перенесших обострения ХОБЛ, связанные с вирусной инфекцией, в подгруппах тройной терапии в одном ингаляторе определена зависимость между временем до наступления повторного обострения и концентрацией в крови в период индексного обострения N-терминального пептида проколлагена III (PIINP) (ОР 1,03, 95 % ДИ 1,02–1,28 для вирус-ассоциированных и ОР 1,04, 95 % ДИ 1,02–1,28 для вирусно-бактериальных обострений), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) (ОР 1,03, 95 % ДИ 1,01–1,32 и ОР 1,01, 95 % ДИ 1,00–1,35 соответственно). **Заключение.** PIINP и GM-CSF крови в период обострения – перспективные маркеры повторных обострений в течение года у больных, перенесших вирус-ассоциированное или вирусно-бактериальное обострение ХОБЛ. В данных группах больных тройная терапия ИГКС/ДДБА/ДДАХЭ в одном ингаляторе эффективнее свободной комбинации для профилактики повторных обострений.

Ключевые слова: обострение хронической обструктивной болезни легких, респираторная вирусная инфекция, N-терминальный пептид проколлагена III, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось в рамках выполнения государственного задания 056-00034-21-00.

Автор для переписки: Шпагина Л.А., e-mail: lashpagina@gmail.com

Для цитирования: Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Локтин Е.М., Кузнецова Г.В., Кармановская С.А., Паначева Л.А., Аникина Е.В. Взаимосвязь между содержанием N-терминального пептида проколлагена III, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и эффективностью тройной терапии в одном ингаляторе для профилактики повторных обострений хронической обструктивной болезни легких. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(2):137–148. doi: 10.18699/SSMJ20240217

Association between blood procollagen III N-terminal propeptide, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and triple therapy in single inhaler efficacy for chronic obstructive pulmonary disease re-exacerbation prevention

L.A. Shpagina, O.S. Kotova, I.S. Shpagin, E.M. Loktin, G.V. Kuznetsova, S.A. Karmanovskaya, L.A. Panacheva, E.V. Anikina

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

Abstract

Triple therapy with inhaled corticosteroid (ISC) / long-acting β_2 agonist (LABA) / long-acting muscarinic antagonist (LAMA) in single inhaler expanded the possibilities for prevention of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations. Heterogeneity of COPD determines the needs in search of target population and efficacy markers for each existing therapy. Disease phenotype depends on a complex of factors, with respiratory viral infection among the most significant. Aim of the study was to assess the efficacy of triple therapy with ICS/LABA/LAMA in single inhaler for subsequent COPD exacerbations prevention and to search molecular markers of the efficacy depending the etiology of index exacerbation. **Material and methods.** It was a prospective observational study of three COPD patients' strata: after COPD exacerbation required hospitalization with viral ($n = 60$), bacterial ($n = 60$) and viral-bacterial ($n = 60$) infection. Triple therapy in single inhaler ($n = 104$) or in free combinations ($n = 76$) were prescribed in real clinical practice. COPD was diagnosed according to spirometry criteria. To establish the COPD exacerbation etiology the real time PCR of sputum or bronchoalveolar lavage fluid, standard cultural method, blood procalcitonin, as well as marker blood proteins, hyaluronic acid by ELISA measurement were done. Associations were revealed using Cox regression. **Results.** Triple therapy in single inhaler in comparison with free combinations decreased time to first re-exacerbation, hazard ratio (HR) in viral-associated index exacerbation strata was 0.38 (95% confidence interval (95% CI) 1.15–0.40), in bacterial – 0.47 (0.39–0.72), in viral-bacterial – 0.39 (0.14–0.39). In strata of COPD patients after viral and viral-bacterial exacerbations, in subgroups treated with triple therapy in single inhaler blood procollagen III N-terminal propeptide (PIINP) (HR for group after viral index exacerbations was 1.03, 95 % CI 1.02–1.28, HR for group after viral-bacterial exacerbations was 1.04, 95 % CI 1.02–1.28), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) (HR 1.03, 95 % CI 1.02–1.32, 1.01, 95 % CI 1.00–1.35, respectively) content was associated with time of re-exacerbations. **Conclusions.** Blood PII-NP and GM-CSF during COPD exacerbation are perspective markers of subsequent exacerbations within 1 year in patients after virus-associated or viral-bacterial index exacerbation. In these groups of patients triple therapy in single inhaler is more effective than free combination for subsequent exacerbations prevention.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease exacerbation, respiratory viral infection, N-terminal propeptide of type III procollagen, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.

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

Financing. The study was conducted as part of the state task 056-00034-21-00.

Correspondence author: Shpagina L.A., e-mail: lashpagina@gmail.com

Citation: Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Loktin E.M., Kuznetsova G.V., Karmanovskaya S.A., Panacheva L.A., Anikina E.V. Association between blood procollagen III N-terminal propeptide, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and triple therapy in single inhaler efficacy for chronic obstructive pulmonary disease re-exacerbation prevention. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):137–148. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240217

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – тяжелое прогрессирующее заболевание, характеризующееся необратимым ремоделированием и снижением функции бронхолегочной системы. ХОБЛ ограничивает трудоспособность и продолжительность жизни – заболевание является причиной 2,94 % потерь потенциальных лет жизни (disability-adjusted life year, DALYs), 5,8 %

случаев смерти от хронической неинфекционной патологии [1]. Риск неблагоприятного исхода увеличивают обострения ХОБЛ. Он повышается как непосредственно в момент обострения [2], так и в отдаленный период [3, 4]. Кроме того, при обострениях происходит прогрессирование необратимых изменений [3, 4]. Их влияние на риск смерти опосредовано не только дыхательной недостаточностью, но и ассоциацией с сердечно-

сосудистыми событиями [5], тромбоэмболией легочной артерии [6]. Таким образом, профилактика обострений является одной из главных задач лечения больных ХОБЛ [7, 8], для успешного решения которой выделение групп риска, нуждающихся в более интенсивном наблюдении, требует поиска новых диагностических маркеров.

Патогенетическая основа обострения ХОБЛ – это быстрое и значительное увеличение воспалительной активности [9]. Таким образом, контроль воспаления бронхолегочной системы фармакотерапевтическими методами является ключевым в системе профилактики. Основной группой лекарственных препаратов, применяемых для достижения данной задачи, являются ингаляционные глюкокортикоиды. И именно эта группа препаратов при ХОБЛ характеризуется значительной вариабельностью эффективности [10]. Дополнительную возможность увеличить эффективность профилактики обострений представляет применение тройной терапии ингаляционным глюкокортикостероидом (ИГКС) / длительно действующим β_2 -агонистом (ДДБА) / M1-холиноблокатором (ДДАХЭ) в одном ингаляторе [11]. Так как ХОБЛ – гетерогенная патология и различные фенотипы имеют различный ответ на терапию, необходима оценка результатов лечения в разных группах больных. В частности, представляет интерес изучение зависимости между респираторной вирусной инфекцией, связанной с высокой распространенностью (с ней ассоциировано до 36,7 % обострений ХОБЛ [12]), и взаимодействием вируса с иммунной системой легких при развитии ХОБЛ [13].

Цель исследования – оценка эффективности тройной терапии ИГКС/ДДБА/ДДАХЭ для профилактики повторных обострений в зависимости от этиологии индексного обострения и поиск связанных с ней молекулярных факторов.

Материал и методы

Исследование соответствует этическим принципам, изложенным в Бюллетене Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека», в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Его проведение одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол № 121 от 21.11.2019. Все больные дали информированное согласие на участие в исследовании в письменной форме.

Проведено проспективное наблюдение трех страт больных ХОБЛ: перенесшие обострение с вирусной ($n = 60$), бактериальной ($n = 60$) или вирусно-бактериальной ($n = 60$) инфекцией, потребовавшее госпитализации. Страты сформированы в период стационарного лечения по поводу индексного обострения, наблюдение для оценки эффективности профилактики повторных событий начинали через 4 недели после выписки, продолжали в течение 52 недель. Исследование выполнено на базе одного центра. Включали больных ХОБЛ, ранее верифицированной на основании спирографического критерия – после ингаляции бронхолитика отношение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $\leq 0,7$ [7, 8]. Для подтверждения диагноза на визите скрининга проводили повторную оценку спирограммы, выполненной до индексного обострения не ранее 52 недель, в стабильную фазу болезни [14]. Дизайном исследования предусмотрены визит скрининга, первый визит наблюдения – при поступлении больного в стационар в связи с индексным обострением, второй визит – через 4 недели после выписки, третий визит – через 52 недели после выписки из стационара по поводу индексного обострения. Обострением ХОБЛ считали острое ухудшение респираторных симптомов, выходящее за рамки их обычных ежедневных колебаний и требующее изменения режима используемой терапии [7].

Исследовали мокроту или жидкость бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) методом ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени на наличие РНК вирусов гриппа А и В, риновируса, респираторно-синцитиального вируса, коронавируса SARS-CoV-2, при положительном результате теста участника распределяли в страту обострений с вирусной инфекцией. Проводили цитологический анализ мокроты или ЖБАЛ по общепринятой методике, стандартное культуральное исследование мокроты или ЖБАЛ, определяли содержание в крови прокальцитонина иммунохроматографическим методом. При преобладании в мокроте нейтрофилов и/или выделении из мокроты или ЖБАЛ бактериального агента и/или положительном результате теста на прокальцитонин участника распределяли в страту обострения с бактериальной инфекцией. При наличии одновременно признаков вирусной и бактериальной инфекции случай относили к вирусно-бактериальным обострениям.

Выраженность бронхообструкции у обследованных в стабильную фазу болезни соответствовала средней или тяжелой степени по классификации GOLD [8], возраст был в пределах 45–65

лет (включительно). При формировании страт руководствовались следующими критериями не-включения: потребность в длительной кислородотерапии или домашней неинвазивной вентиляции легких в стабильную фазу болезни; другие, кроме ХОБЛ, хронические заболевания бронхолегочной системы; хронические воспалительные заболевания; пневмония в день индексной госпитализации; злокачественные новообразования; сердечная недостаточность III стадии; хроническая болезнь почек С5; цирроз печени класс В и С по Чайлд-Пью. Лечение больным назначалось в реальной клинической практике, данные о принимаемых препаратах получены анкетированием участников.

Во время индексного обострения в образцах сыворотки крови определяли концентрацию эозинофильного катионного белка (ЕСР), интерлейкина-5, нейтрофильной эластазы, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1), фактора роста фибробластов-2 (FGF2), трансформирующего фактора роста β -1 (TGF β 1), гиалуриновой кислоты, N-терминального пептида проколлагена III (PIINP), матриксных металлопротеиназ-1 и -9 (MMP-1 и MMP-9), интерлейкина-1 β , С-реактивного белка (СРБ) методом твердофазного иммуноферментного анализа, фибриногена в образцах плазмы – методом Клаусса. В начале наблюдения дополнительно выполнена гемограмма с подсчетом лейкоцитарной формулы.

Нормальность распределения данных оценивали методом Колмогорова – Смирнова. Непрерывные переменные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Ме (25 %; 75 %)), номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования (n , %). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,01 при сравнении трех групп с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений, 0,05 – при сравнении двух групп. Независимые группы по непрерывным переменным сравнивали методом Крускала – Уоллиса, по качественным – при помощи критерия χ^2 . Оценивали кумулятивную долю больных без обострений ХОБЛ в течение 52 недель методом Каплана – Майера, для сравнения групп применяли критерий Гехана.

Взаимосвязи определяли методом пропорциональных рисков Кокса. Многофакторные модели построены способом последовательного включения переменных, начиная с переменной с наибольшим значением коэффициента регрессии в однофакторном анализе. Из нескольких корре-

лирующих между собой переменных в расчете регрессионных моделей учитывали одну. Для нивелирования влияния на результат вмешивающихся факторов в модели включали параметры: суммарная доза системных глюкокортикоидов в период обострения ХОБЛ, ОФВ1 до обострения.

Результаты

В группе обострений с вирусной инфекцией из мокроты/ЖБАЛ у 45 (75 %) больных была выделена РНК риновируса, у 15 (25 %) – SARS-CoV-2, у 12 (20%) – респираторно-синцитиального вируса, у 3 (5%) – вирусов гриппа, в группе обострений с вирусно-бактериальной инфекцией – соответственно у 43 (72 %), 14 (23,3 %), 15 (25 %) и 2 (3 %) человек. У 15 больных группы вирус-ассоциированных обострений и у 14 участников группы вирусно-бактериальных обострений выделено по два респираторных вируса.

Этиология исходных бактериальных обострений ХОБЛ: *Moraxella catarrhalis* выделена у 8 (13,3 %) больных, *Haemophilus influenzae* – у 13 (21,7 %), *Streptococcus pneumoniae* – у 16 (26,7 %), *Staphylococcus aureus* MRSS – у 12 (20,0 %), *St. aureus* MRSA – у 15 (25,0 %), *Pseudomonas aeruginosa* – у 11 (18,3 %), *Klebsiella pneumoniae* – у 8 (13,3 %). В страте больных с вирусно-бактериальными обострениями соответствующие микроорганизмы выделены у 8 (13,3 %), 16 (26,7 %), 19 (31,7 %), 9 (15,0 %), 18 (30,0 %), 15 (25,0 %) и 9 (15,0 %) участников. У 36 больных выделено два и более бактериальных агента. Основные характеристики больных представлены в табл. 1.

Фиксированную тройную комбинацию получали 35 (58,3 %), 31 (51,7 %) и 38 (63,3 %) больных группы вирус-ассоциированных, бактериальных и вирусно-бактериальных обострений соответственно, $p = 0,125$. Сочетание фиксированной комбинации ДДАХЭ/ДДБА и монопрепарата ингаляционного глюкокортикостероида назначили 7 (11,7 %), 5 (8,3 %) и 3 (5,0 %) больным, фиксированной комбинации ИГКС/ДДБА и монопрепарата ДДАХЭ – соответственно 18 (30,0 %), 24 (40,0 %) и 19 (31,7 %). Таким образом, после перенесенного обострения все пациенты получали тройную терапию.

До индексного обострения тройную терапию ХОБЛ в одном ингаляторе получали 3 (5,0 %) больных группы вирусных обострений, 4 (6,0 %) – группы бактериальных, 2 (3,3 %) – группы вирусно-бактериальных обострений. В период обострения все пациенты получили курс лечения системными глюкокортикоидами, участники страт бактериальных и вирусно-бактериальных обострений – курс

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients

Параметр	Этиология индексного обострения ХОБЛ						p
	Вирусная инфекция, n = 60		Бактериальная инфекция, n = 60		Вирусно-бактериальная инфекция, n = 60		
	С повторными обострениями, n = 37	Без повторных обострений, n = 23	С повторными обострениями, n = 19	Без повторных обострений, n = 41	С повторными обострениями, n = 34	Без повторных обострений, n = 26	
Пол, n (%):							
мужчины	35 (94,6)	22 (95,7)	18 (94,7)	37 (90,2)	32 (94,1)	24 (92,3)	0,114
женщины	2 (5,4)	1 (4,3)	1 (5,3)	4 (9,8)	2 (5,9)	2 (7,7)	
Возраст, лет	52 (47; 55)	52 (48; 54)	54 (50; 57)	56 (53; 59)	50 (46; 55)	53 (48; 57)	0,142
Статус курения, n (%):							
курящие	16 (43,2)	11 (47,8)	8 (42,1)	17 (41,4)	15 (44,1)	10 (38,5)	0,242
бывшие курильщики	8 (21,6)	6 (26,1)	4 (21,1)	9 (22,0)	8 (23,5)	5 (19,2)	
некурящие	13 (35,2)	6 (26,1)	7 (36,8)	15 (36,6)	11 (32,4)	11 (42,3)	
ОФВ1 до индексного обострения, %	58 (55; 60)	59 (56; 62)	58 (56; 63)	57 (55; 62)	58 (56; 61)	59 (56; 63)	0,523
ОФВ1/ФЖЕЛ до индексного обострения, %	0,59 (0,56; 0,65)	0,58 (0,55; 0,61)	0,58 (0,56; 0,62)	0,57 (0,54; 0,61)	0,57 (0,55; 0,61)	0,58 (0,56; 0,62)	0,452
Частота обострений в предыдущий год на пациента	0,82	0,94	1,03	1,05	0,92	0,98	0,295

антибактериальной терапии, интенсивная терапия обострения завершена к моменту начала наблюдения в данном исследовании. Также в период обострения фиксированная тройная терапия ИГКС/ДДБА/ДДАХЭ была назначена 25 (41,7 %), 21 (35,0 %) и 23 (38,3 %) больным страты вирусной, бактериальной и вирусно-бактериальной инфекции соответственно; комбинация ИГКС/ДДБА плюс ДДАХЭ или ДДБА/ДДАХЭ плюс ИГКС – 20 (33,3 %), 22 (36,7 %) и 19 (31,7 %) пациентам соответственно, два длительно действующих бронхолитика получали 15 (25 %), 17 (28,3 %) и 18 (30,0 %) больных. Случаев смены терапии с фиксированной на свободную тройную комбинацию за время наблюдения не было.

Завершили наблюдение досрочно один больной, перенесший вирус-ассоциированное обострение (получал фиксированную комбинацию), и два человека после вирусно-бактериальных обострений (один получал фиксированную комбинацию, один – из группы контроля). Эти пациенты наблюдались в течение 2, 4 и 6 мес. соответственно, обострений у них не зарегистрировано. Для анализа результатов взяты данные всех пациентов, начавших наблюдение (ITT population).

В общей когорте больных кумулятивная доля случаев с повторным обострением равнялась 39,2 % при лечении фиксированной тройной комбинацией и 66,7 % – в подгруппе тройной терапии в отдельных ингаляторах, $p = 0,0003$. В страте больных, перенесших обострение ХОБЛ с вирусной, бактериальной и вирусно-бактериальной инфекцией, данный показатель составил соответственно 20,0 и 50,0 %, $p = 0,009$; 22,6 и 41,4 %, $p = 0,044$; 43,2 % и 88,5 %, $p = 0,006$. При анализе доли обострений с госпитализацией также меньшие значения выявлены в подгруппах больных, получавших тройную терапию в одном ингаляторе, за исключением страты бактериальных обострений, где различия между подгруппами терапии не были статистически значимыми. Во всей исследуемой когорте вероятность повторных обострений с госпитализацией составила 38,2 и 62,5 % ($p = 0,0003$) в подгруппах терапии фиксированной и свободной тройной комбинации базисных лекарственных средств соответственно, в страте больных после обострения ХОБЛ с вирусной инфекцией, после бактериальных и вирусно-бактериальных обострений – соответственно

42,9 и 72,0 % ($p = 0,006$), 22,3 и 34,5 % ($p = 0,182$), 45,1 и 78,2 % ($p = 0,022$).

Методом пропорциональных рисков Кокса определено, что тройная терапия ИГКС/ДДБА/ДДАХЭ в одном ингаляторе дополнительно уменьшала время до первого повторного обострения. При этом эффективность была больше у лиц, перенесших обострение ХОБЛ с вирусной инфекцией (табл. 2). Эффективность в стратах с вирусной и вирусно-бактериальной инфекцией не различалась. Снижение риска повторного обострения при лечении тройной терапией в одном ингаляторе по сравнению со свободной комбинацией в общей когорте в страте больных, перенесших обострение ХОБЛ с вирусной, бактериальной и вирусно-бактериальной инфекцией, составило 54, 62, 53 и 65 % соответственно. В объединенной страте перенесших вирусные и вирусно-бактериальные обострения риск повторного события был снижен фиксированной тройной комбинацией на 61 %. Время до первого повторного обострения с госпитализацией было уменьшено тройной терапией в одном ингаляторе эффективнее, чем свободной комбинацией, в стратах с вирусной инфекцией. У перенесших бактериальное обострение ХОБЛ эффективность обоих вариантов терапии относительно тяжелых обострений была одинаковой. Снижение риска составило в когорте в целом 54 %, в страте перенесших вирусную инфекцию – 59 %, вирусно-бактериальную – 58 %, в объединенной страте перенесших вирусную и вирусно-бактериальную инфекцию – 58 %.

Учитывая значимость эозинофилии для прогноза эффективности глюкокортикоидов [15], частоту эозинофильного воспалительного отве-

та на респираторную вирусную инфекцию [16], проведен анализ в подгруппах с различным уровнем эозинофилов в крови. При стратификации общей когорты ($n = 180$) по числу эозинофилов с точкой отсечения 300 клеток / мкл установлено, что тройная терапия ИГКС/ДДБА/ДДАХЭ в одном ингаляторе имела преимущество для профилактики повторных обострений ХОБЛ над свободной у больных с эозинофилией: для всех обострений ОР = 0,39, 95 % ДИ 0,25–0,89, $p = 0,005$, с госпитализацией – ОР = 0,34, 95 % ДИ 0,21–0,83, $p = 0,004$, при содержании эозинофилов менее 300 клеток / мкл – соответственно ОР = 0,63, 95 % ДИ 0,45–1,94, $p = 0,171$; ОР = 0,65, 95 % ДИ 0,51–1,26, $p = 0,210$.

При стратификации объединенной группы вирус-ассоциированных и вирусно-бактериальных обострений по уровню эозинофилии преимущество фиксированной тройной комбинации сохранялось. При наличии эозинофилии для всех обострений ОР составил 0,32, 95 % ДИ 0,19–0,75, $p = 0,002$, для тяжелых – ОР = 0,29, 95 % ДИ 0,21–0,79, $p = 0,002$, в ее отсутствие – соответственно ОР = 0,42, 95 % ДИ 0,29–0,91, $p = 0,022$ и ОР = 0,47, 95 % ДИ 0,32–0,98, $p = 0,049$. Соответственно, преимущество тройной комбинации в одном ингаляторе у больных с обострением ХОБЛ, связанным с вирусной инфекцией, не может быть объяснено только наличием эозинофилии.

Таким образом, выявлена большая эффективность тройной терапии ИГКС/ДДБА/ДДАХЭ в одном ингаляторе в сравнении со свободными комбинациями для профилактики повторных обострений у больных, перенесших обострение ХОБЛ с вирусной или вирусно-бактериальной

Таблица 2. Связь тройной терапии в одном ингаляторе и повторных обострений ХОБЛ, однофакторный анализ

Table 2. Associations of triple therapy in single inhaler and COPD re-exacerbations, univariate analysis

Индексные обострения ХОБЛ	ОР	95 % ДИ	p
Все повторные обострения:			
вирусные	0,38	0,15–0,40	0,004
бактериальные	0,47	0,39–0,72	0,049
вирусно-бактериальные	0,35	0,14–0,39	0,002
вирусные + вирусно-бактериальные	0,39	0,14–0,39	0,0001
вся когорта	0,456	0,17–0,60	0,0002
Повторные обострения с госпитализацией:			
вирусные	0,41	0,17–0,43	0,012
бактериальные	0,51	0,28–1,04	0,149
вирусно-бактериальные	0,42	0,13–0,42	0,017
вирусные + вирусно-бактериальные	0,42	0,12–0,44	0,001
вся когорта	0,459	0,19–0,65	0,001

Примечание. ОР – относительный риск; 95 % ДИ – 95%-й доверительный интервал.

инфекцией. Различия ответа на терапию определили целесообразность поиска потенциальных биомаркеров этой эффективности в подгруппах больных, получавших разную терапию.

При исследовании концентрации регуляторных, эффекторных и структурных молекул воспаления и фиброобразования в период обострения в подгруппе больных, получавших в последующую стабильную фазу тройную терапию в одном ингаляторе, выявлено, что у больных с повторными событиями, перенесших вирус-ассоциированные и вирусно-бактериальные, но не бактериальные обострения, достоверно увеличено содержание РИПНР, GM-CSF и TGF β 1 (табл. 3). Результаты измерения молекулярного паттерна воспаления и фиброза в период обострения у больных, получавших в последующую стабильную фазу тройную терапию в свободной комбинации, при стратификации в зависимости от повторных обострений, представлены в табл. 4. В связи с небольшим количеством случаев в подгруппе без повторных событий анализ результатов сравнения подгрупп в стратах вирусных и вирусно-бактериальных обострений нецелесообразен. В страте бактериальных обострений данной терапевтической группы уровень молекулярных факторов крови у больных с наличием и отсутствием обострений в последующую стабильную фазу не различались (как и в случае терапии фиксированной тройной комбинацией).

По результатам многофакторного анализа методом пропорциональных рисков Кокса, где в качестве предикторов использовали параметры молекулярного паттерна крови в период обострения, в стратах обострений, связанных с вирусной инфекцией, определена зависимость между временем до наступления повторного обострения и концентрацией РИПНР и GM-CSF (табл. 5). Данная взаимосвязь обнаружена у больных, получавших тройную терапию в одном ингаляторе, но не в свободной комбинации. Таким образом, эффективность профилактики повторных обострений снижалась при увеличении активности фиброобразования и, возможно, нейтрофильного компонента воспалительного паттерна индексного обострения. В страте обострений, связанных только с бактериальной инфекцией, значимые взаимосвязи не обнаружены. При анализе объединенной страты больных ХОБЛ после вирусных и вирусно-бактериальных обострений ($n = 73$) сохранялась значимая взаимосвязь повторных обострений ХОБЛ и концентрации РИПНР крови в период индексного события.

При использовании значения 25-го процента в качестве точки отсечения концентрация РИПНР в крови в период обострения с вирусной

инфекцией прогнозировала повторные обострения на фоне лечения тройной терапией в одном ингаляторе с чувствительностью 76,5 % и специфичностью 94,4 %, площадь под ROC-кривой равнялась 0,91, $p = 0,001$. Чувствительность и специфичность для уровня GM-CSF в крови составили 70,5 и 66,7 % соответственно, площадь под ROC-кривой – 0,83, $p = 0,009$. Чувствительность содержания РИПНР в крови в период вирусно-бактериального обострения как маркера повторных обострений на фоне лечения тройной терапией в одном ингаляторе составила 75,4 %, специфичность – 72,7 %, площадь под ROC-кривой – 0,85, $p = 0,008$, содержания GM-CSF – соответственно 62,5 и 81,8 %, 0,78, $p = 0,010$.

Обсуждение

В рандомизированных клинических исследованиях доказана эффективность тройной терапии ИГКС/ДДБА/ДДАХЭ в одном ингаляторе для снижения частоты обострений ХОБЛ в сравнении с двойной терапией в общей популяции больных [11]. Вместе с тем преимущество над свободными тройными комбинациями не столь очевидно [17]. В исследуемой когорте определено увеличение эффективности профилактики повторных обострений ХОБЛ при лечении тройной терапией ИГКС/ДДБА/ДДАХЭ в одном ингаляторе в сравнении со свободными комбинациями, в большей степени у перенесших обострения с вирусной или вирусно-бактериальной инфекцией. При этом в данных группах пациентов эффективность профилактики не зависела от содержания в крови эозинофилов. Полученные результаты указывают на возможную целевую группу больных для назначения тройной терапии в одном ингаляторе. Вероятно, вирус изменяет паттерн персистирующего воспаления, составляющего основу ХОБЛ, что определяет особенности ответа на лечение после вирус-ассоциированных обострений.

Выявлены взаимосвязи молекулярного паттерна вирус-ассоциированного или вирусно-бактериального обострения ХОБЛ и вероятности повторного обострения при лечении тройной терапией в одном ингаляторе. У больных с повторными обострениями повышена концентрация в крови РИПНР, GM-CSF, TGF- β 1. По данным многофакторного регрессионного анализа содержание РИПНР и GM-CSF в период индексного обострения ассоциировано с повторными обострениями ХОБЛ.

РИПНР попадает в системный кровоток из очага активного синтеза соединительной ткани. Ранее определены взаимосвязи РИПНР крови и степени легочного фиброза в общей популяции,

Таблица 3. Концентрация молекулярных факторов в период обострения ХОБЛ в зависимости от повторных обострений в последующую стабильную фазу при лечении ИГКС/ДБА/ДЦАХЭ в одном ингаляторе

Table 3. Molecular factors during COPD exacerbation depending on re-exacerbation in subsequent stable phase when treated with ICS/LABA/LAMA in single inhaler

Содержание молекулярного фактора	Обострения ХОБЛ с вирусной инфекцией			Обострения ХОБЛ с бактериальной инфекцией			Обострения ХОБЛ с вирусно-бактериальной инфекцией		
	Без обострений, n = 18	С обострениями, n = 17	p	Без обострений, n = 18	С обострениями, n = 17	p	Без обострений, n = 18	С обострениями, n = 17	p
Эозинофильный катионный белок, нг/мл	64,0 (52,4; 70,8)	60,2 (53,4; 71,0)	0,575	17,0 (13,3; 18,4)	17,9 (13,6; 18,9)	0,402	71,7 (58,5; 75,2)	72,2 (54,3; 75,1)	0,790
Интерлейкин-5, пг/мл	9,6 (8,6; 15,9)	11,9 (6,5; 16,1)	0,843	0,5 (0,2; 0,7)	0,5 (0,3; 0,8)	0,527	13,7 (5,2; 24,7)	15,2 (8,0; 18,1)	0,515
Нейтрофильная эластаза, нг/мл	122,1 (95,4; 147,2)	125,1 (84,2; 141,6)	0,621	208,6 (196,2; 218,1)	203,0 (195,1; 215,5)	0,346	220,8 (182,9; 232,9)	212,3 (198,4; 226,3)	0,836
GM-CSF, пг/мл	179,5 (169,4; 211,6)	223,4 (184,3; 231,5)	0,023	345,6 (225,1; 575,2)	344,0 (223,2; 570,1)	0,464	494,7 (467,0; 572,7)	732,6 (585,5; 747,0)	0,006
МСР-1, пг/мл	288,2 (264,2; 334,5)	291,6 (250,6; 301,2)	0,248	290,4 (271,2; 300,6)	292,5 (274,8; 310,1)	0,251	293,0 (268,1; 312,2)	290,8 (262,1; 309,0)	0,574
FGF2, пг/мл	8,2 (5,8; 11,2)	14,2 (3,7; 15,3)	0,947	3,3 (1,3; 5,0)	3,2 (1,1; 4,8)	0,312	12,3 (9,8; 19,6)	13,0 (8,5; 16,9)	0,722
TGFβ1, пг/мл	895,3 (856,2; 928,4)	952,7 (946,4; 970,1)	0,0001	496,8 (451,2; 509,8)	492,4 (449,2; 505,3)	0,290	911,7 (858,4; 960,0)	967,2 (952,6; 981,2)	0,036
Гиалуроновая кислота, нг/мл	176,9 (172,8; 208,0)	173,0 (161,9; 200,7)	0,262	65,2 (58,1; 76,9)	68,2 (59,6; 80,3)	0,342	181,1 (168,2; 203,5)	183,4 (164,8; 198,8)	0,515
РПНР, нг/мл	242,3 (219,5; 251,7)	270,5 (266,7; 274,6)	0,0001	28,4 (20,6; 37,2)	31,9 (23,6; 40,9)	0,105	233,3 (224,0; 255,9)	266,1 (253,1; 275,5)	0,016
ММР-1, пг/мл	228,2 (188,4; 237,2)	238,1 (199,5; 256,8)	0,198	195,8 (184,2; 205,5)	190,7 (180,8; 200,3)	0,264	229,2 (208,9; 270,4)	230,8 (212,1; 268,3)	0,988
ММР-9, нг/мл	0,24 (0,19; 0,30)	0,24 (0,19; 0,32)	0,539	0,35 (0,28; 0,42)	0,35 (0,26; 0,39)	0,613	0,31 (0,25; 0,47)	0,31 (0,22; 0,41)	0,767
Интерлейкин-1β, пг/мл	4,9 (4,1; 5,0)	4,7 (4,6; 5,5)	0,274	4,2 (3,9; 5,5)	4,5 (4,0; 5,8)	0,649	5,0 (4,2; 5,9)	5,2 (4,0; 5,7)	0,573
СРБ, мг/л	40,9 (35,1; 51,6)	43,9 (26,4; 49,2)	0,306	25,5 (20,4; 35,1)	29,6 (22,5; 40,3)	0,094	32,0 (24,9; 42,6)	33,8 (19,1; 41,8)	0,690
Фибриноген, г/л	5,7 (5,6; 6,7)	5,4 (4,3; 6,0)	0,101	5,0 (4,1; 5,7)	5,5 (4,1; 5,9)	0,734	5,7 (4,3; 6,0)	5,9 (4,2; 6,1)	0,573

Таблица 4. Концентрация молекулярных факторов в период обострения ХОБЛ в зависимости от повторных обострений в последующую стабильную фазу при лечении свободными комбинациями ИП КС, ДДБА, ДДАХЭ

Table 4. Molecular factors during COPD exacerbation depending on re-exacerbation in subsequent stable phase when treated with ICS, LABA and LAMA in free combinations

Содержание молекулярного фактора	Обострения ХОБЛ с вирусной инфекцией			Обострения ХОБЛ с бактериальной инфекцией			Обострения ХОБЛ с вирусно-бактериальной инфекцией		
	Без обострений, n = 5	С обострениями, n = 20	p	Без обострений, n = 17	С обострениями, n = 12	p	Без обострений, n = 4	С обострениями, n = 18	p
Эозинофильный катионный белок, нг/мл	65,7 (55,9; 69,2)	59,8 (45,0; 71,7)	0,946	17,2 (13,1; 17,9)	17,6 (13,5; 18,6)	0,526	66,3 (50,9; 71,6)	64 (45,4; 68,0)	0,798
Интерлейкин-5, пг/мл	9,0 (8,0; 20,0)	11,8 (9,1; 14,0)	0,786	0,5 (0,2; 0,8)	0,5 (0,3; 0,9)	0,499	10,0 (6,9; 11,5)	9,8 (8,7; 11,5)	0,966
Нейтрофильная эластаза, нг/мл	127,6 (75,4; 150,4)	119,0 (109,9; 133,4)	0,839	205,2 (197,2; 219,4)	204,6 (196,0; 213,2)	0,375	212,6 (192,3; 218,6)	221,4 (215,8; 224,8)	0,148
GM-CSF, пг/мл	186,8 (153,2; 218,6)	203,9 (195,5; 240,1)	0,689	346,2 (223,8; 572,1)	343,9 (228,3; 575,1)	0,502	554,6 (482,9; 590,5)	552,0 (535,7; 658,0)	0,349
MCP-1, пг/мл	275,3 (272,4; 277,9)	281,9 (269,3; 317,5)	0,415	278,5 (270,2; 298,4)	293,6 (276,1; 312,8)	0,259	288,6 (264,3; 295,2)	289,4 (281,8; 301,5)	0,444
FGF2, пг/мл	6,1 (2,6; 9,5)	12,9 (9,3; 14,8)	0,078	3,3 (1,3; 4,9)	3,2 (1,2; 4,9)	0,627	11,1 (7,3; 12,5)	11,7 (10,9; 14,8)	0,173
TGFβ1, пг/мл	892,3 (841,3; 962,3)	907,5 (885,8; 954,5)	0,839	498,3 (452,6; 512,3)	495,1 (446,0; 508,2)	0,307	921,9 (866,3; 943,5)	912,2 (880,2; 954,6)	0,798
Гиалуроновая кислота, нг/мл	178,2 (174,2; 215,4)	187,8 (182,8; 194,2)	0,734	66,1 (59,7; 77,3)	67,4 (58,5; 76,4)	0,416	178,4 (166,8; 184,9)	178,5 (175,9; 193,1)	0,496
РПНР, нг/мл	230,4 (228,5%; 231,7)	235,8 (213,1; 258,3)	0,735	29,3 (22,8; 38,6)	32,5 (24,1; 41,7)	0,129	247,3 (231,6; 253,5)	251,5 (242,8; 263,3)	0,307
ММР-1, пг/мл	213,0 (209,7; 267,0)	236,6 (221,5; 261,5)	0,415	198,2 (185,7; 209,4)	194,2 (183,6; 202,5)	0,311	225,1 (213,1; 236,9)	227,6 (225,7; 258,0)	0,126
ММР-9, нг/мл	0,22 (0,19; 0,22)	0,21 (0,20; 0,26)	0,561	0,35 (0,27; 0,41)	0,35 (0,26; 0,40)	0,624	0,29 (0,23; 0,31)	0,30 (0,27; 0,35)	0,347
Интерлейкин-1β, пг/мл	4,3 (3,2; 4,3)	4,7 (4,2; 5,8)	0,056	4,3 (4,0; 5,4)	4,4 (3,9; 5,9)	0,652	4,4 (4,0; 4,8)	4,9 (4,6; 5,3)	0,073
СРБ, мг/л	20,7 (12,1; 29,5)	28,1 (14,1; 31,9)	0,476	25,3 (21,2; 36,3)	28,3 (22,9; 39,6)	0,102	28,3 (21,2; 31,2)	30,2 (27,1; 37,9)	0,233
Фибриноген, г/л	5,2 (5,0; 5,2)	5,5 (4,8; 5,9)	0,323	5,0 (4,0; 5,6)	5,2 (4,2; 5,8)	0,721	5,2 (4,9; 5,7)	5,4 (3,8; 5,9)	0,765

Таблица 5. Взаимосвязь молекулярных параметров периода индексного обострения и повторных обострений при лечении тройной терапией в одном ингаляторе в течение последующего года (многофакторный анализ)

Table 5. Associations of molecular factors during index COPD exacerbation period with re-exacerbations in the next year in patients on triple therapy in single inhaler (multivariate analysis)

Индексные обострения ХОБЛ	ОР	95 % ДИ	p
Все повторные обострения			
Индексное обострение с вирусной инфекцией:			
содержание РИПНР, нг/мл	1,03	1,02–1,28	0,001
содержание GM-CSF, нг/мл	1,03	1,01–1,32	0,002
Индексное обострение с вирусно-бактериальной инфекцией:			
содержание РИПНР, нг/мл	1,04	1,02–1,28	0,004
содержание GM-CSF, нг/мл	1,01	1,00–1,35	0,006
Индексное обострение: объединенная страта вирусных и вирусно-бактериальных инфекций:			
содержание РИПНР, нг/мл	1,02	1,01–1,15	0,001
содержание GM-CSF, нг/мл	1,00	0,095–1,26	0,234
Повторные обострения с госпитализацией			
Индексное обострение с вирусной инфекцией:			
содержание РИПНР, нг/мл	1,03	1,02–1,25	0,002
содержание GM-CSF, нг/мл	1,03	1,02–1,29	0,004
Индексное обострение с вирусно-бактериальной инфекцией:			
содержание РИПНР, нг/мл	1,05	1,03–1,32	0,002
содержание GM-CSF, нг/мл	1,01	1,01–1,26	0,006
Индексное обострение: объединенная страта вирусных и вирусно-бактериальных инфекций:			
содержание РИПНР, нг/мл	1,02	1,01–1,09	0,001
содержание GM-CSF, нг/мл	1,00	0,091–1,19	0,130

а также при остром респираторном дистресс-синдроме взрослых [18, 19]. Вирусное поражение легких, в том числе при вирус-ассоциированных обострениях ХОБЛ, у части больных приводит к формированию интерстициального легочного фиброза [20]. Увеличение степени ремоделирования легочной ткани – возможная основа для повторных обострений. Так, известно, что частота обострений увеличивается при снижении ОФВ1 [21], не исключено, что также может иметь значение легочный фиброз. GM-CSF – один из ключевых цитокинов обострения с нейтрофилезом, обеспечивающий дифференцировку, хемотаксис, активацию и выживание нейтрофилов [22]. Рефрактерность данного типа воспаления к ИГКС [23] может объяснять выявленную ассоциацию.

Заключение

РИПНР и GM-CSF крови в период обострения – перспективные маркеры повторных обострений в течение года у больных, перенесших вирус-ассоциированное или вирусно-бактериальное обострение ХОБЛ. В данной группе больных тройная терапия ИГКС/ДДБА/ДДАХЭ в одном

ингаляторе эффективнее свободной комбинации для профилактики повторных обострений.

Список литературы / References

1. GBD 2019 Chronic Respiratory Diseases Collaborators. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990–2019: an update from the Global Burden of Disease Study 2019. *EClinicalMedicine*. 2023;59:101936. doi: 10.1016/j.eclim.2023.101936
2. Cao Y., Xing Z., Long H., Huang Y., Zeng P., Janssens J.P., Guo Y. Predictors of mortality in COPD exacerbation cases presenting to the respiratory intensive care unit. *Respir. Res.* 2021;22(1):77. doi: 10.1186/s12931-021-01657-4
3. Wu J.J., Xu H.R., Zhang Y.X., Li Y.X., Yu H.Y., Jiang L.D., Wang C.X., Han M. The characteristics of the frequent exacerbator with chronic bronchitis phenotype and non-exacerbator phenotype in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis and system review. *BMC Pulm. Med.* 2020;20(1):103. doi: 10.1186/s12890-020-1126-x
4. Зыков К.А., Овчаренко С.И., Авдеев С.Н., Жестков А.В., Илькович М.М., Невзорова В.А., Фархутдинов У.Р., Хамитов Р.Ф., Рвачева А.В., Чучалин А.Г. Фенотипические характеристики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких,

- имеющих стаж курения, в Российской Федерации: данные исследования POPE-study. *Пульмонология*. 2020;30(1):42–52. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-42-52
- Zykov K.A., Ovcharenko S.I., Avdeev S.N., Zhestkov A.V., Il'kovich M.M., Nevzorova V.A., Farkhutdinov U.R., Khamitov R.F., Rvacheva A.V., Chuchalin A.G. Phenotypic characteristics of COPD patients with a smoking history in POPE-study in the Russian Federation. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2020;30(1):42–52. [In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-42-52
5. Müllerová H., Marshall J., de Nigris E., Varghese P., Pooley N., Embleton N., Nordon C., Marjenberg Z. Association of COPD exacerbations and acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2022;16:17534666221113647. doi: 10.1177/17534666221113647
6. Couturaud F., Bertoletti L., Pastre J., Roy P.M., Le Mao R., Gagnadoux F., Paleiron N., Schmidt J., Sanchez O., De Magalhaes E., ... PEP Investigators. Prevalence of pulmonary embolism among patients with COPD hospitalized with acutely worsening respiratory symptoms. *JAMA*. 2021;325(1):59–68. doi: 10.1001/jama.2020.23567
7. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):356–392. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392
- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2022;32(3):356–392. [In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392
8. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2023 Report. Available from: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
9. Huang H., Huang X., Zeng K., Deng F., Lin C., Huang W. Interleukin-6 is a strong predictor of the frequency of COPD exacerbation within 1 year. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021;16:2945–2951. doi: 10.2147/COPD.S332505
10. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Визель А.А., Демко И.В., Емельянов А.В., Зайцев А.А., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., ... Хамитов Р.Ф. Назначение / отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у больных хронической обструктивной болезнью легких как терапевтический континуум в реальной клинической практике. *Пульмонология*. 2023;33(1):109–118. doi: 10.18093/0869-0189-202333-1-109-118
- Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Vizel A.A., Demko I.V., Emelyanov A.V., Zaytsev A.A., Ignatova G.L., Kniajeskaia N.P., ... Khamitov R.F. Inhaled corticosteroids administration/withdrawal as a therapeutic continuum for patients with chronic obstructive pulmonary disease in real clinical practice. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2023;33(1):109–118. [In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-202333-1-109-118
11. Rabe K.F., Martinez F.J., Ferguson G.T., Wang C., Singh D., Wedzicha J.A., Trivedi R., St Rose E., Ballal S., McLaren J., Darken P., Aurivillius M., Reisner C., Dorinsky P; ETHOS Investigators. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(1):35–48. doi: 10.1056/NEJMoal916046
12. Jafarinejad H., Moghooei M., Mostafaei S., Salimian J., Azimzadeh Jamalkandi S., Ahmadi A. Worldwide prevalence of viral infection in AECOPD patients: A meta-analysis. *Microb. Pathog.* 2017;113:190–196. doi: 10.1016/j.micpath.2017.10.021
13. Guo-Parke H., Linden D., Weldon S., Kidney J.C., Taggart C.C. Mechanisms of virus-induced airway immunity dysfunction in the pathogenesis of COPD disease, progression, and exacerbation. *Front. Immunol.* 2020;11:1205. doi: 10.3389/fimmu.2020.01205
14. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирографии. *Пульмонология*. 2014;(6):11–24. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24
- Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Chikina S.Yu., Chernyak A.V., Kalmanova E.N. Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2014;(6):11–24. [In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24
15. David B., Bafadhel M., Koenderman L., de Soyza A. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait. *Thorax*. 2021;76(2):188–195. doi: 10.1136/thorax-jnl-2020-215167
16. MacLeod M., Papi A., Contoli M., Beghé B., Celli B.R., Wedzicha J.A., Fabbri L.M. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology*. 2021;26(6):532–551. doi: 10.1111/resp.14041
17. Bourdin A., Molinari N., Ferguson G.T., Singh B., Siddiqui M.K., Holmgren U., Ouwers M., Jenkins M., de Nigris E. Efficacy and safety of budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate versus other triple combinations in COPD: a systematic literature review and network meta-analysis. *Adv. Ther.* 2021;38(6):3089–3112. doi: 10.1007/s12325-021-01703-z
18. Madahar P., Duprez D.A., Podolanczuk A.J., Bernstein E.J., Kawut S.M., Raghu G., Barr R.G., Gross M.D., Jacobs D.R. Jr., Lederer D.J. Collagen biomarkers and subclinical interstitial lung disease: The

Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Respir. Med.* 2018;140:108–114. doi: 10.1016/j.rmed.2018.06.001

19. Forel J.M., Guervilly C., Hraiech S., Voillet F., Thomas G., Somma C., Secq V., Farnarier C., Payan M.J., Donati S.Y., ... Papazian L. Type III procollagen is a reliable marker of ARDS-associated lung fibroproliferation. *Intensive Care Med.* 2015;41(1):1–11. doi: 10.1007/s00134-014-3524-0

20. Polak S.B., van Gool I.C., Cohen D., von der Thüsen J.H., van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod. Pathol.* 2020;33(11):2128–2138. doi: 10.1038/s41379-020-0603-3

21. Chen X., Wang Q., Hu Y., Zhang L., Xiong W., Xu Y., Yu J., Wang Y. A nomogram for predicting severe exacerbations in stable COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020;15:379–388. doi: 10.2147/COPD.S234241

22. Hamilton J.A. GM-CSF in inflammation. *J. Exp. Med.* 2020;217(1):e20190945. doi: 10.1084/jem.20190945

23. Ponce-Gallegos M.A., Ramírez-Venegas A., Falfán-Valencia R. Th17 profile in COPD exacerbations. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017;12:1857–1865. doi: 10.2147/COPD.S136592

Сведения об авторах:

Шпагина Любовь Анатольевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-0871-7551, e-mail: lashpagina@gmail.com

Котова Ольга Сергеевна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-0724-1539, e-mail: ok526@yandex.ru

Шпагин Илья Семенович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-3109-9811, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Локтин Евгений Михайлович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-7370-6958, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Кузнецова Галина Владимировна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-7428-9159, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Кармановская Светлана Александровна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-3446-8018, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Паначева Людмила Алексеевна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-8230-8142, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Аникина Екатерина Валентиновна, ORCID: 0000-0002-6047-1707, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Information about the authors:

Lyubov A. Shpagina, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-0871-7551, e-mail: lashpagina@gmail.com

Olga S. Kotova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0724-1539, e-mail: ok526@yandex.ru

Ilya S. Shpagin, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3109-9811, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Evgenij M. Loktin, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7370-6958, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Galina V. Kuznetsova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7428-9159, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Svetlana A. Karmanovskaya, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3446-8018, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Lyudmila A. Panacheva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8230-8142, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Ekaterina V. Anikina, ORCID: 0000-0002-6047-1707, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Поступила в редакцию 13.09.2023

После доработки 30.10.2023

Принята к публикации 13.01.2024

Received 13.09.2023

Revision received 30.10.2023

Accepted 13.01.2024

Миофасциальный релиз в лечении поясничных болей у беременных

Д.В. Федоров, О.Ю. Киргизова

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России 664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100

Резюме

На сегодняшний день достаточно высока распространенность болей в спине у беременных женщин на разных сроках гестации. Особое место отведено болям миофасциального характера. С течением беременности они прогрессируют и могут приводить к снижению качества жизни женщины. Вопросы лечения подобных состояний, включая подбор методов и подготовку специалистов, по сей день остаются до конца не решенными. Целью нашей работы выявилось влияние методов мануальной терапии (в частности, миофасциального релиза) на динамику болевого синдрома у беременных с болями в нижней части спины. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 90 пациенток с миофасциальным болевым синдромом в пояснично-крестцовой области на разном сроке гестации, в отношении которых применялись техники миофасциального релиза, а также переобучение мышечной системы на тренажере для коррекции осанки. Оценка эффективности проводимого лечения проводилась с использованием визуально-аналоговой шкалы боли, пробы двух весов (запатентованная модель) и методов мануального мышечного тестирования. **Результаты и их обсуждение.** Исследование показало, что до применения лечебных техник средний балл по шкале боли был равен 5, а после лечения – 0,6 балла. У большинства пациенток после лечения боль полностью отсутствовала. Максимальное снижение интенсивности болей обнаружено у беременных в III триместре. В целом для всех триместров патологическая разница нагрузки на конечности после лечения была в 17 раз меньше, чем до лечения, а в I триместре не выявлялась вовсе. Также установлена взаимосвязь между наличием болевого синдрома и положительным тестом компрессии крестцово-подвздошного сочленения. **Заключение.** Разработана общая схема обследования и лечения болей в спине у беременных с применением запатентованных технологий. Предложенный метод с преимущественным использованием миофасциального релиза доказал свою эффективность для уменьшения болей на разных сроках беременности. Состояние напряжения крестцово-подвздошных связок следует исследовать дальше и учитывать его не только при лечении болей в спине при уже имеющейся беременности, но и на этапе ее планирования.

Ключевые слова: беременность, дорсопатии, миофасциальный релиз, мануальная терапия, боли в спине.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Федоров Д.В., e-mail: medmirt@mail.ru

Для цитирования: Федоров Д.В., Киргизова О.Ю. Миофасциальный релиз в лечении поясничных болей у беременных. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(2):149–156. doi: 10.18699/SSMJ20240218

Myofascial release in the treatment of lumbar pain in pregnant women

D.V. Fedorov, O.Yu. Kirgizova

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Minzdrav of Russia 664049, Irkutsk, Yubileiny district, 100

Abstract

The prevalence of back pain in pregnant women is quite high nowadays. A special place is given to myofascial pain. They progress with the course of pregnancy and can lead to a decrease in a woman's quality of life. However, the issues of back pain treatment, including the selection of methods and doctors training, still remain unresolved. The aim of our work was to identify the effect of manual therapy (in particular, myofascial release) on the dynamics of pain syndrome

in pregnant women with low back pain. **Material and methods.** The study involved 90 patients of the MIRT Medical Center (Krasnoyarsk) with myofascial lumbosacral pain syndrome at different gestation phases. We used myofascial release techniques and training device to retrained their muscular system. We evaluated the effectiveness of treatment by using a visual analog scale of pain, test with two scales (patented model) and manual muscle testing methods. **Results and discussion.** The average pain score was 5 points before treatment and 0.6 points after treatment. Pain completely disappeared in most patients after treatment. The maximum decrease in pain score showed women in the third trimester. The pathological difference in the load on the limbs after treatment was 17 times less than before treatment, for all trimesters in general. In the first trimester it was not detected at all. The study revealed correlation between the pain syndrome and positive sacroiliac ligament compression test. **Conclusions.** We have developed a general scheme for examination and treatment of back pain in pregnant using patented technologies and myofascial release technics. It has proven to be effective in reducing lower back pain at different gestation phases. Tension in the sacroiliac ligaments should be investigated in the future and taken into account for back pain treatment of pregnant women, as well as at pregnancy planning stage.

Key words: pregnancy, dorsopathy, myofascial release, manual therapy, low back pain.

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

Correspondence author: Fedorov D.V., e-mail: medmirt@mail.ru

Citation: Fedorov D.V., Kirgizova O.Yu. Myofascial release in the treatment of lumbar pain in pregnant women. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):149–156. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240218

Введение

На сегодняшний день отмечается высокая распространенность болей в нижней части спины и в области таза у беременных женщин. Дорсопатии у беременных диагностируют более чем в 60 % случаев [1, 2]. Одним из наиболее часто встречаемых болевых синдромов является миофасциальный [3]. Так, в разные сроки гестации выявляются жалобы чаще всего на боли в пояснице, а также в области таза и лонного сочленения (в 50–90 и 10–20 % случаев соответственно). Болевая симптоматика впервые может проявиться на ранних сроках гестации, после чего боль прогрессирует в ходе беременности по мере роста плода [4, 5]. Женщины в 47–60 % случаев отмечают, что впервые боль возникает у них на 5–7-м месяце беременности. Из-за постоянного болевого синдрома в спине выполнение повседневных дел и обычных действий, таких как приседание, подъем небольшого веса, становится затруднительным. Кроме того, беременные отмечают ухудшение эмоционального фона и появление раздражительности, нарушение сна, а также снижение сексуальной активности [4–7].

На значительное снижение качества жизни указывают порядка 25 % беременных. Почти половина женщин с болями в нижней части спины уже в I–II триместрах жалуются на проблемы с трудоспособностью, а в 8 % случаев это приводит к постельному режиму в течение почти всей беременности. Количество больничных листов, выданных по поводу данной патологии, составляет до 89,9 % [8, 9]. Стойкие болевые синдромы являются фактором высокой степени риска невынашивания беременности, включая угрозу преры-

вания в I триместре, нарушения фетоплацентарного кровотока, плацентарную недостаточность и аномалии родовой деятельности. Рядом авторов отмечаются ранние или, наоборот, запоздалые роды, преждевременное излитие околоплодных вод, патологический прелиминарный период, дискоординация родовых сил, нарушение процесса отделения плаценты [10–12]. В процессе родов возникали показания к экстренному кесареву сечению, рождение незрелых доношенных и переносных детей, а также интранатальная асфиксия [1, 4, 13].

Помимо всего перечисленного имеют место и проблемы в лечении дорсопатий у беременных в связи с тем, что в отношении них не могут в полной мере применяться традиционная медикаментозная терапия и физиолечение. Спектр лечебных мероприятий исключает манипуляционные техники мануальной терапии и некоторые методы рефлексотерапии. Нестероидные противовоспалительные препараты и лечебные медикаментозные блокады противопоказаны в течение всего срока гестации из-за неизученности их фармакокинетики и фармакодинамики в организме плода и, как следствие, опасности эмбриотоксического и тератогенного эффекта, а также негативного влияния на ЖКТ материнского организма и частых аллергических реакций у беременных [14]. Периферические миорелаксанты оказывают расслабляющее действие на поперечно-полосатую мускулатуру матки, что провоцирует угрозу невынашивания беременности, а также выраженное общее седативное влияние на организм матери.

Публикации по лечению дорсалгий у беременных немногочисленны и посвящены в основном назначению лечебной физкультуры, кинезитера-

пии, ортопедической коррекции и профилактики статодинамических перегрузок [1, 4, 8, 9]. В клинических рекомендациях 2020 г. по ведению женщин с нормальной беременностью пациенткам с жалобами на боль в спине лишь предлагается соблюдать режим физической активности, плавать, делать массаж и выполнять физические упражнения [15]. До конца не определена роль мануальной терапии и миофасциального релиза (МФР) как наиболее безопасного ее вида у беременных. Мало изучены закономерности динамики болевого синдрома при использовании методов мануальной терапии [16]. Из-за отсутствия необходимого количества специалистов в области рефлексотерапии и мануальной медицины женщины зачастую остаются без квалифицированной медицинской помощи [8].

Таким образом, несмотря на существование множества работ, исследующих методы мануальной терапии в лечении болей в спине у женщин, эффективность ее применения требует дальнейших исследований, в том числе у беременных женщин, испытывающих боли в нижней части спины. В этой связи нами выполнено исследование, направленное на установление закономерностей между динамикой болевого синдрома в зависимости от применения методов мануальной терапии (в том числе МФР) у беременных с дорсопатиями.

Материал и методы

Объектом исследования стали 90 беременных (по 30 женщин в каждом из триместров) с наличием миофасциального болевого синдрома в пояснично-крестцовой области, давшие согласие принять участие в исследовании и пройти курс МФР и мышечного переобучения на тренажере. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол № 11 от 09.11.2021). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Распределение исследуемых по возрастным группам было следующим: 16 женщин в возрасте 22–25 лет, 21 женщина в возрасте 26–29 лет и 53 женщины старше 30 лет ($n = 53$). Беременные младше 22 лет участия в исследовании не принимали. Персональная информация об участницах исследования была анонимизирована.

Исследование состояло из четырех этапов. На первом этапе проводилась оценка выраженности болевого синдрома у пациенток с применением

десятибалльной визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШ) [13]. Женщина оценивала интенсивность боли, которую она испытывает в пояснично-крестцовой области. На втором этапе с ориентацией на болевой синдром и с целью выявления мышечного дисбаланса в пояснично-крестцовой области проводилась проба двух весов с применением электронных напольных медицинских весов, используемых для контроля распределения массы тела у стоящего на них человека, и выполнялось мануальное мышечное тестирование. Для проведения пробы нами использовались запатентованные медицинские весы с двумя платформами, позволяющие измерять силу давления от тяжести тела пациенток через левую и правую ноги отдельно друг от друга [18]. В норме в положении стоя масса тела в основном приходится на опорную ногу, а не распределяется равномерно на обе ноги. В случае постурального дисбаланса в пояснично-крестцовом отделе позвоночника будет различие в нагрузке между левой и правой ногами более 5 кг. Разница нагрузки меньше 5 кг считается нормальной и не требует коррекции [19].

Наряду с ВАШ для оценки эффективности проводимого лечения до и после применения лечебных техник были использованы методы мануального мышечного тестирования. Во время его проведения мануальный терапевт осуществляет некоторое силовое воздействие на определенную мышцу, связку или группу мышц пациента и получает обратную связь в виде мышечной реакции пациента, позволяющей оценить результат такого тестирования (положительный или отрицательный). В исследовании были применены следующие методы мануального мышечного тестирования: тест Жиллета (справа, слева), тест Фабера (справа, слева), тест компрессии крестцово-подвздошного сочленения (КПС) (справа, слева), тест компрессии лонного сочленения.

На третьем этапе для коррекции разницы нагрузки на правую и левую ноги и с учетом срока гестации составлялась схема лечения с использованием техник МФР, а также мышечного переобучения пациенток на тренажере для коррекции осанки в виде полусферы с целью коррекции дисбаланса в тазу и пояснично-крестцовой области [18, 20]. Техники МФР применялись в зависимости от срока гестации. Для беременных в I триместре – только МФР «терапевт – пациентка», без выполнения женщиной самостоятельной нагрузки, чтобы не вызвать реакцию отторжения плода. Во II триместре использовали сочетание МФР и комбинированного МФР, в том числе с целью локализации болевого синдрома и мышечного контроля над телом. Комбинированный МФР

включает в себя сочетание работы руками терапевта и участие пациентки, производящей специальные движения в направлении вектора синергически работающих мышц. Для III триместра был рекомендован самостоятельный МФР как обязательная часть программы с целью подготовки мышечно-связочного аппарата таза и позвоночника к родам. Работа мануального терапевта и пациентки с применением данных техник позволяет строго дифференцированно подходить к миофасциальному расслаблению только нужного локального сегмента или участка тела женщины, без вовлечения других мышечных групп. А низкая энергозатратность позволяет ей быстрее восстанавливаться и обеспечивает качество жизни без боли и сопутствующих перестроек биомеханики.

Помимо применения техник МФР в обязательном порядке проводилось переобучение мышечной системы пациенток на запатентованном тренажере для коррекции осанки в виде полусферы. Оно не нарушает функционирование доминанты беременности, так как эффект достигается через работу вестибулярного аппарата без вовлечения коры головного мозга. Тренажер позволяет беременной осуществлять трехмерные движения в пространстве, что достигается следующим образом: женщина становится ногами на вращающийся диск тренажера, который позволяет ей осуществлять движения в трех плоскостях. Таким образом, в работе задействуется вся постуральная мускулатура и достигается разгрузка опорно-двигательного аппарата пациентки, что помогает исправлять статодинамические нарушения биомеханики позвоночника и суставов конечностей. Восстановление баланса происходит естественным путем за счет движений женщины с целью удержать равновесие в пространстве [20].

На четвертом этапе после проведенной коррекции производилась оценка лечебного эффекта МФР у пациенток с помощью повторного измерения у них разницы нагрузки на правую и левую ноги посредством пробы двух весов, данных мануального мышечного тестирования, а также повторной оценки выраженности болевого синдрома.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием специализированного лицензированного обеспечения IBM SPSS Statistics (версия 22) и пакета статистического анализа Microsoft Excel 2019. В исследовании применялись методы описательной статистики, корреляционного анализа, классификационного анализа. Статистическая значимость проверяемых гипотез была установлена на уровне $p < 0,05$. Для классификационного анализа применялся метод

деревьев классификаций (метод деревьев принятия решений) с использованием ветвления одной зависимой переменной (она является целевой переменной, которая подвергается анализу) и по одной или нескольким независимым переменным с автоматическим определением их взаимодействия с целевой переменной по критерию χ^2 (CHAID). Взаимосвязь двух признаков оценивалась с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r_s).

Результаты и их обсуждение

Оценка степени выраженности болевого синдрома показала, что боли интенсивностью 9 и 10 баллов никто из пациенток не отмечал ни до, ни после лечения. В I триместре пациентки чаще всего указывали на наличие постоянных умеренных или сильных болей, согласно оценке по ВАШ их выраженность составила $4,4 \pm 0,23$ балла (самый низкий показатель по сравнению с другими триместрами). После проведенного лечения боли значительно уменьшились до $0,5 \pm 0,11$ балла. Около 53 % женщин указывали на полное отсутствие болей после лечения. Также хочется обратить внимание на то, что примерно каждая четвертая пациентка в I триместре говорила, что испытывает легкие или непостоянные боли на 3 балла, в то время как во II и III триместрах умеренные непостоянные боли отмечали лишь единицы. В II триместре интенсивность болей до лечения составляла $5,4 \pm 0,22$ балла, а после лечения уменьшилась почти в 8 раз, до $0,7 \pm 0,12$ балла. Самое сильное уменьшение болей отмечали беременные в III триместре – с $5,3 \pm 0,2$ до $0,6 \pm 0,12$ балла (в 9,5 раза). В целом можно подытожить, что до применения лечебных техник пациентки указывали в основном на наличие постоянных умеренных или сильных болей ($5,0 \pm 0,13$ балла по ВАШ). После лечения болевой синдром уже был незначительным ($0,6 \pm 0,07$ балла), а у большинства пациенток он вовсе отсутствовал.

Далее, с помощью пробы двух весов мы определяли мышечный дисбаланс в пояснично-крестцовой области беременных через выявление разницы нагрузки на их правую и левую ноги. Нормальная разница нагрузки для всех триместров до лечения составляла 63,3 % (от 3 до 5 кг – 50,0 %, меньше 3 кг – 13,3 %), после лечения – 97,8 % (соответственно 42,2 и 55,6 %); патологическая разница после лечения выявлялась только в 2,2 % случаев, что в 17 раз меньше, чем до лечения. После проведенной терапии нагрузка больше 5 кг в I триместре у беременных уже не выявлялась. Во II триместре также удалось полностью нивелировать патологическую разницу

Зависимость между исследуемыми признаками до и после лечения

Relationship of analyzed variables before and after treatment

Признак	Триместр	Балл ВАШ (до лечения)	Балл ВАШ (после лечения)	Проба двух весов (до лечения)	Проба двух весов (после лечения)	Изменение интенсивности болей по ВАШ
Триместр	1,000	0,341**	0,013	0,066	0,263*	-0,349**
Балл ВАШ (до лечения)	0,341**	1,000	0,447**	0,066	0,123	-0,850**
Балл ВАШ (после лечения)	0,013	0,447**	1,000	-0,120	-0,031	0,056
Проба двух весов (до лечения)	0,066	0,066	-0,120	1,000	0,678**	-0,156
Проба двух весов (после лечения)	0,263*	0,123	-0,031	0,678**	1,000	-0,147
Изменение интенсивности болей по ВАШ	-0,349**	-0,850**	0,056	-0,156	-0,147	1,000

Примечание. Обозначены статистически значимые коэффициенты корреляции: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$.

нагрузки между правой и левой ногами, однако в III триместре у 6,7 % беременных она все еще выявлялась. Следует учесть, что в III триместре до лечения идеальная разница нагрузки меньше 3 кг наблюдалась у гораздо меньшего количества пациенток, чем в I и II триместрах (в 3 и 2 раза соответственно). После проведенного лечения этот показатель увеличился почти в 7 раз, и в III триместре разница нагрузки меньше 3 кг наблюдалась чаще, чем во II триместре.

Далее взаимосвязь признаков оценивалась у 90 пациенток в целом с помощью корреляционного анализа, который показал выраженную обратную зависимость между болевым синдромом до лечения и его изменением после лечения (таблица). Также значимой была связь между сроком гестации и динамикой болевого синдрома. Анализ коррекции осанки и разницы в нагрузке на ноги показал прямую корреляцию между пробами двух весов до и после лечения. В данном случае наблюдается связь также и со сроком гестации. Разница в нагрузке на конечности во II и III триместрах беременности была достоверно больше, чем в I триместре.

Далее для классификационного анализа мы использовали метод деревьев классификаций (критерий χ^2 , $p = 0,01$). В верхней части дерева (рис. 1) можно видеть, что у 80 % пациенток в результате лечения произошло снижение болевого синдрома на 4–7 баллов от начального уровня. Правая ветка снизу показывает, что во II и III триместрах оно было достоверно более выраженным, чем в первом триместре. Дерево классификаций, представленное на рис. 2, а, посвящено результатам теста компрессии КПС после лечения. Большая ветка показывает, что при отрицательном тесте КПС справа у 70 % пациенток наблюдается отрицательный тест компрессии лонного

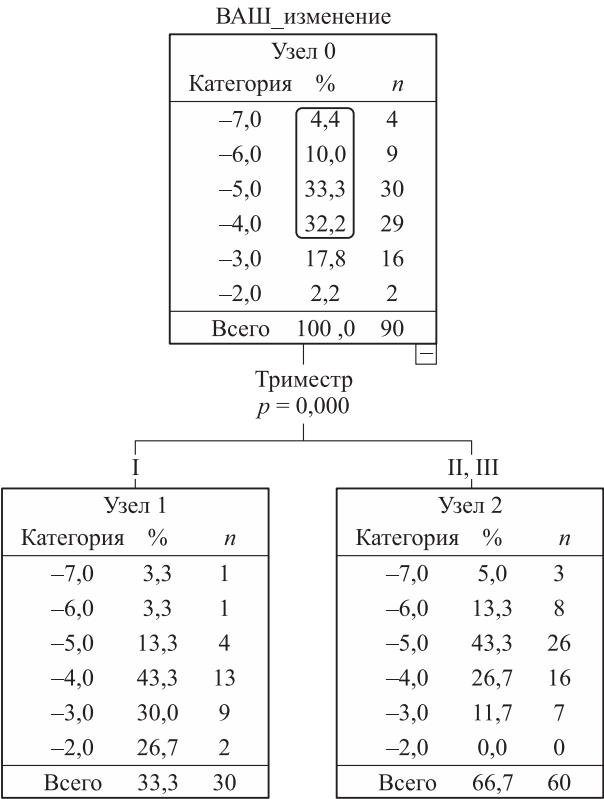


Рис. 1. Дерево классификации выявленной взаимосвязи изменения болевого синдрома после лечения (ВАШ_изменение) и триместра беременности

Fig. 1. Classification tree of the correlation between pain syndrome change after treatment (ВАШ_изменение) and trimester of pregnancy

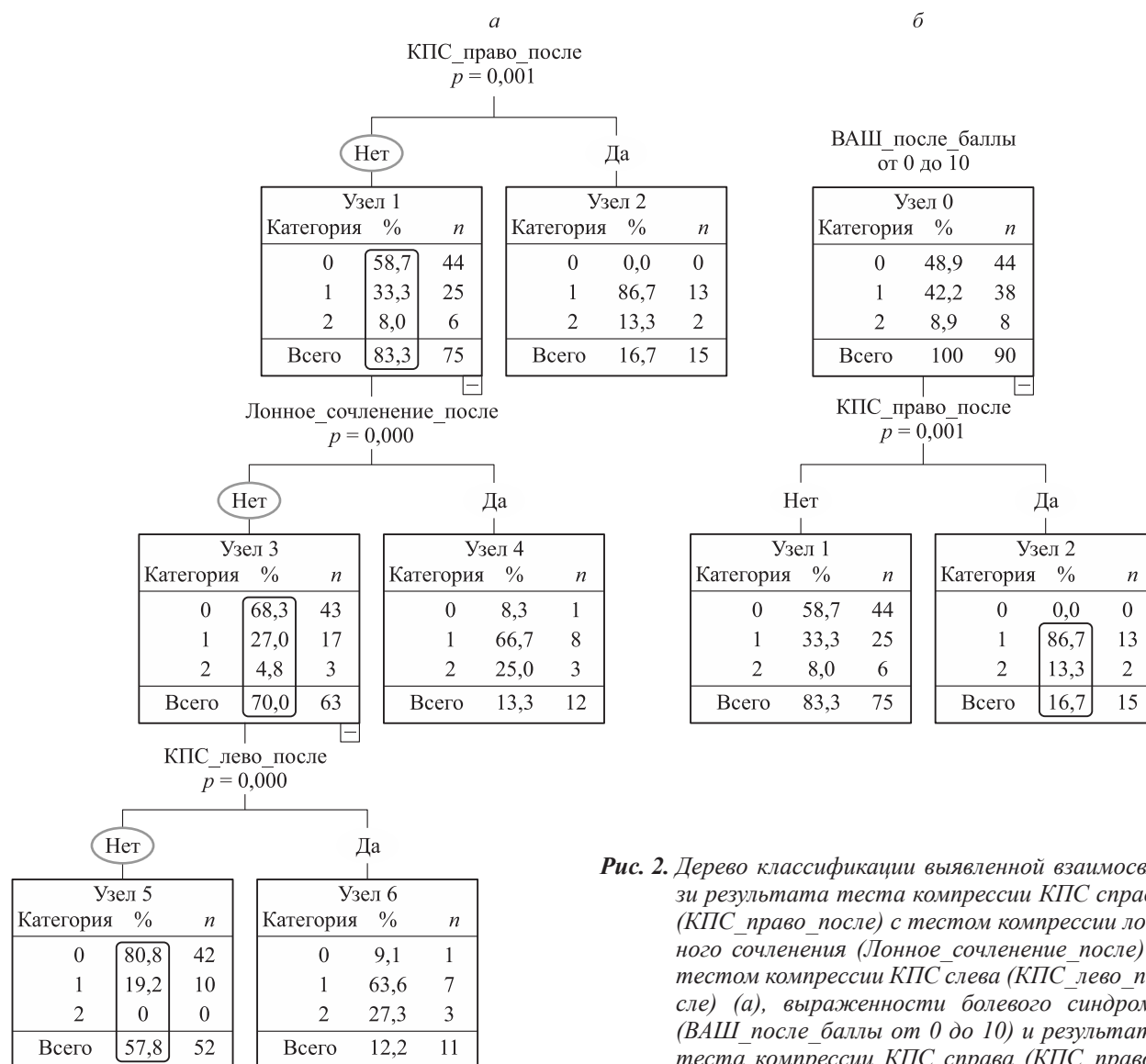


Рис. 2. Дерево классификации выявленной взаимосвязи результата теста компрессии КПС справа (КПС_право_после) с тестом компрессии лонного сочленения (Лонное_сочленение_после) и тестом компрессии КПС слева (КПС_лево_после) (а), выраженности болевого синдрома (ВАШ_после_баллы от 0 до 10) и результата теста компрессии КПС справа (КПС_право_после) (б) после проводимого лечения

Fig. 2. Classification tree of the correlation between the results of right sacroiliac joint compression test (КПС_право_после) with pubic joint compression test (Лонное_сочленение_после) and left sacroiliac joint compression test (КПС_лево_после) (а), pain syndrome severity (ВАШ_после_баллы от 0 до 10) and the result of right sacroiliac joint compression test (КПС_право_после) after the treatment

сочленения. В свою очередь, у большинства пациенток с отрицательным тестом компрессии лонного сочленения также определяется отрицательный тест КПС слева. Отрицательные тесты компрессии лонного сочленения и КПС справа и слева также сопряжены с отсутствием болевого синдрома в 60–80 % случаев (см. рис. 2, б). Для пациенток с положительным тестом КПС справа после проведенного лечения балл ВАШ был достоверно выше. Это может свидетельствовать о том, что возможной причиной сохранения болей после проведенного лечения служит остаточное напряжение крестцово-подвздошных связок.

Закключение

Таким образом, в рамках проводимого исследования нами была разработана общая схема обследования беременных с миофасциальным болевым синдромом в нижней части спины с использованием запатентованных технологий, таких как «Тренажер для коррекции осанки и тренировки вестибулярного аппарата», позволяющий контролировать степень разгрузки опорно-двигательного аппарата, и «Весы медицинские для контроля распределения массы тела» и проведения скрининга нарушения биомеханики [17, 20]. Предложенный нами метод лечения и профи-

лактики болей в спине у беременных с преимущественным использованием МФР доказал свою эффективность на разных сроках беременности. Так, уменьшение болевого синдрома отмечалось у всех пациенток. Проба двух весов показала снижение патологической разницы в нагрузке на конечности более чем в 16 раз после проведенного лечения. Также установлено, что напряжение крестцово-подвздошных связок достоверно связано с сохранением болей в спине у беременных после лечения. Этот факт можно продолжить исследовать, а также обратить на него внимание как с целью коррекции проводимой терапии, так и на этапе принятия профилактических мер при планировании беременности.

Список литературы

1. Радзинская Е.В., Струценко А.А., Дамулин И.В. Болевой синдром при дорсопатии в перспективе беременности. *Мед. вестн. Сев. Кавказа*. 2020;15(4):593–599. doi: 10.14300/mnnc.2020.15142
2. Скрябин Е.Г., Пономарева Г.А. Патология таза у беременных женщин, страдающих сколиозом и остеохондрозом позвоночника. *Акад. ж. Зап. Сибири*. 2016;12(1):70–71.
3. Shokri P., Zahmatyar M., Falah Tafti M., Fathy M., Rezaei Tolzali M., Ghaffari Jolfayi A., Nejadghaderi S.A., Sullman M.J.M., Kolahi A.A., Safiri S. Non-spinal low back pain: Global epidemiology, trends, and risk factors. *Health Sci. Rep.* 2023;6(9):e1533. doi: 10.1002/hsr2.1533
4. Животов В.А., Нейматов Э.М. Остеопатическое лечение при болях в нижней части спины у беременных в III триместре. *Мед. алфавит*. 2018;1(1):63–64.
5. Santos F.F., Lourenço B.M., Souza M.B., Maia L.B., Oliveira V.C., Oliveira M.X. Prevention of low back and pelvic girdle pain during pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials with GRADE recommendations. *Physiotherapy*. 2023;118:1–11. doi: 10.1016/j.physio.2022.09.004
6. Копсерегова З.А., Шевченко П.П. Влияние межпозвоночной грыжи на беременность. *Инновационные подходы в современной науке: сб. тр. заочной конф.* Нефтекамск: Мир науки, 2017. С. 452–455.
7. Парфенов В.А., Головачева В.А. Диагностика и лечение острой неспецифической пояснично-крестцовой боли. *Терапевт. арх.* 2019;91(8):155–159. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000315
8. Ваганова Я.А., Суслова Г.А., Гайдуков С.Н., Бобко А.Я. Эффективность применения мануальной терапии при болевом синдроме в спине у беременных женщин. *Педиатр*. 2018;9(2):30–35. doi: 10.17816/PED9230-35
9. Гандалоева З.М., Кричевская О.А., Глухова С.И., Дубинина Т.В., Лиля А.М. Беременность при анкилозирующем спондилите: взгляд пациентки и врача. *Соврем. ревматол.* 2019;13(1):71–79. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-71-79
10. Федоров Д.В., Киргизова О.Ю. Боли в спине у беременных женщин: причины возникновения, особенности патогенеза и биомеханики. *Acta Biomed. Sci.* 2019;4(2):60–64. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.9
11. Бредихин А.В., Бредихин К.А., Чеха О.А. Мануальная терапия и акупунктура в лечении миофасциальных дисфункций. *Мануал. терапия*. 2018;(1):69–81.
12. Животов В.А., Нейматов Э.М. Остеопатический метод лечения болей в спине при беременности в III триместре. *Врач*. 2018;29(8):69–71. doi: 10.29296/25877305-2018-08-18
13. Ваганова Я.А., Суслова Г.А., Гайдуков С.Н. Немедикаментозные методы купирования болевого синдрома у беременных с дорсопатиями. *Педиатр*. 2019;10(2):63–68. doi: 10.17816/PED10263-68
14. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Затолочина К.Э. Безопасность и переносимость НПВС: фокус на ацеклофенак. *Мед. сов.* 2019;(9):110–120. doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-110-120
15. Нормальная беременность: клинические рекомендации. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/288_1
16. Snyder M.J., Hawks M.K., Moss D.A., Crawford P.F. 3rd. Integrative medicine: manual therapy. *FP Essentials*. 2021;505:11–17.
17. Федоров Д.В. Весы медицинские электронные напольные для контроля распределения массы тела у стоящего на них человека. Пат. RU 75738 U1 РФ; опубл. 20.08.2008.
18. Григорьева Е.В., Горелик В.В. Особенности методики «миофасциальный релиз» в современных фитнес-технологиях. *Наука и образование: новое время*. 2017;(3):1–5.
19. Hamada H.A., Mosaad D., Fahim M., Abdelsamea G.A., Yousef A.M., Mattar A.G. Dynamic plantar pressure and ground reaction force during pregnancy: A prospective longitudinal study. *Cogent Engineering*. 2019;6(1):1–9. doi: 10.1080/23311916.2019.1602969
20. Федоров Д.В. Тренажер для коррекции осанки и тренировки вестибулярного аппарата. Пат. RU 64084 U1 РФ; опубл. 27.06.2007.

References

1. Radzinskaya E.V., Strutsenko A.A., Damulin I.V. Pain syndrome due to dorsopathy in prospects of pregnancy. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of the North Caucasus*. 2020;15(4):593–599. [In Russian]. doi: 10.14300/mnnc.2020.15142
2. Scryabin E.G., Ponomareva G.A. Pathology pelvis at pregnant women suffering from scoliosis and

- ostheochondrosis of spine. *Akademicheskiiy zhurnal Zapadnoy Sibiri = Academic Journal of West Siberia*. 2016;12(1):70–71. [In Russian].
3. Shokri P., Zahmatyar M., Falah Tafti M., Fathy M., Rezaei Tolzali M., Ghaffari Jolfayi A., Nejadghaderi S.A., Sullman M.J.M., Kolahi A.A., Safiri S. Non-spinal low back pain: Global epidemiology, trends, and risk factors. *Health Sci. Rep.* 2023;6(9):e1533. doi: 10.1002/hsr2.1533
4. Zhivotov V.A., Neimatov E.M. Osteopathic treatment for pain in the lower back in pregnant women in the third trimester. *Meditinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2018;1(1):63–64. [In Russian].
5. Santos F.F., Lourenço B.M., Souza M.B., Maia L.B., Oliveira V.C., Oliveira M.X. Prevention of low back and pelvic girdle pain during pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials with GRADE recommendations. *Physiotherapy*. 2023;118:1–11. doi: 10.1016/j.physio.2022.09.004
6. Kopsergenova Z.A., Shevchenko P.P. The effect of herniated discs on pregnancy. *Innovative Approaches in Modern Science: proc. correspondence conf. Neftekamsk: World of Science*, 2017. P. 452–455. [In Russian].
7. Parfenov V.A., Golovacheva V.A. Diagnosis and treatment of acute low back pain. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019;91(8):155–159. [In Russian]. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000315
8. Vaganova Ya.A., Suslova G.A., Gaydukov S.N., Bobko A.Ya. The effectiveness of applying medical rehabilitation methods during pregnancy in order to relieve back pain caused by dorsopathy. *Pediatr = Pediatritian*. 2018;9(2):30–35. [In Russian]. doi: 10.17816/PED9230-35
9. Gandaloeva Z.M., Krichevskaya O.A., Glukhova S.I., Dubinina T.V., Lila A.M. Pregnancy in ankylosing spondylitis: the view of a female patient and a physician. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):71–79. [In Russian]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-71-79
10. Fedorov D.V., Kirgizova O.Yu. Back pain in pregnant women: its origins, peculiarities of pathogenesis and biomechanics. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4(2):60–64. [In Russian]. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.9
11. Bredikhin A.V., Bredikhin K.A., Chekha O.A. Manual therapy and acupuncture for treating myofascial dysfunctions. *Manual'naya terapiya = The Manual Therapy Journal*. 2018;(1):69–81. [In Russian].
12. Zhivotov V.A., Neimatov E.M. Osteopathic treatment for back pain in the third trimester of pregnancy. *Vrach = The Doctor*. 2018;29(8):69–71. [In Russian]. doi: 10.29296/25877305-2018-08-18
13. Vaganova Ya.A., Suslova G.A., Gaydukov S.N. Non-pharmacological pain-relieving treatment in pregnant women with dorsopathies. *Pediatr = Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(2):63–68. [In Russian]. doi: 10.17816/PED10263-68
14. Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Zatolochina K.E. Safety and tolerability of NSAIDs: focus on aceclofenac. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(9):110–120. [In Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-110-120
15. Normal pregnancy: clinical guidelines. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/288_1 [In Russian].
16. Snyder M.J., Hawks M.K., Moss D.A., Crawford P.F. 3rd. Integrative medicine: manual therapy. *FP Essentials*. 2021;505:11–17.
17. Fedorov D.V. Medical electronic floor scales for monitoring the distribution of body weight in a person standing on them. Patent RU 75738 U1 RF; published 20.08.2008. [In Russian].
18. Grigoryeva E.V., Gorelik V.V. Feature of the “myofascial release” technique in modern fitness technologies. *Nauka i obrazovaniye: novoye vremya = Science and Education: New Time*. 2017;(3):1–5. [In Russian].
19. Hamada H.A., Mosaad D., Fahim M., Abdel-samea G.A., Yousef A.M., Mattar A.G. Dynamic plantar pressure and ground reaction force during pregnancy: A prospective longitudinal study. *Cogent Engineering*. 2019;6(1):1–9. doi: 10.1080/23311916.2019.1602969
20. Fedorov D.V. Training device for posture correction and training of the vestibular apparatus. Patent RU 64084 U1 RF; published 27.06.2007. [In Russian].

Сведения об авторах:

Федоров Дмитрий Валентинович, ORCID: 0000-0001-6892-2886, e-mail: medmirt@mail.ru
Киргизова Оксана Юрьевна, ORCID: 0000-0003-1124-0301, e-mail: kirgizova.ok@rambler.ru

Information about the authors:

Dmitry V. Fedorov, ORCID: 0000-0001-6892-2886, e-mail: medmirt@mail.ru
Oksana Yu. Kirgizova, ORCID: 0000-0003-1124-0301, e-mail: kirgizova.ok@rambler.ru

Поступила в редакцию 05.09.2023
 После доработки 05.10.2023
 Принята к публикации 07.01.2023

Received 05.09..2023
 Revision received 05.10.2023
 Accepted 07.01.2023

Анализ связи фактического питания с физической активностью и табакокурением среди российских и иностранных студентов медицинского вуза

И.В. Заикина¹, Н.Е. Комлева^{1,2}, С.В. Райкова^{1,2}, С.И. Мазиллов¹, В.Н. Долич¹

¹ Саратовский медицинский научный центр гигиены

Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения Роспотребнадзора
410022, г. Саратов, ул. Заречная, 1а, стр. 1

² Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского

Минздрава России

410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Резюме

Существенный вклад в сохранение и улучшение здоровья населения вносит здоровый образ жизни, одной из составляющих которого является здоровое питание. Учитывая, что студенты испытывают выраженный стресс в связи с изменившейся социальной средой, изучение особенностей питания и роли поведенческих факторов в пищевом поведении у студентов медицинского вуза остается крайне актуальным вопросом современной профилактической медицины. **Материал и методы.** В результате одномоментного исследования проинтервьюированы 197 студентов Саратовского медицинского вуза, из них 100 (51 %) российских студентов, 97 (49 %) – граждане стран Центральной Африки. Применяли метод 24-часового воспроизведения суточного рациона, программный комплекс «Индивидуальная диета 5.0 профессиональная версия», опросный лист. **Результаты и их обсуждение.** Исследование показало несбалансированность по макро- и микронутриентам суточного пищевого рациона, нарушение в режиме приема пищи, недостаточное потребление овощей и фруктов, редкое горячее питание, неудовлетворенность организацией питания в студенческих столовых, частое употребление фастфуда у студентов независимо от страны происхождения. Установлены связь физической активности и курения с режимом питания и частотой потребления овощей и фруктов, низкая информированность о питании как факторе риска развития алиментарно-зависимых заболеваний. **Заключение.** Пищевое поведение российских и иностранных студентов медицинского вуза Саратова не соответствует всем принципам здорового питания, рекомендованным ВОЗ. Необходимо совершенствование организации питания в студенческих столовых с учетом вкусовых предпочтений иностранных студентов, внедрение образовательных мероприятий и программ по здоровому питанию с привлечением самих студентов к их подготовке. Анализ фактического питания является весьма важной задачей, так как позволяет оценить современную социально-экономическую обстановку, а также эффективность образовательных программ в рамках национальных проектов по здоровому образу жизни и питанию.

Ключевые слова: фактическое питание, пищевое поведение, здоровое питание, образ жизни, студенты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Заикина И.В., e-mail: innaza2@mail.ru

Для цитирования: Заикина И.В., Комлева Н.Е., Райкова С.В., Мазиллов С.И., Долич В.Н. Анализ связи фактического питания с физической активностью и табакокурением среди российских и иностранных студентов медицинского вуза. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(2):157–164. doi: 10.18699/SSMJ20240219

Analysis of the relationship between actual nutrition and physical activity and smoking among russian and foreign students of a medical university

I.V. Zaikina¹, N.E. Komleva^{1,2}, S.V. Raikova^{1,2}, S.I. Mazilov¹, V.N. Dolich¹

¹ *Saratov Hygiene Medical Research Center
of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies
of Rospotrebnadzor*

410022, Saratov, Zarechnaya st., 1a, bld. 1

² *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky of Minzdrav of Russia*

410012, Saratov, Bol'shaya Kazach'ya st., 112

Abstract

A significant contribution to the preservation and improvement of the population health is made by a healthy lifestyle, one of the components of which is rational nutrition. Considering severe stress experienced by students due to the changed social environment, the study of nutritional characteristics and the role of behavioral factors in eating behavior among medical students remains an extremely topical issue of modern preventive medicine. **Material and methods.** As a result of a cross-sectional study, 197 students of the Saratov Medical University were interviewed, 100 (51 %) of them were russian students, 97 (49 %) were citizens of Central African countries. The method of 24-hour reproduction of daily diet, program complex "Individual diet 5.0 professional version", questionnaire were used. **Results and discussions.** The study showed an imbalance in macro- and micronutrients intake of the daily food ration, a violation in the diet, insufficient consumption of vegetables and fruits, rare hot meals, dissatisfaction with the organization of meals in student canteens, frequent use of fast food by students regardless of their country of origin. The relationship of physical activity and smoking with the diet and the frequency of consumption of vegetables and fruits, low awareness of unbalanced nutrition as a risk factor for the development of alimentary-dependent diseases have been established. **Conclusions.** The nutritional behavior of russian and foreign students of Saratov Medical University does not meet all the principles of healthy eating recommended by WHO. Thus, it is necessary to improve the organization of catering in student canteens, taking into account the taste preferences of foreign students, the introduction of educational activities and healthy nutrition programs with the involvement of the students themselves in their preparation. The analysis of actual nutrition is a very important task, as it allows assessing the current socio-economic situation, as well as the effectiveness of educational programs in the framework of national projects on a healthy lifestyle and proper nutrition.

Key words: actual nutrition, feeding behavior, healthy eating, lifestyle, students.

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

Correspondence author: Zaikina I.V., e-mail: innaza2@mail.ru

Citation: Zaikina I.V., Komleva N.E., Raikova S.V., Mazilov S.I., Dolich V.N. Analysis of the relationship between actual nutrition and physical activity and smoking among russian and foreign students of a medical university. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):157–164. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240219

Введение

Известно, что существенный вклад в сохранение и улучшение здоровья населения вносит здоровый образ жизни [1, 2] как основа первичной профилактики многих болезней, одной из составляющих которого является здоровое питание [3]. Для студентов, обучающихся в вузе, характерны высокая учебная нагрузка, выраженный стресс в связи с изменившейся социальной средой, сменой места жительства, образом жизни [4], особенно это касается студентов из дальнего зарубежья, кардинально поменявших климатогеографический район проживания и оказавшихся в непривычной социокультурной среде обитания [5, 6].

Уровень адаптации к факторам внешней среды, сопротивляемость организма к различным неблагоприятным ее воздействиям, работоспособность и успеваемость находятся в непосредственной зависимости от пищевого поведения [7], признается важная роль этого фактора в раз-

витии социально значимых заболеваний [8]. Однако в рамках ряда исследований, посвященных оценке сбалансированности и рациональности питания студентов медицинских вузов, получены неудовлетворительные результаты [9–11]. Недостаточно изучено влияние поведенческих факторов на пищевое поведение. В связи с вышеизложенным изучение образа жизни, в частности особенностей питания, роли поведенческих факторов в пищевом поведении и информированности студентов о роли питания в развитии алиментарно-зависимых заболеваний остается крайне актуальным вопросом современной профилактической медицины.

Цель исследования – анализ связи фактического питания с физической активностью и табакокурением, а также оценка информированности о роли питания в развитии неинфекционных заболеваний среди российских и иностранных студентов медицинского вуза.

Материал и методы

На базе Саратовского МНЦ гигиены ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» в результате одномоментного исследования проанкетированы 197 студентов 2-го курса лечебного факультета медицинского вуза (г. Саратов) в возрасте от 18 до 20 лет (март 2022 г.), в том числе 100 (51 %) российских студентов (45 юношей и 55 девушек) и 97 (49 %) граждан стран Центральной Африки (Кения, Танзания и др.) (53 юноши и 44 девушки).

С помощью опросного листа проанализированы данные о регулярности и кратности горячего питания, частоте потребления ряда продуктов, условиях приема пищи, о вкусовой удовлетворенности блюдами в студенческих столовых, об особенностях физической активности, о наличии вредных привычек (табакокурение), об информированности о влиянии питания на развитие алиментарно-зависимых заболеваний. Под горячим питанием понимали «здоровое питание, которым предусматривается наличие горячих первого и второго или второго блюда в зависимости от приема пищи, в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями» (Федеральный закон от 02.01.2000 № 29-ФЗ (ред. от 13.07.2020) «О качестве и безопасности пищевых продуктов»). За достаточный уровень физической активности принимали наличие аэробной физической активности умеренной интенсивности не менее 150–300 минут в неделю или высокой интенсивности не менее 75–150 минут в неделю [12].

Для оценки характера питания применяли метод 24-часового воспроизведения суточного рациона. Для определения размера или веса порции использовали альбом фотографий пищевых продуктов и блюд [13, 14], химический состав суточного пищевого рациона студентов оценивали с помощью программного комплекса «Индивидуальная диета 5.0 профессиональная версия» (сертификат соответствия № 0568970 (РОСС RU. NB 71.H18866)). Оценку проводили по 20 показателям-нутриентам в соответствии с нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации.

Непрерывные переменные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Me [Q1; Q3]), номинальные данные – в виде абсолютных величин и относительных частот объектов исследования (n , %). Для сравнения двух независимых выборок применяли непараметрический критерий Манна – Уитни, двусторонний критерий Фишера, для количественной оценки связи

между независимыми величинами использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Исследование проводилось в соответствии с требованиями биоэтики (протокол локального этического комитета Саратовского МНЦ гигиены ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» № 64-50-23/240-2023 от 21.08.2023), после подписания студентами добровольного согласия. Ограничение исследования: учащиеся в медицинском вузе г. Саратова.

Результаты

В результате анализа кратности питания российских студентов установлено, что только 14 (14 %) человек питаются более трех раз в день, 34 (34 %) – 3 раза в день, 49 (49 %) – 2 раза в день, два (2 %) респондента ответили, что питаются один раз в день. В группе иностранных студентов соответствующие значения составили 15 (16 %), 35 (36 %), 38 (39 %) и 8 (9 %). Разность кратности приема пищи между группами статистически не значима. При обработке результатов анкетирования было забраковано по одной анкете в каждой группе наблюдения. Нерегулярность приема пищи отмечают 62 (62 %) российских и 46 (47 %) иностранных студентов ($p > 0,05$), завтракают соответственно 57 (57 %) и 72 (74 %) человека ($p = 0,02$). Кратность горячего питания в ежедневном рационе студентов была следующей: среди российских студентов у 63 (63 %) – однократный прием, у 18 (18 %) – двукратный, у 14 (14 %) – один раз в неделю, 5 (5 %) – реже одного раза в неделю; среди иностранных – у 48 (50 %), 13 (13 %), 24 (25 %) и 12 (12 %) соответственно ($p = 0,04$).

Частота употребления фастфуда, полуфабрикатов, продуктов быстрого приготовления в группах наблюдения не имеет статистически значимых различий. Свежие фрукты в ежедневном рационе находятся у 28 (28 %) российских и 62 (64 %) иностранных студентов, от 1 до 3 раз в неделю – 55 (55 %) и 24 (25 %) соответственно, 1–2 раза в месяц – 14 (14 %) и 10 (10 %) соответственно, реже 1 раза в месяц – 3 (3 %) российских и 1 (1 %) иностранный студент ($p < 0,01$). Овощи ежедневно употребляют 30 (30 %) российских и 49 (50 %) иностранных студентов, от 1 до 3 раз в неделю – 43 (43 %) и 37 (38 %) соответственно, 1–2 раза в месяц – 26 (26 %) и 11 (11 %) соответственно, реже 1 раза в месяц – 1 (1 %) российский студент ($p = 0,01$).

Игнорируют прием пищи в обеденное время 18 (18 %) и 15 (16 %) студентов соответственно ($p > 0,05$), горячей пищи – 87 (87 %) и 85 (88 %)

человек соответственно ($p > 0,05$). У подавляющего большинства как российских, так и иностранных студентов (84 и 81 % соответственно) время основного приема пищи (обед) приходится на вечер – после окончания учебного дня. Перед сном молочные продукты предпочитают 37 (37 %) российских и 32 (33 %) иностранных студента, бутерброды – 14 (14 %) и 17 (18 %) соответственно ($p > 0,05$), мучные и другие кондитерские изделия, сладкие напитки – 28 (28 %) и 43 (44 %) соответственно ($p = 0,02$). В студенческой столовой университета питаются 32 (32 %) российских и 27 (28 %) иностранных студентов, вкусовые качества блюд не устраивают 32 (32 %) и 60 (62 %) человек соответственно ($p < 0,01$).

Энергетическая ценность среднесуточных рационов студентов обеих групп соответствует нормам физиологических потребностей. При этом содержание белка ниже физиологических норм у 57 % российских и у 62 % иностранных студентов. В суточном рационе респондентов отмечается избыточное количество животных жиров (у 63 (63 %) российских и у 65 % (66 %) иностранных студентов), сахаров (у 68 (68 %) и у 68 (70 %) человек соответственно (статистически значимые

различия между группами отсутствуют). Выявлена недостаточность содержания микронутриентов в суточном рационе в обеих группах (таблица).

Изучены особенности характера питания в зависимости от некоторых факторов образа жизни (курение и физическая активность). Всего курят 36 (18 %) студентов. Выявлена сильная статистически значимая корреляционная связь между табакокурением и кратностью приема пищи в обеих группах наблюдения ($r = 0,82$). Между табакокурением и наличием завтрака в рационе зависимость отсутствует. Курящие студенты, независимо от страны происхождения, реже употребляют свежие овощи и фрукты по сравнению с некурящими ($p = 0,03$).

Достаточный уровень физической активности наблюдается у 99 (50 %) человек, при этом в группах российских и иностранных студентов их количество сопоставимо (53 и 47 % соответственно). Установлена зависимость между кратностью приемов пищи и физической активностью ($p = 0,01$): респонденты с достаточным уровнем физической активности питаются, как правило, 3 раза в день и более в отличие от тех, у которых он недостаточен. Завтракают 79 (78 %) студентов

Содержание микронутриентов в суточном рационе студентов; Me [Q1; Q2]

Average values of micronutrients in the daily diet of students; Me [Q1; Q2]

Содержание микронутриента	Фактическое потребление		Физиологические суточные нормы потребления*
	Российские студенты, $n=100$	Иностранные студенты, $n=97$	
Витамин А, мкг рет. экв.	800[570; 1040]	700 [640; 790]	Мужчины – 900 Женщины – 800
Витамин В1, мг	1,2 [0,92; 1,40]	0,9 [0,82; 0,91]	1,5
Витамин В2, мг	1,2 [1,02; 1,39]	1,2 [1,02; 1,39]	1,8
Витамин В3, мг	22,7 [21,78; 23,66]	19,6 [18,72; 20,43]	20
Витамин В6, мг	1,5 [1,44; 1,59]	1,3 [1,26; 1,40]	2
Витамин В12, мкг	3,6 [3,27; 3,96]	3,2 [2,57; 3,78]	3
Витамин С, мг	72,5 [62,53; 82,47]	61,4 [55,77; 66,98]	100
Витамин D, мкг	1,8 [1,49; 2,02]	1,9 [1,45; 2,26]	15
Магний, мг	333,0 [314,46; 351,49]	293,6 [274,30; 312,94]	420
Калий, мг	2789,2 [2654,93; 2923,40]	2385,0 [2279,24; 2490,75]	3500
Натрий, мг	4193,1 [3992,36; 4393,88]	3367,5 [1486,8; 3595,1]	1300
Кальций, мг	684,9 [638,48; 731,40]	589,1 [549,99; 628,29]	1000
Фосфор, мг	1331,4 [1286,15; 1376,73]	1142,2 [1099,07; 1185,38]	700
Железо, мг	20,2 [17,54; 22,80]	17,1 [15,91; 18,32]	Мужчины – 10 Женщины – 18
Цинк, мг	9,5 [9,01; 10,01]	8,7 [7,24; 10,15]	12
Селен, мкг	18,3 [16,01; 20,61]	16,4 [15,46; 18,39]	Мужчины – 70 Женщины – 55
Йод, мкг	53,7 [49,0; 58,49]	44,6 [40,18; 49,10]	150

* Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 22.07.2021).

с достаточным уровнем физической активности и 57 (65 %) – с недостаточным ($p = 0,03$), свежие овощи и фрукты ежедневно употребляют 36 (35 %) и 17 (19 %), реже 1 раза в месяц – 3 (3 %) и 8 (9 %) соответственно ($p = 0,01$). Среди студентов с достаточным уровнем физической активности частота потребления молочных продуктов, зерновых и хлебобулочных изделий статистически значимо выше ($p = 0,04$; $p < 0,01$; $p < 0,01$ соответственно), в то время как мяса – одинаковая, стараются питаться правильно соответственно 84 (85 %) и 50 (58 %) человек ($p < 0,01$).

Низкую информированность о влиянии нерационального питания на развитие алиментарно-зависимых заболеваний (ожирение, сахарный диабет, заболевания органов пищеварительной системы, дефицитные состояния и др.) продемонстрировали 74 % российских и 81 % иностранных студентов.

Обсуждение

Таким образом, установлен ряд тенденций в питании студентов, которые согласуются с данными других исследований: несоответствие оптимальным нормам количественного перераспределения суточного рациона, превалирование двукратного приема пищи [15]; высокая доля студентов, особенно иностранных, принимающих пищу только один раз в день [10, 16, 17]; основной прием пищи (обед) у большинства студентов приходится на поздний вечер [17, 18]. Перечисленные факторы создают предпосылки для развития хронических неинфекционных заболеваний, в том числе пищеварительной системы [9, 15, 16]. Следует отметить, что прием пищи у студентов медицинского вуза в установленное время не выполняется и чаще всего не представляется возможным по причине организации учебного процесса, так как аудитории вуза рассредоточены по городу, и у студентов зачастую нет времени на обед. Организация питания в столовых университета не устраивает более трети респондентов, в том числе иностранных студентов, что отмечено другими исследователями [15, 16]. В связи с этим целесообразно осуществлять регулярный контроль за качеством питания в студенческих столовых, оценивать органолептические свойства блюд, учитывать традиционные пищевые предпочтения иностранцев. Целесообразно принять к сведению интересный опыт Сеченовского университета в проведении мероприятий с участием организаторов питания и иностранных студентов с целью популяризации их пищевых привычек и вкусовых предпочтений для последующего внедрения в ассортимент студенческих столовых [16].

Прогностически неблагоприятным является избыточное потребление животного жира, легкоусвояемых углеводов (сахаров) и недостаточное – клетчатки, что способствует развитию метаболических расстройств на фоне выявленных дефицитов потребления Zn, Se [19]. Согласно рекомендациям ВОЗ по здоровому питанию, человеку необходимо ежедневно потреблять не менее 400 г овощей и фруктов, которые являются источниками не только важных для здоровья организма макро- и микронутриентов, но и пищевых волокон [20], однако полученные нами результаты свидетельствуют, что данные рекомендации соблюдают меньше трети студентов, независимо от страны происхождения. Аналогичные сведения о недостаточном употреблении в пищу овощей и фруктов студентами приводятся и в других исследованиях [9, 20]. По некоторым данным, заболевания пищеварительной системы среди российских студентов выявляются в 10–25 % случаев, а жалобы со стороны пищеварительной системы – у 27 % [10, 21, 22]. Только 50 % опрошенных ежедневно употребляют мясо, при этом известно, что белки имеют огромное значение в функциональной активности иммунной системы [10]. Выявленные дефициты микронутриентов (витаминов А, В1, В2, В6, калия, кальция, железа, магния, йода, цинка, селена) в суточном рационе способствуют формированию их недостаточности в организме.

С целью понимания влияния отдельных поведенческих факторов на пищевое поведение проанализирована взаимосвязь табакокурения и режима питания. Обнаружено, что у курящих кратность питания реже, что может быть связано с подавляющим действием никотина на аппетит [23]. Курильщики испытывают чувство голода в стрессовой ситуации реже, чем некурящие, заменяя прием пищи выкуриванием сигареты, что может приводить к развитию энергетической недостаточности рациона. Выявленная обратная корреляционная связь курения с количеством потребления овощей и фруктов может обуславливать более выраженный дефицит пищевых волокон в рационе курильщиков.

Физическая активность у студентов, независимо от страны происхождения, сопряжена с увеличением кратности питания, с более частым включением завтраков в рацион и в целом с выбором более правильного питания, что, по видимому, обусловлено ускорением энергетического обмена и повышением аппетита [24, 25]. Занимающиеся спортом чаще включают в рацион овощи и фрукты, а также мясо, при этом занятия спортом не влияют на ежедневное потребление мяса.

Основные причины несоблюдения принципов здорового питания студентами по данным опроса – переезд из привычной домашней обстановки в общежитие и съемное жилье, нехватка времени на перерывах между занятиями для полноценного обеда, неустроенность быта, нежелание готовить горячие блюда, неудовлетворенность вкусовым качеством горячих блюд в студенческих пунктах питания.

Заключение

Таким образом, несоответствие фактического питания у российских и иностранных студентов медицинского вуза всем принципам, рекомендованным ВОЗ, является комплексной проблемой. Результаты исследования свидетельствуют о том, что при планировании учебного процесса важно учитывать необходимое время для полноценного приема горячей пищи, в студенческих пунктах питания следует уделять внимание органолептическим свойствам и разнообразию блюд с учетом сложившихся вкусовых предпочтений и пищевых привычек, а также национальной культуры питания иностранных студентов. Является важным привлечение педагогического состава в создании среды для формирования здорового образа жизни, включая здоровое питание и отказ от вредных привычек. Целесообразно увеличить количество социальной рекламы в телекоммуникационной среде и в учебных учреждениях с целью повышения мотивации к соблюдению здорового питания и образа жизни. Учитывая несбалансированность суточного рациона по макро- и микронутриентам необходимо в рамках медицинских осмотров уделять внимание выявлению и коррекции микронутриентной недостаточности. Низкая информированность будущих врачей о развитии алиментарно-зависимых заболеваний в результате нерационального питания обуславливает целесообразность внедрения информационных образовательных мероприятий и программ с привлечением самих студентов для повышения их профессиональных знаний в вопросах питания, здорового образа жизни и роли этих факторов в развитии социально значимых хронических инфекционных заболеваний.

Анализ фактического питания является весьма важной задачей, так как позволяет оценить современную социально-экономическую обстановку, а также эффективность образовательных программ в рамках национальных проектов по здоровому образу жизни и питанию.

Список литературы

1. Дорофеев С.Б., Бабенко А.И. Национальные стратегии формирования здорового образа жизни населения. *Здравоохран. Рос. Федерации*. 2015;59(6):44–47.
2. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Деев А.Д., Концевая А.В., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Драпкина О.М. Интегральная оценка приверженности здоровому образу жизни как способ мониторинга эффективности профилактических мер. *Профилактикт. мед.* 2018;21(4):65–72. doi: 10.17116/profmed201821465
3. Тутельян В.А. Здоровое питание для общественного здоровья. *Обществ. здоровье*. 2021;1(1):56–64. doi: 10.21045/2782-1676-2021-1-1-56-64
4. Черемискина И.И., Эльзесер А.С. Отношение к стрессу у студентов первого курса медицинского вуза. *Азимут науч. исслед.: пед. и психол.* 2021;(1):388–391. doi: 10.26140/anip-2021-1001-0098
5. Апасова М.В., Кулагина И.Ю., Апасова Е.В. Условия адаптации иностранных студентов в вузах. *Соврем. зарубеж. психол.* 2020;9(4):129–137. doi: 10.17759/jmfp.2020090412
6. Северин А.Е., Панченко Л.С. Особенности питания иностранных студентов в условиях адаптации к резко континентальному климату России. *Природ. сист. и ресурсы*. 2014;2(8):58–63. doi: 10.15688/jvolsu11.2014.2.8
7. Миннибаев Т.Ш., Мельниченко П.И., Прохоров Н.И., Тимошенко К.Т., Архангельский В.И., Гончарова Г.А., Мишина С.А., Шашина Е.А. Изучение влияния условий и организации обучения на показатели успеваемости и здоровья студентов. *Гигиена и сан.* 2015;94(4):57–60.
8. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019;393:1958–1972. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30041-8
9. Антонова А.А., Яманова Г.А., Бурлакова И.С. Особенности питания студентов медицинского вуза. *Международ. научно-исслед. ж.* 2021;(4-2):78–81. doi: 10.23670/IRJ.2021.106.4.039
10. Платунин А.В., Морковина Д.А., Студеникина Е.М. Гигиеническая оценка питания студентов учебных заведений медицинского профиля. *Гигиена и сан.* 2015;94(9):25–27.
11. Казимов М.А., Алиева Р.Х., Казимова В.М. Оценка физического развития и питания студентов-медиков. *Сиб. ж. клин. и эксперим. мед.* 2018;33(2):90–96. doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-2-90-96
12. WHO guidelines on physical activity and sedentary behavior. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/336656/9789240015128-eng.pdf?sequence=1>.
13. Карамнова Н.С., Измайлова О.В., Швабская О.Б. Методы изучения питания: варианты использования, возможности и ограничения. *Профилактикт. мед.* 2021;24(8):109–116. doi: 10.17116/profmed202124081109

14. Мартинчик А.Н., Батулин А.К., Баева В.С., Пескова Е.В., Ларина Т.И., Забуркина Т.Г. Альбом порций продуктов и блюд. М.: Институт питания РАМН, 1995. 64 с.
15. Ушаков И.Б., Есауленко И.Э., Попов В.И., Петрова Т.Н. Гигиеническая оценка влияния на здоровье студентов региональных особенностей их питания. *Гигиена и сан.* 2017;96(9):909–912. doi: 10.18821/0016-9900-2017-96-9-909-912
16. Митрохин О.В., Матвеев А.А., Ермакова Н.А., Белова Е.В. Оценка факторов риска возникновения алиментарно-зависимых заболеваний студентов в связи с условиями питания. *Анал. риска здоровью.* 2019;(4):69–76. doi: 10.21668/health.risk/2019.4.07
17. Мануева Р.С. Гигиеническая оценка фактического питания иностранных студентов, обучающихся в Иркутском государственном медицинском университете. В кн.: *Здоровье молодежи: новые вызовы и перспективы.* М.: Научная книга, 2019. С. 299–311.
18. Горбаткова Е.Ю., Зулькарнаев Т.Р., Ахмадуллин У.З., Ахмадуллина Х.М. Гигиеническая оценка питания студентов высших учебных заведений. *Гигиена и сан.* 2019;98(5):540–545. doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-5-540-545
19. Корчина Т.Я., Корчин В.И., Лубяко Е.А. Нутрициологические предикторы развития метаболического синдрома: особенности северного региона. *Вопр. диетол.* 2015;5(1):34–39.
20. Заикина И.В., Комлева Н.Е., Микеров А.Н., Чехонацкий А.А., Чернышкова Е.В., Карпов С.М. Роль фактического питания в профилактике неинфекционных заболеваний. *Мед. вестн. Сев. Кавказа.* 2021;16(2):227–231. [In Russian]. doi: 10.14300/mnnc.2021.16053
21. Комлева Н.Е., Долич В.Н., Заикина И.В., Данилов А.Н., Чехонацкий А.А., Суетенков Д.Е. Факторы риска развития заболеваний пищеварительной системы и распространенность гастроинтестинальных симптомов у подростков. *Санитар. врач.* 2020;(1):4–47. doi: 10.33920/med-08-2021-05
22. Алуф О.Б., Васюхичева О.В., Мишкич И.А., Султанбекова А.А., Истомин А.В. Гигиеническая оценка пищевого поведения студентов первого курса медицинского высшего учебного заведения. *Здоровье населения и среда обитания.* 2014;(2):23–26.
23. Calarco C.A., Picciotto M.R. Nicotinic acetylcholine receptor signaling in the hypothalamus: mechanisms related to nicotine's effects on food intake. *Nicotine Tob. Res.* 2020;22(2):152–163. doi: 10.1093/ntr/ntz010
24. Martinez-Avila W.D., Sanchez-Delgado G., Acosta F.M., Jurado-Fasoli L., Oustric P., Labayen I., Blundell J.E., Ruiz J.R. Eating behavior, physical activity and exercise training: a randomized controlled trial in young healthy adults. *Nutrients.* 2020;12(12):3685. doi: 10.3390/nu12123685
25. Bosy-Westphal A., Hägele F.A., Müller M.J. What is the impact of energy expenditure on energy intake? *Nutrients.* 2021;13(10):3508. doi: 10.3390/nu13103508

References

1. Dorofeev S.B., Babenko A.I. National strategies for the formation of a healthy lifestyle of the population. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii = Health Care of the Russian Federation.* 2015;59(6): 44–47. [In Russian].
2. Shalnova S.A., Balanova Yu.A., Deev A.D., Kontsevaya A.V., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E., Drapkina O.M. Integrated assessment of adherence to a healthy lifestyle as a way of monitoring the effectiveness of preventive measures. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health.* 2018;21(4):65–72. [In Russian]. doi: 10.17116/profmed201821465
3. Tutelyan V.A. Healthy food for public health. *Obshchestvennoye zdorov'ye = Public Health.* 2021;1(1): 56–64. [In Russian]. doi: 10.21045/2782-1676-2021-1-1-56-64
4. Cheremiskina I.I., El'zesser A.S. Attitude to stress among first-year medical students. *Azimut nauchnykh issledovaniy: pedagogika i psikhologiya = Azimuth of Scientific Research: Pedagogy and Psychology.* 2021;(1):388–391. [In Russian]. doi: 10.26140/anip-2021-1001-0098
5. Apasova M.V., Kulagina I.Yu., Apasova E.V. Conditions for the adaptation of foreign students in universities. *Sovremennaya zarubezhnaya psikhologiya = Journal of Modern Foreign Psychology.* 2020;9(4):129–137. [In Russian]. doi: 10.17759/jmfp.2020090412
6. Severin A.E., Panchenko L.S. Features of nutrition of foreign students in conditions of adaptation to the sharply continental climate of Russia. *Prirodnyye sistemy i resursy = Natural Systems and Resources.* 2014;2(8):58–63. [In Russian]. doi: 10.15688/jvolsu11.2014.2.8
7. Minnibaev T.Sh., Melnichenko P.I., Prokhorov N.I., Timoshenko K.T., Arkhangel'skiy V.I., Goncharova G.A., Mishina S.A., Shashina E.A. Investigation of the impact of conditions and the organization of education on the indices of performance and health of students. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation.* 2015;94(4):57–60 [In Russian].
8. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2019;393:1958–1972. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30041-8
9. Antonova A.A., Yamanova G.A., Burlakova I.S. Features of nutrition of medical students. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal.* 2021;(4-2):78–81. [In Russian]. doi: 10.23670/IRJ.2021.106.4.039
10. Platunin A.V., Morkovina D.A., Studenikina E.M. Hygienic assessment of nutrition in students of institutions of medical profile. *Gigiena i sanitariya =*

= *Hygiene and Sanitation*. 2015;94(9):25–27. [In Russian].

11. Kazimov M.A., Aliyeva R.Kh., Kazimova V.M. Evaluation of physical development and nutrition of medical students. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny = Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2018;33(2):90–96. [In Russian]. doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-2-90-96

12. WHO guidelines on physical activity and sedentary behavior. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/336656/9789240015128-eng.pdf?sequence=1>.

13. Karamnova N.S., Izmailova O.V., Shvabskaia O.B. Nutrition research methods: usage cases, possibilities, and limitations. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2021;24(8):109–116. [In Russian]. doi: 10.17116/profmed202124081109

14. Martinchik A.N., Baturin A.K., Baeva V.S., Peskova E.V., Larina T.I., Ziburkina T.G. Album of portion sizes of food and dishes. Moscow: Institut Pitaniya RAMN, 1995. 64 p. [In Russian].

15. Ushakov I.B., Esaulenko I.E., Popov V.I., Petrova T.N. Hygienic assessment of the impact of regional peculiarities of nutrition on health of students. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2017;96(9):909–912. [In Russian]. doi: 10.18821/0016-9900-2017-96-9-909-912

16. Mitrokhin O.V., Matveev A.A., Ermakova N.A., Belova E.V. Assessment of risk factors for the occurrence of alimentary-dependent diseases of students in connection with nutritional conditions. *Analiz riska zdorov'yu = Health Risk Analysis*. 2019;(4):69–76. [In Russian]. doi: 10.21668/health.risk/2019.4.07

17. Maneva R.S. Hygienic assessment of the actual nutrition of foreign students studying at the Irkutsk State Medical University. In: *Youth health: new challenges and perspectives*. Moscow: Nauchnaya kniga, 2019. P. 299–311. [In Russian].

18. Gorbatkova E.Yu., Zul'karnaev T.R., Ahmadullin U.Z., Ahmadullina Kh.M. Hygienic assessment

of nutrition of students of higher educational institutions. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2019;98(5):540–545. [In Russian]. doi:10.18821/0016-9900-2019-98-5-540-545

19. Korchina T.Ya., Korchin V.I., Lubyako E.A. Dietary predictors of development of metabolic syndrome: specificities of a northern region. *Voprosy diyetologii = Dietary Issues*. 2015;5(1):4–39. [In Russian].

20. Zaikina I., Komleva N., Mikerov A., Chekhonatsky A., Chernyshkova E., Karpov S. Importance of actual nutrition in the prevention of non-infectious diseases. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of the North Caucasus*. 2021;16(2):227–231. doi: 10.14300/mnnc.2021.16053

21. Komleva N.E., Dolich V.N., Zaikina I.V., Danilov A.N., Chekhonatskiy A.A., Suetenkov D.E. Risk factors for the development of digestive system diseases and prevalence of gastrointestinal symptoms in adolescents. *Sanitarnyy vrach = Sanitary Doctor*. 2020;(1):41–47. [In Russian]. doi: 10.33920/med-08-2001-05

22. Aluf O.B., Vasyukhicheva O.V., Mishkich I.A., Sultanbekova A.A., Istomin A.V. Hygienic assessment of the eating behavior of first-year students of a medical higher educational institution. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Life Environment*. 2014;(2):23–26. [In Russian].

23. Calarco C.A., Picciotto M.R. Nicotinic acetylcholine receptor signaling in the hypothalamus: mechanisms related to nicotine's effects on food intake. *Nicotine Tob. Res.* 2020;22(2):152–163. doi: 10.1093/ntr/ntz010

24. Martinez-Avila W.D., Sanchez-Delgado G., Acosta F.M., Jurado-Fasoli L., Oustric P., Labayen, I., Blundell J.E., Ruiz J.R. Eating behavior, physical activity and exercise training: a randomized controlled trial in young healthy adults. *Nutrients*. 2020;12(12):3685. doi: 10.3390/nu12123685

25. Bosy-Westphal A., Hägele F.A., Müller M.J. What is the impact of energy expenditure on energy intake? *Nutrients*. 2021;13(10):3508. doi: 10.3390/nu13103508

Сведения об авторах:

Заикина Инна Викторовна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4234-7056, e-mail: innaza2@mail.ru

Комлева Наталия Евгеньевна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-4099-9368, e-mail: NEKomleva@yandex.ru

Райкова Светлана Владимировна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5749-2382, e-mail: matiz853@yandex.ru

Мазиллов Святослав Игоревич, к.б.н., ORCID: 0000-0002-8220-145X, e-mail: smazilov@yandex.ru

Долич Владимир Николаевич, ORCID: 0000-0002-8980-5117, e-mail: vndolich@mail.ru

Information about the authors:

Inna V. Zaikina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4234-7056, e-mail: innaza2@mail.ru

Nataliia E. Komleva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4099-9368, e-mail: NEKomleva@yandex.ru

Svetlana V. Raikova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5749-2382, e-mail: matiz853@yandex.ru

Svyatoslav I. Mazilov, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-8220-145X, e-mail: smazilov@yandex.ru

Vladimir N. Dolich, ORCID: 0000-0002-8980-5117, e-mail: vndolich@mail.ru

Поступила в редакцию 22.08.2023

После доработки 28.09.2023

Принята к публикации 02.01.2024

Received 22.08.2023

Revision received 28.09.2023

Accepted 02.01.2024

Профессиональные факторы риска развития болезней системы кровообращения у работников производства подшипников

А.Г. Мигачева, Т.А. Новикова

*Саратовский медицинский научный центр гигиены
Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками
здоровью населения Роспотребнадзора
410022, г. Саратов, ул. Заречная, 1а, стр. 1*

Резюме

Профилактика болезней системы кровообращения (БСК) трудоспособного населения является приоритетной задачей здравоохранения Российской Федерации, в решении которой практический интерес имеет изучение причинно-следственных связей влияния производственных факторов на развитие БСК у работников различных профессиональных групп. Целью настоящего исследования явилась оценка распространенности и производственной обусловленности БСК у основных профессиональных групп работников производства подшипников.

Материал и методы. Проведена оценка профессионального риска развития БСК у работников основных профессиональных групп производства подшипников на основе гигиенической классификации производственных факторов и анализа хронической неинфекционной заболеваемости по данным медицинских осмотров в соответствии с общепринятой методологией оценки профессионального риска здоровью. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что работники производства подшипников в процессе трудовой деятельности подвержены воздействию комплекса вредных (класс 3.1–3.4) факторов рабочей среды различной природы, определяющих априорный профессиональный риск их здоровью в категориях от малого до очень высокого. В структуре хронической заболеваемости работников БСК занимали третье ранговое место (18,6 %). Распространенность БСК составила 446,4 ‰, при этом наиболее часто устанавливаемой нозологической формой (80,66 %) была артериальная гипертензия. Установлена высокая степень причинно-следственной связи артериальной гипертензии с работой для наладчиков и операторов станков (относительный риск (ОР) 2,44, этиологическая доля (ЭД) 58,98 %, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,335–4,450), токарей (ОР 2,32, ЭД 56,93 %, 95 % ДИ 1,184–4,451), шлифовщиков (ОР 2,31, ЭД 56,63 %, 95 % ДИ 1,189–4,469), работников, занятых на горячих работах (ОР 2,16, ЭД 53,64 %, 95 % ДИ 1,193–3,901), свидетельствующая о профессиональной обусловленности. **Заключение.** Комплексное воздействие производственных факторов способствует развитию БСК у работников производства подшипников, что подтверждается высокой степенью причинно-следственной связи артериальной гипертензии с работой.

Ключевые слова: работники производства подшипников, производственные факторы, профессиональный риск, болезни системы кровообращения, артериальная гипертензия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Мигачева А.Г., e-mail: migachevaag@yandex.ru

Для цитирования: Мигачева А.Г., Новикова Т.А. Профессиональные факторы риска развития болезней системы кровообращения у работников производства подшипников. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(2):165–171. doi: 10.18699/SSMJ20240220

Occupational risk factors for the development of circulatory system diseases in bearing production workers

A.G. Migacheva, T.A. Novikova

*Saratov Hygiene Medical Research Center
of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies
of Rospotrebnadzor
410022, Saratov, Zarechnaya st., 1a, bld. 1*

Abstract

Prevention of circulatory system diseases (CSDs), preservation of the health of the working population is a priority task of the Russian Federation healthcare, in the solution of which it is of interest to study the causal relationships of the influence of production factors on the development of CSDs in workers of various professional groups. The purpose of this study was to assess the prevalence and occupational causality of diseases of the circulatory system in the main professional groups of bearing production workers. **Material and methods.** The occupational risk of developing CSDs in workers of the main professional groups in the bearing production was assessed based on the hygienic classification of production factors and chronic non-infectious morbidity according to medical examinations using the methodology for assessing occupational health risk. **Results and discussion.** It has been established that bearing production workers in the course of labor activity are exposed to the complex effects of harmful (class 3.1–3.4) factors of the working environment of various nature, which determine the a priori occupational health risk in categories from low to very high. The level of CSD prevalence was 446.4%, while arterial hypertension was the most frequently established nosologic form (80.66 %). A high degree of causal relationships of arterial hypertension with the work was established for adjusters and machine operators (RR = 2.44; etiologic fraction (EF) 58.98 %; CI = 1.335–4.450), turners (RR = 2.32; EF = 56.93 %; CI = 1.184–4.451), grinders (RR = 2.31; EF = 56.63 %; CI = 1.189–4.469), hot-spot workers (RR = 2.16; EF = 53.64 %; CI = 1.193–3.901), which indicates professional conditioning. **Conclusions.** The complex impact of production factors contributes to the development of CSDs among workers in the production of bearings, which is confirmed by a high degree of causal relationship between arterial hypertension and work.

Key words: bearing production workers, production factors, professional risk, diseases of the circulatory system, arterial hypertension.

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

Correspondence author: Migacheva A.G., e-mail: migachevaag@yandex.ru

Citation: Migacheva A.G., Novikova T.A. Occupational risk factors for the development of circulatory system diseases in bearing production workers. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):165–171. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240220

Введение

Профилактика развития и прогрессирования болезней системы кровообращения (БСК), которые находятся на первом месте по причине инвалидизации и смертности трудоспособного населения [1], является приоритетной задачей здравоохранения в Российской Федерации. Среди основных детерминант развития БСК выделяют управляемые (генетические, биологические) и управляемые (высокое артериальное давление, избыточная масса тела, абдоминальное ожирение, дислипидемия, поведенческие и стрессогенные факторы окружающей, в том числе вредные факторы производственной, среды) [2–5]. Имеется достаточно большое количество исследований, показывающих, что вредные производственные факторы (шум, загрязненность воздуха рабочей зоны химическими веществами и пылью, неблагоприятный микроклимат, физические и нервно-эмоциональные перегрузки) вносят значительный вклад в заболеваемость БСК работников различных отраслей экономики [6–8]. В этой связи для разработки мер профилактики БСК у трудоспособного населения на индивидуальном и популяционном уровнях большое значение имеют выявление и оценка факторов риска на рабочем месте, а также установление причинно-следственных связей между нозологиями и производственными факторами [9].

Производство подшипников является одной из важнейших стратегических отраслей машиностроения, изготавливающей подшипники практически для всех видов техники. В научной литературе имеются данные, что условия труда в машиностроении характеризуются комплексным воздействием негативных производственных факторов химической и физической природы, а также физическими и психоэмоциональными перегрузками, сочетанное воздействие которых может способствовать развитию хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) или ухудшать их течение [10, 11]. Однако причинно-следственные связи БСК у работников производства подшипников с факторами производственной среды до настоящего времени остаются мало изученными.

Цель исследования – оценка распространенности и производственной обусловленности БСК у работников основных профессиональных групп производства подшипников.

Материал и методы

Проведена гигиеническая оценка условий труда на одном из крупнейших предприятий Саратовской области, специализирующемся на производстве подшипников различного назначения, с количественной и экспозиционной оценкой вред-

ных факторов производственной среды согласно Руководству по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса [12], по данным собственных исследований и материалам специальной оценки условий труда. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000 г.) и одобрено локальным этическим комитетом Саратовского медицинского научного центра гигиены Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения Роспотребнадзора (протокол № 4 от 16.02.2023).

Состояние здоровья работников изучалось в ходе углубленного медицинского осмотра, проведенного в 2022 г. на базе клиники общей и профессиональной заболеваемости Саратовского МНЦ гигиены. Изучены первичная и общая ХНИЗ с применением общепринятых методов исследования [13]. В основную группу обследованных вошли 224 работника производства подшипников, среди них, исходя из профессиональной принадлежности, выделено 5 подгрупп: работники, занятые на горячих работах (литейщики, термисты, кузнецы-штамповщики, раскатчики, $n = 75$); токари ($n = 33$); шлифовщики ($n = 36$); работники, обслуживающие станки различных типов (наладчики и операторы станков, $n = 55$); вспомогательные рабочие (грузчики и подсобные рабочие, $n = 25$).

Контрольную группу составили 83 работника другого производства, не имеющие в процессе трудовой деятельности контакта с вредными производственными факторами, характерными для основной группы. Обследуемые группы были сопоставимы по возрасту и профессиональному стажу. Оценку причинно-следственных связей нарушений здоровья с работой проводили по результатам гигиенической оценки условий труда и показателям состояния здоровья в соответствии с Руководством по оценке профессионального риска для здоровья работников [14]. Определялись относительный риск (ОР), для оценки его статистической значимости – 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ), этиологическая доля (ЭД), а также атрибутивный (добавочный) риск (АР) как показатель формирования новых заболеваний на 100 работников.

Результаты

Анализ результатов санитарно-гигиенических исследований позволил установить, что основными вредными производственными факторами лиц, занятых на горячих работах, явились нагревающий микроклимат, шум, вредные хими-

ческие вещества в воздухе рабочей зоны, тяжесть трудового процесса. Температура воздуха у открытых печей достигала 35,3–48,7 °С при тепловой нагрузке среды 27,0–29,3 °С. Эквивалентный уровень шума превышал предельно допустимый (ПД) на 8,2–14,7 дБ. В воздухе рабочей зоны обнаружено превышение ПД концентрации азота диоксида в 1,27–1,35 раза, свинца и его неорганических соединений (по свинцу) в 2,34–3,24 раза. Тяжесть трудового процесса формировалась за счет выполнения работ с подъемом и перемещением грузов вручную (до 49 кг), неудобной рабочей позы (до 20 % смены) и длительной (70 % смены) работы в положении стоя.

Вредными производственными факторами при изготовлении деталей и сборке подшипников являлись шум, вредные химические вещества и аэрозоли преимущественно фиброгенного действия (пыль металлическая и абразивная), тяжесть трудового процесса. При работе шлифовального и токарного оборудования, а также при обработке деталей на полуавтоматических, автоматических станках и станках с программным управлением уровень шума в разной степени превышали ПД (2,3–19,1 дБ). В процессе заготовки, штамповки, токарной и шлифовальной обработки использовалась смазочно-охлаждающая жидкость на масляной основе, являющаяся источником выделения в зону дыхания работников химических веществ (щелочей едких, бензола, толуола, оксидов азота) в концентрациях, не превышающих ПД. Тяжесть труда формировалась за счет выполнения работ с подъемом и перемещением грузов вручную (до 20 кг), стереотипных рабочих движений (до 25630 за смену), статической нагрузки при удержании груза (до 52300 кгс×с), неудобной рабочей позы до 60 % смены (наладчики), длительной работы стоя до 85 % времени рабочей смены (токари, шлифовщики).

Условия труда вспомогательного персонала характеризовались повышенным эквивалентным уровнем шума (до 5 дБ), выполнением работ с подъемом и перемещением грузов вручную до 20 кг, стереотипными рабочими движениями, неудобной рабочей позой. Итоговая оценка условий труда исследованных профессиональных групп работников соответствовала вредным от 1 до 4 степеней (классы 3.1–3.4) (табл. 1). Априорный профессиональный риск для здоровья работников по результатам гигиенической оценки согласно критериям руководства Р 2.2.1766-03 [14] оценен в зависимости от принадлежности к профессиональной группе в категориях от малого до очень высокого.

По результатам углубленного медицинского осмотра 224 работников производства подшип-

Таблица 1. Гигиеническая оценка условий труда работников основных профессиональных групп производства подшипников**Table 1.** Hygienic assessment of working conditions of employees of the main professional groups of bearing production

Профессиональная подгруппа	Вредные производственные факторы (класс условий труда)					Общая оценка (класс)
	Загрязняющие вещества ¹	Шум	Микроклимат	Вибрация ²	Тяжесть труда	
Работники, занятые на горячих работах	3.2 / 2	3.2	3.3–3.4	2 / 2	3.2	3.3–3.4
Токари	2 / –	3.1–3.2	–	2 / 2	3.1–3.2	3.1–3.3
Шлифовщики	2 / –	3.1–3.2	–	2 / –	3.1–3.2	3.1–3.3
Наладчики или операторы станков	2 / –	3.1–3.2	–	2 / –	3.1–3.2	3.1–3.3
Грузчики, подсобные рабочие	2 / –	3.1	–	– / –	3.1	3.1

¹ В числителе вредные вещества, в знаменателе аэрозоли преимущественно фиброгенного действия, представленные пылью.

² В числителе вибрация общая, в знаменателе вибрация локальная.

ников у 122 человек из них (54,5 %) первично установлено 179 ХНИЗ, уровень первичной заболеваемости составил 799,1 ‰, что в 1,14 раза больше, чем в группе сравнения (698,8 ‰). Распространенность общей ХНИЗ в основной группе обследованных работников составила 2406,3 ‰, что в 1,31 раза выше уровня данного показателя в контрольной группе (1831,3 ‰). В структурах как впервые выявленной, так и общей ХНИЗ БСК занимали третье ранговое место (13,4 и 18,6 % соответственно). Наиболее часто диагностируемой нозологической формой БСК среди работников основной группы явилась артериальная гипертензия (АГ) (табл. 2).

Доля лиц с АГ превалировала в группах наладчиков и операторов станков и токарей, превышая аналогичные значения в группе сравнения в 2,4 и 2,3 раза соответственно. Более половины (55,7 %) диагнозов АГ в основной группе работников было установлено у лиц в возрасте 45–59

лет, в отличие от контрольной группы, где чаще данное заболевание диагностировалось у лиц старше 60 лет (53,8 %). Цереброваскулярные болезни выявлялись в основном у работников в возрасте старше 48 лет, наиболее часто в группе наладчиков и операторов станков. Диагноз варикозного расширения вен нижних конечностей устанавливался преимущественно в группе наладчиков и операторов станков и шлифовщиков – значительно чаще, чем в группе сравнения (в 6,1 и 4,7 раза соответственно) (см. табл. 2).

При оценке производственной обусловленности БСК выявлена высокая степень связи АГ с работой для всех обследуемых профессиональных подгрупп работников, за исключением грузчиков и подсобных рабочих, наибольшая – для наладчиков и операторов станков, токарей и шлифовщиков. АР в исследуемой группе работников относительно контрольной группы колебался от 18,12 до 22,52 % на 100 работников (табл. 3).

Таблица 2. Распространенность БСК в профессиональных подгруппах работников, ‰**Table 2.** Prevalence of circulatory system diseases in professional subgroups of workers, ‰

Профессиональные подгруппы	Артериальная гипертензия	Цереброваскулярные болезни	Варикозное расширение вен нижних конечностей	Итого
Работники, занятые на горячих работах	337,8	40,5	40,5	418,9
Токари	363,6	–	30,3	393,9
Шлифовщики	361,1	55,6	55,6	472,2
Наладчики и операторы станков	381,8	127,3	72,7	581,8
Грузчики, подсобные рабочие	240,0	–	40,0	280,0
Итого	343,8	53,6	49,1	446,4
Группа сравнения	156,6	120,5	12,1	289,2

Таблица 3. Оценка профессиональной обусловленности АГ у работников основных профессий производства подшипников

Table 3. Assessment of the professional conditionality of arterial hypertension in workers of the main professions of bearing production

Профессиональная подгруппа	ОР	95 % ДИ	ЭД, %	АР, %	Степень связи
Работники, занятые на горячих работах	2,16	1,193–3,901	53,64	18,12	Высокая
Токари	2,32	1,184–4,551	56,93	20,70	»
Шлифовщики	2,31	1,189–4,469	56,63	20,45	»
Наладчики и операторы станков	2,44	1,335–4,450	58,98	22,52	»
Грузчики, подсобные рабочие	1,53	0,650–3,613	34,74	8,34	Отсутствует

Обсуждение

Установлено, что основными производственными факторами в производстве подшипников были производственный шум и физические перегрузки, присутствие в воздухе рабочей зоны вредных химических веществ, а на горячих участках работ, кроме того, нагревающий микроклимат, определяющие степень вредности условий труда (классы 3.1–3.4) и формирующие профессиональный риск в категориях от малого до очень высокого. Сочетанное прогипертензивное воздействие выявленных производственных факторов может явиться причиной развития БСК, занимающих третье ранговое место среди первичной и общей ХНИЗ работников [6–8].

Установлена высокая степень причинно-следственной связи АГ с работой для наладчиков и операторов станков, токарей, шлифовщиков и работников, занятых на горячих работах, что позволило отнести данную нозологию к производственно обусловленной и согласуется с данными других авторов, свидетельствующими, что развитие БСК патогенетически может быть обусловлено как прямым действием вредных факторов производственной среды, так и их сочетанием с потенцирующим эффектом, формирующим повышенный риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [15–18].

Ограничением исследования являлась оценка профессиональных факторов риска развития БСК у работников одного предприятия.

Заключение

Сочетанное воздействие факторов производственной среды (шума, вредных химических веществ, нагревающего микроклимата, тяжести трудового процесса, психоэмоциональной нагрузки) в производстве подшипников обуславливает профессиональный риск развития АГ у работников, что подтверждается высокой степенью ее причинно-следственной связи с работой. При

разработке специализированных программ профилактики развития БСК у работников производства подшипников необходимо особое внимание уделить минимизации негативного воздействия вредных производственных факторов, а также информированию работников о рисках на рабочих местах.

Список литературы

1. Усачева Е.В., Нелидова А.В., Куликова О.М., Флянку И.П. Смертность трудоспособного населения России от сердечно-сосудистых заболеваний. *Гигиена и сан.* 2021;100(2):159–165. doi: 10.47470/0016-9900-2021-100-2-159-165
2. 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. *Рос. кардиол. ж.* 2022;27(7):5155. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5155
3. Изуткин Д.А. Поведенческие факторы риска и проблема сердечно-сосудистых заболеваний (обзор). *Мед. альм.* 2022;(3):21–28.
4. Kersten N., Backe E. Occupational noise and myocardial infarction: Considerations on the interrelation of noise with job demands. *Noise Health.* 2015;17(75):116–122. doi: 10.4103/1463-1741.153403
5. Rosnagel K., Jankowiak S., Liebers F., Schulz A., Wild P., Arnold N., Seidler A., Hegewald J., Romero Starke K., Letzel S., ... Latza U. Long working hours and risk of cardiovascular outcomes and diabetes type II: five-year follow-up of the Gutenberg Health Study (GHS). *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2022;95(1):303–312. doi: 10.1007/s00420-021-01786-9
6. Бритов А.Н., Тюпаева С.А., Елисеева Н.А., Мешков А.Н., Деев А.Д. Факторы риска развития артериальной гипертензии в организованной когорте мужчин машиностроительного завода. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017;13(6):800–805. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-800-805
7. Федина И.Н., Серебряков П.В., Смолякова И.В., Мелентьев А.В. Оценка риска развития артериальной гипертензии в условиях воздействия шумового и химического факторов производства. *Мед. труда и пром. экол.* 2017;(2):21–25.

8. Горичный В.А., Язенок А.В., Иванов М.Б., Загородников Г.Г., Чепурнов В.А., Лазаренко Д.Ю., Жекалов А.Н. Оценка рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний у персонала химически опасных объектов. *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* 2015;(2):96–99.

9. Бухтияров И.В., Кузьмина Л.П., Измерова Н.И., Головкова Н.П., Непершина О.П. Совершенствование механизмов выявления ранних признаков нарушения здоровья для сохранения трудового долголетия. *Мед. труда и пром. экол.* 2022;62(6):377–387. doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-6-377-387

10. Chen Y., Zhang M., Qiu W., Sun X., Wang X., Dong Y., Chen Z., Hu W. Prevalence and determinants of noise-induced hearing loss among workers in the automotive industry in China: A pilot study. *J. Occup. Health.* 2019;61(5):387–397. doi: 10.1002/1348-9585.12066

11. Алборова М.А., Давыденко Л.А., Латышевская Н.И., Сливина Л.П., Жукова Т.В. Показатели заболеваемости станочников металлозаготовительного цеха по результатам периодических медицинских осмотров. *Волгогр. науч.-мед. ж.* 2023;20(2):51–54.

12. Руководство Р 2.2.2006-05. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. Режим доступа: <https://base.garant.ru/12142897/>

13. Руководство по анализу основных статистических показателей состояния здоровья населения и деятельности медицинских организаций. М.: ЦНИИОИЗ, 2015. 56 с.

14. Р 2.2.1766-03. 2.2. Гигиена труда. Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_130907/

15. Bolm-Audorff U., Hegewald J., Pretzsch A., Freiberg A., Nienhaus A., Seidler A. Occupational noise and hypertension risk: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17(17):6281. doi: 10.3390/ijerph17176281

16. Обухова М.П., Валеева Э.Т., Волгарева А.Д., Галимова Р.Р., Гимранова Г.Г. Анализ результатов изучения гемомикроциркуляции у лиц, подвергающихся воздействию различных производственных факторов. *Перм. мед. ж.* 2016;33(4):94–101.

17. Стрижаков Л.А., Бабанов С.А., Борисова Д.К., Агаркова А.С., Острякова Н.А., Кирюшина Т.М. Профессиональные и производственно-обусловленные поражения сердечно-сосудистой системы: проблемы каузации. *Врач.* 2020;31(12):5–11. doi: 10.29296/25877305-2020-12-01

18. Theorell T., Jood K., Järvelin L.S., Vingård E., Perk J., Östergren P.O., Hall C. A systematic review of studies in the contributions of the work environment to ischaemic heart disease development. *Eur. J. Public Health.* 2016;26(3):470–477. doi: 10.1093/eurpub/ckw025

References

1. Usacheva E.V., Nelidova A.V., Kulikova O.M., Flyanku I.P. Mortality of Russian able-bodied population from cardiovascular diseases. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation.* 2021;100(2):159–165. [In Russian]. doi: 10.47470/0016-9900-2021-100-2-159-165

2. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(7):5155. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5155

3. Izutkin D.A. Behavioral risk factors and the problem of cardiovascular diseases (Review). *Meditinskiy al'manakh = Medical Almanac.* 2022;(3):21–28. [In Russian].

4. Kersten N., Backe E. Occupational noise and myocardial infarction: Considerations on the interrelation of noise with job demands. *Noise Health.* 2015;17(75):116–122. doi: 10.4103/1463-1741.153403

5. Rossnagel K., Jankowiak S., Liebers F., Schulz A., Wild P., Arnold N., Seidler A., Hegewald J., Romero Starke K., Letzel S., ... Latza U. Long working hours and risk of cardiovascular outcomes and diabetes type II: five-year follow-up of the Gutenberg Health Study (GHS). *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2022;95(1):303–312. doi: 10.1007/s00420-021-01786-9

6. Britov A.N., Tjupaeva S.A., Eliseeva N.A., Meshkov A.N., Deev A.D. Risk factors of arterial hypertension in organized cohort of male employees of the machine building plant. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(6):800–805. [In Russian]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-800-805

7. Fedina I.N., Serebryakov P.V., Smolyakova I.V., Melent'ev A.V. Evaluation of arterial hypertension risk under exposure to noise and chemical occupational hazards. *Meditina truda i promyshlennaya ekologiya = Occupational Medicine and Industrial Ecology.* 2017;(2):21–25. [In Russian].

8. Gorichny V.A., Yazenok A.V., Ivanov M.B., Zagorodnikov G.G., Chepurnov V.A., Lazarenko D.Yu., Zhekalov A.N. Risk assessment for cardiovascular diseases in personnel of chemically hazardous objects. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2015;(2):96–99. [In Russian].

9. Bukhtiyarov I.V., Kuzmina L.P., Izmerova N.I., Golovkova N.P., Nepershtina O.P. Improvement of mechanisms of detecting early signs of health disorders

for preservation labor longevity. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2022;62(6):377–387. [In Russian]. doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-6-377-387

10. Chen Y., Zhang M., Qiu W., Sun X., Wang X., Dong Y., Chen Z., Hu W. Prevalence and determinants of noise-induced hearing loss among workers in the automotive industry in China: A pilot study. *J. Occup. Health*. 2019;61(5):387–397. doi: 10.1002/1348-9585.12066

11. Alborova M.A., Davydenko L.A., Latyshevskaya N.I., Slivina L.P., Zhukova T.V. Incidence indicators of machine workers of the metal processing shop according to the results of periodic medical examinations. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Volgograd Journal of Medical Research*. 2023;20(2):51–54. [In Russian].

12. Guide R 2.2.2006-05. Guide to the hygienic assessment of factors in the working environment and the labor process. Criteria and classification of working conditions. Available at: <https://base.garant.ru/12142897/> [In Russian].

13. Guidelines for the analysis of the main statistical indicators of the health status of the population and the activities of medical organizations. Moscow: TS-NII OIZ, 2015. 56 p. [In Russian].

14. R 2.2.1766-03. 2.2. Occupational hygiene. Guidelines for assessing occupational health risks for workers. Organizational and methodological foundations, principles and evaluation criteria. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_130907/

15. Bolm-Audorff U., Hegewald J., Pretzsch A., Freiberg A., Nienhaus A., Seidler A. Occupational noise and hypertension risk: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17(17):6281. doi: 10.3390/ijerph17176281

16. Obukhova M.P., Valeeva E.T., Volgareva A.D., Galimova R.R., Gimranova G.G. Analysis of results of studying hemomicrocirculation in subjects exposed to different industrial factors. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*. 2016;33(4):94–101. [In Russian].

17. Strizhakov L.A., Babanov S.A., Borisova D.K., Agarkova A.S., Ostryakova N.A., Kiryushina T.M. Occupational and work-related lesions of the cardiovascular system: problems of causation. *Vrach = Doctor*. 2020;31(12):5–11. [In Russian]. doi: 10.29296/25877305-2020-12-01

18. Theorell T., Jood K., Järvholm L.S., Vingård E., Perk J., Östergren P.O., Hall C. A systematic review of studies in the contributions of the work environment to ischaemic heart disease development. *Eur. J. Public Health*. 2016;26(3):470–477. doi: 10.1093/eurpub/ckw025

Сведения об авторах:

Мигачева Анна Геннадьевна, ORCID: 0000-0002-1162-3364, e-mail: migachevaag@yandex.ru

Новикова Тамара Анатольевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-1463-0559, e-mail: novikovata-saratov@yandex.ru

Information about the authors:

Anna G. Migacheva, ORCID: 0000-0002-1162-3364, e-mail: migachevaag@yandex.ru

Tamara A. Novikova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-1463-0559, e-mail: novikovata-saratov@yandex.ru

Поступила в редакцию 15.09.2023

После доработки 18.10.2023

Принята к публикации 05.01.2023

Received 15.09.2023

Revision received 18.10.2023

Accepted 05.01.2023

Влияние деятельности медицинских блогеров на профилактику риска развития заболеваний, общественное, популяционное и индивидуальное здоровье: мнение пользователей социальных медиа

С.В. Русских^{1,2,3}, Е.А. Тарасенко^{1,2}, Д.В. Каунина¹, Н.А. Горбачева^{1,4}, М.Д. Васильев¹, З.М. Загдын¹, М.Ю. Дробижев¹, В.М. Ротов¹

¹ Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко
105064, г. Москва, ул. Воронцово поле, 12, стр. 1

² Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»
101000, г. Москва, ул. Мясницкая, 20

³ НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента
Департамента здравоохранения города Москвы
109117, г. Москва, ул. Шарикоподшипниковская, 9

⁴ Липецкий филиал Российской академии народного хозяйства и государственной службы
при Президенте Российской Федерации
398050, г. Липецк, ул. Интернациональная, 3

Резюме

Ввиду высокой информационно-коммуникационной значимости и потенциала медицинской блогосферы в формировании грамотности населения в области сохранения здоровья возросла необходимость изучения мнения российских пользователей социальных медиа о влиянии содержания медицинской тематики блогов на личное и общественное здоровье. Цель исследования – выяснить мнение пользователей социальных медиа о степени влияния деятельности блогеров, специализирующихся на темах общественного здоровья и здравоохранения, на профилактику заболеваний, общественное и личное здоровье, в рамках меняющихся границ трансляции медицинских знаний (с использованием социологических методов). **Материал и методы.** Проведен социологический опрос 178 респондентов – пользователей социальных медиа о посещении ими блогов, специализирующихся на темах общественного здоровья и здравоохранения, и проанализированы ответы на вопросы пользователей медицинского блога в апреле–мае 2023 г. **Результаты и их обсуждение.** Описаны результаты исследования влияния деятельности блогеров на личное и общественное здоровье, в том числе связанных с качеством медицинской информации, распространяемой в социальных медиа. Предложена графическая схема. **Заключение.** Контент, публикуемый в медицинских блогах, влияет на грамотность населения в области сохранения здоровья. В этой связи медицинские блоги можно рассматривать как социальную детерминанту здоровья, поскольку они могут являться ключом к успеху усилий сферы здравоохранения по профилактике и контролю заболеваний, направленных на сохранение общественного здоровья. Необходимо профессиональное обучение блогеров. Медицинские блоги можно рассматривать также как кадровую детерминанту, действующую через развитие кадрового потенциала здравоохранения, успешность коммуникативной интервенции медицинских работников в социальные медиа и управление обучением блогеров, освещающих вопросы сферы здравоохранения.

Ключевые слова: общественное здоровье, медицинские блоги, социальные медиа, социальные и кадровые детерминанты здоровья, профилактика.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено в ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко» в рамках государственного задания.

Автор для переписки: Русских С.В., e-mail: russkikh1@mail.ru

Для цитирования: Русских С.В., Тарасенко Е.А., Каунина Д.В., Горбачева Н.А., Васильев М.Д., Загдын З.М., Дробижев М.Ю., Ротов В.М. Влияние деятельности медицинских блогеров на профилактику риска развития заболеваний, общественное, популяционное и индивидуальное здоровье: мнение пользователей социальных медиа. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(2):172–183. doi: 10.18699/SSMJ20240221

Impact of medical bloggers' activities on the prevention of disease risk, public, population and individual health: the opinion of social media users

S.V. Russkikh^{1,2,3}, E.A. Tarasenko^{1,2}, D.V. Kaunina¹, N.A. Gorbacheva^{1,4}, M.D. Vasiliev¹, Z.M. Zagdyn¹, M.Yu. Drobizhev¹, V.M. Rotov¹

¹ National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko
105064, Moscow, Vorontsovo Pole, bldg. 12/1

² National Research University "Higher School of Economics"
101000, Moscow, Myasnitskaya st., 20

³ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management
of Moscow Healthcare Department
109117, Moscow, Sharikopodshipnikovskaya st., 9

⁴ Lipetsk Branch of Russian Academy of National Economy and Public Administration
under the President of the Russian Federation
398050, Lipetsk, Internationalnaya st., 3

Abstract

Due to the high information and communication importance and potential of the medical blogosphere in the formation of health literacy of the population, there is the increased need to study the opinions of Russian social media users on the impact of the content of medical blogs on personal and public health. Aim of the study was to find out the opinion of social media users on the extent to which the activities of bloggers specializing in public health and health care topics influence the prevention of major non-communicable and infectious diseases, public and personal health, within the changing boundaries of medical knowledge broadcasting (using sociological methods). **Material and methods.** The authors conducted a quantitative sociological survey of 178 respondents - users of social media: 55 (30.9 %) women and 123 (69.1 %) men about visiting blogs specializing in public health and healthcare. The collection of information was carried out by e-mailing a questionnaire developed by the authors, and analyzed the answers to questions from active blog users through a Google form in April – May 2023. **Results.** The study results of the impact of bloggers' activities on personal and public health, including those related to the quality of medical information disseminated in social media, are described. Respondents believe that medical bloggers have a greater impact on public health than personal health. At the same time, according to the respondents, the spheres of influence in the field of public health do not coincide with the spheres of influence in the field of personal health. Thus, 74.7 % of respondents believe that medical bloggers have an impact on maintaining a healthy lifestyle of the population, prevention (61.8 % of all respondents think so) and treatment of infectious diseases (61.2 %). The requirements for the quality of information provided by bloggers are considered. Based on the analysis of Russian and foreign scientific literature, the authors developed a graphical diagram of the effect of dissemination through the blogosphere of information in the field of health care and disease prevention. **Conclusions.** The content published on medical blogs affects the health literacy of the population. That is why, medical blogs can be seen as a social determinant of health, because health blogs can be the key to the success of disease prevention and control efforts for public health maintaining. For organizing a communication intervention of medical personnel in social media to inform the population about methods for preventing the risk of developing major non-communicable and infectious diseases and increasing the level of health literacy of the population, medical blogs can and should be used to inform and educate patients as part of general or targeted multimodal educational practices or as a means of delivering electronic content. The risks of publishing inaccurate information in the blogosphere must be considered, whereby patients can easily become misinformed, which can have serious consequences for their health, and even increase their risk of mortality. To make the best use of the blogosphere, it is necessary to solve the problems of content accuracy and increase the level of professionalism of bloggers who write on medical topics. They need to be professionally trained to work for health, contributing to the prevention of the risk of developing major non-communicable and communicable diseases, improving the health of the population through education, and raising the level of health literacy. It makes sense to assess the success of the communicative intervention of doctors in social media and their management of the training of medical bloggers as a personnel determinant of public health, since it will depend on the personnel potential of the healthcare sector.

Key words: public health, medical blogs, social media, social determinants of health, staff determinants of health, prevention.

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

Financing. The study was conducted at the N.A. Semashko National Research Institute of Public Health as part of a state assignment.

Correspondence author: Russkikh S.V., e-mail: russkikh1@mail.ru

Citation: Russkikh S.V., Tarasenko E.A., Kaunina D.V., Gorbacheva N.A., Vasiliev M.D., Zagdyn Z.M., Drobi-zhev M.Yu., Rotov V.M. Impact of medical bloggers' activities on the prevention of disease risk, public, population and individual health: the opinion of social media users. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):172–183. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240221

Введение

67 % граждан России в середине 2023 г. являются активными пользователями социальных медиа, при этом в среднем люди старше 12 лет проводят ежедневно в социальных сетях 61 минуту, о чем свидетельствует отчет аналитической компании Mediascope «Аудитория социальных сетей в России» за июнь 2023 г. В такой ситуации медицинские блоги становятся популярным ресурсом для получения информации о сохранении здоровья и способах профилактики и лечения неинфекционных и инфекционных заболеваний. С одной стороны, медицинские блоги могут выступать дополнительным каналом для общения врачей с пациентами, инструментом формирования медицинской грамотности среди населения [1–4]. С другой стороны, учитывая возможности публикации в блогосфере неточной медицинской информации, пациенты могут легко оказаться дезинформированными, что может иметь серьезные последствия в отношении состояния их здоровья, и даже увеличения риска смертности [5]. Так, например, в 2020 г. во время пандемии COVID-19 ВОЗ назвал поток дезинформации в общем информационном пространстве «инфодемикой» [6]. Дезинформация зачастую приводит к самолечению и ошибочному представлению о ряде заболеваний [7, 8]. Учитывая высокую информационно-коммуникационную значимость медицинской блогосферы, возросла необходимость изучения мнения пользователей социальных медиа о влиянии содержания медицинской тематики блогов на личное и общественное здоровье [9, 10].

Большинство отечественных ученых поднимают вопросы о том, как строится коммуникация пациентов в социальных сетях, каким образом пациенты ищут необходимую им информацию в области сохранения здоровья и профилактики заболеваний, как реагируют на дезинформацию в социальных медиа по поводу укрепления здоровья и методов лечения, каким образом изменяется их доверие к блогерам, распространяющим те или иные сведения о здоровьесбережении или о традиционных и нетрадиционных методах лечения заболеваний [11–14]. В последнее время также затрагивается тема появления таких пациентских интернет-сообществ, как интернет-груп-

пы, созданные для общения, где лица со схожими диагнозами ищут второе мнение, обмениваются информацией о лекарственных препаратах, медицинских учреждениях и способах лечения, поддерживают друг друга [15–17]. Социальные сети дают пациентам возможность выразить свое разочарование и беспокойство по поводу оказания медицинской помощи [18]. При этом в роли цифровых «экспертов» в сфере знаний о здоровье становятся и простые пользователи, которые обмениваются в социальных сетях личным опытом о выздоровлении или жизни с заболеванием [19].

Зарубежные исследователи отмечают, что социальные медиа – это полезный инструмент для повышения грамотности в области сохранения здоровья и профилактики рисков заболевания благодаря их способности расширять осведомленность пациентов в области медицинских знаний, тем самым облегчая общение больного с врачом [20, 21]. Тем не менее медицинские организации до сих пор недостаточно используют потенциал медицинской блогосферы для просвещения населения [22]. Для оптимального использования ее возможностей необходимо решить проблемы точности содержания и повышения профессионализма медицинских блогеров, улучшения удобства в использовании блогов, создания визуально привлекательных форматов подачи информации и ее конфиденциальности [23]. Так, например, ряд авторов изучали влияние онлайн-блогов о вакцине против вируса папилломы человека на восприятие риска, связанного с вакцинацией, отношение и поведенческие намерения. В контролируемом исследовании студенты колледжа ($n = 341$) ознакомились либо с негативным, либо с положительным сообщением в блоге о вакцине против вируса папилломы человека. Участники, которые просматривали негативный блог, воспринимали вакцину как менее безопасную, придерживались более отрицательного отношения к вакцине и имели меньшие намерения получить ее по сравнению с контрольной группой. Напротив, просмотр позитивного блога не изменил никаких представлений о риске, отношений или намерений, связанных с вакцинацией [24].

Интересным представляется исследование китайских ученых, которые проанализировали более 140 тысяч блогов, посвященных вакцина-

ции против новой коронавирусной инфекции. Авторами на основе данных социальных сетей предложен метод количественной оценки, который показал прямую зависимость между готовностью населения к вакцинации и фактической иммунизацией против COVID-19 [25, 26]. Аналогичные выводы сделаны в исследовании по изучению отношения к вакцинам против гриппа А [27]. Полезной информацией является для врачей тот факт, что при анализе соблюдения карантинных мероприятий при пандемии COVID-19 на принятие решений молодежи влияет авторитетность «наставника» в социальных сетях [28]. Отмечается, что неудовлетворенность своим телом как провоцирующий фактор развития расстройств пищевого поведения заставляет подростков активно искать информацию о диетах в социальных сетях, при этом большинство блогов распространяют крайне вредный для их здоровья контент, связанный с неконтролируемой опасной потерей веса [29].

Учитывая большую популярность медицинских блогов среди молодых мам, ряд зарубежных ученых проанализировал вопросы о том, какие темы представляют для них наибольший интерес, что побуждает их писать о проблемах со здоровьем. Данные исследования показали, что, работая с блогерами для распространения информации о здоровье, организаторы общественного здоровья могут использовать существующие заслуживающие доверия социальные сети, а также предоставлять блогерам актуальную, точную и полезную информацию о здоровье для обмена со своей аудиторией [30, 31]. Изучены роль мам-блогеров в формировании отношения к вакцинации среди читателей и их влияние на принятие решения [31].

Социальные сети широко используются для повышения грамотности, приверженности к лечению и снижению стигматизации пациентов в связи с ВИЧ/СПИД [3, 32]. Однако раскрытие роли блогеров в распространении информации о туберкулезе, другой социально значимой инфекции, весьма ограничено. Авторы нашли лишь одну публикацию, косвенно отражающую роль социальных связей и сетей в формировании поведения больных туберкулезом при поиске медицинской помощи, эмоциональной, ресурсной и информационной поддержки, а также в формировании приверженности к лечению, влияющей на исход заболевания [33]. Более молодой возраст и простота использования интернет-технологий прямо влияют на вероятность участия в медицинских блогах. Число пожилых людей, активно пользующихся социальными сетями, в последние годы значительно возросло, что несет в себе зна-

чительный потенциал для обучения пожилых пациентов сохранению здоровья [34].

Полезными представляются работы, посвященные изучению влияния различных факторов на намерение вести врачами медицинские блоги. Так, причиной снижения интереса врача к собственному блогу может послужить отсутствие положительного эффекта от его ведения [35]. Основным и ведущим мотивом к открытию и ведению собственного медицинского блога является обмен практическими знаниями и навыками [35, 36]. Даже неактивный медицинский блог, изменив свой функциональный статус, может выступить как справочно-энциклопедический ресурс для пациентов [37].

Исходя из изложенного выше, очевидно, что исследований отечественных ученых, посвященных проблемам влияния медицинских блогеров на здоровьесбережение населения и возможностям организации популяционной профилактики риска развития заболеваний через медицинскую блогосферу, в настоящее время недостаточно.

Материал и методы

Исследование проведено в апреле–мае 2023 г. Исследование одобрено Межвузовским комитетом по этике, протокол № 4 от 13.04.2023. Все респонденты подписали информированное согласие на участие в исследовании и дали согласие на публикацию результатов социологических опросов.

Сбор информации осуществляли посредством онлайн-опроса (авторская анкета) подписчиков медицинского блога «Психфарм ТВ» (блогер – д.м.н. М.Ю. Дробижев), освещающего вопросы в области общественного и личного здоровья, здорового образа жизни. Из 14500 подписчиков опрошены 178 человек (1,3 %), в том числе 55 (30,9 %) женщины и 123 (69,1 %) мужчины. В выборке преобладает мужская аудитория ($p = 0,0000$), что можно объяснить в целом большей увлеченностью мужчин интернетом: так, в 2023 г. в видеохостинге YouTube зарегистрировано 45,5 % женщин и 54,4 % мужчин, в 2022 г. – соответственно 43 и 57 %. 58 (32,6 %) респондентов имели возраст до 30 лет включительно, 78 (43,8 %) – 31–45 лет, 34 (19,1 %) – 46–60 лет, 8 (4,5 %) человек – 61 год и старше. Возрастная структура респондентов в целом соответствует возрастной структуре зрителей видеохостинга YouTube за 2023 г. 14 (7,9 %) опрошенных проживали в районных центрах, поселках городского типа или сельской местности, остальные – в городах: с населением до 350 тыс. человек – 42 (23,6 %) респондента, 350–500 тыс. человек – 19 (10,7 %), от 500 тыс. до 1 млн чело-

век – 21 (11,8 %), 1–10 млн человек – 52 (29,2 %), более 10 млн человек – 30 (16,8 %) участников.

Данное исследование не учитывало уровень медицинского образования подписчиков блога, поскольку статистика видеохостинга YouTube не отражает такие показатели. Из всех респондентов 122 (68,6 %) человека указали, что в течение недели обращаются к трем и менее различным блогам, посвященным медицинским вопросам, 42 (23,6 %) – к 4–5, 6 (3,4 %) – к 6–7, 3 (1,7 %) – к 8–9, 5 (2,8 %) – к 10 и более.

Полученные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования (n , %), для оценки различий использовали точный критерий Фишера. Критический уровень

значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Согласно полученным ответам, 133 (74,7 %) респондента согласились с определением общественного здоровья как качества общества, обеспечивающего условия для образа жизни людей, не обремененных заболеваниями, физическими и психическими расстройствами, т.е. такое состояние, при котором обеспечивается формирование здорового образа жизни (рис. 1, а, определение 1). При этом лишь 99 (55,6 %) опрошенных отметили, что общественное здоровье сегодня – это медико-социальный ресурс и потенциал общества,

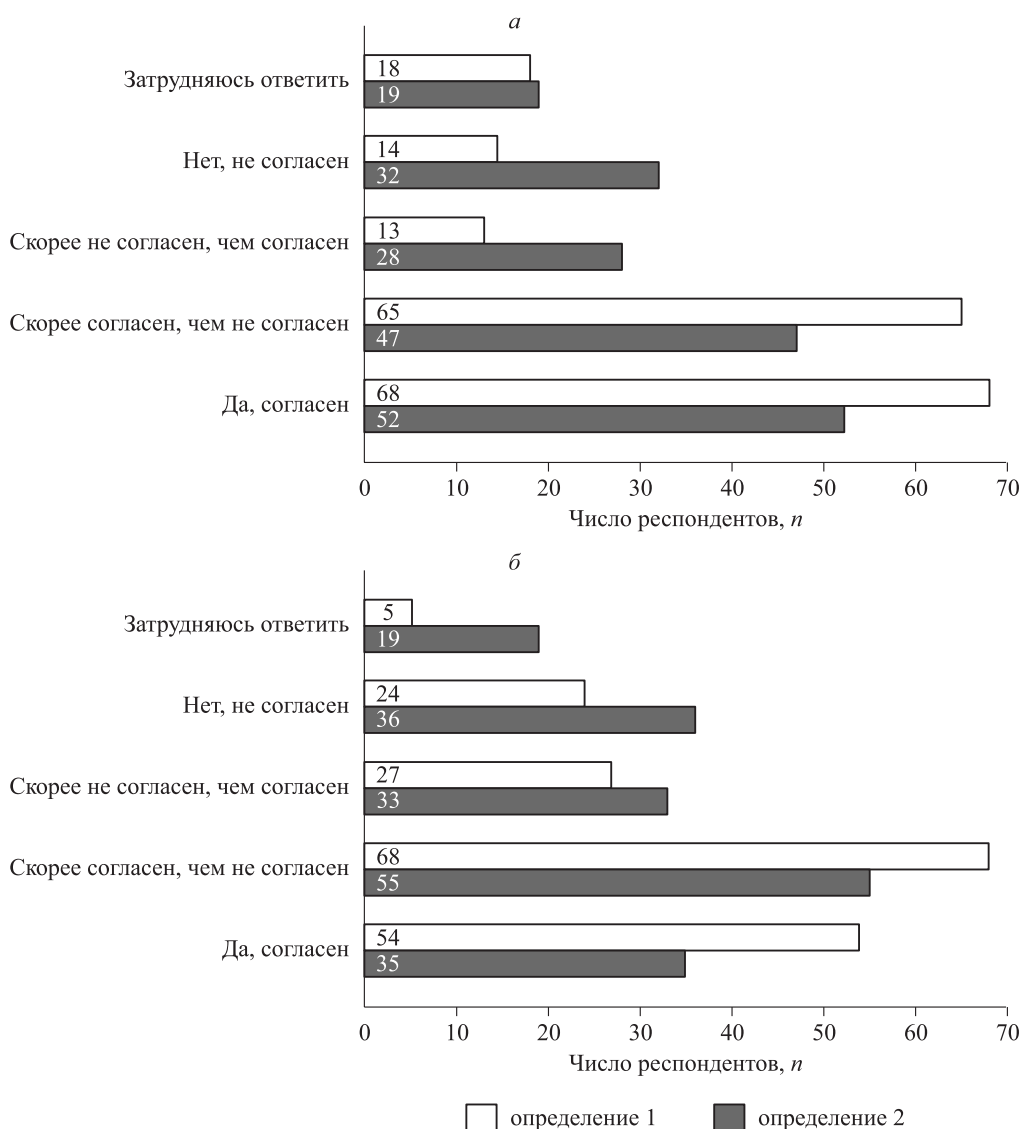


Рис. 1. Распределение мнений респондентов относительно понятия терминов «общественное здоровье» (а) и «личное здоровье» (б)

Fig. 1. Distribution of respondents' opinions on the concept of the terms «public health» (a) и «personal health» (б)

Распределение мнений респондентов о влиянии советов блогеров в области здравоохранения на общественное и личное здоровье, %

Distribution of respondents' opinions on the impact of health bloggers' advice on public and personal health, %

Область здравоохранения	Число положительных ответов (влияют; скорее влияют, чем не влияют)		p
	Общественное здоровье	Личное здоровье	
Поддержание здорового образа жизни	74,7 %	62,9 %	0,02
Предотвращение неинфекционных заболеваний (инфаркт, инсульт и т.д.)	59,0 %	55,6 %	0,59
Профилактика инфекционных заболеваний (COVID-19, грипп и т.д.)	61,8 %	48,9 %	0,02
Поддержание субъективного психического благополучия (предупреждение депрессии, тревоги и т.д.)	58,4 %	64,6 %	0,28
Лечение неинфекционных заболеваний (инфаркт, инсульт и т.д.)	55,1 %	48,9 %	0,29
Лечение инфекционных заболеваний (COVID-19, грипп и т.д.)	61,2 %	47,2 %	0,01
Лечение психических расстройств (депрессия, тревога и т.д.)	57,9 %	62,4 %	0,45

обеспечивающий национальную безопасность страны, устойчивость развития общества при масштабных геополитических, техногенных и биологических вызовах (см. рис. 1, а, определение 2). При выяснении понимания термина «индивидуальное (личное) здоровье» 122 (69,7 %) респондента согласились, что он подразумевает состояние, во многом зависящее от самого человека, его мировоззрения и культуры (см. рис. 1, б, определение 1), а 90 (50,6 %) участников определили его как целостную, интегративную, динамическую характеристику личности, обусловленную социальной субъектной активностью и проявляющуюся в субъективном благополучии в рамках принадлежности ее к определенному социокультурному и профессиональному сообществу (см. рис. 1, б, определение 2).

При оценке значимости советов блогеров в области здравоохранения их влияние на различ-

ные аспекты общественного и личного здоровья отмечено большей частью респондентов (таблица). В целом большинство респондентов положительно оценили деятельность блогеров, освещающих медицинские вопросы (рис. 2).

Очевидно, что подавляющее большинство опрошенных одобряют деятельность медицинских блогеров, а следовательно, будут доверять данным, которые они представили в своем сообщении. Лишь треть опрошенных сохраняют критичное отношение к услышанному в социальных блогах. Такие данные могут свидетельствовать, как о большой значимости медицинских блогов в качестве источников информации для жителей России, так и о высокой опасности распространения ложной информации через блогосферу, так как в последнем случае любая информация может восприниматься без должной критики.

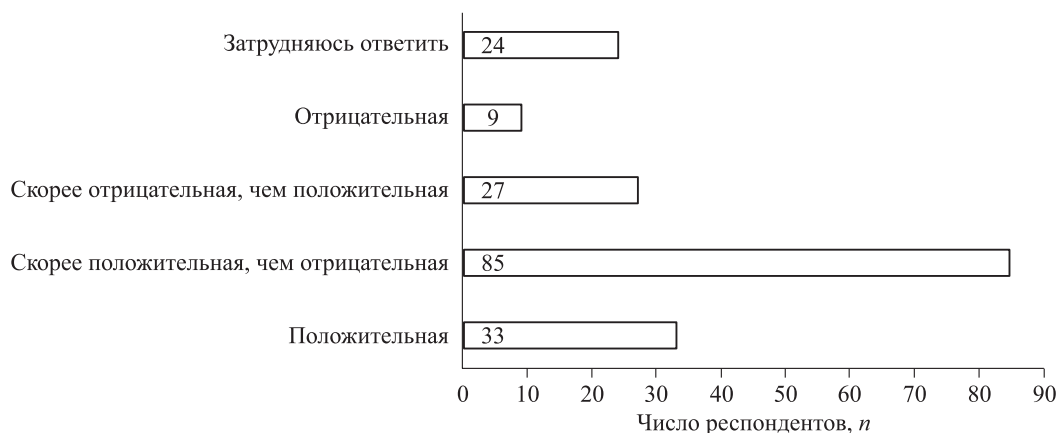


Рис. 2. Оценка респондентами деятельности блогеров, освещающих медицинские вопросы

Fig. 2. Respondents' assessment of the activities of bloggers covering medical issues

Следует отметить, что респонденты чаще склонялись к тому, что блогеры больше влияют на общественное здоровье, по крайней мере, в поддержание здорового образа жизни, профилактики и лечение инфекционных заболеваний, чем на личное.

Обсуждение

Медицинская блогосфера делает коммуникационную среду все более активной. Растет охват пациентов медицинскими рекомендациями блогеров, в том числе по лекарственным категориям. Так, например, в 2020 г. 30,7 % респондентов, видевших рекламу лекарств в интернете за последние 3 месяца, отметили, что видели и рекомендации блогеров по этим лекарственным категориям, что существенно больше, чем в 2019 г., когда рекламу лекарств в сети видели 25 % респондентов.

Основной эффект распространения через блогосферу информации в области сохранения здоровья и профилактики заболеваний и возможность управления качеством вмешательств социальных медиа (социальных сетей, блогосферы) в улучшение общественного здоровья можно представить графически (рис. 3). Данный эффект зависит как от уровня популярности блогера, так и от качества самого блога, под которым понимают содержание, актуальность и частоту обновления контента, а также полезность, правдивость и зна-

чимось медицинской информации для читателя, отсутствие дезинформации и опасных для сохранения здоровья советов [38].

Пациенты с большей вероятностью доверяют информации, когда ею поделился кто-то, чей уровень доверия достаточно высок, и у кого большое количество подписчиков, что весьма опасно, поскольку есть риски доверия к дезинформации и следование опасным для здоровья и жизни рекомендациям, транслируемыми некоторыми блогерами в социальных медиа (например, рекомендации гипертоникам отказаться от лечения с помощью антигипертензивных средств, что создает прямую угрозу для жизни больным артериальной гипертензией [39], или рекомендации всем пациентам принимать таурин, способствующий, по некоторым данным, развитию онкологических заболеваний [40]). В связи с такими рисками роль координатора деятельности медицинской блогосферы однозначно должна быть отведена органам государственной власти в области общественного здравоохранения.

Показатели доверия пользователей социальных сетей к медицинской информации, распространяемой блогерами, достаточно велики. В результате эмпирического исследования получены данные о положительном восприятии большинством респондентов деятельности медицинских блогеров, их высокой удовлетворенности полез-



Рис. 3. Эффект распространения через блогосферу информации, управление качеством вмешательств социальных медиа (социальных сетей, блогосферы) в улучшение общественного здоровья [38]

Fig. 3. The effect of spreading information through the blogosphere, quality management of social media interventions (social networks, blogosphere) to improve public health [38]

ностью распространяемой в социальных медиа медицинской информации для укрепления как общественного, так и личного здоровья. В области личного здоровья респонденты оценивают влияние медицинских блогеров в таких сферах, как поддержание субъективного психического благополучия (так считают 64,6 % от всех ответивших), здорового образа жизни (62,9 %), лечение психических расстройств (62,4 %). При этом респонденты считают, что медицинские блогеры в большей степени влияют на общественное здоровье, чем на личное. Так, 74,7 % опрошенных считают, что они оказывают влияние на поддержание здорового образа жизни популяции в целом, профилактику (так думают 61,8 % от всех ответивших) и лечение инфекционных заболеваний (61,2 %). Однако все медицинские рекомендации блогеров апеллируют к больному, а не к политике государства в области здравоохранения, в то время как решающее влияние на общественное здоровье оказывает именно государственная политика в сфере здравоохранения.

Полученные данные свидетельствуют о том, что респондентам – потребителям контента медицинской блогосферы, весьма сложно оценить качество и достоверность транслируемой блогерами рекомендаций и, как следствие, сложно оценить влияние блогеров на общественное и личное здоровье. Такая ситуация может быть оценена как проявление и следствие информационной асимметрии в здравоохранении: пациенты, по сравнению с врачами, в силу отсутствия у них профессионального медицинского образования не владеют полной информацией, у них невысокий уровень медицинской грамотности, они не могут критически оценить качество и достоверность сведений в медицинской блогосфере.

Представляется, что социальные медиа могут быть чаще использованы организаторами здравоохранения в качестве информационной площадки для повышения как грамотности населения в вопросах здоровья, так и доверия пациентов к системе общественного здравоохранения [41, 42]. В связи с этим обсуждение организации популяционной профилактики риска развития заболеваний через блогосферу является чрезвычайно важной задачей, можно порекомендовать подумать над разработкой конструктивных стратегий для управленцев сферы общественного здоровья и практикующих врачей по интервенции в социальные медиа с целью повышения информированности населения по сохранению здоровья и профилактике риска развития заболеваний. А успешность коммуникативной интервенции медицинских работников в социальные медиа и их управление обучением медицинских блогеров

можно оценить как кадровую детерминанту общественного здоровья, поскольку это зависит от кадрового потенциала руководителей и работников сферы здравоохранения, включая образование врачей, их отношение к профессиональному самообразованию [43], уровень удовлетворенности работой [44, 45] и способность выстроить грамотную и эффективную коммуникацию с медицинскими блогерами.

Ответом на вызов в виде меняющихся границ производства и трансляции медицинских знаний могут быть рекомендации по использованию медицинских блогов при обучении пациентов как части общих или целевых мультимодальных образовательных мероприятий или как средства доставки электронного контента. Контент, публикуемый в медицинских блогах (рекомендации по диагностике неинфекционных заболеваний, вакцинации, необходимости соблюдения двигательной активности, правильного питания, отказа от алкоголя и пр.), полезен для повышения грамотности населения в области сохранения здоровья и может влиять на принятие личных решений относительно здоровья. В этой связи медицинские блоги можно рассматривать уже как социальную детерминанту, направленную на сохранение общественного здоровья.

Заключение

Проведенное эмпирическое исследование подтверждает, что пользователи социальных медиа в целом удовлетворены деятельностью медицинских блогеров. Между тем такая высокая оценка их деятельности явно не учитывает риски дезинформации и опасности для здоровья вредных рекомендаций некоторых недобросовестных или безграмотных блогеров. Такие советы тем более опасны, поскольку кажутся довольно простыми. Заслуживает особого внимания тот факт, что респонденты явно полагают, что блогеры больше влияют на общественное здоровье, чем на личное. Такое мнение не соответствует реальности. Очевидно, что наиболее желанной целью для блогеров является личное здоровье потребителей их контента. Именно к ним апеллируют все их рекомендации, тогда так политика государства в области здравоохранения ими игнорируется и не обсуждается.

«Российские власти будут поддерживать блогеров, способных увлечь подписчиков экспертными знаниями и интересными проектами, в противовес легко распространяемой “чернухе”», – заявил президент Российской Федерации Владимир Путин. «Это требует хорошего внутреннего состояния и высокого уровня подготов-

ки, большой внутренней культуры. И, конечно, экспертных знаний», – отметил президент, говоря о подобной деятельности. По мнению В. Путина, власти «должны сделать все, чтобы аккуратно, ненавязчиво, без всяких административных дополнительных ресурсов, но поддерживать таких людей. И мы постараемся это делать», – заверил он (<https://tass.ru/ekonomika/14425629>).

Резюмируя вышесказанное, отметим, что проведенное исследование подтверждает важность заявлений Президента РФ для последующей популяционной профилактики заболеваний через социальную сферу/среду (блогосферу). Процесс развития медицинской блогосферы уже запущен и идет пока без контроля со стороны государства: далеко не каждый автор блога располагает достоверной информацией в области сохранения здоровья. Конструктивная стратегия ответа на вызов в виде меняющихся границ производства медицинских знаний в этой связи видится в том, чтобы медицинские работники взяли на себя определенную ответственность за развитие и помощь блогерам в решении этих проблем. Авторы рекомендуют развивать медицинскую блогосферу с планомерным и структурированным профессиональным и/или дополнительным обучением блогеров в области общественного здоровья, чтобы они работали на цели здравоохранения, имели объективные и правильные знания, выражали политику здравоохранения, пропагандировали мотивацию к здоровому образу жизни. Обученные блогеры смогут освещать проблемы здоровья более объективно, что усилит правильную мотивацию населения к здоровьесбережению. Авторы считают, что медицинские блоги можно рассматривать как социальную детерминанту здоровья, используя их как инструмент общественного просвещения в области сохранения здоровья и пропаганды вопросов общественного здравоохранения. При организации популяционной профилактики риска развития заболеваний медицинские блоги могут стать частью общих или целевых мультимодальных образовательных мероприятий или как средство доставки электронного контента для информирования и обучения пациентов. Роль координатора деятельности медицинской блогосферы однозначно при этом должна быть отведена органам государственной власти в области общественного здоровья.

Список литературы / References

1. Гурцкой Л.Д. Интернет как пространство профессиональных коммуникаций специалистов здравоохранения и медицины. *Ремедиум*. 2022; 26(4):375–378. doi: 10.32687/1561-5936-2022-26-4-375-378

Gurtskoy L.D. The internet as a space of professional communications of the healthcare and medicine specialists. *Remedium = Remedium Journal about the Russian Market of Medicines and Medical Equipment*. 2022;26(4):375–378. [In Russian]. doi: 10.32687/1561-5936-2022-26-4-375-378

2. Kim S.H., Utz S. Effectiveness of a social media-based, health literacy-sensitive diabetes self-management intervention: a randomized controlled trial. *J. Nurs. Scholarsh.* 2019;51(6):661–669. doi: 10.1111/jnu.12521

3. Bazrafshani A., Panahi S., Sharifi H., Merghati-Khoei E. The role of online social networks in improving health literacy and medication adherence among people living with HIV/AIDS in Iran: Development of a conceptual model. *PLoS One*. 2022;17(6):e0261304. doi: 10.1371/journal.pone.0261304

4. O'Byrne L.M., Salem M., Fenton J.E. What the blogosphere has to say about adult tonsillectomy. *J. Laryngol. Otol.* 2021;135(7):634–639. doi: 10.1017/S002221512100147X

5. Хорева О.Б., Тарасенко Е.А., Иванова Е.С. Роль информационного поля в формировании общественного мнения о вакцинопрофилактике. *Информационное общество*. 2021;(6):50–62. doi:10.52605/16059921_2021_06_50

Khoreva O.B., Tarasenko E.A., Ivanova E.S. The impact of information field on the development of public opinion on vaccination. *Informatsionnoe obshchestvo = Information Society*. 2021;(6):50–62. [In Russian]. doi: 10.52605/16059921_2021_06_50

6. Li L.W., Chew A.M.K., Gunasekeran D.V. Digital health for patients with chronic pain during the COVID-19 pandemic. *Br. J. Anaesth.* 2020;125(5):657–660. doi: 10.1016/j.bja.2020.08.003

7. Swire-Thompson B., Lazer D. Public health and online misinformation: challenges and recommendations. *Annu. Rev. Public Health*. 2020;41:433–451. doi: 10.1146/annurev-publhealth-040119-094127

8. Nah S., Williamson L.D., Kahlor L.A., Atkinson L., Upshaw S.J., Ntang-Beb J.L. The roles of social media use and medical mistrust in black americans' COVID-19 vaccine hesitancy: The RISP model perspective. *Health Commun.* 2023:1–14. doi: 10.1080/10410236.2023.2244169

9. Mokdad A.H., Marks J.S., Stroup D.F., Gerberding J.L. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA*. 2004;291(10):1238–1245. doi: 10.1001/jama.291.10.1238

10. Петросян А.Д. Медицина и блогосфера (обзор литературы). *Пробл. соц. гигиены, здравоохран. и ист. мед.* 2022;30(6):1220–1223. doi: 10.32687/0869-866X-2022-30-6-1220-1223

Petrosyan A.D. The medicine and blogosphere: publications review. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny = Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Med-*

- icine. 2022;30(6):1220–1223. [In Russian]. doi: 10.32687/0869-866X-2022-30-6-1220-1223
11. Волкова Е.В. Профессиональная коммуникация врача в социальных сетях как новая дискурсивная практика. *Виртуальная коммуникация и социальные сети*. 2022;1(2):85–90.
Volkova E.V. Professional communication of a doctor in social networks as a new discursive practice. *Virtual'naya kommunikatsiya i sotsial'nye seti = Virtual Communication and Social Networks*. 2022;1(2):85–90. [In Russian].
12. Федонников А.С., Андриянова Е.А. Риски доверия к институту медицины в условиях цифрового здравоохранения: теоретический анализ и практика управления. *Сарат. науч.-мед. ж.* 2020;16(1): 94–98.
Fedonnikov A.S., Andriyanova E.A. Risks of trust in the institute of medicine in conditions of digital health: theoretical analysis and management practice. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2020;16(1): 94–98. [In Russian].
13. Тарасенко Е.А. Профессиональные социальные медиа врачей: перспективы и угрозы развития. *Бизнес. Общество. Власть*. 2013;(14):20–30.
Tarasenko E.A. Professional social media for doctors: prospects and threats for development. *Business. Obshchestvo. Vlast. = Business. Society. Power*. 2013;(14):20–30. [In Russian].
14. Сапожкова Ж.Ю. Самопрезентация языковой личности врача в жанрах интернет-коммуникации. *Лабораторная и клиническая медицина. Фармация*. 2021;1(2):4–22. doi: 10.14489/lcmp.2021.02.pp.004-022
Sapozhkova Zh.Yu. Doctor's self-presentation in online communication. *Laboratornaya i klinicheskaya meditsina. Farmatsiya = Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy*. 2021;1(2):4–22. [In Russian]. doi: 10.14489/lcmp.2021.02.pp.004-022
15. Zufman A.I. Пациентские интернет-сообщества как особая форма субкультурных объединений. *Психология субкультуры: феноменология и современные тенденции развития*: сб. тр. конф., Москва, 22–23 апреля 2019 г. М., 2019. 296–300.
Zufman A.I. Patient internet-community as a special form of subcultural associations. *Psychology of subculture: phenomenology and modern development trends*: proc. conf., Moscow, April 22–23, 2019. Moscow, 2019. 296–300 [In Russian].
16. Нероев В.В., Зайцева О.В., Бердиева А.Ю., Габдуллина З.М., Пудиков М.Н., Леонова А.А., Хорошевский В.Ф. Семантический анализ сообщений в социальных сетях пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией и диабетическим макулярным отеком по открытым источникам в интернете – исследование мнения пациентов в условиях реальной клинической практики. *Российский офтальмологический журнал*. 2023;16(1):51–58. doi: 10.21516/2072-0076-2023-16-1-51-58
Neroev V.V., Zaytseva O.V., Berdieva A.Yu., Gabdullina Z.M., Pudikov M.N., Leonova A.A., Khoro-shevsky V.F. Semantic analysis of social media messages of patients with neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema by open Internet sources – a study of patients' opinions in real clinical practice. *Rossiiskiy oftal'mologicheskij zhurnal = Russian Ophthalmological Journal*. 2023;16(1):51–58. [In Russian]. doi: 10.21516/2072-0076-2023-16-1-51-58
17. Юцкова Е.В., Кравченко А.И. Неврологический пациент в социальных сетях. *Социология*. 2018;(4):186–191.
Yutskova E.V., Kravchenko A.I. Neurological patient in social networks. *Sotsiologiya = Sociology*. 2018;(4):186–191. [In Russian].
18. Амлаев К.Р., Бакунц С.А. Информационно-коммуникационные технологии в медицине. *Пробл. соц. гигиены, здравоохран. и ист. мед.* 2022;30(4):629–638. doi: 10.32687/0869-866X-2022-30-4-629-638
Amlaev K.R., Bakunts S.A. The information communication technologies in medicine. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny = Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2022;30(4):629–638. [In Russian]. doi: 10.32687/0869-866X-2022-30-4-629-638
19. Богомягкова Е.С. «Доверяй, но проверяй»: практики заботы о здоровье в условиях цифровизации здравоохранения. *Журнал исследований социальной политики*. 2022;20(2):263–278. doi: 10.17323/727-0634-2022-20-2-263-278
Bogomiagkova E.S. "Trust but check": health care practices in the context of digitalization. *Zhurnal issledovaniy sotsial'noy politiki = Journal of Social Policy Research*. 2022;20(2):263–278. [In Russian]. doi: 10.17323/727-0634-2022-20-2-263-278
20. Chirumamilla S., Gulati M. Patient education and engagement through social media. *Curr. Cardiol. Rev.* 2021;17(2):137–143. doi: 10.2174/1573403X15666191120115107
21. Househ M. The use of social media in health-care: organizational, clinical, and patient perspectives. *Stud. Health Technol. Inform.* 2013;183:244–248.
22. Alonso-Cañadas J., Galán-Valdivieso F., Saraite-Sariene L., Caba-Pérez C. Committed to health: key factors to improve users' online engagement through Facebook. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17(6):1814. doi: 10.3390/ijerph17061814
23. Shlobin N.A., Patel S., Dahdaleh N.S. Social media as a tool for patient education in neurosurgery: an overview. *World Neurosurg.* 2022;161:127–134. doi: 10.1016/j.wneu.2022.02.054
24. Nan X., Madden K. HPV vaccine information in the blogosphere: how positive and negative blogs influence vaccine-related risk perceptions, attitudes, and behavioral intentions. *Health Commun.* 2012;27(8):829–836. doi: 10.1080/10410236.2012.661348

25. Badell-Grau R.A., Cuff J.P., Kelly B.P., Waller-Evans H., Lloyd-Evans E. Investigating the prevalence of reactive online searching in the COVID-19 pandemic: inoveillance Study. *J. Med. Internet Res.* 2020;22(10):e19791. doi: 10.2196/19791
26. Ding J., Wang A., Zhang Q. Mining the vaccination willingness of China using social media data. *Int. J. Med. Inform.* 2023;170:104941. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2022.104941
27. Salathe M., Khandelwal S. Assessing vaccination sentiments with online social media: implications for infectious disease dynamics and control. *PLoS Comput. Biol.* 2011;7(10):e1002199. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002199
28. Koning N., Hagedoorn N., Stams G.J.M., Assink M., van Dam L. What makes Dutch youth comply with preventive COVID-19 measures? An explorative study. *J. Community Psychol.* 2022;50(2):653–665. doi: 10.1002/jcop.22651
29. Lladó G., González-Soltero R., Blanco Fernández de Valderrama M.J. Anorexia and bulimia nervosa: virtual diffusion of the disease as a lifestyle. *Nutr. Hosp.* 2017;34(3):693–701. [In Spanish]. doi: 10.20960/nh.469
30. Burke-Garcia A., Kreps G.L., Wright K.B. Perceptions about disseminating health information among mommy bloggers: quantitative study. *JMIR Res. Protoc.* 2018;7(4):e116. doi: 10.2196/resprot.7764
31. Horn I.B., Burke-Garcia A., Millner D. Use of social media for engaging communities of color in child health dialogue. *Medicine 2.0 Conference: proc. conf.*, Boston, MA, USA, September 16, 2016. Boston, 2016.
32. Chung J.E. Social networking in online support groups for health: how online social networking benefits patients. *J. Health Commun.* 2014;19(6):639–659. doi: 10.1080/10810730.2012.757396
33. Nagarajan K., Das B. Exploratory, cross-sectional social network study to assess the influence of social networks on the care-seeking behaviour, treatment adherence and outcomes of patients with tuberculosis in Chennai, India: a study protocol. *BMJ Open.* 2019;9(5):e025699. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025699
34. Partridge S.R., Grunseit A.C., Gallagher P., Freeman B., O'Hara B.J., Neubeck L., Due S., Paull G., Ding D., Bauman A., Phongsavan P., ... Gallagher R. Cardiac patients' experiences and perceptions of social media: mixed-methods study. *J. Med. Internet Res.* 2017;19(9):e323. doi: 10.2196/jmir.8081
35. Chang I.C., Cheng K.C., Hsu H.M., Yen D.C. Factors Influencing physicians' continuous blogging: a survey. *Healthcare.* 2021;9(8):958. doi: 10.3390/healthcare9080958
36. Kovic I., Lulic I., Brumini G. Examining the medical blogosphere: an online survey of medical bloggers. *J. Med. Internet Res.* 2008;10(3):e28. doi: 10.2196/jmir.1118
37. Глазкова С.А. Коммуникации субъектов сферы социального здоровья в социальных медиа: блогосфера. *Век информации.* 2015;(3):234–236.
- Glazkova S.A. Wellness industry subjects' communication in social media: the blogosphere. *Vek informatsii = The Age of Information.* 2015;(3):234–236. [In Russian].
38. Jiaming D., Anning W., Qiang Z. Mining the vaccination willingness of China using social media data. *Int. J. Med. Inform.* 2023;170:104941. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2022.104941
39. Zhou D., Xi B., Zhao M., Wang L., Veeranki S.P. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III Linked Mortality Study. *Sci. Rep.* 2018;8(1):9418. doi: 10.1038/s41598-018-27377-2
40. Liu J., Lin J., Li Y., Zhang Y., Chen X. Prognostic role of lncRNA TUG1 for cancer outcome: Evidence from 840 cancer patients. *Oncotarget.* 2017;8(30):50051–50060. doi: 10.18632/oncotarget.17844
41. Chou W.Y., Prestin A., Lyons C., Wen K.Y. Web 2.0 for health promotion: reviewing the current evidence. *Am. J. Public Health.* 2013;103(1):e9–18. doi: 10.2105/AJPH.2012.301071
42. Tennant B., Stellefson M., Dodd V., Chaney B., Chaney D., Paige S., Alber J. eHealth literacy and Web 2.0 health information seeking behaviors among baby boomers and older adults. *J. Med. Internet Res.* 2015;17(3):e70. doi: 10.2196/jmir.3992
43. Корнилов М.Н., Ахметова А.И., Тарасенко Е.А. Отношение медицинских работников к профессиональному самообразованию и системе постдипломного медицинского образования в России. *Пробл. соц. гигиены, здравоохран. и ист. мед.* 2022;30(3):479–485. doi: 10.32687/0869-866X-2022-30-3-479-485
- Kornilov M.N., Akhmetova A.I., Tarasenko E.A. The attitude of medical workers to professional self-education and system of post-graduate medical education in Russia. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny = Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine.* 2022;30(3):479–485. [In Russian]. doi: 10.32687/0869-866X-2022-30-3-479-485
44. Русских С.В., Москвичева Л.И., Тарасенко Е.А., Тимурзиева А.Б., Макарова Е.В., Тырановцев С.В., Васильев М.Д. Взаимосвязь эмоционального выгорания с удовлетворенностью работой у врачей-онкологов терапевтического и хирургического профилей. *Организационная психология.* 2023;13(1):9–34. doi: 10.17323/2312-5942-2023-13-1-9-34
- Russkikh S.V., Moskvicheva L.I., Tarasenko E.A., Timurzieva A.B., Makarova E.V., Tyranovets S.V., Vasiliev M.D. The relationship between emotional burnout and job satisfaction among oncologists of therapeutic and surgical profiles. *Organizatsion-*

naya psikhologiya = Organizational Psychology. 2023;13(1):9–34. [In Russian]. doi: 10.17323/2312-5942-2023-13-1-9-34

45. Moskvicheva L.I., Russkikh S.V., Makarova E.A., Tarasenko E.A., Vasiliev M.D., Timurzie-

va A.B. Satisfaction of outpatient oncologists with their work. *Eur. J. Transl. Myol.* 2022;32(2):10637. doi: 10.4081/ejtm.2022.10637

Информация об авторах:

Русских Сергей Валерьевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3292-1424, e-mail: russkikh1@mail.ru
Тарасенко Елена Анатольевна, к.соц.н., ORCID: 0000-0001-5070-1735, e-mail: etarasenko@hse.ru
Каунина Дарья Владимировна, ORCID: 0000-0002-2369-7811, e-mail: dkaunina@yandex.ru
Горбачева Наталья Анатольевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0673-8837, e-mail: gorbachevana@bk.ru
Васильев Михаил Дмитриевич, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1646-7345, e-mail: vasiliev.m.d@yandex.ru
Загдын Зинаида Моисеевна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-1149-5400, e-mail: dinmetyan@mail.ru
Дробизhev Михаил Юрьевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1536-219X, e-mail: dmyu2001@mail.ru
Ротов Валентин Максимович, ORCID: 0000-0002-4164-3745, e-mail: Rotov1996@yandex.ru

Information about the authors:

Sergey V. Russkikh, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3292-1424, e-mail: russkikh1@mail.ru
Elena A. Tarasenko, candidate of sociological sciences, ORCID: 0000-0001-5070-1735, e-mail: etarasenko@hse.ru
Daria V. Kaunina, ORCID: 0000-0002-2369-7811, e-mail: dkaunina@yandex.ru
Nataliya A. Gorbacheva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0673-8837, e-mail: gorbachevana@bk.ru
Mikhail D. Vasiliev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1646-7345, e-mail: vasiliev.m.d@yandex.ru
Zinaida M. Zagdyn, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1149-5400, e-mail: dinmetyan@mail.ru
Mikhail Yu. Drobizhev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1536-219X, e-mail: dmyu2001@mail.ru
Valentin M. Rotov, ORCID: 0000-0002-4164-3745, e-mail: Rotov1996@yandex.ru

Поступила в редакцию 12.09.2023

После доработки 07.11.2023

Принята к публикации 09.02.2024

Received 12.09.2023

Revision received 07.11.2023

Accepted 09.02.2024

Подписаться на журнал можно по объединенному каталогу «Пресса России»
и каталогу «Урал-Пресс», индекс 11224

Подписано в печать 25.04.2024. Выход в свет 30.04.2024. Формат 60×84/8.
Усл. печ. л. 21,15. Уч.-изд. л. 18,4. Тираж 51 экз. Заказ № 72. 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